

Aus dem Institut für klinische Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

**Globale und lokale Deformation des Kniegelenkknorpels
nach kniebelastenden Tätigkeiten mithilfe der
Magnetresonanztomographie**

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

vorgelegt von

Monika Stockinger

aus

Garmisch-Partenkirchen

Jahr

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Christian Glaser

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Peter E. Müller

Prof. Dr. Andreas Lienemann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. A. Horng

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

Tag der mündlichen Prüfung: 06.02.2014

Inhalt

1. Einleitung	5
2. Grundlagen.....	7
2.1 Anatomie und Biomechanik des Kniegelenks.....	7
2.2 Aufbau des Gelenkknorpels.....	7
2.3 Mechanische Eigenschaften des Gelenkknorpels	9
2.4 Quantitative Knorpelanalyse mit Hilfe der Magnetresonanztomographie	10
2.4.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie	10
2.4.2 Sequenzen zur Knorpeldarstellung	11
2.4.3 Weitere Datenverarbeitung nach Bildakquisition.....	12
3. Problemstellung und Ziel der Studie.....	15
4. Material und Methode.....	16
4.1 Studienkollektiv	16
4.2 Studienablauf und Untersuchungsprotokoll	16
4.3 Bildakquisition mit der MRT	19
4.4 Segmentation und digitale Bildverarbeitung	19
4.5 Datenanalyse	20
4.5.1 Reproduzierbarkeit.....	20
4.5.2 Globale Volumetrie	21
4.5.3 Auswertung lokaler Veränderungen	21
5. Ergebnisse	25
5.1 Reproduzierbarkeit.....	25
5.2 Globale Volumetrie.....	25
5.2.1 Knorpel-Knochen-Grenzfläche	25
5.2.2 Volumen	26

5.2.3	Mittlere Dicke	27
5.3	Lokale Deformation	28
6.	Diskussion	33
6.1	Methodikdiskussion.....	33
6.2	Ergebnisdiskussion und Interpretation	35
6.2.1	Reproduzierbarkeit.....	35
6.2.2	Globale Volumetrie	36
6.2.3	Lokale Deformation.....	41
6.3	Schlussfolgerung.....	45
6.4	Ausblick.....	46
7.	Zusammenfassung	47
8.	Literaturverzeichnis	49
9.	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	61
10.	Danksagung	62
11.	Eidesstattliche Versicherung.....	63

1. Einleitung

Degenerative Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems sind in unserer heutigen Gesellschaft ein bedeutendes Gesundheitsproblem. Die weltweite Prävalenz der Arthrose wird auf knapp 10% bei Männern und 18% bei Frauen über 60 Jahren geschätzt (Woolf and Pfleger 2003) und hat in den letzten 10 Jahren um fast 30% zugenommen (Altman 2010). Durch die zunehmende Alterung der Bevölkerung wird in Zukunft eine weitere Zunahme der Patientenanzahl erwartet (Lange 2006; Merx, Dreinhofer et al. 2007; Loza, Lopez-Gomez et al. 2009; Altman 2010). Die volkswirtschaftliche Belastung für die Gesellschaft durch die Behandlungskosten, die mit dem Schweregrad der Arthrose stetig zunehmen, ist beträchtlich (Leardini, Salaffi et al. 2004; Gupta, Hawker et al. 2005; Merx, Dreinhofer et al. 2007; Bitton 2009; Loza, Lopez-Gomez et al. 2009; Wagner 2011). Allein in Deutschland beliefen sich die direkten Behandlungskosten im Jahr 2002 auf gut 7 Milliarden Euro (Lange 2006). Aber auch indirekte Folgen wie Arbeitsausfälle, Berufsunfähigkeit und Frühberentung machen die Arthrose zu einer bedeutenden chronischen Krankheit in unserer Gesellschaft (Lange 2006; Wagner 2011). Nicht zu vernachlässigen ist auch die deutliche Abnahme der Lebensqualität der Betroffenen durch chronische Schmerzen und Bewegungseinschränkungen (Brooks 2006; Altman 2010; Wagner 2011).

Die Arthrose betrifft am häufigsten das Kniegelenk. Nach zahlreichen Untersuchungen ließ sich in den vergangenen Jahren in der westlichen Welt bei 5-15% der Personen über 55 Jahren sowohl radiologisch als auch klinisch eine mit Schmerzen und Bewegungseinschränkung einhergehende Gonarthrose nachweisen (Peat, McCarney et al. 2001; Woolf and Pfleger 2003; Lange 2006; Loza, Lopez-Gomez et al. 2009). Bekannte Risikofaktoren sind vor allem zunehmendes Alter, Übergewicht und weibliches Geschlecht, aber auch vorangegangene Knieverletzungen und übermäßige Gelenkbelastungen (Buckwalter, Saltzman et al. 2004; Brooks 2006; Bitton 2009; Altman 2010). So finden sich in der Literatur Hinweise auf Zusammenhänge zwischen beruflichen Tätigkeiten mit einer hohen Kniebelastung und einer erhöhten Inzidenz der Gonarthrose (Anderson and Felson 1988; Rossignol, Leclerc et al. 2003). Nach Auswertung zahlreicher epidemiologischer Studien wurde in Deutschland die „Gonarthrose durch eine Tätigkeit im Knien oder vergleichbarer Kniebelastung mit einer kumulativen Einwirkdauer während des Arbeitslebens von

mindestens 13 000 Stunden und einer Mindesteinwirkungsdauer von insgesamt einer Stunde pro Schicht“ als neue Berufskrankheit im Jahr 2005 eingeführt (Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung 2005).

In der Pathogenese wird die Schädigung des Gelenkknorpels als wichtiger initialer Mechanismus angesehen, seine Unversehrtheit ist entscheidend für eine regelrechte Gelenkfunktion (Mow, Ateshian et al. 1993; Buckwalter and Mankin 1998). Durch starke übermäßige und wiederholte Belastungen wird der Metabolismus des Knorpels gestört und es kommt in der Folge zu einer Degeneration des Knorpels (Griffin and Guilak 2005). Zieht man die lokale Verteilung der Knorpeldeformation bei Belastung stellvertretend für die Gelenkkontaktzonen heran, können entsprechende in vivo-Daten über haltungs- bzw. bewegungsspezifische Knorpeldeformationsmuster Hinweise auf höher belastete Areale geben, die möglicherweise Prädilektionsstellen für eine frühe Degeneration darstellen. Eine geeignete Bildgebungstechnik zur qualitativ hochwertigen in vivo-Darstellung des Knorpels bietet dabei die Magnetresonanztomographie (Eckstein, Hudelmaier et al. 2006).

Das Verständnis der Zusammenhänge zwischen Belastung und Stellen erhöhter Deformation im Knorpel könnte die frühzeitige Diagnosestellung beginnender Arthrose speziell bei Risikogruppen unterstützen. Dies ist erstrebenswert, da die Arthrosepatienten häufig erst Symptome im Stadium irreversibler Schäden zeigen. Durch eine frühere Diagnose könnte die Progredienz der Gonarthrose durch Einleitung geeigneter Präventivmaßnahmen und Behandlungsstrategien verzögert werden. Dadurch ließen sich die Kosten für das Gesundheitssystem senken und die Lebensqualität für die Patienten verbessern (Altman 2010).

2. Grundlagen

2.1 Anatomie und Biomechanik des Kniegelenks

Das Knie ist das größte Gelenk des Menschen. Es artikulieren drei Knochen miteinander, das Femur, die Tibia und die Patella. Das Kniegelenk lässt sich anhand der knorpeligen Gelenkflächen in drei Teilgelenke untergliedern: das mediale Tibiofemoralgelenk zwischen den medialen Kondylen von Femur und Tibia, das laterale Femorotibialgelenk zwischen den lateralen Kondylen sowie das Femoropatellargelenk zwischen der Patella und ihrem Gleitlager im Femur (Lippert 2003). Zwischen den Femorotibialgelenken ist jeweils ein Meniskus zwischengeschaltet, der zum einen die Inkongruenz der Gelenkflächen ausgleicht und zum anderen zur Lastverteilung und Stoßdämpfung beiträgt (Fithian, Kelly et al. 1990; Platzer 2005). Da Femur und Tibia nur durch kleine Flächen miteinander in Kontakt stehen und damit keine ausreichende Stabilität gewährleistet ist, wird das Gelenk durch kräftige Bänder gesichert, seitlich durch das mediale und laterale Ligamentum collaterale sowie in der Interkondylarregion durch das vordere und hintere Kreuzband (Lippert 2003).

Das Kniegelenk ist ein Drehwinkelgelenk, das eine Flexions- und Extensionsbewegung sowie eine Innen- und Außenrotation in gebeugtem Zustand ermöglicht. Während der Flexionsbewegung folgen die Kondylen einem Roll-/Gleitmechanismus, bei dem sich das Femur auf dem Tibiaplateau verschiebt. Ausgehend von der Extensionsstellung kommt es zu Beginn der Flexion zunächst hauptsächlich zu einer Gleitbewegung, mit zunehmendem Beugewinkel steht dann der Abrollmechanismus im Vordergrund (Putz 1995; Wilson, Feikes et al. 1998). Mit zunehmender Flexion erfolgt somit eine Verlagerung der Druckbelastung auf den hinteren Teil der Femurkondylen (Blankevoort, Kuiper et al. 1991). Auch der Anpressdruck der Patella gegen das Femur steigt mit zunehmenden Beugungsgrad, dieser ist allerdings maßgeblich von der Körperhaltung abhängig (Putz 1995).

2.2 Aufbau des Gelenkknorpels

Die artikulierenden Flächen des Kniegelenks sind von hyalinem Knorpel überzogen. Dieses avaskuläre, aneurale und alymphatische Gewebe ermöglicht eine fast reibungslose Bewegung der beteiligten Gelenkoberflächen miteinander und bewirkt eine gleichmäßige Verteilung der auf das Gelenk einwirkenden Kräfte auf den subchondralen Knochen (Disler,

Recht et al. 2000). Die Festigkeit und Widerstandskraft gegen mechanische Kräfte des hyalinen Gelenkknorpels sind auf den speziellen Aufbau des Gewebes und die Interaktionen zwischen den Knorpelzellen und der extrazellulären Matrix zurückzuführen (Buckwalter and Mankin 1998; Huber, Trattnig et al. 2000).

Die Chondrozyten sind Zellen mesenchymalen Ursprungs und haben im erwachsenen Knorpel einen Anteil von circa 1% am Gewebevolumen (Huber, Trattnig et al. 2000). Sie produzieren die extrazelluläre Matrix und erhalten ihre Struktur aufrecht (McCauley and Disler 1998). Die extrazelluläre Matrix besteht zum Einen zu 60 – 70% aus Wasser mit gelösten Elektrolyten, Gasen, kleinen Proteinen und Metaboliten, zum Anderen aus Makromolekülen wie Kollagenen, Proteoglykanen und nichtkollagenen Proteinen (Leonhardt 1990; Huber, Trattnig et al. 2000). Die Kollagenfasern bilden das strukturelle Netzwerk des Knorpelgewebes. Den größten Anteil mit 80 – 90% bildet Kollagen vom Typ II, desweiteren finden sich geringere Anteile von Kollagen Typ XI, IX, X, VI und III (Huber, Trattnig et al. 2000). Die dazwischen eingelagerten Proteoglykane dehnen sich in Flüssigkeit aus und verleihen dem Gewebe seine Druckfestigkeit (Huber, Trattnig et al. 2000).

Der hyaline Gelenkknorpel zeigt histologisch eine Gliederung in vier Zonen, in denen sich die Form und Größe der Zellen, die Zusammensetzung der Matrix sowie die Organisation der Kollagenfasern unterscheiden (Recht and Resnick 1994; Huber, Trattnig et al. 2000; Welsch 2006). Die Superficial- oder Tangentialzone ist die oberflächlichste Schicht, die die gleitende Oberfläche bildet. Sie ist die dünnste Schicht des Knorpels und besteht aus abgeflachten Chondrozyten und hat den höchsten Wasser- und niedrigsten Proteoglykangehalt (Huber, Trattnig et al. 2000). Die Kollagenfasern sind dicht gepackt und parallel zur Gelenkoberfläche angeordnet (Recht and Resnick 1994). In der mittleren oder Transitionalzone finden sich runde Chondrozyten, ein erhöhter Proteoglykangehalt und zufällig angeordnete Kollagenbündel (Huber, Trattnig et al. 2000). Daran schließt sich direkt die tiefe oder radiale Zone an, die den größten Teil des Knorpel ausmacht (Recht and Resnick 1994). Hier sind die dicken Kollagenbündel senkrecht zur Oberfläche angeordnet (Huber, Trattnig et al. 2000). Durch die sogenannte „tide-mark“ abgegrenzt folgt die kalzifizierte Zone, die einen fließenden Übergang zum subchondralen Knochen bildet (Huber, Trattnig et al. 2000). Die „tide-mark“ ist ein fibrilläres Band, in dem die Kollagenfasern der radialen Zone

verankert sind und somit eine Abscherung von der kalzifizierten Zone verhindert wird (Recht and Resnick 1994; Huber, Trattnig et al. 2000).

2.3 Mechanische Eigenschaften des Gelenkknorpels

Die mechanischen Eigenschaften des Gelenkknorpels hängen im Wesentlichen von dem Zusammenspiel seiner Hauptkomponenten ab: Die Kollagenfasern bilden das Grundgerüst, das dem Knorpel seine Widerstandsfähigkeit gegenüber Zug- und Scherkräften verleiht (Wong and Carter 2003). Die dazwischen eingebetteten Proteoglykane mit ihren zahlreichen Hydroxylgruppen und negativ geladenen Seitenketten ziehen Wasser und Ionen an (Recht and Resnick 1994). Innerhalb des Kollagennetzwerks wird so ein Schwellendruck erzeugt (Disler, Recht et al. 2000). Bei Belastung kommt es zu einer Verschiebung dieser interstitiellen Flüssigkeit und in Folge dessen zu einer flussabhängigen Viskoelastizität des Gewebes, das dem Knorpel seine dynamische Steifigkeit und Widerstandsfähigkeit bei Druckbelastungen verleiht (Setton, Zhu et al. 1993; Soltz and Ateshian 2000). Wichtig ist hierbei die Intaktheit der Knorpeloberfläche, da durch ihre geringe Permeabilität die Flüssigkeit weitgehend im Gewebe gehalten wird und so ein hydrostatischer Druck aufgebaut werden kann, der initiale Spitzenbelastungen abfängt (Setton, Zhu et al. 1993; Ateshian, Lai et al. 1994). Bei länger einwirkender Belastung wird die Flüssigkeit verdrängt und so der Druck allmählich von der flüssigen Phase auf das Grundgerüst übertragen, bis der hydrostatische Druck gegen Null geht und die maximale Deformation erreicht ist. In diesem Gleichgewichtszustand wird die komplette Belastung dann von der soliden Matrix getragen (Eckstein, Reiser et al. 2001). Unter physiologischen Bedingungen wird dieser Zustand bei einer normalen Gelenkbelastung allerdings nicht erreicht, da der hydrostatische Druck in Relation zur eigentlichen Einwirkzeit der Belastung auf den Knorpel lange aufrechterhalten wird (Ateshian, Lai et al. 1994; Wu, Herzog et al. 1996; Eckstein, Reiser et al. 2001). Dies zeigt sich anschaulich an einer Studie von Herberhold et al. (1999), bei der der Gleichgewichtszustand des Patellarknorpels unter Belastung mit 150% Körpergewicht erst nach über 4h erreicht wurde. Die Deformation in den ersten Minuten fiel dagegen mit 3% nach einer Minute und 11% nach 8 Minuten gering aus. Ein geringer Teil der interstitiellen Flüssigkeit wird auch im gesunden Knorpel an der Oberfläche abgepresst und dient als eine

Art Gelenkschmiere. Dadurch wird zusätzlich einer übermäßigen Abnutzung und Verletzung des Knorpels vorgebeugt (Ateshian and Wang 1995; Wong and Carter 2003).

