

**Einfluss der nächtlichen Ruhephase auf
die Dicke des tibialen und patellaren
Gelenkknorpels**

Aus der Anatomischen Anstalt der Ludwig-Maximilians-Universität München

Ehemaliger Vorstand: Univ. Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Putz

Jetziger Vorstand: Prof. Dr. med. Jens Waschke

**Einfluss der nächtlichen Ruhephase auf
die Dicke des tibialen und patellaren
Gelenkknorpels**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Kerim Hakan Sitoci-Ficici

aus Dersim

2012 Dresden

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Berichterstatter: Univ. Prof. Dr. med. Felix Eckstein

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Clemens von Schacky auf Schönfeld

Mitbetruung durch den

Promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Martin I. Hudelmaier

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

Tag der mündlichen Prüfung: 19.01.2012

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Vereinfachte schematische Darstellung der biphasischen und gewichtsverteilenden Eigenschaften des Knorpels.	9
Abbildung 2:	Männlicher Proband führt 30 tiefe Kniebeugen aus und verbringt die Nacht in der MRT-Einheit.	19
Abbildung 3:	Schematische Darstellung des Studienablaufs	20
Abbildung 4:	a) Axialschnitt durch eine Patella und b) Koronarschnitt durch ein femorotibiales Gelenk	20
Abbildung 5:	Semiautomatische Segmentation der axialen MR-Schnitte der rechten Patella, a) abends vor, b) abends nach, c) morgens vor und d) morgens nach den Kniebeugen	22
Abbildung 6:	a) Aus axialen Datensätzen berechnete 3D-Rekonstruktion der Patella b) Triangulationsbild	22
Abbildung 7:	Deformation des patellaren Knorpels abends vs. morgens (bezogen auf die mittlere Dicke)	25
Abbildung 8:	Mittlere Dicke des patellaren Gelenkknorpels im Verlauf.....	25
Abbildung 9:	Deformation des medialen Tibiaknorpels abends vs. morgens.....	27
Abbildung 10:	Mittlere Knorpeldicke des medialen Tibiaknorpels im Verlauf.....	27
Abbildung 11:	Deformation des lateralen Tibiaknorpels abends vs. morgens.....	29
Abbildung 12:	Mittlere Knorpeldicke des lateralen Tibiaknorpels im Verlauf.....	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Reproduzierbarkeit der untersuchten Parameter während der Trainingsphase des Untersuchers.....	23
Tabelle 2: Reproduzierbarkeit bzw. Präzisionsfehler der Messung bei Repositionierung der Kniegelenke	24
Tabelle 3: Überblick über Änderungen der untersuchten Parameter im Patellaknorpel in der Ruhephase sowie nach der Belastung.	26
Tabelle 4: Überblick über Änderungen der untersuchten Parameter des med. Tibiaknorpels in der Ruhephase sowie nach der Belastung.	28
Tabelle 5: Überblick über die gemessenen Parameter im lat. Tibiaknorpel vor und nach der Belastung.....	30
Tabelle 6: Unterschiede zwischen den Geschlechtern im Hinblick auf die prozentualen Veränderungen der mittleren Dicke und Volumen des patellaren Knorpels	30

MR-technische Abkürzungen

FLASH: fast low angle shot (Kleinwinkelanregung)

FOV: field of view (Sichtfeld)

FS: fat saturated (Fettsättigung)

GRE: Gradientenecho

TE: time to echo (Echozeit)

TR: time to repeat (Wiederholungszeit)

T1-w: T1-weighted (T1-gewichtet)

WE: water excitation (Wasseranregung)

Inhaltsverzeichnis

<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>iv</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>v</i>
1 Einleitung	1
2 Allgemeine Grundlagen und Literaturübersicht	3
2.1 Aufbau und Funktion des Knorpels	3
2.2 Die extrazelluläre Matrix	3
2.2.1 Kollagene	4
2.2.2 Proteoglykane	5
2.3 Architektur des hyalinen Knorpels (Ultrastruktur des Knorpels)	6
2.4 Mechanische Eigenschaften des Gelenkknorpels	7
2.5 Einfluss mechanischer Stimuli auf den Knorpelmetabolismus	10
2.5.1 Statische Kompression	10
2.5.2 Dynamische Kompression.....	11
2.5.3 Stoßbelastung (Impact).....	11
2.6 Magnetresonanztomographische Darstellung des Gelenkknorpels	11
2.7 Quantifizierung des Deformationsverhaltens des Knorpels mittels MRT	13
2.7.1 <i>In-situ</i> -Deformation.....	13
2.7.2 <i>In-vivo</i> -Deformation.....	14
3 Fragestellung der Arbeit	17
4 Methoden	18
4.1 Probanden	18
4.2 Methoden	18
4.2.1 Studienprotokoll bzw. Versuchsdurchführung	18
4.2.2 MR-Sequenz.....	20
4.2.3 Digitale Bildverarbeitung	21
4.3 Training des Untersuchers	23
4.4 Statistische Auswertung	23
4.5 Reproduzierbarkeit der Messung bei Repositionierung des Gelenks	24
5 Ergebnisse	25

5.1	Knorpeldeformation der Patella	25
5.2	Knorpeldeformation der medialen Tibia	26
5.3	Knorpeldeformation der lateralen Tibia.....	28
5.4	Geschlechtsspezifische Unterschiede im Deformationsverhalten des patellaren Knorpels	30
6	<i>Diskussion</i>	32
6.1	Methodikdiskussion.....	32
6.1.1	Reproduzierbarkeit der Messmethode	32
6.1.2	Auswahl und Alter der Probanden.....	33
6.1.3	Versuchsdurchführung	34
6.1.4	Bildakquisition und -bearbeitung	34
6.1.5	Limitationen der Studie	35
6.2	Diskussion der Ergebnisse	35
6.3	Interpretation der Ergebnisse	37
6.3.1	Physiologische Deformation des Gelenkknorpels	37
6.3.2	Vergleich mit den Bandscheiben.....	38
6.4	Schlussfolgerungen	39
7	<i>Zusammenfassung</i>.....	40
8	<i>Literaturverzeichnis</i>.....	41
9	<i>Danksagung</i>.....	55
10	<i>Lebenslauf</i>.....	56
	<i>Wissenschaftliche Tätigkeit</i>.....	56
	<i>Publikationen</i>.....	56

1 Einleitung

Der hyaline Gelenkknorpel gewährleistet dank seines hohen Wassergehalts und seiner Fähigkeit zum hydrostatischen Druckaufbau eine gleichmäßige Kraftverteilung von der Gelenkfläche auf den subchondralen Knochen und eine beinahe reibungslose Bewegung der Gelenkkörper (Adeeb et al. 2004; Graindorge et al. 2005; Mow et al. 1993). Diese biomechanischen Eigenschaften des hyalinen Knorpels können bis heute durch kein artifizielles Material nachgeahmt werden (Buckwalter et al. 1998a, b; Clouet et al. 2009; Hunziker 2002).

Osteoarthrose und Knorpelverletzungen haben in den Industrieländern große gesundheitliche und sozioökonomische Folgen (Statistisches Bundesamt 2010). Tissue-engineering-basierte Ansätze oder osteochondrale Transplantation spielen dabei, neben medikamentösen Therapieversuchen, eine große Rolle (Hunziker 2002; Trattinig et al. 2009). Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, die biomechanischen Verhältnisse zu verstehen, die in dem Zielgewebe (Knorpel) herrschen, in welches das Transplantat oder das künstlich erzeugte Gewebe verpflanzt wird.

Es ist bekannt, dass der Metabolismus von Chondrozyten auf Änderungen der biomechanischen Verhältnisse reagiert (Buschmann et al. 1999; Kim et al. 1995; Quinn et al. 1998; Sah et al. 1989; Urban 1994; Wong et al. 1997). Daher kann die Kenntnis von mechanischen Deformationen *in vivo* zu einem besseren Verständnis dieser mechanobiologischen Vorgänge führen. Diese Kenntnis kann des Weiteren für die optimale *mechanische* Stimulation der Zellen (Chondrozyten) in den Gewebekulturen sowie in den Knorpeltransplantaten hilfreich sein.

Mechanische Eigenschaften und das Deformationsverhalten des Gelenkknorpels wurden in *In-vitro*-Experimenten ausführlich untersucht (Mow et al. 1993). Diese *In-vitro*- / *Ex-vivo*-Experimente können jedoch nur Näherungswerte für die *In-vivo*-Deformation des Gelenkknorpels liefern, unter anderem, weil die Belastungen, welche unter dynamischen und statischen Bedingungen im Gelenk herrschen, zum Teil nicht exakt bekannt sind. Außerdem führen die Komplexität der Gelenkkinematik und die Inkongruenz an den Knorpel-Knorpel-Grenzflächen zu einer zeitlich sowie räumlich ungleichmäßigen Verteilung der Druckverhältnisse im Gelenk, welche die tatsächliche Deformation des Gelenkknorpels unter *In-vivo*-Verhältnissen beeinflusst (Eckstein et al. 1997b; von Eisenhart et al. 1999).

Die Magnetresonanztomographie (MRT) und dreidimensionelle (3D) Bildbearbeitungs- und -analyseverfahren ermöglichen die Messung der Knorpelmorphologie und Deformation im

intakten Gelenk (Eckstein et al. 2006b; Eckstein et al. 2001). Unter *In-situ*-Bedingungen an menschlichen Präparaten wurde gezeigt, dass der patellare Knorpel in den ersten Sekunden bis Minuten der statischen Belastung nur geringfügig deformiert wird (Herberhold et al. 1999). Dies ist auf den hydrostatischen Druckaufbau im Knorpel zurückzuführen (Ateshian et al. 1994). Auch nach mehreren Stunden statischer Belastung verformte sich der patellare Knorpel weiter, ohne ein Equilibrium zu erreichen. Auch die Erholung von dieser statischen Belastung nahm im Experiment mehrere Stunden in Anspruch (Herberhold et al. 1999).

Die *In-vivo*-Deformation des patellaren Knorpels nach tiefen Kniebeugen beträgt 5–6 % (Eckstein et al. 1998b). Mindestens 90 Minuten sind notwendig, damit der Knorpel sich von der Deformation erholt und seine Ausgangsdicke wieder erlangt (Eckstein et al. 1999). Statische Belastung (Hocken) führt zu einer geringeren Deformation als dynamische Belastung (Kniebeugen) (Eckstein et al. 2000a). Dosisabhängiges Ausmaß der Deformation des patellaren Knorpels wurde nach unterschiedlichen physiologischen Aktivitäten beobachtet und spiegelte die Intensität der jeweiligen Aktivität wider (Eckstein et al. 2005).

Die *In-vivo*-Deformation des tibiofemorale Knorpels wurde weniger ausführlich als diejenige des patellaren Knorpels untersucht. Die beobachtete Deformation war insgesamt geringer als diejenige des patellaren Knorpels, welche in einer ähnlichen Belastungssituation beobachtet wurde (Eckstein et al. 2005). Auch wenn bei knorpelgesunden Probanden keine signifikanten diurnalen Unterschiede im Volumen des femoralen Knorpels festgestellt werden konnten, so wurden doch kleine regionale Unterschiede in der Verteilung der Dicke des femoralen Knorpels zwischen den morgendlichen und abendlichen Messungen beobachtet (Waterton et al. 2000).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, erstmalig die Dickenänderung des Kniegelenkknorpels nach einer nächtlichen Ruhephase zu charakterisieren.

2 Allgemeine Grundlagen und Literaturübersicht

2.1 Aufbau und Funktion des Knorpels

Man unterscheidet nach Aufbau und Eigenschaften drei Arten von Knorpelgewebe:

- Hyaliner Knorpel (z. B. Gelenke, Rippenbogen, Epiphysenfuge, Trachea, Nasenscheidewand);
- Faserknorpel (z. B. Bandscheiben, Symphyse, Meniskus);
- Elastischer Knorpel (z. B. Ohrmuschel, Kehldeckel, Bronchien).

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Untersuchung des hyalinen Gelenkknorpels.

Das hyaline Knorpelgewebe stellt, *mechanisch* gesehen, ein multiphasisches Material dar, welches aus zwei Hauptphasen besteht: einer aus Wasser und Elektrolyten (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- etc.) bestehenden *flüssigen Phase* und einer aus Kollagenen und Proteoglykanen bestehenden *soliden Phase*, nämlich der Matrix (Lai et al. 1991; Mow et al. 1984; Mow et al. 1992). Die Interaktion der makromolekularen *organischen* Matrix und der interstitiellen Flüssigkeit bestimmt die biomechanischen Eigenschaften dieses *multiphasischen* Gewebes.

Der hyaline Knorpel ist durch folgende morphologische Eigenschaften charakterisiert:

1. Er besitzt keine Innervation. Die Konsequenz daraus ist, dass weder Schmerz noch Ermüdung noch das Erreichen der Belastbarkeitsgrenzen wahrgenommen werden können (Benedek 2006).
2. Er weist keine Blutversorgung auf. Daher können Sauerstoff, Nährstoffe sowie Stoffwechselprodukte lediglich über lange Diffusionsstrecken zu den Knorpelzellen gelangen bzw. von dort abtransportiert werden (Benedek 2006).
3. Die reifen Knorpelzellen sind nicht teilungsfähig (Poole 1997). Da der Knorpel relativ zellarm ist (altersabhängig zwischen 1 und 3 % der Gesamtmenge), muss jeder Chondrozyt eine hohe Leistung bei der Produktion extrazellulärer Substanzen erbringen.

2.2 Die extrazelluläre Matrix

Die extrazelluläre Matrix (EZM) des hyalinen Knorpels besteht zu ca. 70–85 % aus Wasser (Mow et al. 1984) und aus einem Netzwerk von strukturellen Makromolekülen, vor allem von Kollagenen (10–20 %), Proteoglykanen (5–7 %), und weiteren organischen Bestandteilen (Proteine, Glykoproteine und Lipide). Die Anteile der EZM werden von den Chondrozyten in den

Extrazellulärraum sezerniert. Diese sind auch am Abbau der EZM beteiligt und sezernieren die dafür verantwortlichen abbauenden Enzyme wie z. B. Matrix-Metalloproteinasen. Während die EZM in anderen Geweben und Organen architektonische und formgebende Funktionen innehat und für die Organfunktion eine untergeordnete Rolle spielt, ist sie im Knorpel für seine biomechanische Funktionalität unabdingbar.

Chondrozyten regulieren die Vorgänge in der EZM und werden ihrerseits durch die Vorgänge in der EZM in ihrer Funktion beeinflusst. Die EZM kann z. B. Zellaktivitäten wie Adhäsion, Zellproliferation und -differenzierung mit beeinflussen (Villanueva et al. 2009). Diese Wechselwirkungen erfolgen entweder direkt über Zellrezeptor-Matrix-Bindungen (Integrine, CD44, Annexin V) oder indirekt über assoziierte Faktoren, wie Cytokine (IL 1, IL-8 TNF- α), Wachstumsfaktoren (IGF-I, TGF- β) und die auf die Matrix einwirkenden Enzyme sowie deren Inhibitoren (Denker et al. 1995; Trippel 1995). Der Knorpel ist ständig mechanischen Reizen ausgesetzt und reagiert auf diese. Die auf den Knorpel einwirkenden mechanischen Kräfte modifizieren den Metabolismus, die Genexpression und somit auch die Sekretion der parakrinen Botenstoffe, wie z. B. der Cytokine usw. (Kim et al. 1994; Sah et al. 1991; Sah et al. 1990; Sah et al. 1989).

2.2.1 Kollagene

Kollagene sind fibrilläre Proteine, sie machen zwei Drittel des Trockengewichts des Knorpels beim Erwachsenen aus (Eyre 2004). Die Kollagenmoleküle bilden ein fibrilläres Netzwerk (Eyre 2002). In diesem Geflecht sind Glykoproteine, Proteoglykane und Hyaluronsäure integriert. Dieser Aufbau verleiht dem Gewebe Form und Zugfestigkeit (Eyre 2002). Das Kollagenetzwerk ist außerdem wichtig für die Aufrechterhaltung der Knorpelhomöostase (Eyre 2004) und kann Stress, Flüssigkeitsdruck und Flussgeschwindigkeit um die Chondrozyten modulieren (Korhonen et al. 2006).

Mindestens 27 unterschiedliche Kollagentypen sind identifiziert worden, die sich in ihrer Funktion und Struktur voneinander unterscheiden (Eyre 2004). Das *Typ II-* (85 %), *Typ VI-* (5 %), *Typ IX-* (2 %), *Typ X-* und *Typ XI-Kollagen* kommen in der EZM vor.

Die Interaktionen zwischen Kollagen Typ II und Typ IX verleihen dem Knorpel seine mechanische Integrität (Eyre et al. 2002). Durch die Chondroitinsulfat-Proteoglykan-Seitenketten des *Kollagen Typ IX* nimmt die Oberfläche der Typ-II-Kollagenfibrillen einen hydrophilen Charakter an. Somit verleiht das *Kollagen Typ IX* dem Gelenkknorpel eine hydrophile Oberfläche, die mit der Synovialflüssigkeit (Gelenkschmiere) interagiert. Die Zusammensetzung der

Kollagenfibrillen variiert in Abhängigkeit von der Knorpelzone (Rudert et al. 1998a; Rudert et al. 1998b).

2.2.2 Proteoglykane

Proteoglykane sind Glykoproteine, die jeweils aus einem Kernprotein (core protein), und mehreren an dieses Kernprotein kovalent gebundenen Glykosaminoglykan-Seitenketten (GAG-Seitenketten) bestehen (Knudson et al. 2001). In der extrazellulären Matrix des hyalinen Gelenkknorpels kommen neben den aggregierenden Proteoglykanen, wie z. B. Aggrecan und Versikan, auch verschiedene kleine, nicht-aggregierende Proteoglykane vor, wie z. B. Dekorin, Biglykan, Fibromodulin, Perlekan und Superficial Zone Protein (SZP) (Knudson et al. 2001; Schumacher et al. 1999).

Glykosaminoglykan-Ketten der Proteoglykane sind unverzweigte Polysaccharidketten, die aus sich wiederholenden Disacchariden bestehen. Es gibt vier Hauptgruppen: (1) *Hyaluronsäure*, (2) *Chondroitinsulfat* und *Dermatansulfat*, (3) *Heparansulfat*, und (4) *Keratansulfat*. Im hyalinen Knorpel kommen vorwiegend Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat und Keratansulfat vor.

Glykosaminoglykane sind hydrophile Moleküle. Sie haben deshalb im Vergleich zu ihrer Masse ein sehr großes Volumen und bilden auch bei niedrigen Konzentrationen in Wasser ein hydriertes Gel, das die Diffusion von Nutrienten, Metaboliten, Hormonen, Zellen usw. zulässt. Aufgrund der Sulfat (SO_3^-)- und Carboxyl (COO^-)-Gruppen sind GAGs negativ geladen. Sie stoßen daher einander und Anionen, wie z. B. Chlorid, ab. Die hohe Anzahl der negativen Ladungen führt zwecks Elektroneutralität zur Bildung einer Kationenwolke (hauptsächlich Na^+) um diese GAG-Ketten. Diese hohe Ionenkonzentration in der Matrix führt zur osmotischen Diffusion des Wassers in die Matrix. Sie hält den *Donnan-osmotischen Druck* aufrecht (Lai et al. 1991). Diese Hydratation der polyanionischen Proteoglykane baut einen Quellungsdruck auf (Broom et al. 1990; Mow et al. 1980). Kollagenfibrille können den Zugkräften Widerstand leisten, die durch den Quellungsdruck oder äußere Krafteinwirkung entstehen (Broom et al. 1990; Maroudas 1976).

Die Seitenketten der Proteoglykane leisten durch Reibungskräfte dem Fluss von interstieller Flüssigkeit Widerstand (Comper et al. 1990). Die Glykosaminoglykane sind deshalb für die geringe Permeabilität und Kompressibilität von wesentlicher Bedeutung (Helminen et al. 2000). Die Glykosaminoglykan-Konzentration ist im Gelenkknorpel an häufig belasteten Stellen höher als an selten belasteten Stellen (Rogers et al. 2006).

2.3 Architektur des hyalinen Knorpels (Ultrastruktur des Knorpels)

Die Zusammensetzung und Struktur des Knorpels ist unterschiedlich, abhängig von der Distanz zur Oberfläche. Der hyaline Gelenkknorpel wird generell in 4 Schichten eingeteilt.