2.4 Quantitative Knorpelanalyse mit Hilfe der Magnetresonanztomographie

2.4.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (Kernspintomographie, MRT) ermöglicht eine Erzeugung von Schnittbildern in einer beliebigen Raumebene ohne Verwendung von ionisierender Röntgenstrahlung.

Die Möglichkeit zur Bilderzeugung beruht auf der magnetischen Eigenschaft von Atomkernen, die eine ungerade Anzahl an Protonen oder Neutronen aufweisen. Bei der klinischen MRT werden vor allem die Wasserstoffionen genutzt, da Wasser im Gewebe des menschlichen Körpers reichlich vorhanden ist. Jedes Proton besitzt einen sogenannten Spin, einen Eigendrehimpuls, und induziert so ein eigenes kleines Magnetfeld. Normalerweise sind diese magnetischen Felder zufällig angeordnet und heben sich im menschlichen Körper gegenseitig auf. In dem starken Magnetfeld eines MR Tomographen richten sie sich allerdings parallel oder antiparallel zu dem äußeren Magnetfeld aus. Da die Parallelposition energetisch günstiger ist richten sich etwas mehr Protonen parallel aus und es entsteht netto eine Längsmagnetisierung. Die Protonen bewegen sich in einer torkelnden Kreisbewegung, deren Geschwindigkeit von der Stärke des Magnetfeldes abhängt. Mit Kenntnis dieser Präzessionsfrequenz können die Protonen mithilfe eines Hochfrequenzimpulses auf ein höheres Energieniveau angehoben werden. Diese Anregung führt zu einer Auslenkung der Längsmagnetisierung und zur Induktion einer Quermagnetisierung. Gleichzeitig kommt es zu einer Synchronisation der Präzessionsbewegung. Nach Abschalten des Impulses kehren die Protonen unter Energieabgabe wieder in ihren Grundzustand zurück (Relaxation). Zum einen erfolgt eine Rückkehr der Längsmagnetisierung, die Zeitkonstante dieser Längsrelaxation wird als T1-Relaxationszeit bezeichnet. Zum anderen findet eine Dephasierung der Präzession (Querrelaxation) statt, was T2 oder Spin-Spin-Relaxationszeit genannt wird. Diese Energieemission wird von dem Spulensystem empfangen und für die Bildrekonstruktion

genutzt. Der Kontrast zwischen den unterschiedlichen Geweben wird vor allem von den T1 und T2 Parametern, dem Wassergehalt und damit der Protonendichte bestimmt. In einer T1-gewichteten Sequenz erscheint beispielsweise Wasser hypointens (dunkel) und Fett hyperintens (hell), während in einer T2-Sequenz Wasser und Fett hyperintens und Gewebe je nach Wassergehalt unterschiedlich signalreich dargestellt werden. Weiterhin hat die Zeit zwischen zwei Hochfrequenzimpulsen (Repetitionszeit TR), der Zeitabstand zwischen Impuls und Signalaufnahme (Echozeit TE) und die Abfolge mehrerer Impulse (Sequenztyp) Einfluss auf den erzeugten Bildkontrast. (Schild 1997; Potter and Foo 2006; Reiser, Kuhn et al. 2006).

Die MRT mit einer Feldstärke von 1,5 T ist im klinischen Alltag sehr verbreitet. Seit 1999 sind auch 3,0 T-Geräte verfügbar und werden seit einigen Jahren sowohl zu Forschungs- als auch zu klinischen Untersuchungen zunehmend eingesetzt. Der Vorteil der höheren Feldstärke liegt in dem besseren Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR), die für eine höhere Bildauflösung und zur Verkürzung der Akquisitionszeit genutzt werden kann (Takahashi, Uematsu et al. 2003; Gold, Han et al. 2004; Bauer, Krause et al. 2006; Barth, Smith et al. 2007). Eine weitere Verbesserung der SNR kann durch den Einsatz von Mehrelementspulen erzielt werden.

2.4.2 Sequenzen zur Knorpeldarstellung

Um die Morphologie des Gelenkknorpels adäquat auswerten zu können, ist eine hohe Auflösung, eine gute SNR sowie eine gute Abgrenzbarkeit des Knorpels gegenüber den angrenzenden Strukturen nötig (Eckstein, Reiser et al. 2001; Glaser 2006).

Die konventionellen Sequenzen sind zur Beurteilung des Knorpels nur bedingt geeignet: In der klassischen T1-gewichteten Sequenz stellt sich der Knorpel mit intermediärer Intensität dar. Er lässt sich zwar aufgrund der hohen Signalintensität des fettigen Knochenmarks gut gegen den subchondralen Knochen abgrenzen, allerdings ist der Kontrast zwischen Knorpel und Gelenkflüssigkeit nicht ausreichend, um eine genaue Beurteilung zu ermöglichen (Recht and Resnick 1994; Potter and Foo 2006). Auf konventionell T2-gewichteten Bildern erscheint der Knorpel dunkel. Im Kontrast zur hyperintensiven Gelenkflüssigkeit ergibt sich ein Effekt ähnlich einer Arthrographie und die Knorpeloberfläche lässt sich sehr gut abgrenzen (Recht and Resnick 1994; Disler, Recht et al. 2000). Hier liegt das Problem in der geringen Differenzierbarkeit zwischen der tieferen Knorpelzone und dem subchondralen Knochen

aufgrund mangelnden Kontrastes (Recht and Resnick 1994). Weiterhin wird die korrekte Darstellung der Knorpel-Knochen-Grenze durch Chemical-shift-Artefakte, die durch die unterschiedlichen Resonanzfrequenzen zwischen fett- und wasserassoziierten Protonen zustandekommen, beeinträchtigt (Glaser 2006).

Eine gut untersuchte Sequenz zur detaillierten Knorpeldarstellung ist die FLASH-Sequenz (FLASH = fast low angle shot), eine T1-gewichtete Gradientenechosequenz (Frahm, Haase et al. 1986). Sie wird mit gutem Ergebnis entweder zusammen mit einer Fettunterdrückung (Recht, Kramer et al. 1993; Peterfy, van Dijke et al. 1994; Eckstein, Gavazzeni et al. 1996; Cicuttini, Forbes et al. 2000) oder einer selektiven Wasseranregung (WE = water excitation) (Hardy, Recht et al. 1998; Graichen, Springer et al. 2000; Hyhlik-Durr, Faber et al. 2000; Burgkart, Glaser et al. 2001; Glaser, Faber et al. 2001) angewendet. Aus beiden Techniken resultiert eine effektive Fettsättigung, durch die sich der Gelenkknorpel homogen hyperintens darstellt und sich gut gegenüber den benachbarten Strukturen abgrenzen lässt (Disler, Recht et al. 2000; Eckstein, Hudelmaier et al. 2006). Des Weiteren wird durch diese Technik eine Auslöschung der Chemical-shift-Artefakte im Bereich der Knorpel-Knochen-Grenze erreicht (Eckstein, Reiser et al. 2001; Glaser 2006). Durch die Anwendung als 3D-Sequenz wird die räumliche Auflösung und die SNR im Vergleich zur 2D-Sequenz verbessert (Recht, Kramer et al. 1993; Tervonen, Dietz et al. 1993). Der Vorteil der selektiven Anregung wassergebundener Protonen (WE) liegt darin, dass die Elimination des Fettsignals in einer kürzeren Zeit erreicht wird, und so die Akquisitionszeit eines Bilddatensatzes reduziert werden kann (Eckstein, Reiser et al. 2001). So konnten Glaser et. al (2001) durch die Optimierung der T1-w 3D FLASH-Sequenz mit WE die Akquisitionszeit eines Bilddatensatzes des gesamten Kniegelenks an einem 1,5 T MRT im Vergleich zur Fettunterdrückung um 50% reduzieren. Eine kurze Messzeit im MRT ist gerade bei Untersuchungen von Knorpeldeformationen nach Belastungen in vivo von Bedeutung, um die entstanden Volumen- und Dickenänderungen mit möglichst geringem Zeitverlust abzubilden (Tieschky, Faber et al. 1997).

2.4.3 Weitere Datenverarbeitung nach Bildakquisition

Da die gleiche Schnittebene der einzelnen Bilder und somit der Anschnitt des Knorpels nicht exakt reproduziert werden kann, erlauben die erhobenen MRT-Schichtbilder selbst noch

keine Evaluation des Volumens und der Dicke oder einen direkten Vergleich der Knorpelflächen zwischen unterschiedlichen Messungen. Aus diesem Grund wurden Techniken entwickelt, um die gesamte Knorpelfläche unabhängig von der Orientierung und den einzelnen Schichtlokalisationen darzustellen und zu analysieren (Eckstein, Reiser et al. 2001).

Als erster Schritt erfolgt die Segmentation, ein Prozess bei dem auf jedem MRT-Schichtbild das Knorpelareal genau markiert werden muss. Die manuelle Segmentation, bei der jeder Bildpunkt von Hand markiert wird, ist sehr zeitaufwändig und untersucherabhängig (Stammberger, Eckstein et al. 1999). Eine vollautomatische Segmentation aus den MRT-Bildern ist ungenügend, da es in manchen Bereichen nur einen geringen Kontrast zwischen der Knorpeloberfläche und den angrenzenden Bändern oder Sehnen gibt. Auch das Kontaktareal zwischen zwei artikulierenden Flächen bietet nicht immer einen ausreichenden Kontrast zur automatischen Abgrenzung (Eckstein, Hudelmaier et al. 2006; Glocker, Komodakis et al. 2007). Aus diesem Grund wurden semiautomatische Techniken entwickelt, die den Segmentator bei der Abgrenzung des Knorpels in der 2D-Bildschicht mithilfe eines objektiven Algorithmus unterstützen und so die benötigte Segmentationszeit verkürzen, gleichzeitig aber eine visuelle Kontrolle und gegebenenfalls manuelle Korrektur zulassen (Piplani, Disler et al. 1996; Cohen, McCarthy et al. 1999; Stammberger, Eckstein et al. 1999; Eckstein, Reiser et al. 2001; König, Groher et al. 2007). Trotzdem sollte beachtet werden, dass die Segmentation eines gesamten hochauflösenden Kniedatensatzes immer noch sehr zeitaufwändig ist und im Bereich mehrerer Stunden liegt (Eckstein, Hudelmaier et al. 2006).

Aus den segmentierten Knorpelflächen in den einzelnen Schnittbildern ist die Rekonstruktion der Knorpelplatte in 3D möglich. Anschließend kann unabhängig von Orientierung und Winkel aus dieser 3D-Darstellung das Knorpelvolumen, die Knorpeldicke sowie die Ausdehnung der Oberfläche und Knorpel-Knochen-Grenzfläche berechnet und Dickenmaps erstellt werden (Englmeier, Haubner et al. 1997; Haubner, Eckstein et al. 1997; Losch, Eckstein et al. 1997; Stammberger, Eckstein et al. 1999; Eckstein, Winzheimer et al. 2001). Weiterhin wurden Registrierungstechniken entwickelt, um eine Anpassung der Dickenmaps verschiedener Datensätze und somit lokale Unterschiede der Knorpeldicken vergleichen zu können (Kshirsagar, Watson et al. 1998; Stammberger, Hohe et al. 2000; Waterton, Solloway et al. 2000; Cohen, Mow et al. 2003; Raya, Horng et al. 2009). Das von Raya et al. (2009)

entwickelte Registrierungsverfahren ermöglicht ein Matching der Datensätze mit einem Genauigkeitsfehler von durchschnittlich kleiner als 25% einer Voxelseitenlänge. Die Berechnung voxelbasierter Segmentier- und Matchingungenauigkeiten in den unterschiedlichen Bereichen der Knorpelfläche erleichtert dabei die Bewertung tatsächlicher Veränderungen gegenüber Abweichungen durch Präzisionsfehler.

Die Validität der MRT und anschließender Segmentation und Datenverarbeitung zur Knorpeldiagnostik im Kniegelenk wurde in den letzten Jahren anhand zahlreicher Studien nachgewiesen. Die MRT-Bestimmung zeigte im Vergleich zur direkten Knorpelbestimmung an anatomischen Präparaten oder Gelenken nach Totalendoprothese eine Abweichung im Bereich von 1 bis maximal 9,1% für die Volumenbestimmung und max. 8,9% für die Knorpeldicke (Eckstein, Gavazzeni et al. 1996; Eckstein, Adam et al. 1997; Burgkart, Glaser et al. 2001; Graichen, Eisenhart-Rothe et al. 2004). Die Reproduzierbarkeit der in vivo-Untersuchung mit der MRT ist ebenfalls gut untersucht. Sie variierte abhängig von der gewählten Orientierung, der jeweiligen Gelenkfläche sowie der gewählten Schichtdicke bei einer Feldstärke von 1,5 T zwischen 1,5 und 5,9% (Tieschky, Faber et al. 1997; Eckstein, Westhoff et al. 1998; Heudorfer, Hohe et al. 2000; Hyhlik-Durr, Faber et al. 2000; Burgkart, Glaser et al. 2001; Glaser, Faber et al. 2001). Untersuchungen von Eckstein et al. (2005; 2008) bei Verwendung einer Feldstärke von 3T zeigten einen etwas noch geringeren Präzisionsfehler von 2,0-3,3%. Insgesamt ist die beschriebene Methode gut validiert und bei beliebiger Wiederholbarkeit und fehlender Invasivität sehr gut zur in vivo Diagnostik und Verlaufsbeurteilung geeignet.

3. Problemstellung und Ziel der Studie

Die meisten mithilfe der MRT erhobenen Daten zu Knorpeldeformationen in vivo basieren auf global bestimmten Parametern wie Volumen oder mittlere Dicke der gesamten Knorpelplatte (Eckstein, Hudelmaier et al. 2006). Diese Daten haben sich als zuverlässig erwiesen und werden zur Beurteilung des Knorpelverlustes bei Gonarthrose herangezogen (Eckstein, Cicuttini et al. 2006). Allerdings können bei dieser Art der Auswertung nur globale und keine lokalen Veränderungen erfasst werden, da es sich um additive bzw. gemittelte Werte über die gesamte Knorpelfläche handelt.