Die Zone I, die oberflächliche Zone, (*Superfizienschicht, tangential Zone*), die 10–20 % der Gesamtdicke ausmacht, enthält hauptsächlich Wasser (75–80 %) und Kollagen (85 % des Trockengewichts) (Clark 1990). Der Wasser- und Kollagengehalt nimmt in den tieferen Schichten ab. Der Proteoglykangehalt verhält sich jedoch umgekehrt proportional. Deshalb ist in der oberflächlichen Zone die Aggrecankonzentration am geringsten (Akizuki et al. 1987; Akizuki et al. 1986). Die Kollagenfasern und Knorpelzellen liegen hier parallel zur Oberfläche (Hunziker et al. 2002). Diese Anordnung der Kollagenfasern schützt den Knorpel vor Scherkräften, die während der Bewegung entstehen (Akizuki et al. 1987; Zhu et al. 1993).

Die Zone II, die Übergangzone, nimmt ca. 40–60 % der Gesamtdicke des Knorpels ein. Hier sind die Chondrozyten in kleineren Gruppen angeordnet und haben eine sphärische Form. In dieser Zone sind die Kollagenfasern dicker und eher wahllos orientiert (Aspden et al. 1985; Hunziker et al. 2002).

Die Zone III, die *Radiärzone*, macht etwa 30 % der Gesamtdicke aus. Hier stehen die Zellen senkrecht zur Oberfläche und haben eine ellipsoide Form (Redler et al. 1975). Die Proteoglykankonzentration ist in dieser Schicht am höchsten und der Wassergehalt am niedrigsten. Die Kollagenfasern bündeln sich zu der Oberfläche in senkrecht (radiär) verlaufenden Bündeln. Diese durchstoßen die „Tidemark“ (Redler et al. 1975) und inserieren in dem kalzifizierten Knorpel und in der subchondralen Knochenplatte. Die Tidemark bildet die Grenze zwischen der nicht-kalzifizierten Zone IV und der kalzifizierten Matrix.

In der Zone IV, der *Mineralisationszone*, lagern sich Kalziumkristalle in die extrazelluläre Matrix ein. Die feste Verankerung der Kollagenfibrillen in der kalzifizierten Zone erlaubt eine Lastübertragung von der Knorpelschicht auf die subchondrale Knochenplatte (Redler et al. 1975).

Das inhomogene Verteilungsmuster des Kollagens und der Proteoglykane führt dazu, dass unterschiedliche Knorpelschichten unterschiedliches biomechanisches Verhalten in Bezug auf mechanische Belastung, Flüssigkeitstransport, Metabolismus etc. zeigen (Wong et al. 2003).

2.4 Mechanische Eigenschaften des Gelenkknorpels

Der Gelenkknorpel hat die Aufgabe, Gelenkskräfte gleichmäßig an die subchondralen Knochen zu übertragen und, zusammen mit der Synovialflüssigkeit, eine weitestgehend reibungsarme Beweglichkeit der Gelenkpartner zu ermöglichen. Der Gelenkknorpel besitzt ein anisotropes und nicht-lineares mechanisches Verhalten unter Zug- und Druckbelastung. Unter Zugbelastung besitzt der Gelenkknorpel eine hohe Steifigkeit, während unter Druckbelastung die Steifigkeit sehr stark von der Geschwindigkeit der Belastung abhängig und das Spannungs-Deformationsverhalten nur im Equilibrium linear ist (Akizuki et al. 1987; Akizuki et al. 1986).

Der Knorpel kann *in vitro* und *in situ* unter langfristiger statischer Belastung bis zu 30–50 % seiner Gesamthöhe deformieren (Akizuki et al. 1987; Akizuki et al. 1986; Herberhold et al. 1998), während die *In-vivo*-Deformation im Durchschnitt nur bis 6 % beträgt (Eckstein et al. 2006b; Eckstein et al. 2005; Eckstein et al. 2000a; Eckstein et al. 2001; Hudelmaier et al. 2001). Das ist auf die geringe Permeabilität des Knorpels zurückzuführen (Katakai et al. 2009; Nguyen et al. 2001), welche unter Druckbelastung einen hydrostatischen Druck aufbaut. Dies gewährleistet eine gleichmäßige Verteilung der Kraft und eine geringe Deformation (Ateshian et al. 1994)

Die Permeabilität eines Gewebes ist das Maß für die Fähigkeit einer Flüssigkeit, die porig-permeable Matrix durchfließen zu können. Sie ist umgekehrt proportional zur Reibung, die zwischen Matrix und Flüssigkeit ausgeübt wird (Cohen et al. 1998). Knorpel hat eine Porosität von ca. 70 % und eine mittlere Porengröße von 3–6 nm (Gu et al. 1993; Holmes et al. 1985). Die Permeabilität des Knorpelgewebes ist aufgrund der kleinen Porengröße relativ gering. Dadurch wirken bereits bei sehr geringer Fließgeschwindigkeit große Reibungskräfte (Mow et al. 1984; Mow et al. 1999a). Aufgrund der hohen Reibungskräfte sind sehr hohe Druckgradienten notwendig, um wesentliche Mengen an interstitieller Flüssigkeit durch das Gewebe fließen zu lassen. Kompression führt zur Druckerhöhung im Interstitium und presst die Flüssigkeit aus dem Gewebe; dies führt zu einer Verdichtung / Kompaktierung der Matrix, welche die Reibung weiter erhöht (Holmes et al. 1985; Mow et al. 1999b). Die Permeabilität ist u. a. abhängig von der jeweiligen Knorpelzone, der Ionenkonzentration der Flüssigkeit, der Kompression, sowie dem Wassergehalt (Lai et al. 1980; Mow et al. 1984; Mow et al. 1980).

Zur Beschreibung der biomechanischen Eigenschaften des Gelenkknorpels hat sich ein biphasisches Modell durchgesetzt (Mow et al. 1993; Mow et al. 1992). Dieses beschreibt die mechanischen Eigenschaften als Zusammenwirken der soliden Matrix (Proteoglykan und Kollagen) und der ionenreichen Flüssigkeit. Dabei wird die Matrix als inkompressibel, linear elas-

tisch und zusammenhängend betrachtet. Diese Theorie beruht auf den folgenden Annahmen (Mow et al. 1992):

- 1) Die Solidmatrix kann linear elastisch oder hyperelastisch, isotropisch oder anisotropisch sein.
- 2) Die Solidmatrix und die interstitielle Flüssigkeit sind intrinsisch nicht komprimierbar, das heißt, eine Kompression des Gewebes als Ganzes ist nur durch Ausfluss der Flüssigkeit möglich.
- 3) Visköser Energieabbau ist das Ergebnis des Flusses der interstitiellen Flüssigkeit relativ zu der porös-permeablen Solidmatrix.
- 4) Reibung ist direkt proportional zur relativen Geschwindigkeit. Der Proportionalitätsfaktor ist der diffusive Drag-Koeffizient (Mow et al. 1984; Mow et al. 1980).

Bei der Annahme eines linear elastischen Verhaltens der Matrix handelt es sich aufgrund der zonenspezifischen Kollagenfaserarchitektur und der variablen Proteoglykankonzentrationen des Knorpels um eine Vereinfachung.

Nach diesem Modell baut sich im Knorpel unter Belastung, vor allem Stoßbelastung, zunächst ein hydrostatischer Druck auf, dadurch wird die Matrix weitgehend vor mechanischer Belastung geschützt. Bei weiterer oder anhaltender Kompression kommt es zu Flüssigkeitsbewegungen, und die Beanspruchung geht zunehmend auf das Proteoglykan-Kollagen-Gerüst über (Ateshian et al. 1994; Ateshian et al. 1995) (Abbildung 1). Durch die Verformung der soliden Matrix verringert sich die Größe der Poren und damit die Permeabilität der Matrix. Im Gleichgewicht (steady state) ist die Flüssigkeitsbewegung abgeschlossen, der hydrostatische Druck ist auf Null abgesunken, und die Matrix trägt die gesamte Last. Durch das biphasische Modell lassen sich Eigenschaften wie Spannungsrelaxation, Kriechen sowie der lineare Zusammenhang zwischen Verformung und Spannung im Gleichgewicht erklären. Theoretische Berechnungen ergaben, dass in den ersten 100–200 Sekunden nach Beginn der Druckeinwirkung etwa 90 % der Last durch die flüssige Phase getragen wird und nur etwa 10 % der Belastung von der Matrix (Ateshian et al. 1994). Die experimentelle Studie von Soltz und Ateshian verifizierte, dass etwa 90 % der eingeleiteten mechanischen Kraft mehrere Minuten lang durch den hydrostatischen Druck getragen wird (Soltz et al. 1998). Aufgrund der Tatsache, dass physiologische Belastungsereignisse meist nur von kurzer Dauer sind, scheint die Matrix dabei relativ wenig belastet zu werden (Eckstein et al. 2001).

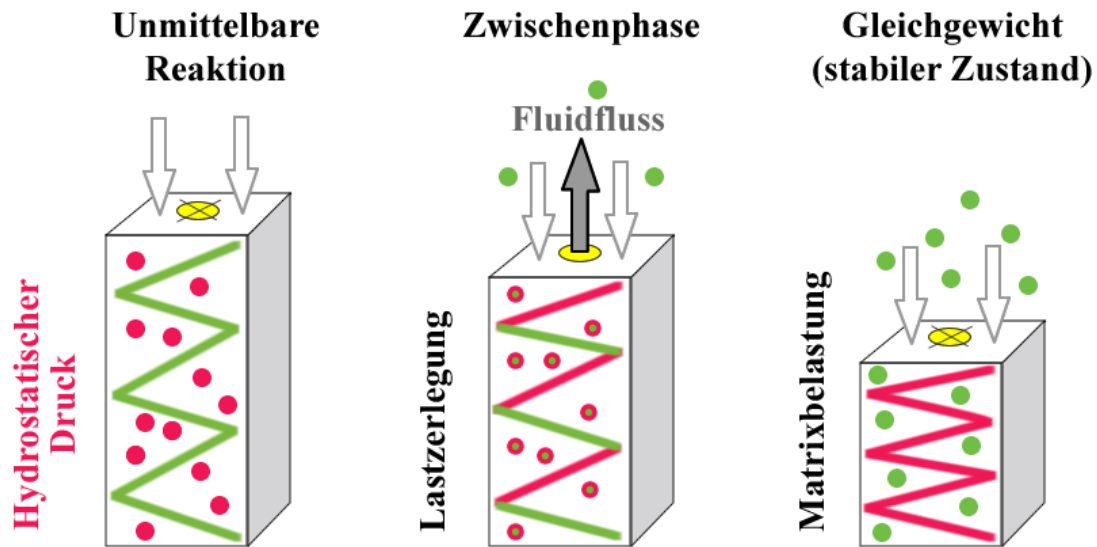


Abbildung 1: Vereinfachte schematische Darstellung der biphasischen und gewichtsverteilenden Eigenschaften des Knorpels.

Die Solidmatrix ist in der Abbildung 1 als eine elastische Feder dargestellt. Die flüssige Phase ist durch Punkte dargestellt. Am Anfang der Belastung (unmittelbare Reaktion) findet kein Fluss statt; die Last wird nur durch den hydrostatischen Druck (rote Punkte) unterstützt. In der Zwischenphase kommt es zu einem Flüssigkeitsfluss. Die Last wird verteilt zwischen der soliden und der flüssigen Phase. Im Gleichgewicht wird die Last nur durch die solide Phase getragen; hier symbolisiert durch die rote Feder (aus: Eckstein et al. 2001).

Durch das biphasische Modell lassen sich jedoch nicht alle Eigenschaften beschreiben, wie z. B. das nicht-lineare Zugkompressionsverhalten (Laasanen et al. 2003), die Anisotropie, die Inhomogenität der Knorpel Eigenschaften (Mow et al. 2002) und die Viskoelastizität der Matrix selbst (DiSilvestro et al. 2001a). Da aber weiterführende Modelle kompliziertere mathematische Anforderungen stellen, wird häufig das biphasische Modell verwendet. Als weiterführende Modelle wären folgende zu nennen: die mechanochemische triphasische Theorie mit Berücksichtigung einer „Ionenphase“ (Ateshian et al. 2004; Lai et al. 1991), die biphasische poroviskoelastische Theorie (Biphasic Poroviskoelastische BPVE) (DiSilvestro et al. 2001a) zur Berücksichtigung der intrinsischen Matrix-Viskoelastizität sowie die homogen, transvers isotropische biphasische Theorie (Transversely Isotropic Biphasic Poroelastische TIBPE) (DiSilvestro et al. 2001b) mit Berücksichtigung der Anisotropie. Auch diese hier aufgeführten Modelle zur Analyse der Knorpeldeformation erlauben jedoch keine Vorhersage der Knorpeldeformation im intakten, inkongruenten Gelenk (Donzelli et al. 1999).

Knorpel zeigt auch am intakten Gelenk ein unterschiedliches Verhalten bei dynamischer und bei statischer Belastung (Buschmann et al. 1995; Kim et al. 1994; Parkkinen et al. 1993; Parkkinen et al. 1992). Während der Durchführung von Kniebeugen wandern z. B. die kontakt- und druckübertragenden Bereiche schnell über die gesamte Patellaoberfläche. Bei einer stati-

schen Belastung beschränkt sich dagegen die Lastübertragung auf einen relativ konstanten Teilbereich, wo die Deformation höher ist, während in anderen Bereichen der Gelenkoberflächen keine Deformation auftritt. Kaab et al. (Kaab et al. 1998) konnten an einem *Ex-vivo*-Tiermodell verschiedene Auswirkungen von statischer und dynamischer Belastung auf die Kollagenstruktur von Gelenkknorpel (Tibiaplateau) zeigen: Dabei führte statische Belastung lokal zu einer größeren Deformation als dynamische Belastung und der Knorpel erholte sich nach dynamischer Belastung schneller. Die elektronenmikroskopische Untersuchung zeigte bei statischer Belastung eine größere Biegung der Kollagenfasern durch alle Knorpelzonen hindurch, während bei dynamischer Belastung dies nur auf die oberflächliche Zone beschränkt war.

2.5 Einfluss mechanischer Stimuli auf den Knorpelmetabolismus

Der Gelenkknorpel benötigt die Belastung zu seiner Erhaltung (Cohen et al. 1998), da der Stoffwechsel durch mechanische Stimulierung positiv beeinflusst wird (Sah et al. 1991; Sah et al. 1989). Immobilisierung eines Gelenks führt zum Absinken von Proteoglykansynthese und -konzentration, zur Verminderung der Knorpeldicke und zur Veränderung der Materialeigenschaften (Behrens et al. 1989; Buckwalter 1995; Pritzker 1994; Vanwanseele et al. 2003; Vanwanseele et al. 2002a). Außerdem wird die Synthese von Kollagenen vermindert (Jortikka et al. 1997; Vanwanseele et al. 2002b). Dazu kommt eine vermehrte Aktivität der abbauenden Metalloproteinasen (Grumbles et al. 1995).

Eine physiologische Belastung fördert dagegen die Proteoglykansynthese, führt aber nicht zu einer nennenswerten Zunahme der Knorpeldicke (Eckstein et al. 2006b; Eckstein et al. 2005; Kiviranta et al. 1988; Lammi et al. 1993; Vanwanseele et al. 2004).

2.5.1 Statische Kompression

Statische Kompression führt *im Gegensatz zu dynamisch kompressiver Belastung* zu einem Absinken der biosynthetischen Aktivität der Chondrozyten (Guilak et al. 1994; Wong et al. 1997). In den Knorpelregionen mit der größten statischen Belastung ist auch die Hemmung der biosynthetischen Aktivität am höchsten (Wong et al. 1997). Statische Belastung geht mit einer Verdichtung der negativen Ladungen (fixed charge density, FCD) und somit einem veränderten osmotischen und ionischen Milieu in der EZM einher (Gray et al. 1988; Lai et al. 1991).

2.5.2 Dynamische Kompression

Die Zelle antwortet auf dynamische Kompression in Abhängigkeit von Belastungsamplitude und Belastungsfrequenz (Kim et al. 1994). Während geringe Kompressionsamplituden (ca. 10 % der Knorpelprobenhöhe) anscheinend keinen Einfluss auf die Biosynthese haben, stimulieren Amplituden mittlerer Höhe (20–30 %) in geringerem Ausmaß die GAG-Synthese (Sah et al. 1989). Hohe Amplituden (50–60 % der Knorpelhöhe) führen zu einem gemäßigten und verzögerten Anstieg der GAG-Synthese (Sah et al. 1989). An der Transduktion der dynamischen Kompression in eine zelluläre Antwort sind vermutlich Mechanismen beteiligt (Buschmann et al. 1995) wie zum Beispiel:

- Flüssigkeitsfluss,
- Flüssigkeitsdruck,
- Transport von Makromolekülen,
- induzierte Strömungspotenziale,
- Wechselwirkungen zwischen Zellen und Matrix,
- Freisetzung der Wachstumsfaktoren aus Matrixbindungsstellen oder Zellen.

2.5.3 Stoßbelastung (Impact)

Stoßbelastung kann Knorpelschäden und die Entstehung einer Osteoarthrose hervorrufen (Newberry et al. 1998), was durch in *In-vitro*-Studien belegt werden konnte (Jeffrey et al. 1995; Jeffrey et al. 1997; Torzilli et al. 1999). Dabei spielen die Höhe der Belastung und ihre Dauer eine große Rolle (Chen et al. 2001). Die Zeitspanne, in der die maximale Kompression erreicht wird, ist für die Knorpelschädigung eine wichtige Determinante; der Stoß wirkt zerstörerischer als ein Kompressionsdruck derselben Amplitude, die allmählich erreicht wird (Chen et al. 2001). Diese Art von Belastung führt zu einer Abnahme der Proteoglykansynthese und zu einer Zunahme des Wassergehalts. Nach Erreichen eines kritischen Druckpunkts (15–20 MPa) kann es zu einer Ruptur des Kollagennetzwerks kommen (Torzilli et al. 1999).

2.6 Magnetresonanztomographische Darstellung des Gelenkknorpels

Die *Magnetresonanztomographie (MRT)* ermöglicht eine direkte und quantitative Bestimmung des Gelenkknorpels (Ding et al. 2010; Eckstein et al. 2004; Gold et al. 2009; Kijowski 2010; Link et al. 2007; Potter et al. 2009). Aufgrund der fehlenden ionisierenden Strahlung, der multiplanaren Darstellungsmöglichkeiten und der guten Weichteilkontraste ist

sie eine ideale Untersuchungsmethode vor allem zur Untersuchung gesunder Probanden. Sie wird des Weiteren im experimentellen Setting bei der Untersuchung von Kleintieren zunehmend eingesetzt (Goebel et al. 2010). Für eine *quantitative* Untersuchung von z. B. Knorpeldicke und -volumen sind T1-gewichtete Gradientenechosequenzen mit spektraler Fettunterdrückung (FS) oder Wasseranregung (WE) geeignet (Eckstein et al. 1996a; Eckstein et al. 1996b; Peterfy et al. 1994b; Sittek et al. 1996). Diese Sequenzen liefern Bilder, in denen Knorpel hell bzw. hyperintens erscheint. Aktuell wird auch die DESS (Dual-Echo-Steady-State)-Technik zur MRT-gestützten Knorpelquantifizierung eingesetzt, da sie eine noch kürzere Akquisitionszeit erlaubt (Eckstein et al. 2006c; Eckstein et al. 2007a; Eckstein et al. 2007b; Wirth et al. 2010).

Die Bildverarbeitungsschritte zur Quantifizierung des Gelenkknorpels umfassen die Segmentierung, die 3D-Rekonstruktion und die Berechnung quantitativer Parameter. Das Ziel der Segmentierung ist die genaue Zuordnung der jeweiligen Bildpunkte (Pixel oder Voxel) zu den jeweiligen anatomischen Strukturen und somit die Abgrenzung der knorpelzugehörigen Voxel von den Voxeln des benachbarten Gewebes. Die Segmentierung kann manuell unter visueller Kontrolle durchgeführt werden (Eckstein 2004; Eckstein et al. 1997a; Eckstein et al. 2006a; Eckstein et al. 1996a; Eckstein et al. 2004). Um die Segmentierung zu beschleunigen und eine Übereinstimmung zwischen verschiedenen Untersuchern zu erreichen, stehen semiautomatische Algorithmen zur Verfügung (Stamberger et al. 1999b). In Regionen mit geringem Kontrast ist jedoch eine manuelle Bearbeitung notwendig.

Der von Stamberger et al. (1999b) vorgestellte B-spline-Snake-Algorithmus setzt eine enge Übereinstimmung der Schichten voraus und basiert auf dem Grauwertgradienten, den parametrisierten B-spline-Kurven, der Steifigkeit der Konturkurve, den Kopplungskräften und den bereits segmentierten Schnitten und erlaubt eine hohe Reproduzierbarkeit zwischen Untersuchern.

Durch die numerische Integration, das heißt durch Multiplikation der einer Knorpelplatte zugeordneten Voxelanzahl mit der Voxelgröße, kann das Knorpelvolumen bestimmt werden. Die Knorpeloberfläche und die Knorpel-Knochen-Grenze können durch Oberflächentriangulation bestimmt werden (Hohe et al. 2002a). Der Winkel zwischen Magnetresonanzbildern und der Gelenkfläche kann von Aufnahme zu Aufnahme variieren; dabei müssen bei der Berechnung der Knorpeldicke die minimalen Entfernungen zwischen der Oberfläche und der Knorpel-Knochen-Grenze berücksichtigt werden. In unserer Arbeitsgruppe wurde eine auf 3D Euklidische Distanztransformation basierende Technik entwickelt (Stamberger et al. 1999a; Stamberger et al. 1999b); mit dieser Methode kann sowohl die Dickenverteilung über die Knorpelplatte hinweg als auch die mittlere und maximale Knorpeldicke berechnet werden.

Zur Validierung der Knorpeldickenmessungen wurde das berechnete Gesamtvolumen des Gelenkknorpels mit Ergebnissen anderer Methoden verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zur Volumenmessung von chirurgisch abgetragenem Knorpelgewebe im Wasserbad (Archimedisches Prinzip) (Burgkart et al. 2001; Dupuy et al. 1996; Graichen et al. 2004; Peterfy et al. 1994b; Peterfy et al. 1995; Piplani et al. 1996) oder der Volumenberechnung anhand anatomischer Sägeschnittpräparate (Eckstein et al. 1995; Sittek et al. 1996) oder CT-Arthrographie (Burgkart et al. 2001; Eckstein et al. 1998a; Eckstein et al. 2000b; Graichen et al. 2000; Graichen et al. 2004) mit der MRT eine hohe Übereinstimmung erzielt werden kann.

Die Reproduzierbarkeit der Messungen ist vor allem für longitudinale Studien von großer Bedeutung. Sie wurde bestimmt, indem Messungen wiederholt wurden und zwischen den Messungen das Gelenk neu positioniert wurde. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Technik eine hohe Reproduzierbarkeit für Knorpelvolumen und -dickenmessungen aufweist (Glaser et al. 2001; Peterfy et al. 1994b), die je nach Auflösung und Schichtorientierung, verwendeter Sequenz und Gelenkfläche im Knie zwischen 1,0 % und 3,9 % schwankt (Eckstein et al. 2000a; Eckstein et al. 2001; Glaser et al. 2003). Für Sequenzen mit selektiver Wasseranregung und sagittaler Schichtführung lag die Reproduzierbarkeit zwischen 2,3 % an der Patella und 2,9 % an der lateralen Tibia (Glaser et al. 2001; Heudorfer et al. 2000). Der kleinste Reproduzierbarkeitsfehler (ca. 1 %) wurde in den axialen Schichtungen der Patella (Eckstein et al. 2000a) beobachtet. Die Reproduzierbarkeit bzgl. der mittleren Knorpeldicke und Gelenkflächen ist der des Knorpelvolumens ähnlich; diejenige der maximalen Knorpeldicken ist jedoch geringer (Hohe et al. 2002b; Stammberger et al. 1999a; Stammberger et al. 1999b).

2.7 Quantifizierung des Deformationsverhaltens des Knorpels mittels MRT

2.7.1 *In-situ*-Deformation

Herberhold et al. (1999; 1998) untersuchten mittels eines pneumatischen MRT-kompatiblen Kompressionsapparats das zeitabhängige Deformationsverhalten des Knorpels an intakten Kniegelenkspräparaten unter kontinuierlicher statischer Belastung mit 150 % Körpergewicht. Die Belastung dauerte bis zu vier Stunden. Die maximale *in-situ*-Deformation betrug dabei 57 ± 15 % in der Patella und 44 ± 7 % in der *Facies patellaris femoris (Trochlea)*. Dabei wurde nur ein kleiner Anteil der End-Deformation (3,5h) in der ersten Minute (3 % in der Patella und 1,3 % in der *Trochlea*) und nach den ersten acht Minuten weiterhin eine geringe Deformation (11 % in der Patella und 9 % in der *Trochlea*) beobachtet. Demnach wurden in der ersten Minute 4–7 % der End-Deformation (Equilibrium, „steady state“) und 25–30 % in den ersten acht

Minuten erreicht. Auch nach 3,5 Stunden war das Gleichgewicht aufgrund der bei zunehmender Deformation bzw. Abnahme der Knorpeldicke größer werdenden Kontaktflächen noch nicht erreicht. Es wurde angenommen, dass nach 3,5 Stunden ca. 50 % der interstitiellen Flüssigkeit aus dem Knorpel herausgepresst wurde. Der Fluss aus der Matrix wurde in der ersten 14 Minuten auf $1,3 \pm 0,5 \text{ mm}^3/\text{min}/\text{cm}^2$ Oberfläche ($0,037 \pm 0,007 \text{ }\mu\text{m/s}$ entsprechend) und nach 120 Minuten auf $0,22 \pm 0,04 \text{ mm}^3/\text{min}/\text{cm}^2$ Oberfläche ($0,217 \pm 0,083 \text{ }\mu\text{m/s}$ entsprechend) geschätzt. Die Deformation zeigte regionale Unterschiede: Sie am war am größten an der lateralen Facette der Patella, wo auch der Knorpel am dicksten ist. Ebenso zeigte die anschließend mit Druckmessfolie gemessene Druckverteilung regionale Unterschiede (maximaler Druck $3,6 \pm 1,3 \text{ MPa}$ in der lateralen Facette), die den regionalen Unterschieden in der Deformation ähnelten. In einem Präparat wurde die MRT-Aufnahme auch nach Beendigung der Kompression fortgeführt: Nach 4 Stunden erreichte der Knorpel 98 % seiner Ausgangsdicke. Andere Autoren untersuchten ebenfalls mittels MRT die morphologischen Veränderungen des Knorpels (Chan et al. 2009b; Kaufman et al. 1999; Rubenstein et al. 1996) *in situ* und führten dabei Analysen der Signalintensität und Ultrastruktur mittels MRT durch.

2.7.2 *In-vivo*-Deformation

Mittels quantitativer MRT wurde das *In-vivo*-Deformationsverhalten des Gelenkknorpels untersucht: Eckstein et al. (1998b) bestimmten die Deformation an jungen gesunden Probanden. Nach einer einstündigen Ruhephase führten die Probanden 50 tiefe Kniebeugen durch. 3–7 Minuten nach den Kniebeugen wurde eine Deformation von 2,4–8,6 % (Mittelwert 6 %) in der Patella beobachtet. In einer weiteren Studie wurden die gleichen Probanden gebeten, 100 Kniebeugen durchzuführen; hierbei betrug die Deformation wiederum 2,4–8,5 % (Mittelwert 5 %) (Eckstein et al. 1999). Die Autoren untersuchten des Weiteren die zeitliche Abfolge der Knorpelerholung: 45 Minuten waren für eine 50%ige und 90 Minuten für eine nahezu vollständige Erholung notwendig (Eckstein et al. 1999). Die Flussrate der abgepressten Flüssigkeit wurde dabei auf $0,027 \mu\text{m/s}$ geschätzt. Eine sechsfache Wiederholung der 50 Kniebeugen in Intervallen von 15 Minuten führte zu keiner weiteren Reduktion des Volumens (Eckstein et al. 1999) gegenüber der initialen Deformation (ca. 5–6 %).

Der Vergleich der statischen (90° , Hocken mit Rücken an der Wand für 20 sec.) mit dynamischer Belastung (120° , 30 tiefe Kniebeugen) erbrachte eine signifikant größere Deformation bei dynamischer Belastung ($5,9 \pm 2,1 \%$) als nach statischer Belastung ($4,7 \pm 1,6 \%$) (Eckstein et al. 2000a). Neben der Größe der Deformation war auch die regionale Verteilung der Deformation unterschiedlich.

Liess et al. (2002) untersuchten an 20 jungen knorpelgesunden Probanden die Knorpeldeformation nach 60 Kniebeugen. In der Erholungsphase zeigte sich eine Zunahme der Knorpeldicke (Mittelwert 5,4 %) und der T₂-Relaxationszeit (Mittelwert 2,6 %) bzw. des Wassergehalts. Es zeigte sich eine positive Korrelation ($r = 0,57$) zwischen der Dicken- und T₂-Zunahme. Die Autoren folgerten, dass nach der Belastung aus dem Knorpel herausgepresste Flüssigkeit entlang des Druckgradienten (osmotischer Druck) wieder in den Knorpel rückströmt. Diese Studie zeigte *in vivo*, dass Rückschlüsse auf biomechanische und molekulare Vorgänge im Knorpel mittels MRT möglich sind.

Eckstein et al. (2005) untersuchten in einer weiteren Arbeit die Auswirkung von unterschiedlichen physiologischen Belastungssituationen auf das Deformationsverhalten des Kniegelenkknorpels. Die Deformation in der Patella betrug $-5,9 \% \pm 2,1 \%$ nach 30 Kniebeugen (*auf beiden bzw. nur einem Bein*), $-4,7 \% \pm 1,6 \%$ nach Hocken, $-2,8 \% \pm 0,8 \%$ nach Gehen, $-5,0 \% \pm 1,3 \%$ nach Laufen (200 m einschl. 54 Stufen) und $-4,5 \% \pm 1,6 \%$ nach Radfahren. Die patellare Deformation nach Kniebeugen war bei Nicht-Sportlern ($-4,1 \% \pm 2,6 \%$), bei Gewichthebern ($-2,9 \% \pm 1,9 \%$) und bei Bob-Sprintern ($-3,9 \% \pm 1,8 \%$) ähnlich. In dem femorotibialen Gelenk wurde nach Kniebeugen (auf beiden oder einem Bein) keine statistisch signifikante Deformation beobachtet. Auch die statische Belastung (Ein-Bein-Stand mit 15° Flexion im Kniegelenk und 200 % des Körpergewichts für 120 Sekunden) erbrachte keine signifikante Deformation. Es wurde jedoch in dem medialen und lateralen Tibiaplateau eine signifikante Deformation ($p < 0,01$) nach Springen (10 Sprünge aus 40 cm Höhe) beobachtet (medial $-6,1 \% \pm 3,5 \%$ und lateral $-7,2 \% \pm 4,2 \%$). Diese Studie zeigte, dass die *In-vivo*-Deformation des Knorpels „dosisabhängig“ ist und dass statische, dynamische und Stoßbelastungen (Impact) zu unterschiedlichen Deformationsmustern führten. Interessant ist dabei, dass der Trainingszustand der Probanden keinen Einfluss auf die Höhe der Deformation hatte.

Waterton et al. (2000) untersuchten an 6 knorpelgesunden Probanden in 3 aufeinander folgenden Wochen die tageszeitlichen Unterschiede (morgens vs. abends) des Knorpelvolumens und der Knorpeldicke. Die Probanden kamen morgens vor Arbeitsbeginn und abends nach Feierabend in die MRT-Einheit und wurden nach jeweils 15-minütiger Ruhe untersucht. Es zeigte sich abends keine signifikante Abnahme des Knorpelvolumens (Mittelwert der Differenz (Abends–Morgens) = 0,025 ml; Spanne 0,125 bis -0,074 ml) der Femurkondylen gegenüber der morgendlichen Messung. Es wurde jedoch in den patellofemorale, den lateralen sowie den medialen tibiofemorale Kontaktzonen eine regionale Abnahme der Knorpeldicke beobachtet. An anderen Lokalisationen war die Knorpeldicke unverändert oder nahm sogar zu. Die Autoren folgerten, dass keine tageszeitlichen Unterschiede im Gesamtvolumen des Kniegelenkknorpels

festzustellen sind, dass jedoch eine regionale Umverteilung der interstitiellen Flüssigkeit stattfindet. Dies wurde mit einem durch Muskelspannung erzeugten negativen intraartikulären Druck und Verschiebung der Flüssigkeit zu den nicht belasteten Arealen erklärt.

3 Fragestellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Deformation des patellaren und tibialen Kniegelenkknorpels vor, während und nach einer nächtlichen Ruhephase von 8 Stunden mittels quantitativer MRT zu untersuchen. Hierbei wurden die o. g. Knorpelplatten abends und morgens dynamisch (Patella) mittels 30 tiefer Kniebeugen und statisch (Tibia) mittels 2-minütiger Kompression mit 150 % des Körpergewichts belastet.

Es sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welche Unterschiede im Knorpelvolumen und in der Knorpeldicke des Kniegelenks gesunder Probanden lassen sich vor und nach einer nächtlichen Ruhephase finden?
2. Wie verhält sich das Ausmaß der Deformation des patellaren und tibialen Knorpels durch dynamische bzw. statische Belastung nach einer nächtlichen Ruhephase von 8 Stunden?
3. Gibt es Unterschiede im Deformationsverhalten zwischen Frauen und Männern?

4 Methoden

4.1 Probanden

Es wurden die rechten Patellae von 8 weiblichen (Alter: $22,5 \pm 2,7$ Jahre, BMI: $22,23 \pm 2,20$) und 9 männlichen (Alter: $24,3 \pm 3,2$ Jahre, BMI: $21,5 \pm 2,1$) Probanden untersucht. Im Verlauf der Studie wurde beschlossen, auch die Tibia zu untersuchen. Dabei konnten die letzten 8 Probanden für das erweiterte Protokoll rekrutiert werden; es wurden die rechten Tibiae von 4 weiblichen (Alter: $23,3 \pm 1,3$ Jahre, BMI: $23,8 \pm 0,90$) und von 4 männlichen Studienteilnehmer(inne)n (Alter: $25,0 \pm 3,0$ Jahre, BMI: $22,5 \pm 2,6$) untersucht.

Nur Probanden ohne Beschwerden, Traumata oder Operation der Kniegelenke in der Anamnese und mit einem BMI < 25 wurden in die Studie aufgenommen, da nur physiologisch belastungsbedingte, nicht aber pathologische Veränderungen untersucht werden sollten. Keiner der Probanden war Leistungssportler, noch unternahmen sie in den letzten 48 Stunden vor dem Tag der Untersuchung außergewöhnliche körperliche Aktivitäten. Die visuelle Inspektion der MRT-Bilder lieferte keinen Anhalt für einen pathologischen Prozess im Knorpel der Probandinnen und Probanden.

Das Studienprotokoll wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt. Vor der MRT-Untersuchung wurden alle Probanden über die Art der Untersuchung aufgeklärt und das Einverständnis schriftlich festgehalten.

4.2 Methoden

4.2.1 Studienprotokoll bzw. Versuchsdurchführung

Die Probanden wurden gebeten, abends um ca. 20:00 Uhr in der MRT-Einheit am Institut für Klinische Radiologie des Universitätsklinikums Großhadern einzutreffen. Es erfolgte eine erneute Messung des Körpergewichts und der Körpergröße. Die Bildakquisition erfolgte mit einem klinischen Magnetresonanztomographen (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen) mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla und einer zirkulär-polarisierten Extremitätenspule. Es erfolgte unmittelbar nach der Ankunft in einer Sitzung die erste Akquisition von einem axialen Ruhedatensatz für die Patella und die Akquisition von einem koronaren Ruhedatensatz für die Tibia. Nach Akquisition dieser ersten Ruhedatensätze stiegen die Probanden kurz aus der MRT und die Knie wurden sofort in der Extremitätenspule repositioniert. Nach der Repositionierung wurden

ein weiterer axialer Ruhedatensatz der Patella und ein weiterer koronarer Ruhedatensatz der Tibia akquiriert.

Danach wurden die Probanden gebeten, 30 tiefe 2-beinige Kniebeugen (120° , in ca. 90 sec) durchzuführen (Abb. 2). Nach Abschluss der Kniebeugen wurden die Probanden zügig repositioniert und innerhalb von 90 sec mit einer weiteren axialen Akquisition begonnen. Anschließend wurden die Probanden gebeten, mit einem Rucksack auf eine Personenwaage zu steigen. Dieser Rucksack wurde zuvor so mit Gewichten beladen, dass der jeweilige Proband 150 % seines Körpergewichts auf die Waage brachte (35 kg Zusatzgewicht für z. B. einen 70 kg schweren Probanden, insg. 105 kg auf der Waage). Nun standen die Probanden 120 Sekunden lang nur auf ihrem rechten Bein (Kniegelenk in 15° Flexionsstellung) mit dem Rucksack auf dem Rücken. Auf diese Weise wurde die rechte Tibia 2 Minuten statisch belastet. Nach den 2 Minuten erfolgten eine zügige Repositionierung und die koronare Akquisition innerhalb von 90 sec nach Belastung.



Abbildung 2: Männlicher Proband führt 30 tiefe Kniebeugen aus und verbringt die Nacht in der MRT-Einheit.

Diesen abendlichen Messungen folgte eine nächtliche Ruhephase von 8 Stunden, in welcher die Probandinnen und Probanden nicht auf das untersuchte rechte Bein auftreten durften. Sie verbrachten die Ruhephase in der MRT-Einheit. Am Ende der 8-stündigen nächtlichen Ruhe wurden die Probanden geweckt und das Studienprotokoll wie oben beschrieben wiederholt. Die Abbildung 3 zeigt eine schematische Darstellung des zeitlichen Verlaufs des Experiments.

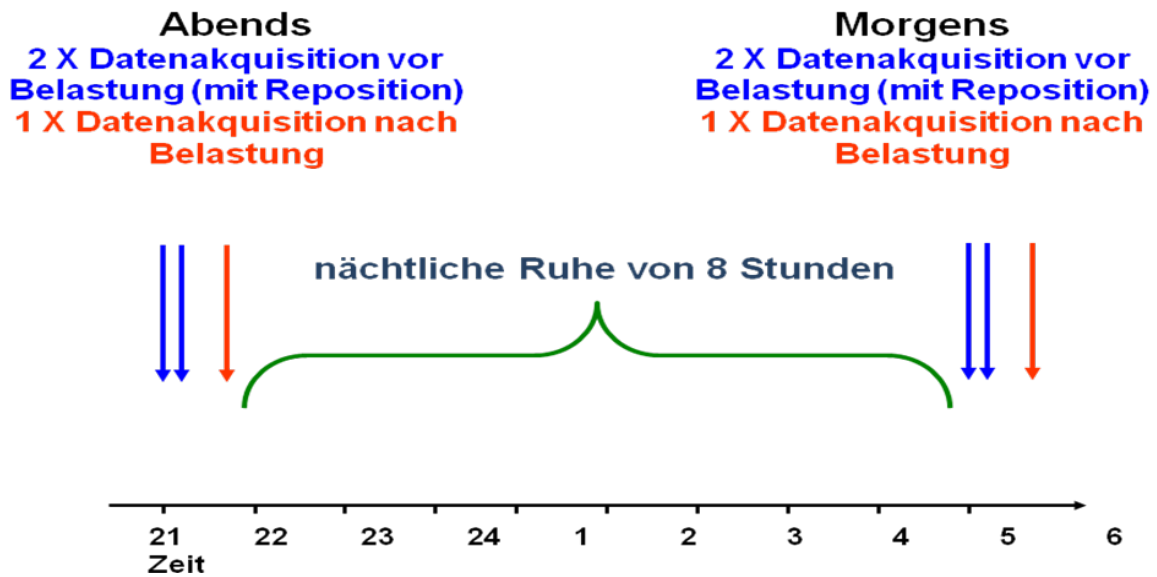


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studienablaufs

4.2.2 MR-Sequenz

Zur Akquisition wurde eine zuvor validierte (Burgkart et al. 2001; Eckstein et al. 1996b; Glaser et al. 2001; Graichen et al. 2004; Peterfy et al. 1994b; Sittek et al. 1996) T1-gewichtete FLASH (Fast Low Angle Shot) 3D-Sequenz mit selektiver Wasseranregung verwendet (TR = 17,2 ms, TE = 6,6 ms, FA = 20°). Die Akquisitionszeit betrug 3 min 47 sec für einen axialen Datensatz der Patella (Abb. 8) und 6 min 19 sec für einen koronaren Datensatz der Tibia. Die räumliche Auflösung betrug 0,3125 x 0,3125 mm² (FOV = 16cm, Matrix = 512 x 512 Bildpunkte) in der Bildebene bei einer Schichtdicke von 1,5 mm (Abb. 4).