Die Datenlage zur lokalen Verteilung der Knorpeldeformation ist spärlich. Bisher wurde die Deformation nach Alltagstätigkeiten und einzelnen sportlichen Aktivitäten untersucht und daraus Dickenmaps generiert (Eckstein, Tieschky et al. 1998; Eckstein, Tieschky et al. 1999; Eckstein, Lemberger et al. 2000; Eckstein 2005). Lokale Deformationszonen nach kniebelastenden statischen Haltungen, die in der Literatur als potentiell knorpelschädigend angesehen werden (Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung 2005; Hartmann, Glitsch et al. 2007), wurden noch nicht untersucht. Solche Daten könnten Hinweise auf korrespondierende Belastungszonen und somit gefährdete Areale für mechanisch induzierte Knorpeldegeneration liefern.

Auf Basis des oben genannten Standes der Literatur waren die Ziele der Studie:

1. die globalen Volumen- und Dickenänderungen der einzelnen Knorpelplatten nach bestimmten kniebelastenden Haltungen zu erfassen
2. die individuellen lokalen Deformationsmuster der einzelnen Knorpelplatten zu erfassen
3. zu testen, ob sich gemeinsame Deformationszonen für die spezifischen Belastungen nachvollziehen lassen
4. zu testen, ob diese Veränderungen nach einer Ruhepause reversibel sind

4. Material und Methode

4.1 Studienkollektiv

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt. Alle Probanden erklärten nach umfassender mündlicher Aufklärung vor der ersten Untersuchung zusätzlich schriftlich ihr Einverständnis zur Studienteilnahme.

Untersucht wurde jeweils das rechte Kniegelenk von 10 gesunden Probanden (5 weiblich, 5 männlich) im Alter von 21 bis 25 Jahren (Durchschnittsalter 22,8 Jahre) und einem Bodymaßindex von 19,6-27,1kg/m² (Mittelwert 22,3kg/m²).

Da diese Studie ausschließlich Knorpel gesunder Personen untersucht, galten lokale oder systemische Erkrankungen des Kniegelenks mit Beteiligung des Gelenkknorpels oder Verletzungen durch vorangegangenes Trauma als Ausschlusskriterien. Alle Probanden waren in der Vergangenheit beschwerdefrei und hatten keine Erkrankungen, Verletzungen oder Operationen des Kniegelenks. Keiner der Probanden betrieb Leistungssport. Es erfolgte eine klinische Untersuchung durch einen Orthopäden. Hier zeigte sich in keinem Fall eine Beinlängendifferenz über 1 cm und die Bewegungsgrade des rechten Kniegelenks aller Probanden lagen innerhalb der Norm. Alle Studienteilnehmer wiesen eine gerade Beinachse auf, lediglich ein Proband zeigte eine leichte Varusstellung, die mit einer diskreten Lateralisierungstendenz der Patella in Flexion einherging. Zur weiteren Überprüfung der Gesundheit des Kniegelenks wurde der erste MRT-Datensatz aller Probanden auf strukturelle Veränderungen oder Verletzungen durch eine erfahrene Radiologin gesichtet.

4.2 Studienablauf und Untersuchungsprotokoll

Der Untersuchungsablauf bestand aus einer Serie von drei MRT-Untersuchungen; einer Baselineuntersuchung (BASE), einer MRT unmittelbar nach Belastung (LOAD) sowie 90 Minuten nach der Belastungsübung (REST) (Abb. 1). Die gesamte Untersuchungszeit betrug ca. 3,5 Stunden pro Messreihe.

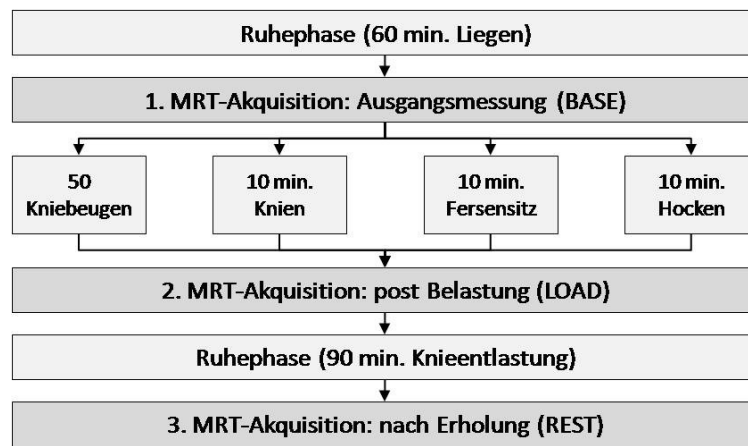


Abb. 1: Detaillierter Untersuchungsablauf für alle vier Termine, jeweils mit unterschiedlicher Belastungsübung.

Jeder Proband nahm an vier Messreihen entsprechend diesem Ablauf teil. Während der Belastungsphase wurde jeweils eine der folgenden Körperhaltungen eingenommen bzw. Bewegungen ausgeführt: A) Knien über 10 Minuten, B) Fersensitz über 10 Minuten, C) Hocken über 10 Minuten, D) 50 Kniebeugen (Abb. 2). Das Knien erfolgte mit geradem Oberkörper in strenger 90° Flexion, der Fersensitz bei maximaler Kniegelenksbeugung mit dem Körpergewicht auf der Ferse und die Hocke bei ebenfalls maximaler Beugung der Kniegelenke mit dem Körpergewicht auf den Füßen, gemäß der wissenschaftlichen Begründung für potentiell schädigende Belastungshaltungen am Kniegelenk (Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung 2005; Hartmann, Glitsch et al. 2007). Die 50 tiefen Kniebeugen wurden mit einer Flexion über 90° im Kniegelenk und leicht nach vorne gebeugtem Oberkörper durchgeführt, um einen Vergleichswert zu Daten aus der Literatur zu erhalten (Eckstein, Tieschky et al. 1998; Eckstein, Tieschky et al. 1999; Eckstein, Lemberger et al. 2000; Liess, Lusse et al. 2002; Eckstein 2005). Um Mischeinflüsse der Deformation durch vorausgegangene Belastungsübungen zu vermeiden, wurde jede Messreihe an einem separaten Tag durchgeführt.



Abb. 2: Die verschiedenen Belastungsübungen, die im Rahmen der Studie ausgeführt wurden (von li. nach re.): Knien in 90° Flexion, Fersensitz, Hocken, Kniebeugen (Momentaufnahme).

Die Probanden durften am Untersuchungstag keine sportlichen Aktivitäten durchführen. Zusätzlich wurden vor der ersten MRT-Untersuchung jeweils 60 Minuten Ruhepause im Liegen eingehalten, um selbst geringe Belastungen auf das zu untersuchende Kniegelenk zu vermeiden (Eckstein 2005). Nach der Baselineuntersuchung führte der Proband außerhalb des MRT-Raumes die jeweilige Belastungsübung aus. Dieser Vorgang wurde mit Hilfe des Messsystems CUELA (Computer-Unterstützte Erfassung und Langzeit-Analyse von Belastungen des Muskel-Skelett-Systems, IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Sankt Augustin, Germany) (Ellegast, Kupfer et al. 1997; Ellegast, Hermanns et al. 2009)) erfasst und aufgezeichnet. Das CUELA-System (Abb. 3) misst die Haltung der Wirbelsäule, die Flexion des Hüft- und Kniegelenks sowie die Belastung des lasttragenden Körperteiles, je nach Übung Fußsohle oder Knie. Durch die Online-Darstellung auf einem Computerbildschirm in Echtzeit während der Belastungsphase konnte die Durchführung der Übung in Hinblick auf gleichwertige Winkelbildung beider Kniegelenke sowie die gleichmäßige Gewichtsverteilung auf beide tragenden Extremitäten überprüft werden und der Proband ggf. seine Haltung korrigieren. Das System diente somit als interner Kontrollmechanismus, um eine Unter- oder Überbelastung des untersuchten Kniegelenks gegenüber dem anderen zu vermeiden und eine gleichmäßige Ausführung sicherzustellen. Alle vier Belastungsübungen wurden unter Verwendung des Messsystems durchgeführt.

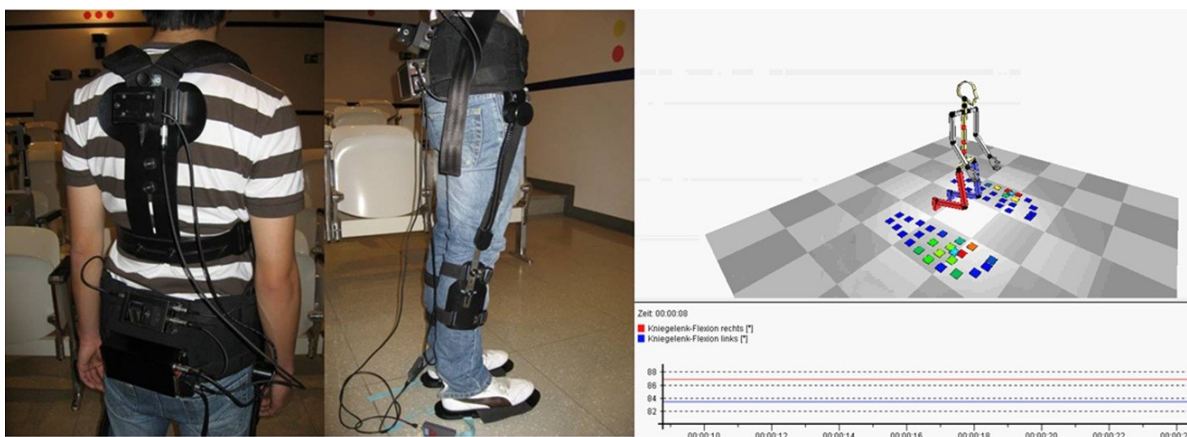


Abb. 3: Das Messsystem CUELA (Computer-Unterstützte Erfassung und Langzeit-Analyse von Belastungen des Muskel-Skelett-Systems, BGIA), das zum Monitoring der Haltung und Seitenbelastung während der Durchführung der Übungen verwendet wurde. Das rechte Bild zeigt die Echtzeitdarstellung am Bildschirm.

Nach Beenden der Belastungsübung wurde der Proband in kürzest möglicher Zeit im Scanner platziert und die zweite MRT-Untersuchung gestartet. Die Latenzzeit zwischen Belastung und Start der MRT-Sequenz betrug 70-110s.

Nach einer erneuten Ruhepause von 90 Minuten, die der Proband unter Entlastung der unteren Extremitäten verbrachte, erfolgte nach erneuter Replazierung des Probanden im Scanner die dritte und letzte MRT-Untersuchung der jeweiligen Messreihe.

4.3 Bildakquisition mit der MRT

Die Untersuchungen wurden an einem 3-Tesla MR-Tomograph (Magnetom Verio, Siemens Medical Solutions Erlangen, Deutschland) mit Hilfe einer kommerziell erhältlichen 8-Kanal-Kniespule und Anwendung einer vorgeschalteten Standard Shimming Prozedur durchgeführt. Zur Darstellung des Knorpels wurde eine hochaufgelöste drei-dimensionale T1-gewichtete fast low angle shot (FLASH-3D) Sequenz mit selektiver Wasseranregung (Repetitionszeit (TR) 22ms, Echozeit (TE) 9,87ms, Flipwinkel 15°, Bandbreite (BW) 130Hz) gewählt (Graichen, Springer et al. 2000; Glaser, Faber et al. 2001). Für jede Untersuchungsphase (BASE, LOAD, REST) wurde eine sagittal orientierte Sequenz akquiriert (Abb. 4), um alle Knorpelflächen des Kniegelenks in kürzest möglicher Zeit adäquat abbilden zu können. Die FLASH-Sequenz umfasste jeweils 56 Partitionen ohne Lücke (gap) für jeden Probanden mit einer Auflösung in der Bildebene von $0,3125 \times 0,3125 \text{ mm}^2$ und einer Schichtdicke von 1,5 mm. Die Matrix betrug 512×512 Pixel mit einem Bildfeld (FOV) von $16 \times 16 \text{ cm}$. Die Akquisitionszeit eines Datensatzes betrug 5:34 Minuten.

4.4 Segmentation und digitale Bildverarbeitung

In den FLASH-Datensätzen aller Übungsphasen wurden die einzelnen Knorpelplatten (Patella, Femur, mediale und laterale Tibia) semiautomatisch Schicht für Schicht mithilfe der speziell für Knorpelsegmentationen entwickelten Software „PaCaSe“ (Glocker, Komodakis et al. 2007; König, Groher et al. 2007) durch dieselbe Person (MZ) segmentiert (Abb. 4). Die Begrenzung konnte dabei durch einen Voxel hindurch gezeichnet werden, erfolgte also subvoxelgenau (König, Groher et al. 2007). Anschließend erfolgte eine visuelle Kontrolle durch einen zweiten erfahrenen Segmentator (AH). Aus den so zweidimensional segmentierten Datensätzen wurden die Knorpelflächen anschließend dreidimensional rekonstruiert.

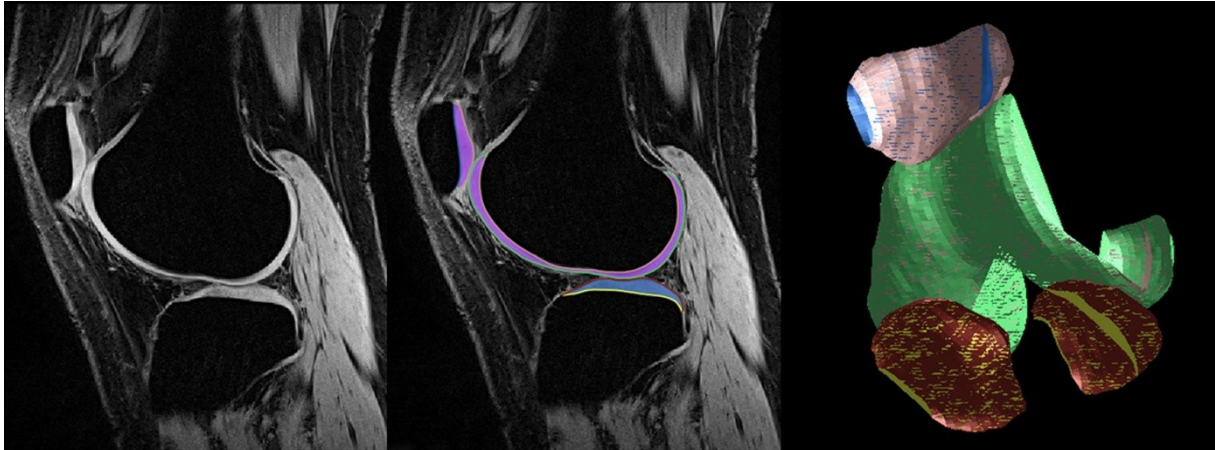


Abb. 4: Exemplarische sagittale Schicht der T1w-FLASH-WE-Sequenz durch das rechte Kniegelenk. Der Knorpel stellt sich stark hyperintens dar (links) und lässt sich dadurch sehr gut abgrenzen und segmentieren (Mitte: mit Segmentation der einzelnen Knorpelplatten). Das rechte Teilbild zeigt die 3D-Rekonstruktion der fertig segmentierten Knorpelplatten.

Aus diesen wiederum wurde jeweils das Knorpelvolumen (Vol , mm^3), die mittlere Knorpeldicke (mTh – mean thickness, mm) sowie die Knorpel-Knochen-Grenzfläche (CBIA – cartilage bone interface area, mm^2) durch das Programm PaCaSe berechnet (Glocker, Komodakis et al. 2007; König, Groher et al. 2007).

Zusätzlich erfolgte eine dreifache Segmentation desselben Baselinedatensatzes von drei Probanden aus einer Belastungsserie (Kniebeugen) durch denselben Segmentator (MZ). Diese Daten wurden benötigt, um den individuellen Reproduzierbarkeitsfehler des Segmentators zu ermitteln.

4.5 Datenanalyse

4.5.1 Reproduzierbarkeit

Um die Qualität der Segmentationen zu überprüfen, wurde der Reproduzierbarkeitsfehler des Segmentators aus den dreifach wiederholten Segmentationen desselben Baselinedatensatzes berechnet. Als Maß der Reproduzierbarkeit des gesamten Verfahrens wurde der Langzeitpräzisionsfehler aus den vier separaten Baselineuntersuchungen aller Probanden (Test-Retest-Fehler) ermittelt. In den globalen Reproduzierbarkeitsfehler fließen neben dem Segmentatorfehler auch technische Aspekte wie Repositionsunterschiede, Platzierungsunterschiede der Sequenz und Akquisition der Daten an unterschiedlichen Tagen als Fehlerquelle mit ein.

Die Berechnung erfolgte mit Hilfe des intraindividuellen Variationskoeffizienten (coefficient of variation – CV) des quadratischen Mittelwerts (root mean square average - RMSA) und der Standardabweichung (standard deviation – SD). Dies stellt eine konservative Messung der Reproduzierbarkeitsfehler im Gegensatz zu den arithmetisch gemittelten oder medianen Variationskoeffizienten dar (Gluer, Blake et al. 1995; Glaser, Burgkart et al. 2003).

4.5.2 Globale Volumetrie

Als erster Überblick sowie zur Einordnung der Daten in die Literatur erfolgte die Betrachtung der gesamten Knorpelplatte. Um die Änderungen nach Belastung und die anschließende Erholung zu evaluieren, wurden die Veränderungen des Volumens (Vol, mm³), der mittleren Dicke (mTh – mean thickness, mm) und der Knochen-Knorpel-Grenzfläche als übungs- und zeitunabhängiger Parameter zur Qualitätskontrolle (CBIA – cartilage bone interface area, mm²) aus der Differenz zwischen den unterschiedlichen Belastungsphasen (LOAD minus BASE, REST minus BASE) für jede Knorpelplatte der einzelnen Probanden und anschließend die Mittelwerte jeden Parameters aus den individuellen Werten aller zehn Probanden berechnet (Excel 2007 (Win), Microsoft Cooperation).

Statistiken zur Analyse signifikanter Veränderungen der volumetrischen Parameter wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummen-Test für verbundene Stichproben (SPSS 16.0 (Win), SPSS Inc.) ermittelt.

4.5.3 Auswertung lokaler Veränderungen

Die lokale Knorpeldicke wurde mit Hilfe der subvoxelgenauen 3D-Rekonstruktionen der Knorpelsegmentationen für jeden Voxel der CBIA als minimale Distanz der CBIA zur Knorpeloberfläche berechnet (Haubner, Eckstein et al. 1997; Losch, Eckstein et al. 1997) (Abb. 5). Zur Visualisierung der Knorpeldickenverteilung jedes Probanden wurden farbkodierte Dickenmaps für jede Knorpelplatte (Abb. 6) und jede Untersuchungsphase (BASE, LOAD, REST) erstellt (MATLAB, Version 7.5.0, The MathWorks Inc.).

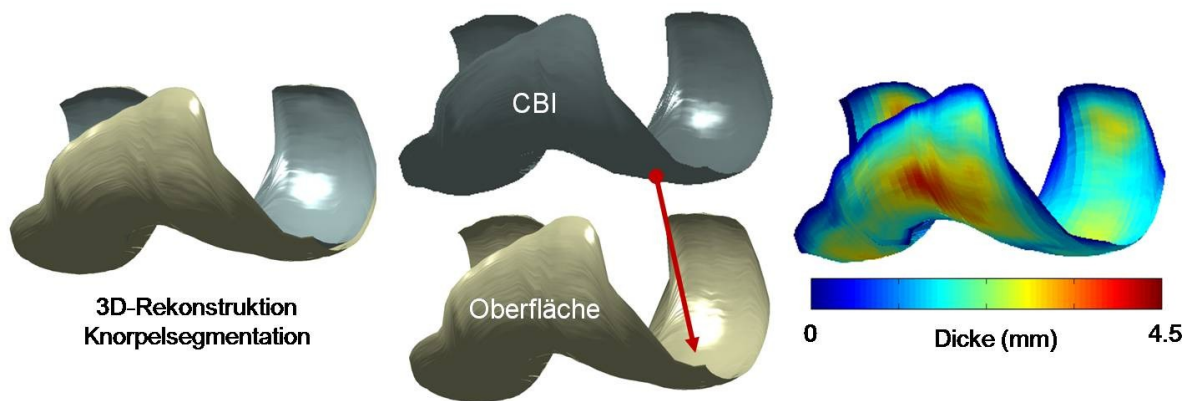


Abb. 5: Exemplarische 3D-Rekonstruktion des Femurknorpels nach Segmentation (links). Zur Berechnung der lokalen Dicke wurde für jeden Voxel der CBIA die minimale Distanz zwischen CBIA und der Knorpeloberfläche berechnet (Mitte) und anschließend als farbkodierte Dickenmap visualisiert (rechts). Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. José Raya.

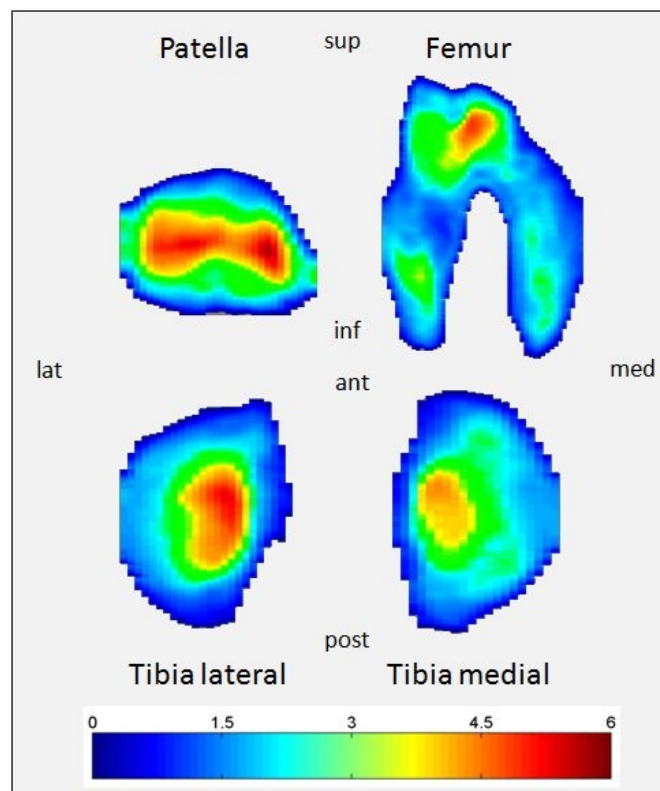


Abb. 6: Farbkodierte voxelbasierte Dickenmaps des Patellar-, Femur-, medialen und lateralen Tibiaknorpels. Die Farbkodierung verläuft kontinuierlich entsprechend der Regenbogenfarben von dunkelblau (0mm Dicke) bis dunkelrot (6mm Dicke), Zahlenangaben in mm.

Anschließend erfolgte die voxelbasierte Subtraktion der Dickenmaps der unterschiedlichen Übungsphasen (LOAD-BASE und REST-BASE), um eine lokale Darstellung absoluter und relativer Änderungen der Knorpeldicke nach Belastung und nach 90 min. Ruhepause im Vergleich zu den Baselinedaten zeigen zu können (Abb. 7). Zur Korrektur von Segmentationsunterschieden der CBIA wurden die Dicken-Differenz-Maps auf Basis der CBIA des BASE-Datensatzes registriert (Raya, Horng et al. 2009). Die mittlere, minimale und maximale Deformation wurde einzeln für jede Knorpelplatte und Probanden berechnet (MATLAB, Version 7.5.0, The MathWorks Inc.).

Zur Reduktion nicht signifikanter Änderungen wurde der individuelle voxelbasierte Reproduzierbarkeitsfehler der mittleren Dicke für jede Knorpelplatte über alle vier Baselineuntersuchungen berechnet (MATLAB, Version 7.5.0, The MathWorks Inc.). Dieser beinhaltet zusätzlich zu den anderen berechneten Reproduzierbarkeitsfehlern den Registrierungsfehler der 3D-rekonstruierten Knorpeldatensätze. Als Cut-off Wert für signifikante Änderungen wurde die zweifache Standardabweichung 2σ (95% Signifikanzintervall) des errechneten Fehlers gewählt. Dementsprechend wurden alle Änderungen in den individuellen Dicken-Differenz-Maps, die außerhalb der zentralen 95%-Werte der jeweiligen Reproduzierbarkeitsfehlerverteilung liegen, farblich visualisiert und als signifikante Änderung angesehen (Abb. 7).

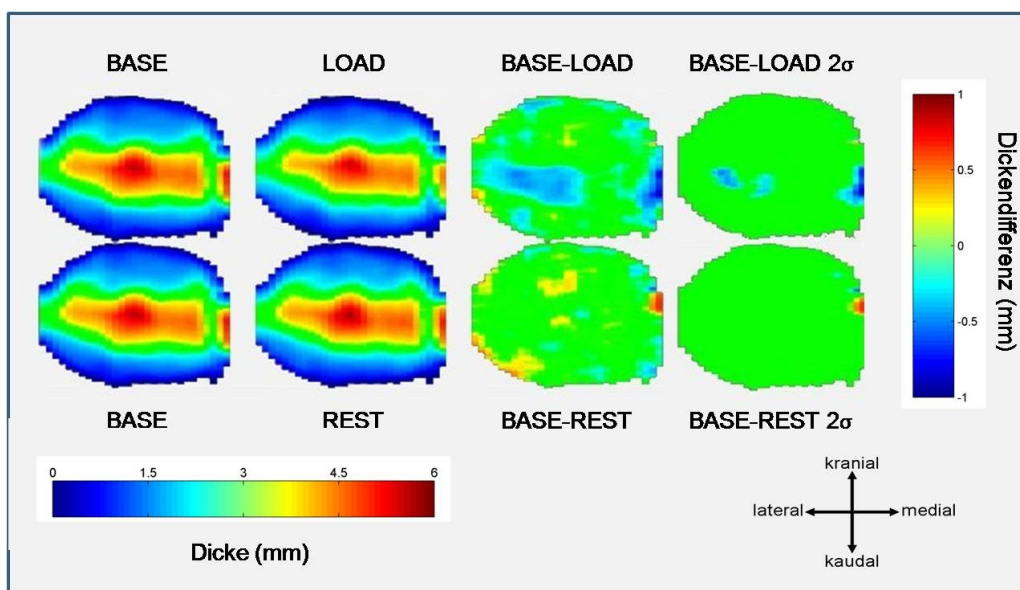


Abb. 7: Farbodierte voxelbasierte Dickenmaps und Dicken-Differenz-Maps am Beispiel eines individuellen Patellarknorpels. Die ersten beiden Maps der ersten Reihe zeigen die absolute Dicke (mm) des Knorpels vor (BASE) und nach Belastung (LOAD), die der zweiten Reihe vor Belastung (BASE) und nach 90 min. Ruhepause (REST). Die dritte Spalte zeigt die Dicken-Differenz-Maps der jeweiligen Reihe, die Maps der letzten Spalte zeigen nur die bei 2σ signifikanten Unterschiede (absolute Dicken-Differenz in mm; blau – Dickenabnahme, gelb/rot – Dickenzunahme, grün – keine Änderung).

Um gemeinsame Deformationszonen zwischen den Probanden darzustellen, wurden die individuellen Differenzmaps mit den signifikanten Änderungen auf eine einheitliche Größe normiert (Paint Shop Pro, Version 7.02, Jasc Software Inc.). Nach pixelweiser Mittelung der Werte erfolgte die Fusionierung zu einer repräsentativen Deformationsmap für alle Probanden (MATLAB, Version 7.5.0, The MathWorks Inc.). Die Größe der lokalen Deformationszonen wurde als Mittelwert aller Dicken-Differenz-Maps (relative Dickenänderung in % der lokalen Dicke der Baselineuntersuchung) bestimmt (MATHLAB, Version 7.5.0, The MathWorks Inc.).

5. Ergebnisse

5.1 Reproduzierbarkeit

Der Reproduzierbarkeitsfehler des Segmentators (dreifache Segmentation des gleichen Baselinedatensatzes von drei Probanden in verschiedenen Sitzungen) betrug aufgeteilt nach den einzelnen Knorpelplatten 0,5-1,1% für das Volumen, 0,5-0,7% für die mittlere Knorpeldicke und 0,4-0,6% für die Knorpel-Knochen-Grenzfläche. Der Langzeitpräzisionsfehler (vier separate Baselineuntersuchungen aller zehn Probanden; segmentiert zu verschiedenen Zeitpunkten) für die unterschiedlichen Knorpelplatten berechnet mit dem RMSA CV% betrug 1,9-4,0% für Volumen, 1,8-3,6% für die mittlere Dicke und 1,3-2,8% für die Knorpel-Knochen-Grenzfläche. Eine genaue Auflistung der einzelnen Ergebnisse zeigt Tabelle 1. Es zeigt sich kein „Drift“ in den Daten (d.h. die Werte wurden mit der Zeit nicht kleiner oder größer). Da kein systematischer Fehler ersichtlich war, kann das Vorliegen eines zufälligen Fehlers angenommen werden.

	Patella	Femur	Med. Tibia	Lat. Tibia
Vol Segmentator	0,9%	0,5%	0,6%	1,1%
Vol Langzeitpräzision	2,5%	1,9%	4,0%	3,2%
mTh Segmentator	0,7%	0,5%	0,5%	0,6%
mTh Langzeitpräzision	2,3%	1,8%	3,6%	1,9%
CBIA Segmentator	0,5%	0,4%	0,6%	0,6%
CBIA Langzeitpräzision	1,3%	1,3%	2,8%	2,5%

Tabelle 1: Reproduzierbarkeitsfehler des Segmentators und Langzeitpräzisionsfehler (RMSA CV%) für die einzelnen Knorpelplatten.

5.2 Globale Volumetrie

5.2.1 Knorpel-Knochen-Grenzfläche

Die Größe der Knorpel-Knochen-Grenzfläche (CBIA) zeigt für alle Knorpelplatten erwartungsgemäß nur sehr kleine Veränderungen, sowohl zwischen den unterschiedlichen Belastungsphasen als auch den Belastungsformen. Im Mittel betrugen sie nach Belastung für die Patella 0,2%, für das Femur 0,6%, für die mediale Tibia 0,9% und die laterale Tibia 0,2%. Nach der Ruhepause beliefen sich die mittleren Änderungen für die Patella auf 0,2%, für das Femur auf 0,4%, für die mediale Tibia auf 0,2% und für die laterale Tibia auf 0,6%.