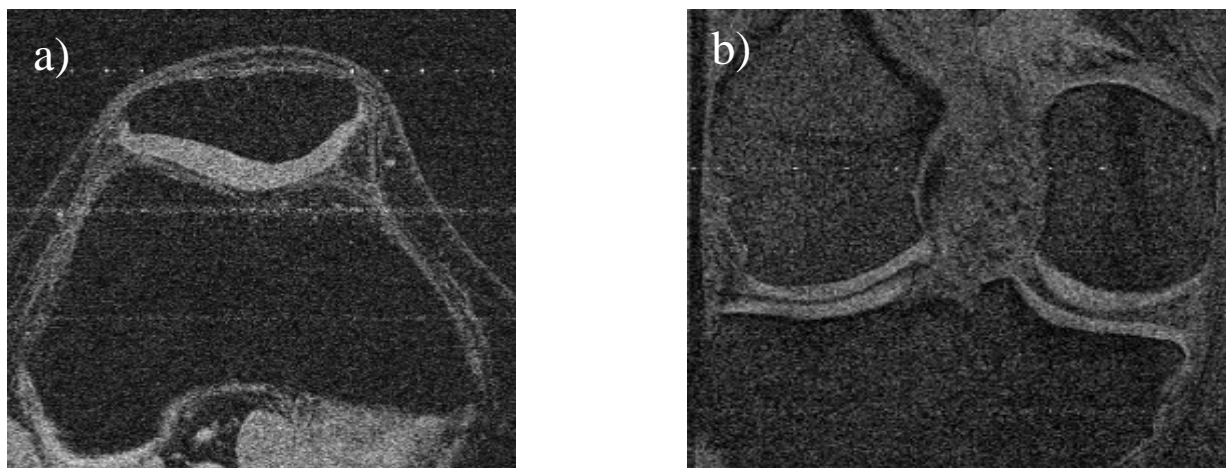


Abbildung 4: a) Axialschnitt durch eine Patella und b) Koronarschnitt durch ein femorotibiales Gelenk

Axialschnitt und Koronarschnitt erfolgen mit einer FLASH-3D- Sequenz mit selektiver Wasseranregung. Der Knorpel erscheint hell, Knochen dunkel.

4.2.3 Digitale Bildverarbeitung

Die MRT-Datensätze wurden mithilfe von DAT-Bändern digital (ACR-NEMA-Format) auf einen Unix-Rechner (Octane Duo, Silicon Graphics, Mountain View, California) transferiert und dort in ein hauseigenes Format konvertiert, welches mit der Bildbearbeitungssoftware „*Medvis*“ bearbeitet wurde. Der Knorpel wurde schichtweise und unter visueller Kontrolle mithilfe eines „B-Spline-Snake“-Algorithmus semiautomatisch durch einen einzelnen Untersucher (K. H. Sitoci) segmentiert (Abb. 5) (Stammberger et al. 1999b). Dieser war dabei gegenüber der zeitlichen Abfolge der Akquisitionen verblindet, er wusste also nicht, ob das jeweilige Bild abends oder morgens und vor bzw. nach der Belastung akquiriert worden war.

Nach der Segmentierung erfolgte eine 3D-Rekonstruktion der Knorpelplatten. Dabei wurden durch Interpolation der segmentierten Daten isotrope Voxel (Bildquader mit gleicher Kantenlänge) mit einer Größe von $0,31 \text{ mm}^3$ erzeugt und das Knorpelvolumen von Patella und Tibiae dreidimensional rekonstruiert (Abb. 6). Die Summe der in der 3D-Rekonstruktion enthaltenen Voxel wurde zur Bestimmung des Knorpelvolumens genutzt (Eckstein et al. 1996a). Die Größe von Gelenkfläche und Knorpel-Knochen-Grenze wurde durch Triangulierung (Abb. 6) der rekonstruierten Knochen-Knorpel-Grenze und der Gelenkoberfläche bestimmt (Hohe et al. 2002a). Die Berechnung der Knorpeldicke erfolgte dreidimensional und unabhängig von der jeweiligen Lage, Orientierung und Angulierung der Schichtbilder mittels eines von Stammberger et al. (1999a, 1999b) entwickelten Algorithmus, der auf einer dreidimensionalen Euklidischen Distanztransformation beruht. Die Knorpeldickenverteilung wurde über die Gelenkoberfläche optisch dargestellt. Es wurden pro Quadratzentimeter der Gelenkfläche ca. 1.000 Distanzen ermittelt, die zur Berechnung der mittleren Dicke der Knorpelplatte herangezogen wurden.

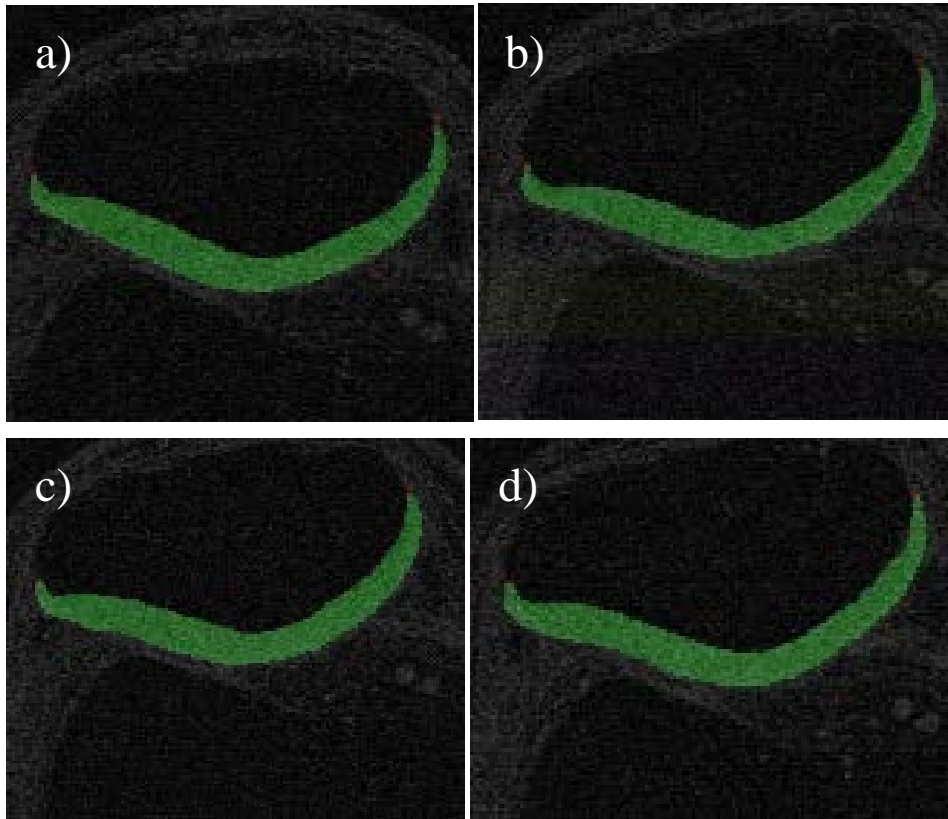


Abbildung 5: *Semiautomatische Segmentierung der axialen MR-Schnitte der rechten Patella, a) abends vor, b) abends nach, c) morgens vor und d) morgens nach den Kniebeugen*

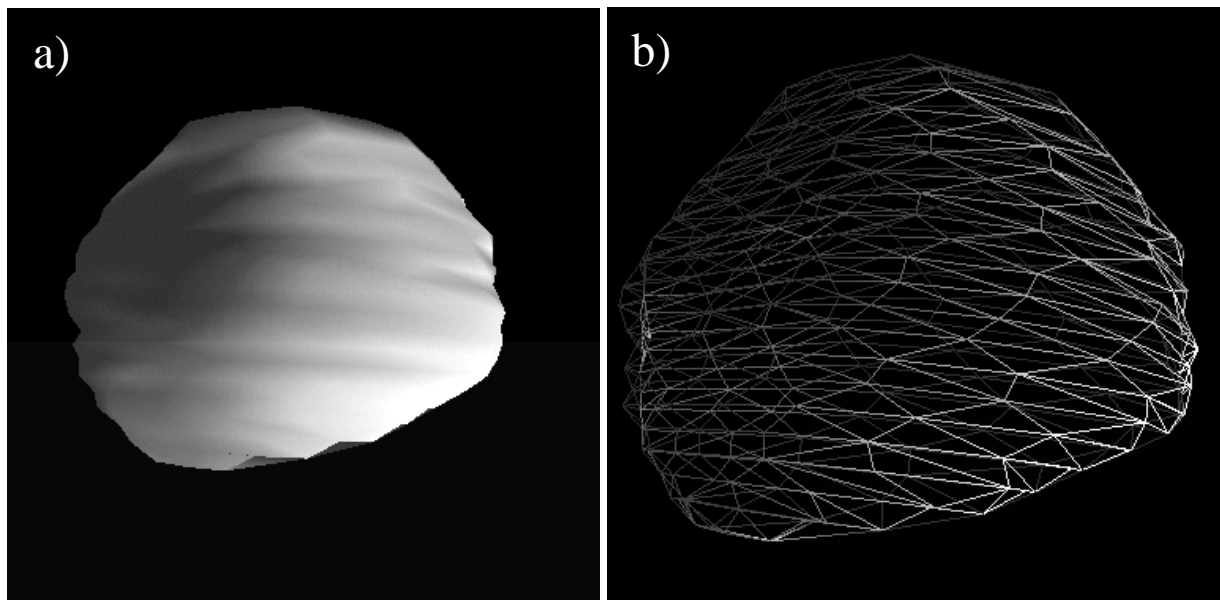


Abbildung 6: *a) Aus axialen Datensätzen berechnete 3D-Rekonstruktion der Patella b) Triangulationsbild*

4.3 Training des Untersuchers

Vor dem Beginn der Studie wurde der Untersucher (K. H. Sitoci) anhand von 3 axialen Patella-Datensätzen sowie 3 koronaren Tibia-Datensätzen trainiert. Dabei wurde jeder Datensatz 4-mal segmentiert. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Reproduzierbarkeit der Trainings-Segmentierungen.

Tabelle 1: Reproduzierbarkeit der untersuchten Parameter während der Trainingsphase des Untersuchers

	Mittlere Dicke	Volumen
RMS CV % Patella	1,55	1,24
RMS CV % mediales Tibiaplateau	3,59	2,98
RMS CV % laterales Tibiaplateau	3,06	2,74

RMS CV %: root mean square coefficient of variation

4.4 Statistische Auswertung

Für die vorliegende Untersuchung herangezogen wurden die mittlere Knorpeldicke und das Knorpelvolumen. Es wurden Mittelwerte dieser Parameter aus den zwei Ruhedatensätzen gebildet. Diese Mittelwerte wurden abends und morgens jeweils als Ausgangswert verwendet. Die nächtlichen Veränderungen wurden durch die Ermittlung der prozentualen Veränderung zwischen abends und morgens und ebenso die Deformation durch Belastung am Abend und am Morgen jeweils nach bzw. jeweils vor und nach der Belastung errechnet.

Die Ermittlung der prozentualen Veränderungen erfolgte anhand der folgenden Berechnungen:

- Deformation in % abends bzw. morgens:

$$\left(\frac{\text{Knorpelparameter nach Belastung} - \text{Knorpelparameter Mittelwert aus Ruhedatensätzen}}{\text{Knorpelparameter Mittelwert aus Ruhedatensätzen}} \right) \times 100$$

- Vergleich der Ausgangswerte jeweils morgens und abends:

$$\left(\frac{\text{Knorpelparameter morgens vor Belastung} - \text{Knorpelparameter abends vor Belastung}}{\text{Knorpelparameter abends vor Belastung}} \right) \times 100$$

- Vergleich der abendlichen Messung nach der Belastung mit dem morgendlichen Ausgangswert:

$$\left(\frac{\text{Knorpelparameter}_{\text{morgens vor Belastung}} - \text{Knorpelparameter}_{\text{abends nach Belastung}}}{\text{Knorpelparameter}_{\text{abends nach Belastung}}} \right) \times 100$$

Die statistische Signifikanz der abendlichen und morgendlichen Deformation des Knorpels sowie diejenige während der nächtlichen Ruhephase wurden mit einem gepaarten *t*-Test auf statistische Signifikanz geprüft (Statview 4.5, Abacus Concepts, Californien, USA). Die Signifikanz der Unterschiede der nächtlichen Veränderung und der Deformation zwischen Frauen und Männern wurden mit einem Mann-Whitney-U-Test (Statview 4.5, Abacus Concepts, Californien, USA) überprüft.

4.5 Reproduzierbarkeit der Messung bei Repositionierung des Gelenks

Die Reproduzierbarkeit bzw. Präzisionsfehler der Messung bei Repositionierung des Kniegelenks wurden durch Bestimmung des „Root Mean Square“ des Variationskoeffizienten (RMS CV %) errechnet (Gluer et al. 1995). Aus beiden „Baseline“-Ruhedatensätzen wurden jeweils die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen bei Messwiederholung nach Repositionierung berechnet.

Der Variationskoeffizient ist definiert als Standardabweichung der Mehrfachmessungen, dividiert durch deren Mittelwert in Prozent. Der „Root Mean Square“ des Variationskoeffizienten (RMS CV %) ist definiert als Wurzel aus dem Mittelwert der Quadrate der Variationskoeffizienten für die einzelnen Probanden.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die RMS CV %-Werte der untersuchten Parameter bei Repositionierung des Gelenks.

Tabelle 2: Reproduzierbarkeit bzw. Präzisionsfehler der Messung bei Repositionierung der Kniegelenke

	Mittlere Dicke	Volumen
RMS CV % Patella abends	1,53	1,48
RMS CV % Patella morgens	1,82	1,78
RMS CV % laterales Tibiaplateau abends	2,31	2,05
RMS CV % laterales Tibiaplateau morgens	2,38	1,82
RMS CV % mediales Tibiaplateau abends	2,27	2,19
RMS CV % mediales Tibiaplateau morgens	1,89	1,93

CV %: Variationskoeffizient (coefficient of variation), RMS: root mean square

5 Ergebnisse

5.1 Knorpeldeformation der Patella

Die mittlere Dicke des patellaren Knorpels aller Probanden nahm abends nach 30 Kniebeugen um $-5,4 \% \pm 2,2$ ab ($p < 0,0001$) (Abb. 7). Im Laufe der nächtlichen 8-stündigen Ruhephase nahm die mittlere Knorpeldicke, verglichen mit der Dicke abends nach der Belastung, um $+8,3 \% \pm 3,5$ ($p < 0,0001$) (Abb. 8) zu. Verglichen mit der mittleren Knorpeldicke abends vor der Belastung betrug dieser Zuwachs $+2,4 \% \pm 2,2$ ($p = 0,0003$). Während der morgendlichen Kniebeugen nahm die mittlere Dicke um $-6,8 \% \pm 2,7$ ($p < 0,0001$) ab (Abb. 7).

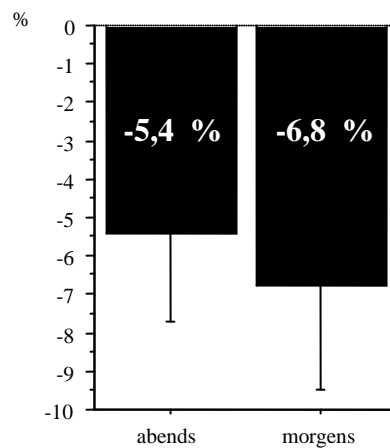


Abbildung 7: Deformation des patellaren Knorpels abends vs. morgens (bezogen auf die mittlere Dicke)

Die folgende Abbildung zeigt einen Überblick über den Verlauf der mittleren patellaren Knorpeldicke während des Messzeitraumes (Abb. 8).

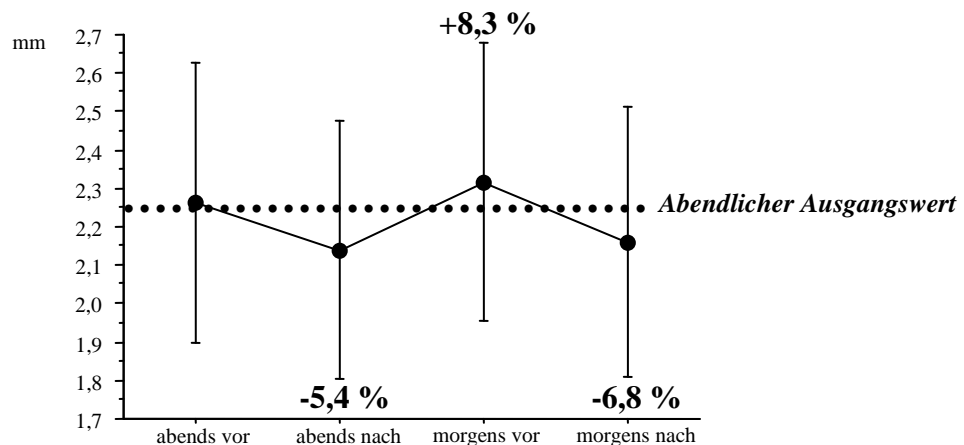


Abbildung 8: Mittlere Dicke des patellaren Gelenknorpels im Verlauf

Die prozentuale Abnahme (Deformation) der mittleren Knorpeldicke bei Kniebeugen war morgens mit $-6,8\%$ gegenüber abends mit $-5,4\%$ größer; dies war statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$) (Abb. 7).

Das Knorpelvolumen erfuhr abends nach Kniebeugen eine Abnahme von $-4,9\% \pm 2,4$ ($p < 0,0001$). Während der nächtlichen Ruhephase von 8 Stunden nahm das Knorpelvolumen, verglichen mit dem abendlichen Knorpelvolumen nach Belastung, um $+7,8\% \pm 3,4$ ($p < 0,0001$) zu. Verglichen mit dem abendlichen Knorpelvolumen vor Belastung betrug dieser Zuwachs $+2,5\% \pm 2,0$ ($p = 0,0006$). Das morgendliche Knorpelvolumen erfuhr während der Kniebeugen eine Abnahme von $-7,5\% \pm 2,8$ ($p < 0,0001$).

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die gemessenen Parameter des Patellaknorpels, deren Änderung nach Belastung und im Laufe der nächtlichen Ruhephase.

Tabelle 3: Überblick über Änderungen der untersuchten Parameter im Patellaknorpel in der Ruhephase sowie nach der Belastung.

	<i>abends vor</i>	<i>abends nach</i>	<i>%-Differenz</i>	<i>P</i>
Mittlere Dicke	$2,26 \pm 0,40$ mm	$2,14 \pm 0,30$ mm	$-5,4\% \pm 2,2$	$< 0,0001$
Volumen	$3458,247 \pm 970,17$ mm ³	$3281,026 \pm 895,75$ mm ³	$-4,9\% \pm 2,4$	$< 0,0001$
	<i>abends nach</i>	<i>morgens vor</i>	<i>%-Differenz</i>	<i>P</i>
Mittlere Dicke	$2,14 \pm 0,30$ mm	$2,32 \pm 0,40$ mm	$+8,3\% \pm 3,5$	$< 0,0001$
Volumen	$3281,026 \pm 895,75$ mm ³	$3549,028 \pm 1028,95$ mm ³	$+7,8\% \pm 3,4$	$< 0,0001$
	<i>morgens vor</i>	<i>morgens nach</i>	<i>%-Differenz</i>	<i>P</i>
Mittlere Dicke	$2,32 \pm 0,40$ mm	$2,16 \pm 0,35$ mm	$-6,8\% \pm 2,7$	$< 0,0001$
Volumen	$3549,028 \pm 1028,95$ mm ³	$3282,56 \pm 931,16$ mm ³	$-7,5\% \pm 2,8$	$< 0,0001$
	<i>abends vor</i>	<i>morgens vor</i>	<i>%-Differenz</i>	<i>P</i>
Mittlere Dicke	$2,26 \pm 0,4$ mm	$2,32 \pm 0,4$ mm	$+2,4\% \pm 2,2$	$= 0,0003$
Volumen	$3458,247 \pm 970,17$ mm ³	$3549,028 \pm 1028,95$ mm ³	$+2,5\% \pm 2,0$	$= 0,0006$
	<i>abends nach</i>	<i>morgens nach</i>	<i>%-Differenz</i>	<i>P</i>
Mittlere Dicke	$2,13 \pm 0,3$ mm	$2,16 \pm 0,4$ mm	$+0,9\% \pm 3,3$	$= 0,19$ (ns)
Volumen	$3281,026 \pm 895,75$ mm ³	$3282,56 \pm 931,16$ mm ³	$+0,4\% \pm 3,9$	$= 0,9$ (ns)

5.2 Knorpeldeformation der medialen Tibia

Die mittlere Dicke des medialen Tibiaknorpels aller Probanden nahm abends nach statischer Belastung um $-3,2\% \pm 3,4$ ab ($p = 0,0280$) (Abb.9). Im Laufe der nächtlichen 8-stündigen Ruhephase nahm die mittlere Knorpeldicke, verglichen mit der Dicke abends nach der Belastung, um $+12,0\% \pm 2,3$ ($p < 0,0001$) (Abb. 10) zu. Verglichen mit der mittleren Knorpeldicke abends vor der Belastung betrug dieser Zuwachs $+8,4\% \pm 2,6$ ($p < 0,0001$). Während der mor-

gendlichen statischen Belastung nahm die mittlere Dicke um $-4,6 \% \pm 2,6$ ($p = 0,0014$) ab (Abb. 9).