In einigen Fällen fanden sich rechnerisch signifikante Änderungen der CBIA nach Belastung: Patella nach Fersensitz 0,5 (SD 0,7)% (absolute Änderung 5,8 (8,6)mm²; p=0,037), Femur

nach Fersensitz 0,8 (1,2)% (37,3 (60,4)mm²; p=0,049) und nach Hocke 0,7 (0,9)% (38,5 (49,1)mm²; p=0,049), mediale Tibia nach Knien 1,9 (1,6)% (21,2 (19,0)mm²; p=0,010) und laterale Tibia nach Kniebeugen -0,4 (0,5)% (-5,2 (6,9)mm²; p=0,049).

5.2.2 Volumen

Die Änderungen des Knorpelvolumens nach den verschiedenen Belastungsübungen sowie anschließender Ruhepause im Vergleich zur Baselineuntersuchung zeigt Abb. 8. Signifikante Reduktionen des Knorpelvolumens fanden sich nach Knien in der Patella (4,9%; p=0,002) und in der lateralen Tibia (2,5%; p=0,027), nach Fersensitz in der Patella (3,1%; p=0,002) und im Femur (2,1%; p=0,037), nach Hocken im Femur (2,1%; p=0,010) und in der lateralen Tibia (2,2%; p=0,020) sowie nach Kniebeugen in der Patella (1,7%; p=0,006) und in der lateralen Tibia (3,0%; p=0,006). Eine detaillierte Zusammenstellung der Ergebnisse zeigt Tabelle 2.

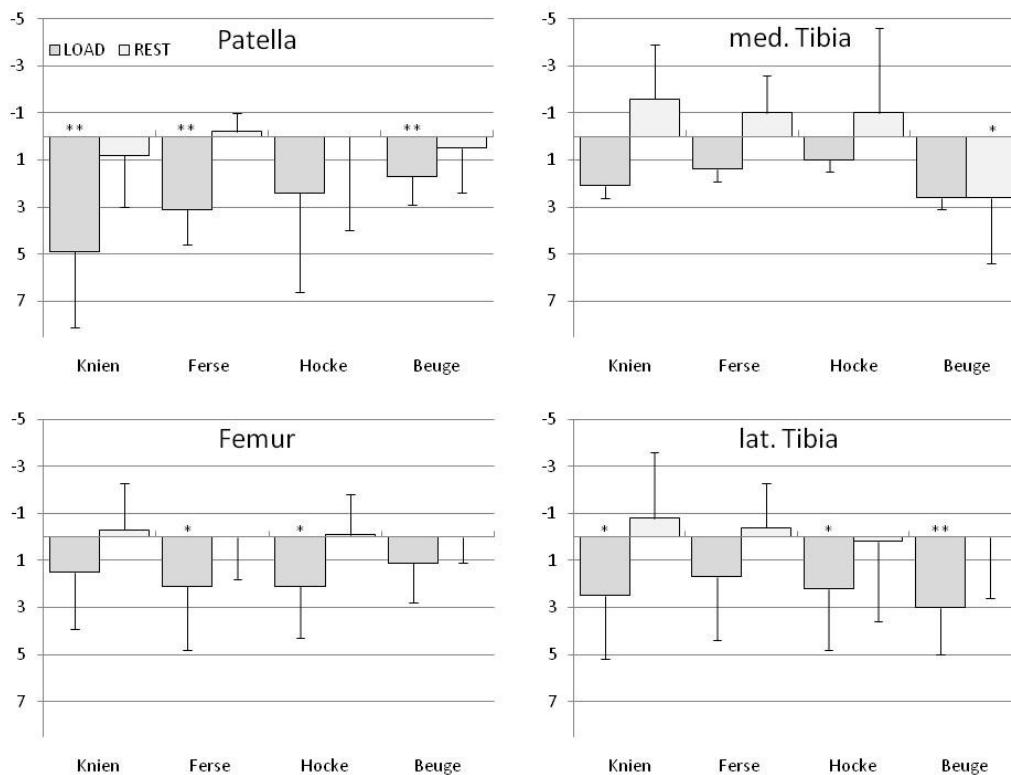


Abb. 8: Relative Volumenreduktionen (%) in den einzelnen Knorpelplatten nach den verschiedenen Belastungsübungen (LOAD) und anschließender Ruhepause (REST) im Vergleich zur Baselineuntersuchung. * = p<0,05; ** = p<0,01.

5.2.3 Mittlere Dicke

Die Änderung der mittleren Dicke der einzelnen Knorpelplatten nach den verschiedenen Belastungsübungen sowie nach 90 Minuten Ruhepause im Vergleich zum Ausgangswert zeigt Abb. 9. Signifikante Reduktionen der Knorpeldicke fanden sich nach Knien in der Patella (4,7%; $p=0,002$) und in der lateralen Tibia (2,4%; $p=0,014$), nach Fersensitz in der Patella (2,6%; $p=0,002$) und im Femur (1,4%; $p=0,014$), nach Hocken in der Patella (2,1%; $p=0,049$) und in der lateralen Tibia (1,8%; $p=0,049$) sowie nach Kniebeugen in der Patella (2,0%; $p=0,002$), in der medialen Tibia (2,6%; $p=0,049$) und in der lateralen Tibia (3,4%; $p=0,004$) (Tabelle 2).

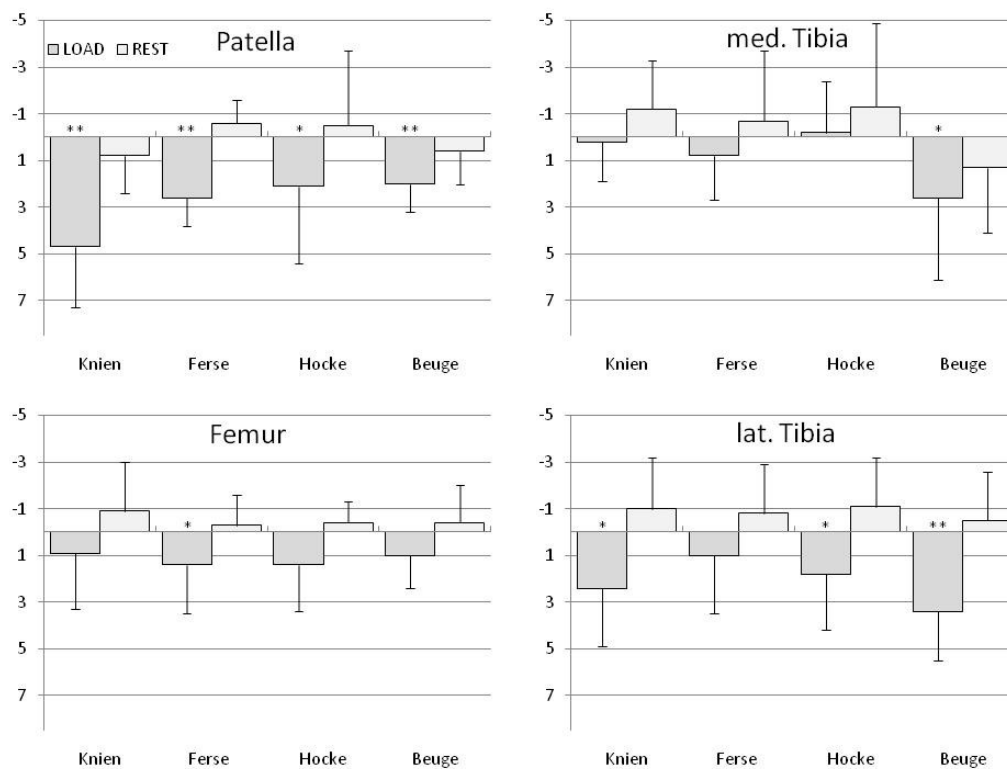


Abb. 9: Relative Reduktion der mittleren Dicke (%) in den einzelnen Knorpelplatten nach den verschiedenen Belastungen (LOAD) und anschließender Ruhepause (REST) im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$.

		BASE – LOAD % (SD)		BASE – REST % (SD)	
		Vol	mTh	Vol	mTh
Knien	Patella	4,9 (3,2)**	4,7 (2,6)**	0,8 (2,2)	0,8 (1,6)
	Femur	1,5 (2,4)	0,9 (2,4)	-0,3 (2,0)	-0,9 (2,1)
	Med. Tibia	2,1 (2,6)	0,2 (1,7)	-1,6 (2,3)	-1,2 (2,1)
	Lat. Tibia	2,5 (2,7)*	2,4 (2,5)*	-0,8 (2,8)	-1,0 (2,2)
Fersensitz	Patella	3,1 (1,5)**	2,6 (1,2)**	-0,2 (0,8)	-0,6 (1,0)
	Femur	2,1 (2,7)*	1,4 (2,1)*	0,0 (1,8)	-0,3 (1,3)
	Med. Tibia	1,4 (2,1)	0,8 (1,9)	-1,0 (1,6)	-0,7 (3,0)
	Lat. Tibia	1,7 (2,7)	1,0 (2,5)	-0,4 (1,9)	-0,8 (2,1)
Hocken	Patella	2,4 (4,2)	2,1 (3,3)*	-0,0 (4,0)	-0,5 (3,2)
	Femur	2,1 (2,2)*	1,4 (2,0)	-0,1 (1,7)	-0,4 (0,9)
	Med. Tibia	1,0 (2,4)	-0,2 (2,2)	-1,0 (3,6)	-1,3 (3,6)
	Lat. Tibia	2,2 (2,6)*	1,8 (2,4)*	0,2 (3,4)	-1,1 (2,1)
Kniebeugen	Patella	1,7 (1,2)**	2,0 (1,2)**	0,5 (1,9)	0,6 (1,4)
	Femur	1,1 (1,7)	1,0 (1,4)	0,0 (1,1)	-0,4 (1,6)
	Med. Tibia	2,6 (3,7)	2,6 (3,5)*	2,6 (2,8)*	1,3 (2,8)
	Lat. Tibia	3,0 (2,0)**	3,4 (2,1)**	0,0 (2,6)	-0,5 (2,1)

Tabelle 2: Relative Änderung des Knorpelvolumens und der mittleren Dicke zwischen der Baselineuntersuchung und unmittelbar nach Belastung (BASE-LOAD) sowie nach 90 Minuten Ruhepause (BASE-REST) für alle vier Belastungsformen, aufgeschlüsselt nach den einzelnen Knorpelplatten. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$.

5.3 Lokale Deformation

Der individuelle Reproduzierbarkeitsfehler der mittleren lokalen Dicke (aus den vier Baselineuntersuchungen), der zur Berechnung des dickenabhängigen Cut-off Wertes bestimmt wurde, zeigte ab einer Knorpeldicke von 1 mm einen Fehler unterhalb der Auflösungsgrenze (0,3125 mm Pixelseitenlänge), ist also subvoxelgenau. Bei Knorpeldicken über 1,5 mm waren die Reproduzierbarkeitsfehler kleiner als 0,25 mm. Die Randbereiche der Knorpelplatten (lokale Dicke unter 1 mm) weisen höhere Fehler auf, dieser steigt ab einer Dicke unter 0,5mm auf ca. 60-80% (Abb. 10). Dies ist zum Einen bedingt durch Partialvolumeneffekte und daraus folgender höherer Vulnerabilität für Segmentierungengenauigkeiten, zum Anderen fallen aufgrund der geringen Dicke die Segmentierungsunterschiede prozentual höher ins Gewicht.

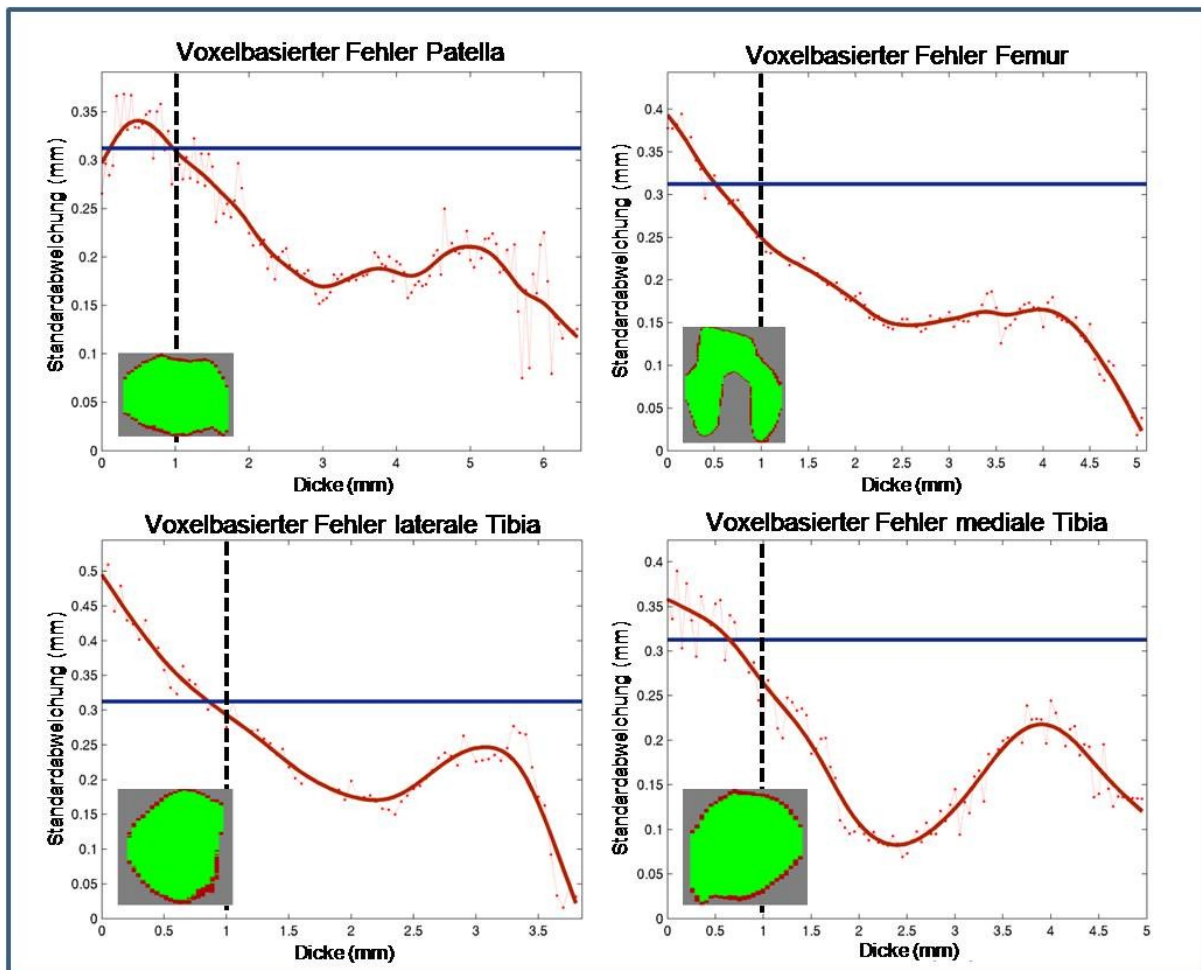


Abb. 10: Reproduzierbarkeitsfehler der voxelbasiert berechneten lokalen Dicke, aufgetragen gegen die lokale Dicke für die einzelnen Gelenkflächen, gemittelt über alle Probanden. Der blaue horizontale Balken zeigt die während der Datenakquisition verfügbare Voxelgröße an, d.h. alle Werte unterhalb der Linie befinden sich im Subvoxelbereich. Ab einer Dicke von 1 mm liegt der Fehler unterhalb der Auflösungsgrenze (gestrichelte vertikale Linie). Die Inlaygraphiken zeigen alle Knorpelareale unter 2 Voxelkantenlängen (Dicke ca. 0,65 mm), die einen höheren Fehler aufweisen, sich aber ausschließlich im Randbereich der Knorpelplatten befinden.