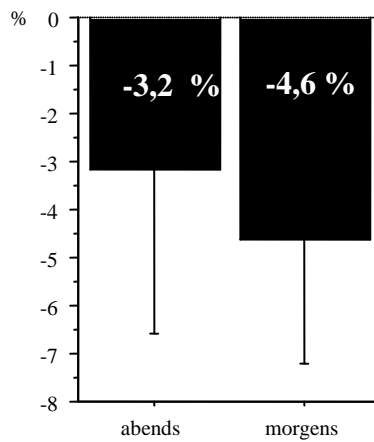


Abbildung 9: Deformation des medialen Tibiaknorpels abends vs. morgens

Folgende Abbildung zeigt einen Überblick über den Verlauf der mittleren Knorpeldicke der medialen Tibia während des Messzeitraumes (Abb. 10).

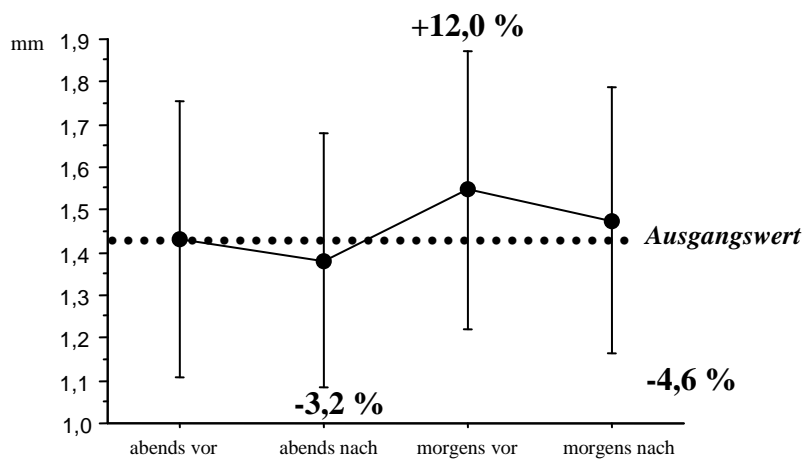


Abbildung 10: Mittlere Knorpeldicke des medialen Tibiaknorpels im Verlauf

Die prozentuale Abnahme (Deformation) der mittleren Knorpeldicke bei statischer Belastung war morgens mit $-4,6 \%$ gegenüber abends mit $-3,2 \%$ größer; dies war statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$) (Abb. 9).

Das Knorpelvolumen erfuhr abends nach der statischen Belastung eine Abnahme von $-3,1 \% \pm 2,8$ ($p = 0,01981$). Während der nächtlichen Ruhephase von 8 Stunden nahm das

Knorpelvolumen, verglichen mit dem abendlichen Knorpelvolumen nach Belastung, um $+12,6 \% \pm 2,6$ ($p < 0,0001$) zu. Verglichen mit der mittleren Knorpeldicke abends vor der Belastung betrug dieser Zuwachs $+9,1 \% \pm 2,6$ ($p < 0,0001$). Das morgendliche Knorpelvolumen erfuhr während statischer Belastung eine Abnahme von $-4,8 \% \pm 2,0$ ($p = 0,0004$).

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die gemessenen Parameter des medialen Tibiaknorpels, deren Änderungen nach Belastung und im Laufe der nächtlichen Ruhephase.

Tabelle 4: Überblick über Änderungen der untersuchten Parameter des med. Tibiaknorpels in der Ruhephase sowie nach der Belastung.

	<i>abends vor</i>	<i>abends nach</i>	<i>%-Differenz</i>	<i>P</i>
Mittlere Dicke	$1,43 \pm 0,33 \text{ mm}$	$1,38 \pm 0,29 \text{ mm}$	$-3,2 \% \pm 3,4$	$= 0,0280$
Volumen	$2133,3 \pm 456,2 \text{ mm}^3$	$2066,2 \pm 436,1 \text{ mm}^3$	$-3,1 \% \pm 2,8$	$= 0,0198$
	<i>abends nach</i>	<i>morgens vor</i>	<i>%-Differenz</i>	<i>P</i>
Mittlere Dicke	$1,38 \pm 0,29 \text{ mm}$	$1,55 \pm 0,33 \text{ mm}$	$+12,0 \% \pm 2,3$	$< 0,0001$
Volumen	$2066,2 \pm 436,1 \text{ mm}^3$	$2321,3 \pm 469,8 \text{ mm}^3$	$+12,6 \% \pm 2,6$	$< 0,0001$
	<i>morgens vor</i>	<i>morgens nach</i>	<i>%-Differenz</i>	<i>P</i>
Mittlere Dicke	$1,55 \pm 0,33 \text{ mm}$	$1,47 \pm 0,31 \text{ mm}$	$-4,6 \% \pm 2,6$	$= 0,0014$
Volumen	$2321,3 \pm 469,8 \text{ mm}^3$	$2209,3 \pm 443,8 \text{ mm}^3$	$-4,8 \% \pm 2,0$	$= 0,0004$
	<i>abends vor</i>	<i>morgens vor</i>	<i>%-Differenz</i>	<i>P</i>
Mittlere Dicke	$1,43 \pm 0,33 \text{ mm}$	$1,55 \pm 0,33 \text{ mm}$	$+8,4 \% \pm 2,6$	$< 0,0001$
Volumen	$2133,3 \pm 456,2 \text{ mm}^3$	$2321,3 \pm 469,8 \text{ mm}^3$	$+9,1 \% \pm 2,6$	$< 0,0001$
	<i>abends nach</i>	<i>morgens nach</i>	<i>%-Differenz</i>	<i>P</i>
Mittlere Dicke	$1,38 \pm 0,29 \text{ mm}$	$1,47 \pm 0,31 \text{ mm}$	$+6,9 \% \pm 4,1$	$= 0,0016$
Volumen	$2066,2 \pm 436,1 \text{ mm}^3$	$2209,3 \pm 443,8 \text{ mm}^3$	$+7,2 \% \pm 4,2$	$= 0,0008$

5.3 Knorpeldeformation der lateralen Tibia

Die mittlere Dicke des lateralen Tibiaknorpels aller Probanden nahm abends nach statischer Belastung um $-3,7 \% \pm 1,6$ ab ($p = 0,0003$) (Abb. 11). Im Laufe der nächtlichen 8-stündigen Ruhephase nahm die mittlere Knorpeldicke, verglichen mit der Dicke abends nach der Belastung, um $+10,3 \% \pm 3,9$ ($p = 0,00014$) zu (Abb. 12). Verglichen mit der mittleren Knorpeldicke abends vor der Belastung betrug dieser Zuwachs $+6,2 \% \pm 3,2$ ($p = 0,001$). Während der morgendlichen statischen Belastung nahm die mittlere Dicke um $-5,1 \% \pm 3,5$ ($p = 0,0045$) ab (Abb. 11).

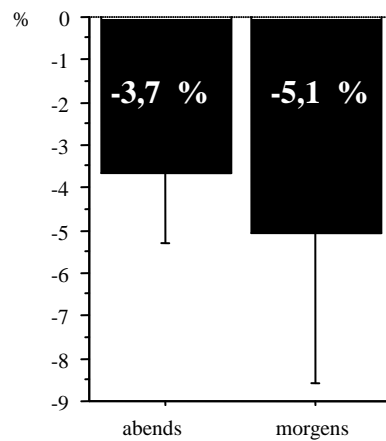


Abbildung 11: Deformation des lateralen Tibiaknorpels abends vs. morgens

Folgende Abbildung zeigt einen Überblick über den Verlauf der mittleren Knorpeldicke der lateralen Tibia während des Messzeitraumes (Abb. 12).

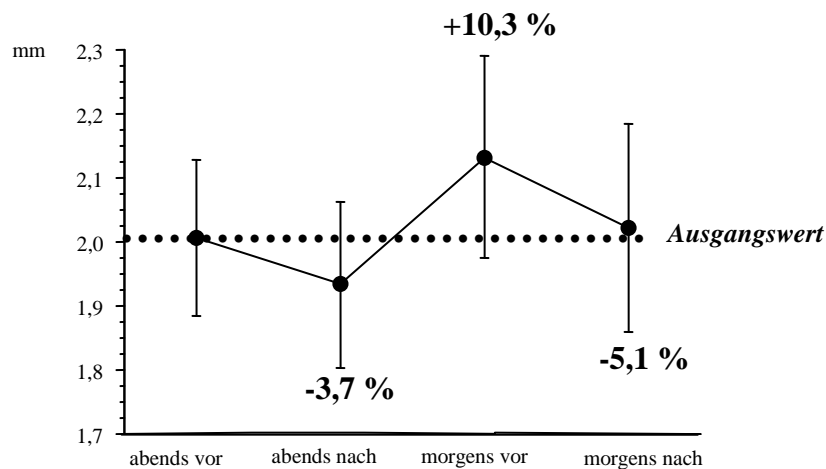


Abbildung 12: Mittlere Knorpeldicke des lateralen Tibiaknorpels im Verlauf

Die prozentuale Abnahme (Deformation) der mittleren Knorpeldicke bei statischer Belastung war morgens mit $-5,1\%$ gegenüber abends mit $-3,7\%$ größer; dies war statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$) (Abb. 11).

Das Knorpelvolumen des lateralen Tibiaplateaus erfuhr abends nach der statischen Belastung eine Abnahme von $-3,8\% \pm 2,1$ ($p = 0,001$). Während der nächtlichen Ruhephase von 8 Stunden nahm das Knorpelvolumen, verglichen mit dem abendlichen Knorpelvolumen nach Belastung, um $+11,3\% \pm 5,0$ ($p < 0,0001$) zu. Verglichen mit der mittleren Knorpeldicke abends vor der Belastung betrug dieser Zuwachs $+7,0\% \pm 3,8$ ($p = 0,0008$). Das morgendliche

Knorpelvolumen erfuhr während statischer Belastung eine Abnahme von $-5,4 \% \pm 4,2$ ($p = 0,004$).

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die gemessenen Parameter, deren Änderungen nach Belastung und im Laufe der nächtlichen Ruhephase.

Tabelle 5: Überblick über die gemessenen Parameter im lat. Tibiaknorpel vor und nach der Belastung.

	abends vor	abends nach	%-Differenz	p
Mittlere Dicke	$2,01 \pm 0,12 \text{ mm}$	$1,93 \pm 0,13 \text{ mm}$	$-3,7 \% \pm 1,6$	$= 0,0003$
Volumen	$2594,1 \pm 479,3 \text{ mm}^3$	$2499,6 \pm 493,0 \text{ mm}^3$	$-3,8 \% \pm 2,1$	$= 0,001$
	abends nach	morgens vor	%-Differenz	p
Mittlere Dicke	$1,93 \pm 0,13 \text{ mm}$	$2,13 \pm 0,16 \text{ mm}$	$+10,3 \% \pm 3,9$	$= 0,00014$
Volumen	$2499,6 \pm 493,0 \text{ mm}^3$	$2768,9 \pm 469,9 \text{ mm}^3$	$+11,3 \% \pm 5,0$	$< 0,0001$
	morgens vor	morgens nach	%-Differenz	p
Mittlere Dicke	$2,13 \pm 0,16 \text{ mm}$	$2,02 \pm 0,16 \text{ mm}$	$-5,1 \% \pm 3,5$	$= 0,0045$
Volumen	$2768,9 \pm 469,9 \text{ mm}^3$	$2629,9 \pm 516,9 \text{ mm}^3$	$-5,4 \% \pm 4,2$	$= 0,004$
	abends vor	morgens vor	%-Differenz	p
Mittlere Dicke	$2,01 \pm 0,12 \text{ mm}$	$2,13 \pm 0,16 \text{ mm}$	$+6,2 \% \pm 3,2$	$= 0,001$
Volumen	$2594,1 \pm 479,3 \text{ mm}^3$	$2768,9 \pm 469,9 \text{ mm}^3$	$+7,0 \% \pm 3,8$	$= 0,0008$
	abends nach	morgens nach	%-Differenz	p
Mittlere Dicke	$1,93 \pm 0,13 \text{ mm}$	$2,02 \pm 0,16 \text{ mm}$	$+4,6 \% \pm 3,2$	$= 0,0054$
Volumen	$2499,6 \pm 493,0 \text{ mm}^3$	$2629,9 \pm 516,9 \text{ mm}^3$	$+5,2 \% \pm 3,8$	$= 0,0028$

5.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede im Deformationsverhalten des patellaren Knorpels

Männer zeigten tendenziell in der nächtlichen Ruhephase sowie nach Belastung höhere prozentuelle Unterschiede (Tab. 6). Diese Unterschiede zwischen Männern und Frauen waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 6: Unterschiede zwischen den Geschlechtern im Hinblick auf die prozentualen Veränderungen der mittleren Dicke und Volumen des patellaren Knorpels

	Frauen	Männer	p-Wert
Deformation abends	$-5,0 \% \pm 2,1$	$-5,8 \% \pm 2,5$	$p = 0,28$
Deformation morgens	$-6,7 \% \pm 2,8$	$-6,9 \% \pm 2,7$	$p = 0,7$
Δ mittl. Dicke in der Ruhephase	$+7,5 \% \pm 3,5$	$+9,0 \% \pm 3,4$	$p = 0,38$
mittl. Dicke abends vor vs. morgens vor Belastung	$+2,1 \% \pm 2,3$	$+2,6 \% \pm 2,2$	$p = 0,56$
Volumen abends nach Belastung	$-4,9 \% \pm 2,9$	$-4,9 \% \pm 2,0$	$p = 0,7$
Volumen morgens nach Belastung	$-6,7 \% \pm 2,5$	$-8,2 \% \pm 2,9$	$p = 0,28$

<i>Δ Volumen in der Ruhephase</i>	+7,3 % ± 3,4	+8,3 % ± 3,6	p = 0,56
<i>Volumen abends vor vs. morgens vor Belastung</i>	+2,0 % ± 2,2	+2,9 % ± 1,9	p = 0,28

Aufgrund der geringen Anzahl der Probanden (4 weibliche, 4 männliche Versuchspersonen) wurde bei der Auswertung der Versuchsergebnisse auf die Untersuchung der geschlechts-spezifischen Unterschiede verzichtet.

6 Diskussion

Die vorliegende Arbeit ist unseres Wissens die erste Studie, welche die nächtlichen Änderungen der Knieknorpeldicke *in vivo* untersucht. Wir beobachteten eine signifikante Zunahme der mittleren Dicke des patellaren und des tibialen Knorpels während der nächtlichen Ruhephase, d. h., der Knorpel war morgens (*nach der Ruhephase*) dicker als abends, nach einem normalen Alltag. Außerdem war die Deformation am Morgen nach Belastung tendenziell größer als am Abend nach Belastung, wobei diese Unterschiede keine statistische Signifikanz erreichten. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der nächtlichen Zunahme der Knorpeldicke sowie in dem Deformationsverhalten zwischen Frauen und Männern beobachtet.

Die in dieser Studie gewonnenen Daten sind in der Charakterisierung von biomechanischen Gegebenheiten in dem Ziel-Gewebe (*Knorpel*) hilfreich, in welches gezüchtetes Knorpelgewebe oder ein Knorpel-Transplant platziert wird. Des Weiteren ermöglichen die Messungen Einblicke in die mechanischen Belastungen *in vivo*, die im Gewebe herrschen und den Metabolismus der Chondrozyten stimulieren oder supprimieren. Diese Erkenntnisse können bei der Optimierung der mechanischen Stimulationsstrategien in Zellkultur oder im Transplant von Nutzen sein, um die kultivierten Zellen bzw. das Transplant auf die physiologischen *Anforderungen* im Empfängergewebe besser vorbereiten zu können.

Im Rahmen longitudinaler klinischer Studien ist es wichtig, akkurate Ergebnisse zu erzielen, insbesondere, wenn z. B. der Knorpelverlust im Rahmen der Osteoarthritis untersucht wird. Auch im Hinblick auf diesen praktischen Aspekt ist der Vergleich der Knorpeldicken morgens und abends und die Kenntnis der Unterschiede hilfreich, um entscheiden zu können, ob die Baseline- und Follow-up-Messungen bei klinischen Studien tageszeitlich abgestimmt werden müssen, um möglichst akkurate Messungen zu erzielen.

6.1 Methodikdiskussion

6.1.1 Reproduzierbarkeit der Messmethode

Die hohe Reproduzierbarkeit der hier angewendeten Messmethode wurde bereits in anderen Studien festgestellt (Hohe et al. 2002b; Hyhlik-Durr et al. 2000; Stammberger et al. 1999b). Der Variationskoeffizient für quantitative Messungen des Patellaknorpels ergab in unserer Stu-

die bei axialen Aufnahmen Werte zwischen 0,2 % und 2,4 % und bei koronaren Aufnahmen der Tibia zwischen 0,7 % und 3,5 %. In anderen Studien wurde der Variationskoeffizient für die Patella mit 0,3 %–2,9 %, für das laterale Tibiaplateau mit 3,8 %–8,2 % und für das mediale Tibiaplateau mit 3,0 %–5,5 % angegeben (Burgkart et al. 2001; Eckstein et al. 1996a; Eckstein et al. 1998b). Die in der vorliegenden Studie gemessenen Reproduzierbarkeitswerte stimmen daher mit der Literatur überein.

6.1.2 Auswahl und Alter der Probanden

Pathologische Prozesse im Kniegelenk können eine Veränderung der Biomechanik des Knorpels verursachen. Deshalb wurden nur Probanden untersucht, die anamnestisch keine Traumata oder aktuelle Beschwerden am Knie angegeben hatten. Traumata können durch Instabilitäten (Bandruptur) zur Veränderung der Krafteinwirkung und -amplitude und zu degenerativen Prozessen im Knorpel führen und somit die Biomechanik des Kniegelenks verändern (Andriacchi et al. 2005). Zudem kann eine stärkere Knorpeldeformierung auch durch eine erhöhte Permeabilität, wie sie bei Knorpeldefekten besteht, hervorgerufen werden (Setton et al. 1993).

In einigen vorhergehenden Studien wurden geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Biomechanik und der Knorpelmorphologie des Kniegelenks festgestellt. Csintalan et al. (2002) fanden an intakten Kadavergelenken Unterschiede bezüglich der patellofemorale Kontaktflächen und dem auftretenden Druck; Männer zeigten größere patellofemorale Kontaktflächen bei Flexionswinkeln $> 30^\circ$; diese Unterschiede waren jedoch bei 0° bis 30° nicht signifikant. Bei Frauen wurde ein größerer patellofemorale Druck zwischen 0° - und 30° -Beugung beobachtet. Höherer Druck bewirkt eine stärkere Knorpeldeformierung bei Belastung; daher wurden in dieser Studie sowohl Männer als auch Frauen untersucht. Mehrere Studien zeigten auch eine durchschnittlich geringere Knorpeldicke bei Frauen (Cicuttini et al. 2002; Ding et al. 2003; Faber et al. 2001; Hudelmaier et al. 2001). Es ist auch möglich, dass bei Frauen hormonelle Einflüsse auf die Beschaffenheit des Gelenkknorpels bestehen (Ding et al. 2003).

Karvonen et al. (1994) fanden, unabhängig vom Vorliegen einer Arthrose, eine statistisch signifikante ($p < 0,001$) Knorpeldickenabnahme im Alter in den femorotibialen Kontaktflächen, nicht jedoch an der Patella. Hudelmaier et al. (2001) untersuchten ältere Männer und Frauen (50–78 Jahre) ohne Knieschmerzen, vorausgegangene Traumata oder Operationen am Knie. Im Vergleich zu jüngeren Probanden (20–30 Jahre) wurde an der Patella der älteren Frauen eine um bis zu -12% ($p < 0,05$) geringere mittlere Knorpeldicke gemessen; bei älteren Männern lag der Wert bei -6% . An der Tibia war die Knorpeldicke bei den älteren Frauen um bis zu -10% und bei älteren Männern -7% geringer als bei den jüngeren Probanden. Die *In-vivo*-

Deformation des patellaren Knorpels nach 30 Kniebeugen betrug $-2,6\%$ bei älteren Frauen und $-2,2\%$ bei älteren Männern, $-4,5\%$ bei jüngeren Frauen und $-6,2\%$ bei jüngeren Männern. Diese Deformation war demnach bei älteren Probanden signifikant geringer als bei jüngeren Probanden ($p < 0,05$). Aufgrund der Altersabhängigkeit der Knorpeldeformation wurden in der vorliegenden Studie ausschliesslich junge Erwachsene (Alter 20–28 Jahre) untersucht.

6.1.3 Versuchsdurchführung

Die Probanden wurden angewiesen, in den letzten 48 Stunden vor der Untersuchung keine stärkeren sportlichen Belastungen zu tätigen, um Kniebeanspruchungen zu vermeiden, die das alltägliche Maß übersteigen. Dies beruht auf der Annahme, dass sich die Knorpeldeformation nach vorausgegangenen zum Teil hohen und unphysiologischen Belastungen aufgrund des dann veränderten Flüssigkeitsgehaltes anders verhält als die Deformation eines normal belasteten Knorpels. Eckstein et al. (2005) untersuchten die Erholung des Knieknorpels nach 100 Kniebeugen. Der Knorpel gewann in 45 Minuten 50 % und in 90 Minuten 100 % seines Ausgangsvolumens zurück. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass unverzüglich durchgeführte Messungen (im Anschluss an die Ankunft nach der täglichen Belastung, bzw. innerhalb von 90 Sekunden nach den Übungen) keine nennenswerten Abweichungen von einer sofort durchgeführten Echtzeitmessung zeigen. In der vorliegenden Studie wurden die Messungen nach einem Tag normaler Aktivitäten ohne Ruhephase nach Ankunft in der MRT-Einheit und am darauffolgenden Morgen sofort nach dem Aufstehen durchgeführt, wobei die Probanden die Nacht in der MR-Einheit liegend verbrachten und das rechte Knie nicht belastet wurde.

6.1.4 Bildakquisition und -bearbeitung

Die Magnetresonanztomographie stellt eine adäquate Möglichkeit dar, die Gelenkoberfläche und die Knorpel-Knochen-Grenze darzustellen und quantitative Messungen am lebenden und intakten Gelenk vorzunehmen. Hierbei hat sich eine T1-gewichtete 3D-Gradientenechosequenz mit Fettunterdrückung (T1-w 3D GRE fs) oder mit selektiver Wasseranregung (T1-gewichtete FLASH 3D-Sequenz mit TR = 17,2 ms, TE = 6,6 ms, FA = 20°) bewährt, die ein akzeptables Signal-zu-Rausch-Verhältnis und eine gute Abgrenzung des Gelenkknorpels von seiner Umgebung aufweist (Burgkart et al. 2001; Eckstein et al. 1998a; Eckstein et al. 1996b; Graichen et al. 2000; Sittek et al. 1996). Mit Hilfe dieser Sequenz kann eine reproduzierbare und valide Dicken- und Volumenmessung des Gelenkknorpels unabhängig von der Schnittführung und der Angulierung der Schichten vorgenommen werden (Eckstein et al. 1997a; Eckstein et al. 1998a; Eckstein et al. 1994; Eckstein et al. 1995; Peterfy et al. 1994a; Stammberger et al. 2000). Die

schnelleren Akquisitionszeit der Water-Excitation-Sequenz eignen sich daher besonders für die Messung der Knorpeldeformation nach Belastung (Burgkart et al. 2001; Eckstein et al. 2000a; Graichen et al. 2004).

Die Akquisitionen nach Belastung wurden nicht mit einer *einzig*en Akquisition vor Belastung, sondern mit dem Mittelwert zweier Akquisitionen vor Belastung (mit Repositionierung) verglichen. Dadurch werden Präzisionsfehler verringert, was der Studie eine Stärke verleiht.

6.1.5 Limitationen der Studie

Es wurde mit der hier angewandten Methode die Deformation anhand der Differenz der Ausgangs- und Endgrößen bestimmt. Eine „Echtzeitmessung“ während der Belastung ist technisch schwierig und aufgrund der Bewegungen während der Bildakquisition artefaktanfällig. Es ist jedoch anzunehmen, dass die Deformation am Ende der Datenakquisition sich nicht wesentlich von der tatsächlichen Deformation am Ende der Belastung unterscheidet. Eckstein et al. (1999) konnten zeigen, dass die Deformation am Kniegelenkknorpel 10 Minuten nach 100 Kniebeugen mit der Deformation sofort nach den Kniebeugen nahezu identisch ist und erst nach ca. 90 Minuten der Ausgangswert vor den Kniebeugen erreicht wird (Eckstein et al. 1999).

Trotz des standardisierten Ablaufs der dynamischen sowie der statischen Belastung ist bei jedem Probanden von individuell unterschiedlichen lokomotorischen Strategien auszugehen, die durch Abweichungen in der Ausführung zu (regional) unterschiedlichen Deformationen führen können. Die geringe Anzahl der Probanden, bei denen die morphologischen Veränderungen des Tibiaknorpels erfasst wurden, wirkt ebenso limitierend auf die Aussagekraft.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie ist, dass zwar die mittlere Knorpeldicke und das Gesamtvolumen des Knorpels bestimmt wurden, nicht jedoch regionale Knorpeldickenveränderungen (z. B. zentrale vs. periphere Tibia).

6.2 Diskussion der Ergebnisse

Der Vergleich der abendlichen und morgendlichen Messungen jeweils vor der Belastung erbrachte in unserer Studie in allen untersuchten Knorpelplatten eine *signifikante* Zunahme der Knorpeldicke und des Knorpelvolumens. Die tageszeitlichen (*diurnale*) Änderungen der Knorpelmorphologie am Kniegelenk wurden bislang in einer Arbeit untersucht. So untersuchten Waterton et al. (2000) das Kniegelenkknorpel von 6 knorpelgesunden Probanden zwischen 21 und 26 Jahren drei Wochen lang morgens und abends mittels MRT (Siemens Impact 1,0 T; sagittal 3D spoiled gradient echo, Fettunterdrückung; 0,55 x 0,55 x 1,55 mm³). Die Segmentierung bzw. die Analyse erfolgte, wie in unserer Studie, semiautomatisch. Morgens wurden Pro-

banden vor Beginn ihrer Tätigkeit untersucht und hatten ihre Knie bereits geringen Belastungen wie z. B. dem Laufen zur Arbeitsstelle, dem Treppensteigen usw. ausgesetzt. Die abendliche Messung erfolgte nach einer überwiegend stehenden Tätigkeit. Bei der morgendlichen Messung handelte es sich jedoch nicht um eine *wirkliche* Ruhemessung, da die meisten Probanden morgens zu Fuß zur MRT eine Strecke von maximal 3 km zurückgelegt hatten. Eckstein et al. (2005) fanden nach einem 5-minütigem Gehen eine Deformation des Patellaknorpels von $-2,8 \% \pm 0,8$ (Eckstein et al. 2005). In der Arbeit von Waterton et. al (2000) wurde keine signifikante Änderung des Gesamtvolumens des Femurknorpels festgestellt, jedoch nahm die Knorpeldicke an den patellofemorale und tibiofemorale Kontaktflächen des Femurs (bis zu 0,6 mm) ab. Diejenigen Regionen, die keine Kontaktflächen im Stehen aufweisen, nahmen dagegen an Dicke zu. Die Autoren nahmen an, dass der Grund dafür in der Umverteilung von interstitieller Flüssigkeit innerhalb des Knorpels von den belastungstragenden zu den nicht belastungstragenden Knorpelanteilen liegt.

Unsere Ergebnisse im Bezug auf die Deformation der Patella nach dynamischer Belastung (Kniebeugen) liegen in derselben Größenordnung wie vorhergehende Studien (Eckstein et al. 2005; Eckstein et al. 2000a; Eckstein et al. 1999; Eckstein et al. 1998b; Hudelmaier et al. 2001). Die Deformation an der Tibia nach statischer Belastung ist in der vorliegenden Studie vergleichbar mit dem Ausmaß der Deformation nach Stoßbelastung (high impact loading) und größer als die unter ähnlichen statischen Belastungskonditionen in einer vorhergehenden Untersuchung (Eckstein et al. 2005). In einer weiteren Studie, in der die Tibia mit einem MRT-kompatiblen Apparat mit 50 % des Körpergewichts statisch belastet wurde, wurde ein geringeres Ausmaß der tibialen Deformation beobachtet (Cotofana et al. 2011). Dass die in unserer Studie beobachtete Deformation des tibialen Knorpels größer ist als bei vergleichbaren Studien, kann damit zusammenhängen, a) dass die statische Belastung der Tibia nach den Kniebeugen stattfand, b) dass unsere Versuchsordnung (statische Belastung im Stehen auf einem Bein) zwecks Aufrechthaltung des Gleichgewichts zur Aktivierung/Kontraktion von Muskelgruppen geführt hat, c) dass Präzisionsfehler geringer waren, dank der Ermittlung der Mittelwerte aus zwei Akquisitionen nach Belastung.

Chan et al. (2009a) untersuchten mittels Bestimmung der Verdrängung (*Displacement Encoded imaging with Stimulated Echoes; DENSE-MRI*) die Deformation des Knorpels in tibiofemorale Gelenken von Schweinen unter zyklischer Belastung in der MRT-Einheit (Chan et al. 2009a). Die Deformation im Tibiaknorpel betrug von 0,0 % bis zu $-4,3$ %.

In der vorliegenden Studie beobachteten wir keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern im Deformationsverhalten des patellaren Knorpels. In vergleichbaren

Studien wurden ebenfalls keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede festgestellt (Eckstein et al. 2000a; Hudelmaier et al. 2001)

6.3 Interpretation der Ergebnisse

6.3.1 Physiologische Deformation des Gelenkknorpels

Der Gelenkknorpel ist ständig Belastungen ausgesetzt, deren Größe, Richtung und zeitliche Entwicklung zusammen mit den mechanischen Eigenschaften des Knorpels das Ausmaß der Knorpeldeformation bestimmen. Da die solide und die flüssige Matrix des Knorpels jeweils als annähernd unkomprimierbar angesehen werden (Mow et al. 1993), müssen die beobachteten Volumen- und Dickenänderungen auf eine Verschiebung der interstitiellen Flüssigkeit im Knorpel basieren. Wie bereits in der Einleitung erläutert, hat der Knorpel eine niedrige Permeabilität und leistet Widerstand gegenüber dem Flüssigkeitsfluss (*drag forces*). Unter Belastung steigt zunächst der hydrostatische Druck (initiale Stütze bei Belastung), und bei anhaltender Belastung wird die Flüssigkeit herausgepresst und die Last zunehmend durch die solide Matrix gestützt. Diese volumetrischen Änderungen sind im physiologischen Bereich reversibel. Nach Beenden der Belastung erlangt der Knorpel aufgrund des Flüssigkeitsrückflusses wieder seine ursprüngliche Dimension. Diese theoretischen Überlegungen wurden in *Ex-vivo*-Experimenten sowie anhand von rheologischen Untersuchungen an hydrierten Gelen überprüft (Guilak et al. 1999; Kwan et al. 1984). Mit der MRT können diese Veränderungen auch *in vivo* erfasst werden.

Liess et al. (2002) untersuchten 20 gesunde Probanden nach Durchführung von 60 Kniebeugen. Das Ziel der Studie war die Messung des Flüssigkeitsgehalts des patellaren Knorpels mittels T2-Mapping. Die MR-Bilder des Patellaknorpels wurden sofort nach der Übung und dann nach einer Pause von 45 Minuten akquiriert. Das patellare Knorpelvolumen nahm innerhalb von 45 Minuten um $5,4 \pm 1,5 \%$ ($p < 0,001$) zu. Zur gleichen Zeit wurden T2-Bilder (maps) des Patellaknorpels akquiriert. Während der 45-minütigen Erholungsphase nahm T2 um $2,6 \pm 1,0 \%$ zu ($p < 0,05$). Die Autoren folgerten, dass nach Belastung geringe physiologische Veränderungen des Wassergehalts des Knorpels sowie gleichzeitige Veränderungen der Kollagen- und Proteoglykandichte des Knorpels auftreten. Auch diese Studie belegt einen Aus- und Rückstrom der Flüssigkeit unter Belastung bzw. während der Erholung.

In Zusammenschau der obigen Studien deuten unsere Ergebnisse darauf, dass der Kniegelenkknorpel während der normalen Alltagsaktivitäten (Gehen etc.) in einem (Dauer-) Zustand von ca. 2–3 % durchschnittlicher Kompression ist, im Vergleich zu nicht gewichtstragen-

den Bedingungen nachts. Intensive Übungen können weitere 2–3 % der durchschnittlichen Kompression über diejenigen während der normalen Alltagsaktivitäten hinzufügen (Eckstein et al. 2006b).

Der Flüssigkeitsfluss in die Knorpelmatrix erfüllt unter Umständen wichtige Aufgaben für die Knorpelhomöostase. Es ist anzunehmen, dass der Flüssigkeitsfluss für den Transport größerer Moleküle wichtig ist (Garcia et al. 1996; Mow et al. 1984). Durch den Flüssigkeitsfluss, der in der Erholungsphase zwischen der Knorpelmatrix und dem umgebenden Gewebe stattfindet, wird die Ernährung des Knorpels gewährleistet und die biosynthetische Aktivität der Chondrozyten wahrscheinlich über elektrische Potenziale reguliert (Kim et al. 1995; Kim et al. 1994). Auf diese Weise scheint die Belastung den Metabolismus und die Syntheserate von Chondrozyten zu beeinflussen.

6.3.2 Vergleich mit den Bandscheiben

Studien über die diurnalen Änderungen der lumbalen Bandscheiben zeigen ähnliche Ergebnisse wie unsere Untersuchungen zu Gelenkknorpeln: Die Bandscheiben sind während des Tages einer erhöhten mechanischen Belastung ausgesetzt. Sie erfahren tagsüber eine Volumenabnahme und nachts eine Volumenzunahme (Hutton et al. 2003; Malko et al. 1999, 2002; Malko et al. 1996; Paajanen et al. 1994; Roberts et al. 1998).

In der Studie von Malko et al. (2002) wurde die MRT zur Messung der Veränderungen des Volumens und des Flüssigkeitsgehalts der lumbalen Bandscheiben bei 5 normalen Probanden eingesetzt. Die MRT-Datensätze wurden am Ende eines normalen Tages und am darauffolgenden Morgen (nach einer nächtlichen Ruhephase) aufgenommen. Das Bandscheibenvolumen nahm im Durchschnitt um 10,6 % während der nächtlichen Ruhephase zu und danach während des 8-stündigen Laufens um 5,6 % ab. Nach 8 Stunden Laufen war das Volumen nicht auf das Niveau vom Vorabend gesunken. Die Autoren folgerten, dass das 8-Stunden-Protokoll nicht lang genug war, um das Ausgangsvolumen wieder herzustellen (Malko et al. 2002). Die gleichen Autoren (Malko et al. 1999) fanden mittels MRT, dass die durchschnittliche Volumenzunahme der lumbalen Bandscheiben 3 Stunden nach Ende der kompressiven Belastung (Laufen mit einem 20 kg-Rucksack für 3 Stunden) 5,4 % betrug. Wenn die Bandscheibe 5,4 % ihres initialen Gesamtvolumens erreicht und unter der Annahme, dass der initiale Flüssigkeitsgehalt 75 % ist, dann beträgt die Volumenzunahme etwa 7 %.

6.4 Schlussfolgerungen

Anhand der im Rahmen der vorliegenden Studie gewonnenen Erkenntnisse können die unter Kapitel 3 gestellten wissenschaftlichen Fragen folgendermaßen beantwortet werden:

1. Die untersuchten morphologischen Parameter des patellaren Knieknorpels deuten auf eine tageszeitliche Deformation von 2 %–8 % hin. Nach einer nächtlichen Ruhephase von 8 Stunden zeigen die untersuchten Knorpelplatten eine signifikante Zunahme der mittleren Knorpeldicke sowie des Knorpelvolumens. Dies ist auf einen Rückstrom der Flüssigkeit in die extrazelluläre Matrix zurückzuführen.
2. Im Einklang mit den theoretischen Deformationsmodellen des Knorpels sowie mit der Annahme, dass während der nächtlichen Ruhephase sich Knorpel dank des Rückstroms von Flüssigkeit erholt, zeigte sich während der morgendlichen Belastung eine stärkere Deformation als abends. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant.
3. Die vorliegende Studie zeigte keine Unterschiede im Deformationsverhalten des patellaren und des tibialen Knorpels zwischen Männern und Frauen.

7 Zusammenfassung

Die Magnetresonanztomographie ermöglicht es, die Knorpelphysiologie *in vivo* zu untersuchen und die mechanobiologischen Bedingungen in dem Zielgewebe, in das ein Knorpeltransplantat verpflanzt wird, zu charakterisieren. Knorpel deformiert während einer *mechanischen* Belastung; es ist jedoch wenig bekannt über sein Verhalten nach Deformation. In der vorliegenden Studie untersuchen wir die *nächtlichen* Veränderungen der Knorpeldicke und, ob die Deformation nach mechanischer Belastung morgens größer ist als abends.

Es wurden jeweils zwei axiale und zwei koronare MR-Akquisitionen der rechten Kniegelenke von 17 gesunden Probanden (Alter: $23,5 \pm 3,0$ Jahre) nach einem gewöhnlichen Alltag durchgeführt. Danach wurden nach dynamischer Belastung mit 30 tiefen Kniebeugen eine axiale MR-Aufnahme und anschließend nach 2-minütiger statischer Belastung mit 150 % des Körpergewichts eine koronare MR-Aufnahme akquiriert. Während einer anschließenden nächtlichen Ruhephase von 8 Stunden wurden die Kniegelenke nicht belastet. Dasselbe Versuchsprotokoll wurde am nächsten Morgen wiederholt.

Eine signifikante Zunahme der Knorpeldicke ($p < 0,01$) wurde zwischen den abendlichen und morgendlichen Ruheakquisitionen beobachtet: +2.4 % an der Patella, +8.4 % an der medialen Tibia und +6.2 % in der lateralen Tibia. Die Deformation am nächsten Morgen (-6.8 % Patella, -4.6 % med. Tibia, -5.1 % lat. Tibia) war (tendenziell) größer als am Abend (-5.4 % Patella, -3.2 % med. Tibia, -3.7 % lat. Tibia). Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Deformation sowie nächtlichen Veränderungen der Knorpeldicke zwischen Frauen und Männern gesehen.

Wir folgern, dass der gesunde Kniegelenkknorpel, unabhängig von dem Geschlecht, während eines normalen Arbeitstags physiologischerweise um 2–8 % deformiert ist, und dass eine weitere Deformation um 3–6 % durch anstrengende körperliche Tätigkeiten erreicht werden kann. Knorpel „erholt“ sich über Nacht, indem während der nächtlichen Entlastung Flüssigkeit in den Gelenkknorpel zurückströmt.