Mit Hilfe dieses voxelbasierten lokalen Fehlers wurde der dickenabhängige Cut-off Wert für signifikante Änderungen bei 2σ berechnet und anschließend Dicken-Differenz-Maps mit Darstellung ausschließlich signifikanter Dickenänderungen ($p < 0,05$) erstellt. Diese zeigen die individuellen Deformationsmuster der einzelnen Knorpelplatten für jeden Probanden (Abb. 11). Es finden sich sowohl unterschiedliche Deformationszonen als auch Gemeinsamkeiten zwischen den Probanden (Abb. 11).

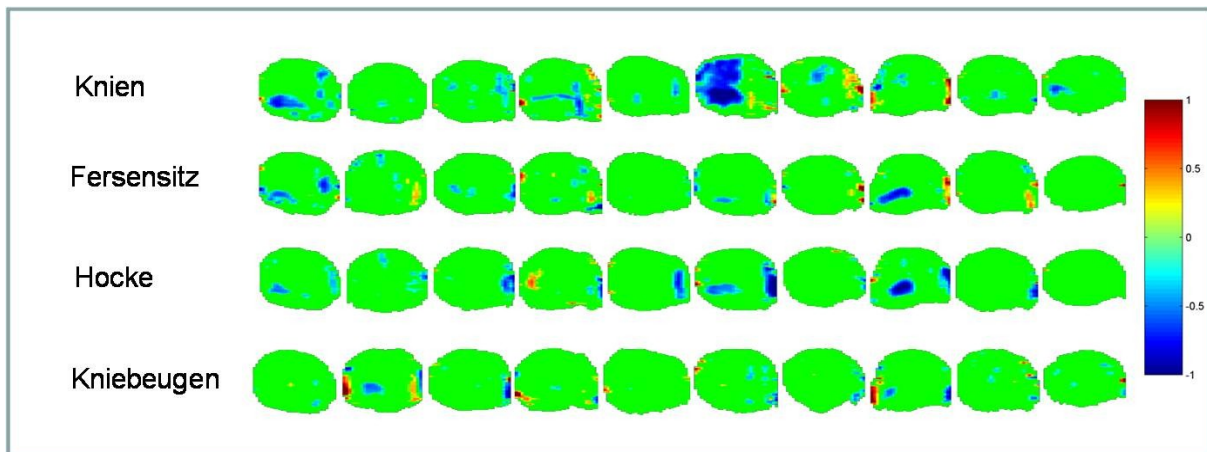


Abb. 11: Übersicht der bei 2σ signifikanten Dicken-Differenz-Maps der Patella von allen zehn Probanden nach den jeweiligen Belastungsübungen (BASE-LOAD). Es zeigt sich ein heterogenes individuelles Deformationsbild, aber auch gemeinsame Deformationszonen. Dickenänderungen in mm (rot/gelb – Dickenzunahme, blau – Dickenabnahme, grün – keine signifikante Änderung).

Die anschließende Fusionierung der signifikanten individuellen Dicken-Differenz-Maps ermöglicht die Darstellung der gemeinsamen Deformationszonen aller Probanden nach den unterschiedlichen Belastungen (Abb. 12). Die mittlere/maximale Deformation der identifizierten gemeinsamen Kompressionsareale ist im folgenden Abschnitt in Klammern angegeben:

Nach Knieen finden sich die Kompressionszonen in der Patella bifokal mit einer flächenhaften vertikalen Zone medial und einer zweiten ovalen horizontal orientierten Zone kaudolateral (7,8/18,3%). Am Femurknorpel zeigen sich korrespondierende diffuse Kompressionen an der lateralen Trochlea sowie beidseits senkrecht orientierte Deformationen an den dorsalen Femurkondylen (7,2/17,1%). Am lateralen Tibiaknorpel lassen sich horizontal orientierte streifenförmige Kompressionen mit Betonung der zentralen Region feststellen (6,8/15,0%). An der medialen Tibia finden sich drei kleine runde Kompressionszonen an der lateralen, vorderen und posteromedialen Knorpelgrenze (5,7/12,2%) (Abb. 12).

Nach Fersensitz finden sich in der Patella gleich geformte und lokalisierte Kompressionszonen wie nach Knieen, allerdings in geringerem Ausmaß (7,6/16,7%). Der Femur zeigt einige punktuelle Deformationen an beiden Kondylen mit einer etwas mehr betonten Region dorsomedial (6,9/16,2%). An der lateralen Tibia finden sich ausgedehnte horizontale Deformationszonen im anteromedialen Randbereich sowie zentral (5,8/14,3%). An der medialen Tibia zeigt sich eine kleine ovale Kompressionszone im posteromedialen Randbereich (4,0/7,9%) (Abb. 12).

Nach Hocken finden sich die ausgeprägtesten Deformationen von allen Belastungsübungen. Die Patella zeigt eine ovale horizontal orientierte Kompressionszone kaudolateral sowie eine ausgeprägte oval rundliche Deformation am medialen Randbereich (8,2/17,2%). Am Femur lassen sich an den inneren dorsalen Bereichen beider Kondylen Kompressionen feststellen, lateral eher punktförmig, medial ausgeprägter in senkrechter Orientierung mit einem horizontalen Ausläufer (7,2/16,3%). An der lateralen (6,5/15,0%) und medialen (6,1/11,7%) Tibia finden sich jeweils ausgeprägte streifenförmige Kompressionen an der anteromedialen Grenze sowie feine Deformationen im zentralen Bereich (Abb. 12).

Nach Kniebeugen finden sich im Wesentlichen die gleichen Kompressionszonen wie nach Knien, allerdings in geringerer Flächen- und Tiefenausprägung an der medialen und kaudolateralen Patella (7,1/16,8%). Am Femur zeigen sich Deformationen an der lateralen Trochlea sowie der inneren Seite der medialen Femurkondyle (6,5/15,9%). An der lateralen Tibia finden sich ovale horizontal orientierte Kompressionen im anterioren und zentralen Bereich (5,6/10,6%), an der medialen Tibia diffuse Deformationen zentral und dorsomedial (6,0/11,7%) (Abb. 12).

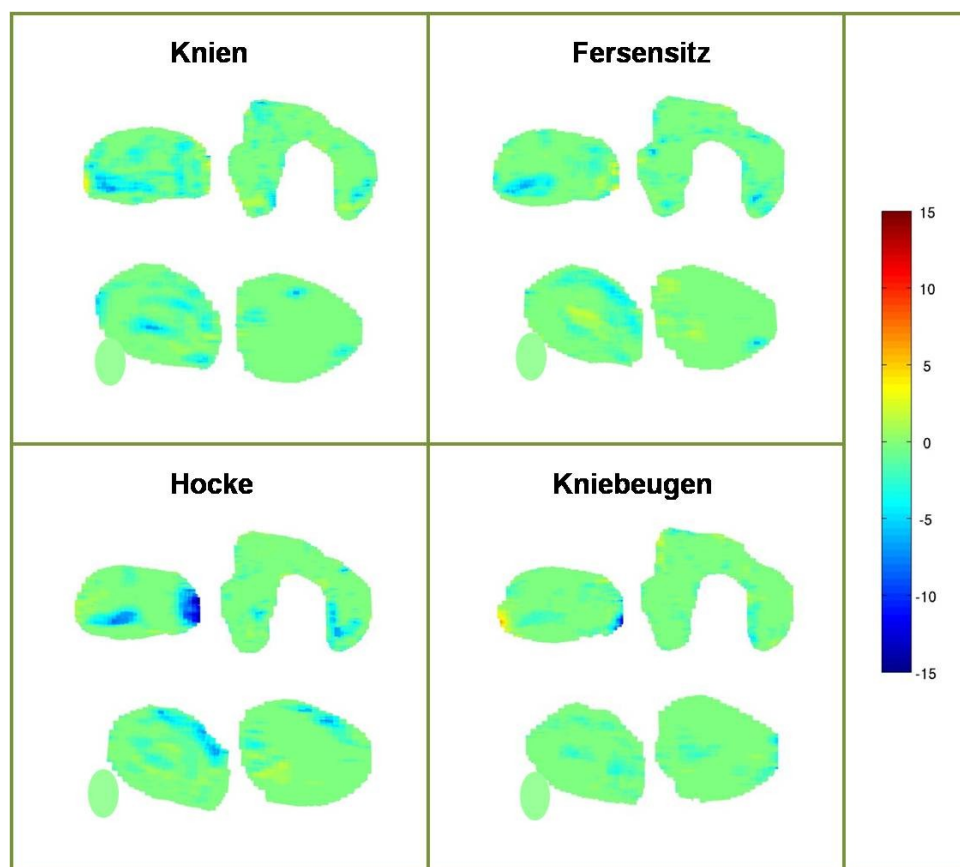


Abb. 12: Die fusionierten 2σ -Dicken-Differenz-Maps aller Probanden zeigen die gemeinsamen Deformationszonen nach den unterschiedlichen Belastungsübungen (Skala in %; rot/gelb – Dickenzunahme, blau – Dickenabnahme, grün – keine signifikante Änderung)

Vergleicht man die Fusionsmaps bezüglich gemeinsamer Deformationen nach allen vier Belastungsübungen, so zeigen sich einige Kompressionszonen, die ähnlich lokalisiert liegen. Diese befinden sich kaudolateral und medial in der Patella, an den dorsalen Femurkondylen, anterozentral in der lateralen Tibia und zentral in der medialen Tibia (Abb. 12). Die deutlichste Ausprägung findet sich nach der Belastungsübung Hocke, die geringste nach Kniebeugen.

6. Diskussion

6.1 Methodikdiskussion

Die Methode der Wahl zur Knorpeldarstellung in vivo ist heute die Magnetresonanztomographie. Sie ermöglicht die Darstellung des gesamten Knorpels, ist nicht invasiv und hat sich bis heute als gesundheitlich unbedenklich erwiesen. Sie ist deshalb auch zur wiederholten Untersuchung zu Studienzwecken einsetzbar.

Für unsere Studie wurde der Knorpel des rechten Kniegelenks von zehn gesunden Probanden mithilfe der MRT untersucht. Es wurden junge und normalgewichtige Personen (Mittelwert Alter 22,8 Jahre, BMI 22,3 kg/mm²) ausgewählt, da sich in früheren Studien gezeigt hat, dass strukturelle Veränderungen des Gelenkknorpels mit steigendem Alter und Body-Maß-Index zunehmen (Ding 2005; Ding, Cicuttini et al. 2005). Desweiteren wurde sowohl anamnestisch als auch durch eine klinische Untersuchung ausgeschlossen, dass eine Verletzung oder Strukturveränderung des Kniegelenks vorlag. Zusätzlich wurde das Kniegelenk nach der ersten MRT-Untersuchung auf strukturelle Veränderungen oder Verletzungen von einer erfahrenen Radiologin gesichtet. Ein potentieller Studienteilnehmer wies nach dieser ersten Untersuchung einen vermehrten Kniegelenkserguss sowie Signalalterationen im Knorpel auf, sodass er von der Studie ausgeschlossen und durch einen anderen Probanden ersetzt wurde. Durch diese Maßnahmen ist davon auszugehen, dass wie gewünscht nur ungeschädigter Gelenkknorpel ohne pathologische Veränderungen in unserer Studie untersucht wurde.

Im Gegensatz zu früheren Studien, die Veränderungen am Knorpel nach Alltags- oder sportlichen Belastungen untersuchten (Eckstein, Hudelmaier et al. 2006), wurden gezielt drei Belastungen (Knien, Fersensitz, Hocke) gewählt, die vor allem im Bereich der beruflichen Tätigkeit bei längerer Einwirkdauer als potentiell schädlich angesehen werden und vermutlich zur Entstehung der Gonarthrose beitragen (Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung 2005; Hartmann, Glitsch et al. 2007). Die Wahl von 50 Kniebeugen als vierte Übung ermöglicht den Vergleich unserer Daten mit denen aus früheren Studien (Eckstein, Tieschky et al. 1998; Eckstein, Tieschky et al. 1999; Eckstein, Lemberger et al. 2000; Liess, Lusse et al. 2002; Eckstein 2005). Als objektiver externer Kontrollmechanismus zur gleichmäßigen Ausführung der Übungen verwendeten wir das Messsystem CUELA (Hermanns and Post 2003; Ellegast, Hermanns et al. 2009). Dabei wurde vor allem auf die

gleichwertige Belastung beider Beine und die Einhaltung der vorgegebenen Winkel geachtet. Wir stellten somit die gewollte standardisierte Ausführung der Übungen im Sinne der Belastungsparadigmen sicher und konnten damit eine Unter- oder Überbelastung des zu untersuchenden rechten Beines vermeiden. Aufgrund der Durchführung der verschiedenen Übungen an verschiedenen Tagen, des Sportverbotes am Tag der Untersuchung und die 60 min. Knieentlastung vor der Baselineuntersuchung kann angenommen werden, dass die erfassten Deformationen maßgeblich durch die studieninterne Belastung hervorgerufen wurden. Die geringe Zeitspanne nach der Belastung bis zur erneuten Positionierung im Scanner innerhalb von 70-110s ist mit vorangegangenen Studien vergleichbar, die Repositionszeiten von 90s bis hin zu 3-7 min benötigten (Eckstein, Tieschky et al. 1998; Eckstein 2005; Boocock, McNair et al. 2009).

Die genutzte Technik zur Bildakquisition entspricht dem derzeit bestmöglichen Standard. Durch den Einsatz eines 3 Tesla-MR-Tomographen kann eine bessere Detailerkennbarkeit des Knorpels erreicht werden bei gleicher oder sogar kürzerer Scanzeit (Eckstein, Charles et al. 2005; Bauer, Krause et al. 2006). Desweiteren wurde die Signalausbeute durch die Anwendung einer 8-Kanal-Kniespule erhöht. Auch die gewählte FLASH-3D Sequenz mit selektiver Wasseranreicherung führt zu einer optimierten Darstellung des Knorpels, was bereits in früheren Studien nachgewiesen wurde (Graichen, Springer et al. 2000; Burgkart, Glaser et al. 2001; Glaser, Faber et al. 2001). Auch bei sagittaler Schichtführung, die genutzt wurde, um in einer Sequenz alle Knorpelareale zu erfassen, anstatt einzelne optimierte Orientierungen für die einzelnen Knorpelplatten zu verwenden, zeigen sich in der Literatur präzise und gut reproduzierbare Ergebnisse (Cicutini, Forbes et al. 2000; Heudorfer, Hohe et al. 2000; Glaser, Faber et al. 2001). So konnte in der kurzen Zeit von 5:34 min die Deformation des gesamten Knieknorpels nach Belastung erfasst werden. Zu beachten ist, dass neben dieser Messzeit auch die Repositionszeit von bis zu 110s zu einer nicht vermeidbaren Unterschätzung der Knorpeldeformation durch eine unmittelbar nach Abschluss der Belastung einsetzenden Rückbildung führt.