8 Literaturverzeichnis

1. Adeeb, S. M., E. Y. Sayed Ahmed, J. Matyas, D. A. Hart, C. B. Frank and N. G. Shrive (2004). "Congruency effects on load bearing in diarthrodial joints." Comput Methods Biomech Biomed Engin **7**(3): 147-157.
2. Akizuki, S., V. C. Mow, F. Muller, J. C. Pita, D. S. Howell and D. H. Manicourt (1986). "Tensile properties of human knee joint cartilage: I. Influence of ionic conditions, weight bearing, and fibrillation on the tensile modulus." J Orthop Res **4**(4): 379-392.
3. Akizuki, S., V. C. Mow, F. Muller, J. C. Pita and D. S. Howell (1987). "Tensile properties of human knee joint cartilage. II. Correlations between weight bearing and tissue pathology and the kinetics of swelling." J Orthop Res **5**(2): 173-186.
4. Andriacchi, T. P. and C. O. Dyrby (2005). "Interactions between kinematics and loading during walking for the normal and ACL deficient knee." J Biomech **38**(2): 293-298.
5. Aspden, R. M., Y. E. Yarker and D. W. Hukins (1985). "Collagen orientations in the meniscus of the knee joint." J Anat **140 (Pt 3)**: 371-380.
6. Ateshian, G. A., W. M. Lai, W. B. Zhu and V. C. Mow (1994). "An asymptotic solution for the contact of two biphasic cartilage layers." J Biomech **27**(11): 1347-1360.
7. Ateshian, G. A. and H. Wang (1995). "A theoretical solution for the frictionless rolling contact of cylindrical biphasic articular cartilage layers." J Biomech **28**(11): 1341-1355.
8. Ateshian, G. A., N. O. Chahine, I. M. Basalo and C. T. Hung (2004). "The correspondence between equilibrium biphasic and triphasic material properties in mixture models of articular cartilage." J Biomech **37**(3): 391-400.
9. Behrens, F., E. L. Kraft and T. R. Oegema, Jr. (1989). "Biochemical changes in articular cartilage after joint immobilization by casting or external fixation." J Orthop Res **7**(3): 335-343.
10. Benedek, T. G. (2006). "A history of the understanding of cartilage." Osteoarthritis Cartilage **14**(3): 203-209.
11. Broom, N. D. and H. Silyn-Roberts (1990). "Collagen-collagen versus collagen-proteoglycan interactions in the determination of cartilage strength." Arthritis Rheum **33**(10): 1512-1517.
12. Buckwalter, J. A. (1995). "Osteoarthritis and articular cartilage use, disuse, and abuse: experimental studies." J Rheumatol Suppl **43**: 13-15.

13. Buckwalter, J. A. and H. J. Mankin (1998a). "Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matrix interactions." Instr Course Lect **47**: 477-486.
14. Buckwalter, J. A. and H. J. Mankin (1998b). "Articular cartilage repair and transplantation." Arthritis Rheum **41**(8): 1331-1342.
15. Burgkart, R., C. Glaser, A. Hyhlik-Durr, K. H. Englmeier, M. Reiser and F. Eckstein (2001). "Magnetic resonance imaging-based assessment of cartilage loss in severe osteoarthritis: accuracy, precision, and diagnostic value." Arthritis Rheum **44**(9): 2072-2077.
16. Buschmann, M. D., Y. A. Gluzband, A. J. Grodzinsky and E. B. Hunziker (1995). "Mechanical compression modulates matrix biosynthesis in chondrocyte/agarose culture." J Cell Sci **108** (Pt 4): 1497-1508.
17. Buschmann, M. D., Y. J. Kim, M. Wong, E. Frank, E. B. Hunziker and A. J. Grodzinsky (1999). "Stimulation of aggrecan synthesis in cartilage explants by cyclic loading is localized to regions of high interstitial fluid flow." Arch Biochem Biophys **366**(1): 1-7.
18. Chan, D. D., C. P. Neu and M. L. Hull (2009a). "Articular cartilage deformation determined in an intact tibiofemoral joint by displacement-encoded imaging." Magn Reson Med **61**(4): 989-993.
19. Chan, D. D., C. P. Neu and M. L. Hull (2009b). "In situ deformation of cartilage in cyclically loaded tibiofemoral joints by displacement-encoded MRI." Osteoarthritis Cartilage **17** (11):1461-1468
20. Chen, C. T., N. Burton-Wurster, C. Borden, K. Hueffer, S. E. Bloom and G. Lust (2001). "Chondrocyte necrosis and apoptosis in impact damaged articular cartilage." J Orthop Res **19**(4): 703-711.
21. Cicuttini, F. M., A. E. Wluka, Y. Wang, S. R. Davis, J. Hankin and P. Ebeling (2002). "Compartment differences in knee cartilage volume in healthy adults." J Rheumatol **29**(3): 554-556.
22. Clark, J. M. (1990). "The organisation of collagen fibrils in the superficial zones of articular cartilage." J Anat **171**: 117-130.
23. Clouet, J., C. Vinatier, C. Merceron, M. Pot-Vaucel, Y. Maugars, P. Weiss, G. Grimandi and J. Guicheux (2009). "From osteoarthritis treatments to future regenerative therapies for cartilage." Drug Discov Today.
24. Cohen, N. P., R. J. Foster and V. C. Mow (1998). "Composition and dynamics of articular cartilage: structure, function, and maintaining healthy state." J Orthop Sports Phys Ther **28**(4): 203-215.

25. Comper, W. D., R. P. Williams and O. Zamparo (1990). "Water transport in extracellular matrices." Connect Tissue Res **25**(2): 89-102.
26. Cotofana, S., F. Eckstein, W. Wirth, R. B. Souza, X. Li, B. Wyman, M. P. Hellio-Le Graverand, T. Link and S. Majumdar (2011). "In vivo measures of cartilage deformation: patterns in healthy and osteoarthritic female knees using 3T MR imaging." European radiology.
27. Csintalan, R. P., M. M. Schulz, J. Woo, P. J. McMahon and T. Q. Lee (2002). "Gender differences in patellofemoral joint biomechanics." Clin Orthop Relat Res(402): 260-269.
28. Denker, A. E., S. B. Nicoll and R. S. Tuan (1995). "Formation of cartilage-like spheroids by micromass cultures of murine C3H10T1/2 cells upon treatment with transforming growth factor-beta 1." Differentiation **59**(1): 25-34.
29. Ding, C., F. Cicuttini, F. Scott, M. Glisson and G. Jones (2003). "Sex differences in knee cartilage volume in adults: role of body and bone size, age and physical activity." Rheumatology (Oxford) **42**(11): 1317-1323.
30. Ding, C., G. Jones, A. E. Wluka and F. Cicuttini (2010). "What can we learn about osteoarthritis by studying a healthy person against a person with early onset of disease?" Current opinion in rheumatology **22**(5): 520-527.
31. DiSilvestro, M. R. and J. K. Suh (2001a). "A cross-validation of the biphasic poroviscoelastic model of articular cartilage in unconfined compression, indentation, and confined compression." J Biomech **34**(4): 519-525.
32. DiSilvestro, M. R., Q. Zhu, M. Wong, J. S. Jurvelin and J. K. Suh (2001b). "Biphasic poroviscoelastic simulation of the unconfined compression of articular cartilage: I-- Simultaneous prediction of reaction force and lateral displacement." J Biomech Eng **123**(2): 191-197.
33. Donzelli, P. S., R. L. Spilker, G. A. Ateshian and V. C. Mow (1999). "Contact analysis of biphasic transversely isotropic cartilage layers and correlations with tissue failure." J Biomech **32**(10): 1037-1047.
34. Dupuy, D. E., R. M. Spillane, M. S. Rosol, D. I. Rosenthal, W. E. Palmer, D. W. Burke and A. E. Rosenberg (1996). "Quantification of articular cartilage in the knee with three-dimensional MR imaging." Acad Radiol **3**(11): 919-924.
35. Eckstein, F., H. Sittek, S. Milz, R. Putz and M. Reiser (1994). "The morphology of articular cartilage assessed by magnetic resonance imaging (MRI). Reproducibility and anatomical correlation." Surg Radiol Anat **16**(4): 429-438.
36. Eckstein, F., H. Sittek, S. Milz, E. Schulte, B. Kiefer, M. Reiser and R. Putz (1995). "The potential of magnetic resonance imaging (MRI) for quantifying articular cartilage thickness -- a methodological study." Clin Biomech (Bristol, Avon) **10**(8): 434-440.

37. Eckstein, F., A. Gavazzeni, H. Sittek, M. Haubner, A. Losch, S. Milz, K. H. Englmeier, E. Schulte, R. Putz and M. Reiser (1996a). "Determination of knee joint cartilage thickness using three-dimensional magnetic resonance chondro-crassometry (3D MR-CCM)." Magn Reson Med **36**(2): 256-265.
38. Eckstein, F., H. Sittek, A. Gavazzeni, E. Schulte, S. Milz, B. Kiefer, M. Reiser and R. Putz (1996b). "Magnetic resonance chondro-crassometry (MR CCM): a method for accurate determination of articular cartilage thickness?" Magn Reson Med **35**(1): 89-96.
39. Eckstein, F., C. Adam, H. Sittek, C. Becker, S. Milz, E. Schulte, M. Reiser and R. Putz (1997a). "Non-invasive determination of cartilage thickness throughout joint surfaces using magnetic resonance imaging." J Biomech **30**(3): 285-289.
40. Eckstein, F., R. von Eisenhart-Rothe, J. Landgraf, C. Adam, F. Loehe, M. Muller-Gerbl and R. Putz (1997b). "Quantitative analysis of incongruity, contact areas and cartilage thickness in the human hip joint." Acta Anat (Basel) **158**(3): 192-204.
41. Eckstein, F., M. Schnier, M. Haubner, J. Priebisch, C. Glaser, K. H. Englmeier and M. Reiser (1998a). "Accuracy of cartilage volume and thickness measurements with magnetic resonance imaging." Clin Orthop Relat Res(352): 137-148.
42. Eckstein, F., M. Tieschky, S. C. Faber, M. Haubner, H. Kolem, K. H. Englmeier and M. Reiser (1998b). "Effect of physical exercise on cartilage volume and thickness in vivo: MR imaging study." Radiology **207**(1): 243-248.
43. Eckstein, F., M. Tieschky, S. Faber, K. H. Englmeier and M. Reiser (1999). "Functional analysis of articular cartilage deformation, recovery, and fluid flow following dynamic exercise in vivo." Anat Embryol (Berl) **200**(4): 419-424.
44. Eckstein, F., B. Lemberger, T. Stammberger, K. H. Englmeier and M. Reiser (2000a). "Patellar cartilage deformation in vivo after static versus dynamic loading." J Biomech **33**(7): 819-825.
45. Eckstein, F., T. Stammberger, J. Priebisch, K. H. Englmeier and M. Reiser (2000b). "Effect of gradient and section orientation on quantitative analysis of knee joint cartilage." J Magn Reson Imaging **11**(2): 161-167.
46. Eckstein, F., M. Reiser, K. H. Englmeier and R. Putz (2001). "In vivo morphometry and functional analysis of human articular cartilage with quantitative magnetic resonance imaging--from image to data, from data to theory." Anat Embryol (Berl) **203**(3): 147-173.
47. Eckstein, F. (2004). "Noninvasive study of human cartilage structure by MRI." Methods Mol Med **101**: 191-217.
48. Eckstein, F. and C. Glaser (2004). "Measuring cartilage morphology with quantitative magnetic resonance imaging." Semin Musculoskelet Radiol **8**(4): 329-353.

49. Eckstein, F., B. Lemberger, C. Gratzke, M. Hudelmaier, C. Glaser, K. H. Englmeier and M. Reiser (2005). "In vivo cartilage deformation after different types of activity and its dependence on physical training status." Ann Rheum Dis **64**(2): 291-295.
50. Eckstein, F., F. Cicuttini, J. P. Raynauld, J. C. Waterton and C. Peterfy (2006a). "Magnetic resonance imaging (MRI) of articular cartilage in knee osteoarthritis (OA): morphological assessment." Osteoarthritis Cartilage **14 Suppl A**: A46-75.
51. Eckstein, F., M. Hudelmaier and R. Putz (2006b). "The effects of exercise on human articular cartilage." J Anat **208**(4): 491-512.
52. Eckstein, F., M. Hudelmaier, W. Wirth, B. Kiefer, R. Jackson, J. Yu, C. B. Eaton and E. Schneider (2006c). "Double echo steady state magnetic resonance imaging of knee articular cartilage at 3 Tesla: a pilot study for the Osteoarthritis Initiative." Ann Rheum Dis **65**(4): 433-441.
53. Eckstein, F., M. Kunz, M. Hudelmaier, R. Jackson, J. Yu, C. B. Eaton and E. Schneider (2007a). "Impact of coil design on the contrast-to-noise ratio, precision, and consistency of quantitative cartilage morphometry at 3 Tesla: a pilot study for the osteoarthritis initiative." Magn Reson Med **57**(2): 448-454.
54. Eckstein, F., M. Kunz, M. Schutzer, M. Hudelmaier, R. D. Jackson, J. Yu, C. B. Eaton and E. Schneider (2007b). "Two year longitudinal change and test-retest-precision of knee cartilage morphology in a pilot study for the osteoarthritis initiative." Osteoarthritis Cartilage.
55. Eyre, D. (2002). "Collagen of articular cartilage." Arthritis Res **4**(1): 30-35.
56. Eyre, D. R., J. J. Wu, R. J. Fernandes, T. A. Pietka and M. A. Weis (2002). "Recent developments in cartilage research: matrix biology of the collagen II/IX/XI heterofibril network." Biochem Soc Trans **30**(Pt 6): 893-899.
57. Eyre, D. R. (2004). "Collagens and cartilage matrix homeostasis." Clin Orthop Relat Res(427 Suppl): S118-122.
58. Faber, S. C., F. Eckstein, S. Lukasz, R. Muhlbauer, J. Hohe, K. H. Englmeier and M. Reiser (2001). "Gender differences in knee joint cartilage thickness, volume and articular surface areas: assessment with quantitative three-dimensional MR imaging." Skeletal Radiol **30**(3): 144-150.
59. Garcia, A. M., E. H. Frank, P. E. Grimshaw and A. J. Grodzinsky (1996). "Contributions of fluid convection and electrical migration to transport in cartilage: relevance to loading." Arch Biochem Biophys **333**(2): 317-325.
60. Glaser, C., S. Faber, F. Eckstein, H. Fischer, V. Springer, L. Heudorfer, T. Stammberger, K. H. Englmeier and M. Reiser (2001). "Optimization and validation of a rapid high-resolution T1-w 3D FLASH water excitation MRI sequence for the

- quantitative assessment of articular cartilage volume and thickness." Magn Reson Imaging **19**(2): 177-185.
61. Glaser, C., R. Burgkart, A. Kutschera, K. H. Englmeier, M. Reiser and F. Eckstein (2003). "Femoro-tibial cartilage metrics from coronal MR image data: Technique, test-retest reproducibility, and findings in osteoarthritis." Magn Reson Med **50**(6): 1229-1236.
 62. Gluer, C. C., G. Blake, Y. Lu, B. A. Blunt, M. Jergas and H. K. Genant (1995). "Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques." Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA **5**(4): 262-270.
 63. Goebel, J. C., A. Pinzano, D. Grenier, A. L. Perrier, C. Henrionnet, L. Galois, P. Gillet and O. Beuf (2010). "New trends in MRI of cartilage: Advances and limitations in small animal studies." Bio-medical materials and engineering **20**(3): 189-194.
 64. Gold, G. E., C. A. Chen, S. Koo, B. A. Hargreaves and N. K. Bangerter (2009). "Recent advances in MRI of articular cartilage." AJR. American journal of roentgenology **193**(3): 628-638.
 65. Graichen, H., V. Springer, T. Flaman, T. Stammberger, C. Glaser, K. H. Englmeier, M. Reiser and F. Eckstein (2000). "Validation of high-resolution water-excitation magnetic resonance imaging for quantitative assessment of thin cartilage layers." Osteoarthritis Cartilage **8**(2): 106-114.
 66. Graichen, H., R. von Eisenhart-Rothe, T. Vogl, K. H. Englmeier and F. Eckstein (2004). "Quantitative assessment of cartilage status in osteoarthritis by quantitative magnetic resonance imaging: technical validation for use in analysis of cartilage volume and further morphologic parameters." Arthritis Rheum **50**(3): 811-816.
 67. Graindorge, S., W. Ferrandez, Z. Jin, E. Ingham, C. Grant, P. Twigg and J. Fisher (2005). "Biphasic surface amorphous layer lubrication of articular cartilage." Med Eng Phys **27**(10): 836-844.
 68. Gray, M. L., A. M. Pizzanelli, A. J. Grodzinsky and R. C. Lee (1988). "Mechanical and physiochemical determinants of the chondrocyte biosynthetic response." J Orthop Res **6**(6): 777-792.
 69. Grumbles, R. M., D. S. Howell, G. A. Howard, B. A. Roos, L. A. Setton, V. C. Mow, A. Ratcliffe, F. J. Muller and R. D. Altman (1995). "Cartilage metalloproteases in disuse atrophy." J Rheumatol Suppl **43**: 146-148.
 70. Gu, W. Y., W. M. Lai and V. C. Mow (1993). "Transport of fluid and ions through a porous-permeable charged-hydrated tissue, and streaming potential data on normal bovine articular cartilage." J Biomech **26**(6): 709-723.

71. Guilak, F., B. C. Meyer, A. Ratcliffe and V. C. Mow (1994). "The effects of matrix compression on proteoglycan metabolism in articular cartilage explants." Osteoarthritis Cartilage **2**(2): 91-101.
72. Guilak, F., W. R. Jones, H. P. Ting-Beall and G. M. Lee (1999). "The deformation behavior and mechanical properties of chondrocytes in articular cartilage." Osteoarthritis Cartilage **7**(1): 59-70.
73. Helminen, H. J., M. M. Hyttinen, M. J. Lammi, J. P. Arokoski, T. Lapvetelainen, J. Jurvelin, I. Kiviranta and M. I. Tammi (2000). "Regular joint loading in youth assists in the establishment and strengthening of the collagen network of articular cartilage and contributes to the prevention of osteoarthritis later in life: a hypothesis." J Bone Miner Metab **18**(5): 245-257.
74. Herberhold, C., T. Stammberger, S. Faber, R. Putz, K. H. Englmeier, M. Reiser and F. Eckstein (1998). "An MR-based technique for quantifying the deformation of articular cartilage during mechanical loading in an intact cadaver joint." Magn Reson Med **39**(5): 843-850.
75. Herberhold, C., S. Faber, T. Stammberger, M. Steinlechner, R. Putz, K. H. Englmeier, M. Reiser and F. Eckstein (1999). "In situ measurement of articular cartilage deformation in intact femoropatellar joints under static loading." J Biomech **32**(12): 1287-1295.
76. Heudorfer, L., J. Hohe, S. Faber, K. H. Englmeier, M. Reiser and F. Eckstein (2000). "[Precision MRI-based joint surface and cartilage density analysis of the knee joint using rapid water-excitation sequence and semi-automatic segmentation algorithm]." Biomed Tech (Berl) **45**(11): 304-310.
77. Hohe, J., G. Ateshian, M. Reiser, K. H. Englmeier and F. Eckstein (2002a). "Surface size, curvature analysis, and assessment of knee joint incongruity with MRI in vivo." Magn Reson Med **47**(3): 554-561.
78. Hohe, J., S. Faber, R. Muehlbauer, M. Reiser, K. H. Englmeier and F. Eckstein (2002b). "Three-dimensional analysis and visualization of regional MR signal intensity distribution of articular cartilage." Med Eng Phys **24**(3): 219-227.
79. Holmes, M. H., W. M. Lai and V. C. Mow (1985). "Singular perturbation analysis of the nonlinear, flow-dependent compressive stress relaxation behavior of articular cartilage." J Biomech Eng **107**(3): 206-218.
80. Hudelmaier, M., C. Glaser, J. Hohe, K. H. Englmeier, M. Reiser, R. Putz and F. Eckstein (2001). "Age-related changes in the morphology and deformational behavior of knee joint cartilage." Arthritis Rheum **44**(11): 2556-2561.
81. Hunziker, E. B. (2002). "Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects." Osteoarthritis Cartilage **10**(6): 432-463.