Die Segmentierung aller Bilddatensätze erfolgte durch dieselbe Person nach einer vorangegangenen Trainingsphase von zehn Datensätzen, um einen routinierten Umgang zu gewährleisten. Die nötige subjektive Entscheidung an Stellen mit schlechtem Gewebekontrast oder Partialvolumeneffekten stellen eine subjektive Fehlerquelle in den

Ergebnissen da. Um diese zu minimieren, erfolgte die Überprüfung aller Segmentationen durch eine erfahrene Radiologin mit fünfjähriger Segmentiererfahrung. Zusätzlich wurde die Qualität der Daten durch die Berechnung des Präzisionsfehlers des Segmentators und der Langzeitpräzisionsfehler (Gluer, Blake et al. 1995; Glaser, Burgkart et al. 2003) objektiviert. Da die Berechnung dieser Fehler in der vorliegenden Studie gute Ergebnisse zeigen, scheinen die weniger klaren Knorpelgrenzbereiche richtig bzw. immer in gleicher Weise beurteilt und segmentiert worden zu sein, sodass diese nicht ins Gewicht fallen.

Neben der Berechnung globaler volumetrischer Parameter zur Beschreibung von Knorpeldeformationen, wie sie bisher in der Literatur genutzt wurden, lag unser Augenmerk auf der Evaluation lokaler Veränderungen aller beteiligten Knorpelareale. Die globalen Parameter sind robust, allerdings geben sie nur einen gemittelten Wert über die Gesamtdeformation einer Knorpelplatte wieder. So werden lokale Kompressionszonen zum Teil durch Zonen geringer, fehlender oder gegenläufiger Deformationen zwangsläufig heraus gemittelt. Desweiteren lassen sie keinen Rückschluss auf den Ort der Kompressionszonen zu. Eckstein et al. (2005) zeigten Dickendifferenzmaps der Patella nach verschiedenen Aktivitäten gemittelt über 12 Probanden, allerdings ohne quantitative Angaben zur lokalen Veränderung. Mit unserer Studie evaluierten wir erstmals das lokale Deformationsmuster aller an der Belastung beteiligten Knorpelplatten des Kniegelenks. Weiterhin konnten wir als erste Studie die lokalen signifikanten Änderungen ($p < 0,05$) aus diesen Maps extrahieren, indem wir den lokalen voxelbasierten Reproduzierbarkeitsfehler berechneten. Es ist zwar durch diese Bearbeitung möglich, dass tatsächlich bestehende Deformationsmuster nicht in vollem Ausmaß dargestellt wurden, weil sie durch den Reproduzierbarkeitsfehler überdeckt wurden, allerdings kann dadurch angenommen werden, dass die dargestellten Änderungen nur Folge der Belastungsübungen sind.

6.2 Ergebnisdiskussion und Interpretation

6.2.1 Reproduzierbarkeit

Der Reproduzierbarkeitsfehler des Segmentators, der aus den dreifachen Segmentationen des gleichen Baseline Datensatzes von drei Probanden errechnet wurde, ist mit 0,4% bis maximal 1,1% sehr klein. Eckstein et al. (1998) beschrieb in seiner Studie nach vierfacher Segmentierung eines sagittalen Knie Datensatzes einen Segmentatorfehler von 1,6% (Patella)

bis 3,7% (mediale Tibia). Unsere Fehler liegen unter diesen Literaturwerten. Dies spricht zusammen mit den geringen Werten an sich für eine sehr sorgfältige und gute Segmentation.

Der Langzeitpräzisionsfehler für die globalen Parameter bei sagittaler Schichtführung ist in einigen vorangegangenen Studien ermittelt worden (Eckstein, Westhoff et al. 1998; Stammberger, Eckstein et al. 1999; Cicuttini, Forbes et al. 2000; Glaser, Faber et al. 2001; Eckstein 2002): Dort werden Fehler für das Volumen bei der Patella von 1,3-3,1%, dem Femur von 1,8-2,8%, der medialen Tibia von 2,5-3,6% sowie lateralen Tibia von 2,9-3,8% beschrieben. Für die mittlere Dicke finden sich Werte von 1,9-2,5% für die Patella, 3,9-5,9% für den Femur, 3,0-3,5% für die mediale und 2,4-2,8% für die laterale Tibia. Unsere Werte befinden sich ebenfalls in diesem Bereich oder liegen zum Teil darunter und bestätigen somit die genaue Segmentation und Validität unserer Daten.

6.2.2 Globale Volumetrie

Knorpel-Knochen-Grenze

Die Knorpel-Knochen-Grenze zeigt für alle Knorpelplatten wie erwartet nur sehr kleine Veränderungen. Aufgrund der Größenordnung der Änderungen, die an der Genauigkeitsgrenze der angewendeten Technik liegen, sind diese am ehesten auf Partialvolumeneffekte und daraus resultierende Segmentierunterschiede zurückzuführen und nicht als relevant anzusehen. Dies lässt sich gut mit der Überlegung vereinbaren, dass die mit Knorpel überzogene Gelenkfläche selbstverständlich innerhalb des Untersuchungszeitraumes anatomisch unverändert bleibt und somit belastungsunabhängig ist.

Patellarknorpel

Die Veränderungen des Patellarknorpels waren bereits Gegenstand einiger früherer Untersuchungen. Herberhold et al. (1999) erzeugten in vitro nach kontinuierlicher statischer Belastung mit 150% Körpergewicht auf ein intaktes Patellofemoralgelenk über 214 Minuten eine Volumenänderung von $29 \pm 3,2\%$ und eine mittlere Dickenreduktion von $44 \pm 15\%$. Physiologisch interessant ist, dass in der ersten Minute nach Belastungsbeginn nur eine Deformation von 3% erreicht wurde und sich das Volumen in den ersten 14 Minuten nur um

8±5% verringerte (Herberhold, Faber et al. 1999). Diese Beobachtungen decken sich mit in vivo Studien, die die kurzzeitigen Effekte von unterschiedlichen Aktivitäten auf den gesunden Patellarknorpel untersuchten: Eckstein et al. beschrieben eine signifikante mittlere Volumenreduktion von 6,0% (2,4-8,6%) nach 50 Kniebeugen (Eckstein, Tieschky et al. 1998). Nach 100 Kniebeugen verringerte sich das Volumen im Gegensatz zur Ausgangsuntersuchung um 5,0% (2,4-8,5%) (Eckstein, Tieschky et al. 1999). Bemerkenswert ist, dass weder eine erhöhte Anzahl an Kniebeugen noch multiple Wiederholungen der 50 Kniebeugen eine weitere Volumenreduktion über die initiale Änderung von 5-6% hinaus bewirkten (Eckstein, Tieschky et al. 1999). In einer weiteren Studie zur Deformation des gesunden Patellarknorpels nach unterschiedlichen alltäglichen bzw. sportlichen Aktivitäten zeigte sich eine mittlere Änderung des Volumens von 5,9±2,1% nach 30 Kniebeugen, 4,7±1,6% nach einer statischen Belastung (20 Sekunden Hocken mit 90° Flexion im Kniegelenk mit dem Rücken an die Wand gestützt), 2,8±0,8% nach fünf Minuten Gehen in der Ebene, 5,0±1,3% nach 200m Laufen sowie Auf- und Abgehen von 54 Treppenstufen über insgesamt 4 Minuten und 4,5±1,6% nach 10 Minuten Radfahren bei einer Frequenz von 80Hz (Eckstein, Lemberger et al. 2000; Eckstein 2005). Nach 30 Kniebeugen zeigte sich beim Vergleich zwischen professionellen Athleten (Gewichtheber sowie Bobfahrer) und Nichtsportlern kein signifikant unterschiedliches Ausmaß der Deformation (2,9±1,9% und 3,9±1,8% versus 4,1±2,6%) (Eckstein 2005). Aus diesen Ergebnissen lässt sich auf eine mittlere Deformation von 2-3% nach normaler täglicher Aktivität und einer zusätzlichen Volumenreduktion um weitere 2-3% bei Durchführung von sportlicher bzw. schwerer Aktivität schließen (Eckstein, Hudelmaier et al. 2006). Dies korrespondiert mit einer Untersuchung von Kessler et al. (2006), der eine Volumenreduktion des Patellarknorpels bei Langstreckenläufern von 6,6±2,5% nach 5km, 6,1±2,2% nach 10km und 8,1±4,8% nach 20km beobachtete.

Im Rahmen dieser Studie wurde erstmals die Deformation des Patellarknorpels nach 10 Minuten Knien, Fersensitz sowie Hocken untersucht, also jene Haltungen, die bei langandauernder bzw. wiederkehrenden Belastung als potentiell knorpelschädigend angesehen werden (Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung 2005). Zum Vergleich der erhobenen Daten mit bestehender Literatur wurden zusätzlich 50 Kniebeugen durchgeführt. Es wurde für alle Belastungsformen eine erwartungsgemäß kleine, aber bis auf die Belastungsform Hocke signifikante Volumenreduktion nachgewiesen, die im Bereich der

oben genannten in vivo Studien nach Alltagsbelastungen liegt (4,9% Knien, 3,1% Fersensitz, 2,4% Hocken, 1,7% Kniebeugen). Auch die mittlere Dicke reduzierte sich nach allen Belastungen signifikant (4,7% Knien, 2,6% Fersensitz, 2,1% Hocken, 2,0% Kniebeugen). Zu beachten ist, dass möglicherweise ein Teil der Deformation durch die nach Beendigung der Belastung einsetzende Relaxation nicht erfasst wird. Durch die Latenzzeit zwischen Belastung und Start der MRT-Sequenz von 70-110 Sekunden sowie der Dauer der Bildakquisition selbst von 5:34 Minuten wird effektiv die Knorpeldeformation ca. 7 Minuten nach Übungsende abgebildet. Eine ex vivo Untersuchung des Knorpels zeigte nach dieser Zeit bereits eine relevante Erholung von der ursprünglichen Deformation (Athanasiou, Rosenwasser et al. 1991). Spahn et al. (2003) beobachteten in einem ex vivo Experiment bei geringer Druckbelastung sogar eine komplette Rückkehr zur ursprünglichen Dicke nach einer Minute, erst bei stärkerer Druckspannung kam es zu einer plastischen Verformung, die länger andauerte. Eckstein et al. (1998) beobachteten 3-7 Minuten nach 50 Kniebeugen eine mittlere Deformation von 6% bei acht Probanden. Bei einer zweiten Messung 8-12 Minuten nach Belastung sank diese auf 5,2%. Es ist also davon auszugehen, dass die Zeit zu einer gewissen Unschärfe der Daten führt, die die initialen Deformationen möglicherweise nicht voll wiedergibt. Durch die sagittale Schichtführung bei unserer Studie zur Erfassung des gesamten Kniegelenks war die Akquisitionszeit mit 5:34 Minuten länger als in den bisherigen Studien, bei denen transversale Schichtführungen mit einer Akquisitionszeit von 3:47 bis 4:10 Minuten genutzt wurden (Eckstein, Tieschky et al. 1999; Eckstein 2005). Die geringe Deformation steht allerdings auch im Einklang mit biomechanischen Untersuchungen, die gezeigt haben, dass die Druckkräfte auf den Patellarknorpel nur beim Hinknien bzw. Aufstehen selbst deutlich erhöht sind, aber während der eigentlichen Belastung (Knien, Fersensitz, Hocke) durch Bodenreaktions- und Weichteilkontaktkräfte nur in einem geringen Ausmaß vorhanden sind (Glitsch, Lundershausen et al. 2009). Die vergleichsweise geringe Knorpeldeformation nach der Belastungsform Kniebeugen ist möglicherweise auf einen Unterschied in der Durchführung zu erklären. In unserer Studie wurde darauf geachtet, dass die Kniebeugen mit nach vorne gebeugtem Oberkörper durchgeführt wurden. Bei der Durchführung mit aufrechtem Oberkörper resultiert eine höhere Kniegelenksbelastung (Hartmann, Glitsch et al. 2007).

Bezüglich der Deformationsrückbildung zeigten unsere Ergebnisse keine signifikante globale Volumen- oder Dickenänderung des Kniegelenkknorpels nach 90 Minuten Ruhe im Vergleich

zur Ausgangsuntersuchung. Dies deckt sich mit Berichten aus der Literatur, die eine ca. 50% Regeneration nach 45 Minuten und annähernd vollständige Deformationsrückbildung 90 Minuten nach Belastungsende beschrieben (Eckstein, Tieschky et al. 1999). Auch bei einem Experiment von Kessler et al. (2008) ließ sich 60 Minuten nach einem 20km-Lauf mit einer initialen Volumenreduktion von 7,0% keine signifikante Änderung im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung vor Belastung nachweisen.

Femorale Knorpel

Zum femoralen Knorpel existieren weitaus weniger Daten als zum Patellarknorpel. Durch die Größe der Gelenkfläche sowie die komplexere Geometrie kommt es zum Einen zu einer Zunahme der Segmentationszeit, zum Anderen wurden höhere Präzisionsfehler (bis 3,2% für Volumen, 3,7% für die mittlere Dicke und 4,3% für die Knorpel-Knochen-Grenze bei gesunden Probanden) beobachtet (Glaser, Burgkart et al. 2003).

Bisherige Daten zeigen eine geringere Deformation im Femurknorpel als in der Patella. Bei der Untersuchung von Herberhold et al. (1999) zeigte sich nach 214 Minuten Belastung mit 150% Körpergewicht im Femur eine Abnahme der mittleren Dicke von $30 \pm 10\%$ ($44 \pm 15\%$ im Patellarknorpel). In vivo zeigte sich nach normaler Tagesaktivität mit einem hohen Anteil stehender Tätigkeiten keine signifikante Änderung des Femurknorpelvolumens (Waterton, Solloway et al. 2000). Eckstein et al. (2005) konnten geringe, aber in keinem Fall signifikante Volumenreduktionen nach 30 zweibeinigen Kniebeugen (3,9% mediale Femurkondyle, 3,3% laterale Femurkondyle), 30 einbeinigen Kniebeugen (3,2% medial, 0,1% lateral), zehn Sprüngen aus 40 cm Höhe auf ein Bein (1,1% medial, 0,2% lateral) und einer statischen Belastung mit 200% Körpergewicht bei 15° Knieflexion über 2 Minuten (0,0% medial, 3,3% lateral) nachweisen. Nach einem Langstreckenlauf von 5000 Schritten über ca. 30 Minuten konnte eine signifikante Deformation des medialen und lateralen Femurknorpels (5,3% und 4,0%) beobachtet werden (Boocock, McNair et al. 2009). Auch in unserer Studie fanden sich nur kleine Deformationsänderungen sowohl für das Volumen (Knien 1,5%, Fersensitz 2,1%, Hocken 2,1%, Kniebeugen 1,1%) als auch für die mittlere Dicke (Knien 0,9%, Fersensitz 1,4%, Hocken 1,4%, Kniebeugen 1,0%). Allerdings waren die Änderungen nach Fersensitz und Hocken (hier nur Volumen) signifikant.