82. Hunziker, E. B., T. M. Quinn and H. J. Hauselmann (2002). "Quantitative structural organization of normal adult human articular cartilage." Osteoarthritis Cartilage **10**(7): 564-572.
83. Hutton, W. C., J. A. Malko and W. A. Fajman (2003). "Lumbar disc volume measured by MRI: effects of bed rest, horizontal exercise, and vertical loading." Aviat Space Environ Med **74**(1): 73-78.
84. Hyhlik-Durr, A., S. Faber, R. Burgkart, T. Stammberger, K. P. Maag, K. H. Englmeier, M. Reiser and F. Eckstein (2000). "Precision of tibial cartilage morphometry with a coronal water-excitation MR sequence." Eur Radiol **10**(2): 297-303.
85. Jeffrey, J. E., D. W. Gregory and R. M. Aspden (1995). "Matrix damage and chondrocyte viability following a single impact load on articular cartilage." Arch Biochem Biophys **322**(1): 87-96.
86. Jeffrey, J. E., L. A. Thomson and R. M. Aspden (1997). "Matrix loss and synthesis following a single impact load on articular cartilage in vitro." Biochim Biophys Acta **1334**(2-3): 223-232.
87. Jortikka, M. O., R. I. Inkinen, M. I. Tammi, J. J. Parkkinen, J. Haapala, I. Kiviranta, H. J. Helminen and M. J. Lammi (1997). "Immobilisation causes longlasting matrix changes both in the immobilised and contralateral joint cartilage." Ann Rheum Dis **56**(4): 255-261.
88. Kaab, M. J., K. Ito, J. M. Clark and H. P. Notzli (1998). "Deformation of articular cartilage collagen structure under static and cyclic loading." J Orthop Res **16**(6): 743-751.
89. Karvonen, R. L., W. G. Negendank, R. A. Teitge, A. H. Reed, P. R. Miller and F. Fernandez-Madrid (1994). "Factors affecting articular cartilage thickness in osteoarthritis and aging." J Rheumatol **21**(7): 1310-1318.
90. Katakai, D., M. Imura, W. Ando, K. Tateishi, H. Yoshikawa, N. Nakamura and H. Fujie (2009). "Compressive properties of cartilage-like tissues repaired in vivo with scaffold-free, tissue engineered constructs." Clin Biomech (Bristol, Avon) **24**(1): 110-116.
91. Kaufman, J. H., R. R. Regatte, L. Bolinger, J. B. Kneeland, R. Reddy and J. S. Leigh (1999). "A novel approach to observing articular cartilage deformation in vitro via magnetic resonance imaging." J Magn Reson Imaging **9**(5): 653-662.
92. Kijowski, R. (2010). "Clinical cartilage imaging of the knee and hip joints." AJR. American journal of roentgenology **195**(3): 618-628.
93. Kim, Y. J., R. L. Sah, A. J. Grodzinsky, A. H. Plaas and J. D. Sandy (1994). "Mechanical regulation of cartilage biosynthetic behavior: physical stimuli." Arch Biochem Biophys **311**(1): 1-12.

94. Kim, Y. J., L. J. Bonassar and A. J. Grodzinsky (1995). "The role of cartilage streaming potential, fluid flow and pressure in the stimulation of chondrocyte biosynthesis during dynamic compression." J Biomech **28**(9): 1055-1066.
95. Kiviranta, I., M. Tammi, J. Jurvelin, A. M. Saamanen and H. J. Helminen (1988). "Moderate running exercise augments glycosaminoglycans and thickness of articular cartilage in the knee joint of young beagle dogs." J Orthop Res **6**(2): 188-195.
96. Knudson, C. B. and W. Knudson (2001). "Cartilage proteoglycans." Semin Cell Dev Biol **12**(2): 69-78.
97. Korhonen, R. K., P. Julkunen, J. Rieppo, R. Lappalainen, Y. T. Konttinen and J. S. Jurvelin (2006). "Collagen network of articular cartilage modulates fluid flow and mechanical stresses in chondrocyte." Biomech Model Mechanobiol **5**(2-3): 150-159.
98. Kwan, M. K., W. M. Lai and V. C. Mow (1984). "Fundamentals of fluid transport through cartilage in compression." Ann Biomed Eng **12**(6): 537-558.
99. Laasanen, M. S., J. Toyras, R. K. Korhonen, J. Rieppo, S. Saarakkala, M. T. Nieminen, J. Hirvonen and J. S. Jurvelin (2003). "Biomechanical properties of knee articular cartilage." Biorheology **40**(1-3): 133-140.
100. Lai, W. M. and V. C. Mow (1980). "Drag-induced compression of articular cartilage during a permeation experiment." Biorheology **17**(1-2): 111-123.
101. Lai, W. M., J. S. Hou and V. C. Mow (1991). "A triphasic theory for the swelling and deformation behaviors of articular cartilage." J Biomech Eng **113**(3): 245-258.
102. Lammi, M. J., T. P. Hakkinen, J. J. Parkkinen, M. M. Hyttinen, M. Jortikka, H. J. Helminen and M. I. Tammi (1993). "Adaptation of canine femoral head articular cartilage to long distance running exercise in young beagles." Ann Rheum Dis **52**(5): 369-377.
103. Liess, C., S. Lusse, N. Karger, M. Heller and C. C. Gluer (2002). "Detection of changes in cartilage water content using MRI T2-mapping in vivo." Osteoarthritis Cartilage **10**(12): 907-913.
104. Link, T. M., R. Stahl and K. Woertler (2007). "Cartilage imaging: motivation, techniques, current and future significance." Eur Radiol **17**(5): 1135-1146.
105. Malko, J. A., W. C. Hutton, A. R. Giacometti, G. Kater, P. Greenfield, S. D. Boden and D. H. Silcox (1996). "Do diurnal changes in loading affect the interpretation of MRI scans of the lumbar spine?" J Spinal Disord **9**(2): 129-135.
106. Malko, J. A., W. C. Hutton and W. A. Fajman (1999). "An in vivo magnetic resonance imaging study of changes in the volume (and fluid content) of the lumbar intervertebral discs during a simulated diurnal load cycle." Spine **24**(10): 1015-1022.

107. Malko, J. A., W. C. Hutton and W. A. Fajman (2002). "An in vivo MRI study of the changes in volume (and fluid content) of the lumbar intervertebral disc after overnight bed rest and during an 8-hour walking protocol." J Spinal Disord Tech **15**(2): 157-163.
108. Maroudas, A. I. (1976). "Balance between swelling pressure and collagen tension in normal and degenerate cartilage." Nature **260**(5554): 808-809.
109. Mow, V. C., S. C. Kuei, W. M. Lai and C. G. Armstrong (1980). "Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression? Theory and experiments." J Biomech Eng **102**(1): 73-84.
110. Mow, V. C., M. H. Holmes and W. M. Lai (1984). "Fluid transport and mechanical properties of articular cartilage: a review." J Biomech **17**(5): 377-394.
111. Mow, V. C., A. Ratcliffe and A. R. Poole (1992). "Cartilage and diarthrodial joints as paradigms for hierarchical materials and structures." Biomaterials **13**(2): 67-97.
112. Mow, V. C., G. A. Ateshian and R. L. Spilker (1993). "Biomechanics of diarthrodial joints: a review of twenty years of progress." J Biomech Eng **115**(4B): 460-467.
113. Mow, V. C. and C. C. Wang (1999a). "Some bioengineering considerations for tissue engineering of articular cartilage." Clin Orthop Relat Res(367 Suppl): S204-223.
114. Mow, V. C., C. C. Wang and C. T. Hung (1999b). "The extracellular matrix, interstitial fluid and ions as a mechanical signal transducer in articular cartilage." Osteoarthritis Cartilage **7**(1): 41-58.
115. Mow, V. C. and X. E. Guo (2002). "Mechano-electrochemical properties of articular cartilage: their inhomogeneities and anisotropies." Annu Rev Biomed Eng **4**: 175-209.
116. Newberry, W. N., C. D. Mackenzie and R. C. Haut (1998). "Blunt impact causes changes in bone and cartilage in a regularly exercised animal model." J Orthop Res **16**(3): 348-354.
117. Nguyen, T. and A. Oloyede (2001). "Predictive rheological models for the consolidation behaviour of articular cartilage under static loading." Proc Inst Mech Eng [H] **215**(6): 565-577.
118. Paajanen, H., I. Lehto, A. Alanen, M. Erkintalo and M. Komu (1994). "Diurnal fluid changes of lumbar discs measured indirectly by magnetic resonance imaging." J Orthop Res **12**(4): 509-514.
119. Parkkinen, J. J., M. J. Lammi, H. J. Helminen and M. Tammi (1992). "Local stimulation of proteoglycan synthesis in articular cartilage explants by dynamic compression in vitro." J Orthop Res **10**(5): 610-620.

120. Parkkinen, J. J., J. Ikonen, M. J. Lammi, J. Laakkonen, M. Tammi and H. J. Helminen (1993). "Effects of cyclic hydrostatic pressure on proteoglycan synthesis in cultured chondrocytes and articular cartilage explants." Arch Biochem Biophys **300**(1): 458-465.
121. Peterfy, C. G., S. Majumdar, P. Lang, C. F. van Dijke, K. Sack and H. K. Genant (1994a). "MR imaging of the arthritic knee: improved discrimination of cartilage, synovium, and effusion with pulsed saturation transfer and fat-suppressed T1-weighted sequences." Radiology **191**(2): 413-419.
122. Peterfy, C. G., C. F. van Dijke, D. L. Janzen, C. C. Gluer, R. Namba, S. Majumdar, P. Lang and H. K. Genant (1994b). "Quantification of articular cartilage in the knee with pulsed saturation transfer subtraction and fat-suppressed MR imaging: optimization and validation." Radiology **192**(2): 485-491.
123. Peterfy, C. G., C. F. van Dijke, Y. Lu, A. Nguyen, T. J. Connick, J. B. Kneeland, P. F. Tirman, P. Lang, S. Dent and H. K. Genant (1995). "Quantification of the volume of articular cartilage in the metacarpophalangeal joints of the hand: accuracy and precision of three-dimensional MR imaging." AJR Am J Roentgenol **165**(2): 371-375.
124. Piplani, M. A., D. G. Disler, T. R. McCauley, T. J. Holmes and J. P. Cousins (1996). "Articular cartilage volume in the knee: semiautomated determination from three-dimensional reformations of MR images." Radiology **198**(3): 855-859.
125. Poole, C. A. (1997). "Articular cartilage chondrons: form, function and failure." J Anat **191 (Pt 1)**: 1-13.
126. Potter, H. G., B. R. Black and R. Chong le (2009). "New techniques in articular cartilage imaging." Clin Sports Med **28**(1): 77-94.
127. Pritzker, K. P. (1994). "Animal models for osteoarthritis: processes, problems and prospects." Ann Rheum Dis **53**(6): 406-420.
128. Quinn, T. M., A. J. Grodzinsky, M. D. Buschmann, Y. J. Kim and E. B. Hunziker (1998). "Mechanical compression alters proteoglycan deposition and matrix deformation around individual cells in cartilage explants." J Cell Sci **111 (Pt 5)**: 573-583.
129. Redler, I., V. C. Mow, M. L. Zimny and J. Mansell (1975). "The ultrastructure and biomechanical significance of the tidemark of articular cartilage." Clin Orthop Relat Res(112): 357-362.
130. Roberts, N., D. Hogg, G. H. Whitehouse and P. Dangerfield (1998). "Quantitative analysis of diurnal variation in volume and water content of lumbar intervertebral discs." Clin Anat **11**(1): 1-8.
131. Rogers, B. A., C. L. Murphy, S. R. Cannon and T. W. Briggs (2006). "Topographical variation in glycosaminoglycan content in human articular cartilage." J Bone Joint Surg Br **88**(12): 1670-1674.

132. Rubenstein, J. D., J. K. Kim and R. M. Henkelman (1996). "Effects of compression and recovery on bovine articular cartilage: appearance on MR images." Radiology **201**(3): 843-850.
133. Rudert, M. and C. J. Wirth (1998a). "[Cartilage regeneration and substitution]." Orthopade **27**(5): W309-321.
134. Rudert, M., C. J. Wirth, M. Schulze and G. Reiss (1998b). "Synthesis of articular cartilage-like tissue in vitro." Arch Orthop Trauma Surg **117**(3): 141-146.
135. Sah, R. L., Y. J. Kim, J. Y. Doong, A. J. Grodzinsky, A. H. Plaas and J. D. Sandy (1989). "Biosynthetic response of cartilage explants to dynamic compression." J Orthop Res **7**(5): 619-636.
136. Sah, R. L., A. J. Grodzinsky, A. H. Plaas and J. D. Sandy (1990). "Effects of tissue compression on the hyaluronate-binding properties of newly synthesized proteoglycans in cartilage explants." Biochem J **267**(3): 803-808.
137. Sah, R. L., J. Y. Doong, A. J. Grodzinsky, A. H. Plaas and J. D. Sandy (1991). "Effects of compression on the loss of newly synthesized proteoglycans and proteins from cartilage explants." Arch Biochem Biophys **286**(1): 20-29.
138. Schumacher, B. L., C. E. Hughes, K. E. Kuettner, B. Caterson and M. B. Aydelotte (1999). "Immunodetection and partial cDNA sequence of the proteoglycan, superficial zone protein, synthesized by cells lining synovial joints." J Orthop Res **17**(1): 110-120.
139. Setton, L. A., W. Zhu and V. C. Mow (1993). "The biphasic poroviscoelastic behavior of articular cartilage: role of the surface zone in governing the compressive behavior." J Biomech **26**(4-5): 581-592.
140. Sittek, H., F. Eckstein, A. Gavazzeni, S. Milz, B. Kiefer, E. Schulte and M. Reiser (1996). "Assessment of normal patellar cartilage volume and thickness using MRI: an analysis of currently available pulse sequences." Skeletal Radiol **25**(1): 55-62.
141. Soltz, M. A. and G. A. Ateshian (1998). "Experimental verification and theoretical prediction of cartilage interstitial fluid pressurization at an impermeable contact interface in confined compression." J Biomech **31**(10): 927-934.
142. Stammberger, T., F. Eckstein, K. H. Englmeier and M. Reiser (1999a). "Determination of 3D cartilage thickness data from MR imaging: computational method and reproducibility in the living." Magn Reson Med **41**(3): 529-536.
143. Stammberger, T., F. Eckstein, M. Michaelis, K. H. Englmeier and M. Reiser (1999b). "Interobserver reproducibility of quantitative cartilage measurements: comparison of B-spline snakes and manual segmentation." Magn Reson Imaging **17**(7): 1033-1042.

144. Stammberger, T., J. Hohe, K. H. Englmeier, M. Reiser and F. Eckstein (2000). "Elastic registration of 3D cartilage surfaces from MR image data for detecting local changes in cartilage thickness." Magn Reson Med **44**(4): 592-601.
145. Statistisches Bundesamt (2010). Gesundheit, Krankheitskosten 2002, 2004, 2006 und 2008. Fachserie 12. **7**.
146. Torzilli, P. A., R. Grigiene, J. Borrelli, Jr. and D. L. Helfet (1999). "Effect of impact load on articular cartilage: cell metabolism and viability, and matrix water content." J Biomech Eng **121**(5): 433-441.
147. Trattnig, S., S. Domayer, G. W. Welsch, T. Mosher and F. Eckstein (2009). "MR imaging of cartilage and its repair in the knee--a review." Eur Radiol **19**(7): 1582-1594.
148. Trippel, S. B. (1995). "Growth factor actions on articular cartilage." J Rheumatol Suppl **43**: 129-132.
149. Urban, J. P. (1994). "The chondrocyte: a cell under pressure." Br J Rheumatol **33**(10): 901-908.
150. Vanwanseele, B., F. Eckstein, H. Knecht, E. Stussi and A. Spaepen (2002a). "Knee cartilage of spinal cord-injured patients displays progressive thinning in the absence of normal joint loading and movement." Arthritis Rheum **46**(8): 2073-2078.
151. Vanwanseele, B., E. Lucchinetti and E. Stussi (2002b). "The effects of immobilization on the characteristics of articular cartilage: current concepts and future directions." Osteoarthritis Cartilage **10**(5): 408-419.
152. Vanwanseele, B., F. Eckstein, H. Knecht, A. Spaepen and E. Stussi (2003). "Longitudinal analysis of cartilage atrophy in the knees of patients with spinal cord injury." Arthritis Rheum **48**(12): 3377-3381.
153. Vanwanseele, B., F. Eckstein, H. Hadwighorst, H. Knecht, A. Spaepen and E. Stussi (2004). "In vivo precision of quantitative shoulder cartilage measurements, and changes after spinal cord injury." Magn Reson Med **51**(5): 1026-1030.
154. Villanueva, I., C. A. Weigel and S. J. Bryant (2009). "Cell-matrix interactions and dynamic mechanical loading influence chondrocyte gene expression and bioactivity in PEG-RGD hydrogels." Acta Biomater.
155. von Eisenhart, R., C. Adam, M. Steinlechner, M. Muller-Gerbl and F. Eckstein (1999). "Quantitative determination of joint incongruity and pressure distribution during simulated gait and cartilage thickness in the human hip joint." J Orthop Res **17**(4): 532-539.
156. Waterton, J. C., S. Solloway, J. E. Foster, M. C. Keen, S. Gandy, B. J. Middleton, R. A. Maciewicz, I. Watt, P. A. Dieppe and C. J. Taylor (2000). "Diurnal variation in the

- femoral articular cartilage of the knee in young adult humans." Magn Reson Med **43**(1): 126-132.
157. Wirth, W., M. Nevitt, M. P. Hellio Le Graverand, O. Benichou, D. Dreher, R. Y. Davies, J. Lee, K. Picha, A. Gimona, S. Maschek, M. Hudelmaier and F. Eckstein (2010). "Sensitivity to change of cartilage morphometry using coronal FLASH, sagittal DESS, and coronal MPR DESS protocols--comparative data from the Osteoarthritis Initiative (OAI)." Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society **18**(4): 547-554.
158. Wong, M., P. Wuethrich, M. D. Buschmann, P. Eggli and E. Hunziker (1997). "Chondrocyte biosynthesis correlates with local tissue strain in statically compressed adult articular cartilage." J Orthop Res **15**(2): 189-196.
159. Wong, M. and D. R. Carter (2003). "Articular cartilage functional histomorphology and mechanobiology: a research perspective." Bone **33**(1): 1-13.
160. Zhu, W., V. C. Mow, T. J. Koob and D. R. Eyre (1993). "Viscoelastic shear properties of articular cartilage and the effects of glycosidase treatments." J Orthop Res **11**(6): 771-781.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Felix Eckstein für die Überlassung des Themas und die Anregung dieser Arbeit danken. Ich genoss während der Durchführung, Auswertung sowie Interpretation und Diskussion der Ergebnisse eine außerordentlich freundliche und kompetente Unterstützung. Des Weiteren wurden mir Besuche von Kongressen (*Deutsche Gesellschaft für Biomechanik, Jahrestagung, Mai 2003, München, Osteoarthritis World Congress Oktober 2003, Berlin, European Society of Biomechanics Juli 2004, 's-Hertogenbosch, Niederlande*) ermöglicht, was mich in meiner Entscheidung bestärkte, eine universitäre, akademische Laufbahn anzustreben. Mein besonderer Dank gilt jedoch Professor Eckstein und meinem Betreuer Dr. Martin Hudelmaier, vor allem für die menschliche Unterstützung und dafür, dass sie mich in der langen Zeit nach Abschluss meines Studiums und trotz der großen Distanz zwischen uns nicht aus den Augen verlieren und mit ihren Anregungen die Fertigstellung dieser Dissertation erst ermöglichten.

Herrn Professor Dr. Reinhard Putz sei für die Möglichkeit gedankt, an seinem Institut zu promovieren.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Professor Dr. Maximilian Reiser, Direktor des Instituts für klinische Radiologie an der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Ermöglichung der Versuchsdurchführung in seinem Institut.

In diesem Zusammenhang möchte ich Herrn Dr. Christian Glaser, Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Klinikum Großhadern an der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Unterstützung bei technischen Problemen danken.

Besonders danken möchte ich den Freundinnen und Freunden, die sich für meine Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben und trotz anstehender Prüfungen bereit waren, eine Nacht in der MRT-Einheit im Keller des Klinikums Großhadern zu verbringen.

10 Lebenslauf

Der Lebenslauf entfällt aus Datenschutzgründen in der „Onlineversion“.

Wissenschaftliche Tätigkeit

Mai 2003 Vortrag und Teilnahme am „Young Investigator Award“, Reisestipendium im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomechanik

Oktober 2003 Posterpräsentation auf dem Osteoarthritis World Congress in Berlin

Juli 2004 Posterpräsentation auf dem Kongress der European Society of Biomechanics in 's-Hertogenbosch, Niederlande

Juli 2008–Januar 2010 Vollzeit-Forschungstätigkeit mit Schwerpunkt „axonale Regeneration nach experimentellem Rückenmarkstrauma“

Mai 2009 Posterpräsentation auf Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie

April 2010 Posterpräsentation auf Joint-Meeting der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie

Juli 2010 Posterpräsentation auf dem World Stem Cell Congress in Dresden

September 2010 Posterpräsentation im Rahmen der sog. „NeuroWochen“ in Mannheim

Dezember 2010 Vortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin

Publikationen

Nocturnal Changes in Knee Cartilage Thickness in Young and Healthy Adults (K.H. Sitoci, M. Hudelmaier, F. Eckstein), bei Cells Tissues Organs im Dezember 2010 eingereicht, wurde angenommen. Die Publikation ist im Druck.