Die niedrigere Kompressionsrate deckt sich mit einer Untersuchung ex vivo, die eine geringere Knorpeldicke, einen niedrigeren Wassergehalt und erhöhten Proteoglykangehalt

sowie eine größere Steifigkeit im Vergleich zum Patellarknorpel nachwies (Froimson, Ratcliffe et al. 1997). Weiterhin wäre es denkbar, dass durch die größere Kontaktfläche des Femurs die Druckbelastung besser verteilt und die Deformation somit kleiner ausfallen könnte als in den anderen kleineren Knorpelplatten. Es ist allerdings auch zu beachten, dass lokale Dicken- und Volumenänderungen des Femurknorpel möglicherweise durch die sehr viel größere Gesamtfläche in den globalen Parametern geringer in Erscheinung treten. Zuletzt ist auch die Rolle der Menisci nicht zu vernachlässigen, die die Funktion des Form- und Druckausgleiches erfüllen (Kentner 2008). In einer Untersuchung von Walker et al. zeigte sich, dass die Belastung medial zur Hälfte auf den Meniskus und den Knorpel verteilt wurde, und lateral der Meniskus sogar die meiste Last im Vergleich zum lateralen Knorpel aufnahm (Walker and Erkman 1975). Wie groß genau der Einfluss dieser einzelnen Faktoren im Alltag und bei beruflicher Belastung in Hinblick auf die Entstehung von Arthrose ist, bleibt derzeit allerdings noch weiter zu untersuchen (Kentner 2008).

Die in unserer Untersuchung signifikanten Reduktionen des Volumens bzw. der mittleren Dicke nach Belastung bei extremer Flexion im Kniegelenk (Fersensitz und Hocken) könnte möglicherweise mit der erhöhten Druckkraft im Patellofemoralgelenk mit zunehmendem Beugewinkel (Hartmann, Glitsch et al. 2007) zusammenhängen.

Tibialer Knorpel

Auch für den tibialen Knorpel zeigen bisherige in vivo-Daten eine geringere Deformation als für die Patella. Nach 30 zweibeinigen Kniebeugen konnte eine signifikante Volumenreduktion nur im lateralen Tibiaknorpel (2,8%) nachgewiesen werden, nach 30 einbeinigen Kniebeugen fand sich keine Volumenreduktion (Eckstein 2005). Auch eine statische Belastung mit 200% Körpergewicht bei 15° Knieflexion über 2 Minuten führte zu keiner signifikanten Volumenreduktion (mediale Tibia 3,1%, lateral 2,4%) (Eckstein 2005). Eine hochsignifikante Deformation von 6,1% des medialen und von 7,2% des lateralen Tibiaknorpels fand sich allerdings nach einem Sprung aus 40 cm Höhe auf ein Bein (Eckstein 2005). Bei der Untersuchung des gesamten Tibiaknorpels nach 5, 10 und 20 km Langstreckenlauf fand nach allen drei Strecken eine signifikante Volumenreduktion (5km 3,6%, 10km 5,0%, 20km 6,1%) (Kessler, Glaser et al. 2006). Auch Boocock beobachtete eine Deformationsänderung von 3,3% im medialen und 5,7% im lateralen Tibiaknorpel nach

einem Lauf von 5000 Schritten, die allerdings nur im lateralen Kompartiment statistisch signifikant ausfiel (Boocock, McNair et al. 2009).

Nach unseren Untersuchungen zeigte sich in der medialen Tibia nur nach 50 Kniebeugen eine signifikante Reduktion der mittleren Dicke von 2,6%. Die nur geringe und nicht signifikante Deformation besonders bei statischen Belastungen (Tabelle 2) ist möglicherweise auf die Interposition des medialen Meniskus zurückzuführen, der durch seine Fixation an der Gelenkkapsel relativ unbeweglich ist und somit auch bei extremer Beugstellung für eine gleichmäßige Druckverteilung sorgt und einen großen Teil der entstehenden Belastung aufnimmt (Walker and Erkman 1975; Kentner 2008). Der laterale Tibiaknorpel zeigt nach allen Belastungsübungen eine höhere Deformation als der mediale Anteil. Bis auf die Reduktionen nach der Übung Fersensitz sind alle Änderungen signifikant (Tabelle 2). Ein Grund für die geringe Deformation nach Fersensitz könnte zum einen in dem ausgeprägten Boden-Weichteil-Kontakt mit gelenkentlastendem Effekt liegen (Hartmann, Glitsch et al. 2007). Zum anderen wird durch den Kontakt zwischen Oberschenkel und Ferse bei dieser Belastungsform über 30% des Körpergewichts aufgenommen (Zelle, Barink et al. 2007). Auch bei der Übung Hocken wurde eine Aufnahme von 34% des Körpergewichts durch den Schenkel-Fersen-Kontakt beobachtet (Zelle, Barink et al. 2007). Dies könnte ein Grund für die geringere Deformation nach Hocken gegenüber der Übung Knien (Volumen 2,2% vs. 2,5%, mittlere Dicke 1,8% vs. 2,4%) darstellen. Die höchste Reduktion wurde im lateralen Tibiaknorpel nach 50 Kniebeugen beobachtet (Volumen 3,0%, mittlere Dicke 3,4%). Dieser Wert ist etwas höher als nach 30 Kniebeugen in der Literatur, bewegt sich aber in der Größenordnung von Knorpeldeformationen nach Alltagstätigkeiten oder leichten sportlichen Tätigkeiten (Eckstein 2005).

6.2.3 Lokale Deformation

Bisher wurden in der Literatur hauptsächlich die globalen Parameter zur Beschreibung von Knorpeldeformationen nach Belastungen genutzt. Diese Daten sind zuverlässig, allerdings geben sie nur einen gemittelten Wert über die Deformation der gesamten Knorpelplatte wieder. Zwangsläufig werden Deformationszonen anteilig durch Zonen geringerer, fehlender oder gegenläufiger Dickenänderungen im Endwert abgeschwächt bzw. heraus gemittelt. Informationen über die lokalen Deformationen können nicht gewonnen werden.

Über die lokale Verteilung der Knorpeldeformation gibt es nur wenige MRT Daten. Nach bestem Wissen existieren bisher keine Studien zur systematischen Evaluation der lokalen Knorpeldeformation nach Belastung. Die in der Literatur zu findenden Dickenmaps ermöglichen nur einen rein visuellen Vergleich des Patellarknorpels (Eckstein, Tieschky et al. 1998; Herberhold, Faber et al. 1999; Eckstein, Lemberger et al. 2000; Eckstein 2005; Eckstein, Hudelmaier et al. 2006). Die vorliegende Studie ergänzt diese Daten durch die systematische und reproduzierbare Generierung von 2σ -Dicken-Differenz-Maps für alle artikulierenden Knorpelflächen des Kniegelenks. Es konnten lokale Deformationszonen dargestellt werden, die einen Vergleich ermöglichen, der über die rein visuelle Bewertung hinausgeht, und wichtige Faktoren wie Reproduzierbarkeit und signifikante Änderungen berücksichtigt. Der individuelle lokale Reproduzierbarkeitsfehler liegt in einem sehr kleinen Bereich (unterhalb der Auflösungsgrenze). Die Ausnahme bilden hier die dünnen Bereiche unter 1mm, die sich ausschließlich in der Peripherie der Knorpelplatte finden und für die Evaluation der Deformation nach Belastung nicht relevant sind. Hier finden sich durch die stärkere Krümmung des Knorpels größere Partialvolumeneffekte, die wahrscheinlich die höheren Segmentierungsgenauigkeiten bedingen. Zusätzlich fallen Segmentierunterschiede bei einer geringeren Dicke prozentual mehr ins Gewicht. Vergleichsdaten zum lokalen Reproduzierbarkeitsfehler finden sich in der Literatur bisher nicht.

Bei der Mittelung der Deformationsmuster aller Studienteilnehmer finden sich trotz der individuell unterschiedlichen Ausprägung gemeinsame Deformationszonen bei jedem Knorpel und jeder Belastungsübung:

Patellarknorpel

Nach Knien in 90° Flexion zeigen sich in unseren Daten gemeinsame bifokale Deformationszonen kaudolateral sowie medial (Abb. 12). Frühere Untersuchungen ex vivo zu Kontaktzonen zwischen Femur und Patella zeigen uneinheitliche Ergebnisse. Zum Einen wurde eine kraniale Verlagerung der bifokalen Kontaktzonen vom zentralen zum proximalen Abschnitt der Patella mit zunehmenden Flexionswinkeln des Kniegelenks bis 140° beschrieben (Hehne 1990; Heegaard, Leyvraz et al. 1995). Goodfellow et al. (1976) beobachteten hingegen nach einer initialen Kranialisierung der Kontaktzone bis 90° Flexion eine anschließende Rückverlagerung vom proximalen Patellapol in den mittleren Bereich bei gleichzeitiger Separation in zwei Kontaktzonen lateral sowie im medialen Randbereich bei

zunehmender Flexion bis 135°. In vivo wurde ebenfalls eine proximale Kontaktzone bei 90° Flexion und ein bifokaler kaudal verlagertes Kontakt bei maximaler Beugung des Kniegelenks beobachtet (Nakagawa, Kadoya et al. 2003). Unsere Ergebnisse zeigen sowohl nach Belastung bei 90° (Knien) als auch in endgradiger Flexion des Knies (Hocken und Fersensitz) eine bifokale Kompression des Patellarknorpels. Eine plausible Erklärung für die unterschiedlichen Beobachtungen könnte der Einfluss von Bodenreaktionskräften sowie Weichteilkontaktkräften zwischen Ober- und Unterschenkel auf das Knie bei in vivo-Belastung bieten, die eine wesentliche Entlastung des Kniegelenks zur Folge haben (Glitsch, Lundershausen et al. 2009). Die publizierten Daten beziehen zwar die Sehnen- und Muskelkräfte mit ein (Goodfellow, Hungerford et al. 1976; Hehne 1990; Heegaard, Leyvraz et al. 1995; Nakagawa, Kadoya et al. 2003), die Wechselwirkungen des Gelenks mit der gesamten Extremität sowie dem Boden, wie es bei in vivo Belastung stattfindet, wurden nicht berücksichtigt. Dieses Zusammenspiel könnte eine plausible Ursache für die teilweise abweichenden ex vivo erhobenen Kontaktflächen zu den in vivo erhobenen Deformationszonen darstellen.

Es ließ sich eine Abhängigkeit der Deformationsausdehnung und -tiefe von der spezifischen Belastung beobachten. So fanden sich nach statischen Belastungen bifokal sehr betonte Kompressionszonen, vor allem nach der Übung Hocken, und geringer ausgeprägte Deformationen nach dynamischer Belastung (Kniebeugen). Dies deckt sich mit in vivo-Untersuchungen von Eckstein et al. (2000; 2005), die nach dynamischen Belastungsabläufen ebenfalls eine breitflächigere aber weniger intensive Knorpelkompression, am ehesten durch die Beteiligung großer Teile der Gelenkflächen durch das Bewegungsausmaß sowie kürzere lokale Belastungszeit, im Vergleich zu eher fokal betonten Deformationen nach statischen Belastungen beobachtete.

Insgesamt lassen die gleichartigen Kompressionszonen nach allen Belastungsübungen (mit Schwankungen bezüglich Ausdehnung und Tiefe) ein generelles Deformationsmuster abhängig vom Flexionsgrad des Kniegelenks vermuten. Auffällig war eine stark betonte Deformation von bis zu 20% der lokalen Knorpeldicke am äußeren Rand der medialen Patellafacette bei allen Probanden, vor allem nach Hocken. Dies korrespondiert mit Untersuchungen, die einen verstärkten medialseitigen Kontakt zwischen Patella und Femur in endgradiger Flexion beobachteten (Nakagawa, Kadoya et al. 2003), der auf eine

physiologische Rotation im Tibiofemoralgelenk zurückgeführt wird (Goodfellow, Hungerford et al. 1976; Lee, Morris et al. 2003; Nakagawa, Kadoya et al. 2003; Li, Zayontz et al. 2004).

Femoraler Knorpel

Nach zehnminütigem Knien lässt sich eine deutliche Kompressionszone an der lateralen Trochlea erkennen. Dieser Befund passt zu beschriebenen Kontaktzonen von Hinterwimmer et al. (2004) in vivo bei 90° Flexion am liegenden Patienten und steht im Einklang mit Beobachtungen, dass die größte Kontaktfläche zwischen Femur und Patella bei 90° Flexion mit Betonung der lateralen Facette besteht (Hehne 1990; Nakagawa, Kadoya et al. 2003).

Nach allen vier Belastungsformen finden sich mittige bis innenseitige Kompressionszonen in den posterioren Bereichen beider Femurkondylen mit Betonung der medialen Kondyle besonders nach der Übung Hocken. Diese Regionen stimmen mit bisher mittels MRT-basierten Computermodellen und in vivo erhobenen Kontaktzonen bei Kniebeugung von 90° bis maximaler passiver Flexion überein (Nakagawa, Kadoya et al. 2000; Li, DeFrate et al. 2005; Li, Park et al. 2005). Auch indirekte Messungen der gesamten femorotibialen Deformation mittels MRT mit Knorpelsegmentation in Ruhe kombiniert mit fluoroskopischen Bildern während der Belastung, die die Überlappung der artikulierenden Knorpelregionen zeigen, ähneln unseren Daten. So stellten Liu et al. (2010) bei Untersuchungen der Standphase während des Gehens eine femorotibiale maximale Deformation von 7-23% fest. Eine andere Studie mit gleicher Vorgehensweise zeigt eine Maximalkompression des femorotibialen Knorpels von 30% mit signifikant höherer Deformation des medialen Kompartiments bei einem einzelnen Ausfallschritt bis zu 120° Flexion (Bingham, Papannagari et al. 2008). Trotz der unterschiedlichen Untersuchungsansätze liegen unsere Ergebnisse bezüglich maximaler lokaler Deformation bei Betrachtung der Gesamtdeformation von Femur und Tibiae in der gleichen Größenordnung. Beachtet werden muss allerdings, dass bei unseren Daten durch die nicht vermeidbare Zeitverzögerung zwischen Belastungsende und Bilddatenerhebung die eigentliche lokale Maximaldeformation wahrscheinlich unterschätzt wird.

Wie schon in den globalen Daten zeigen sich auch in den lokalen Knorpeldeformationen des Femurs etwas geringere Kompressionswerte im Vergleich zur Patella, dessen Ursache wahrscheinlich in der höheren Steifigkeit des Femurknorpels aufgrund seiner etwas anderen Zusammensetzung liegt (Froimson, Ratcliffe et al. 1997).

Tibialer Knorpel

An den Tibiaknorpeln zeigen sich die Deformationen nach allen Belastungen vor allem im zentralen Bereich, am lateralen Tibiaknorpel ausgeprägter als medial. Diese Zonen lassen sich mit biomechanischen Untersuchungen vereinbaren, die einen stabilen Kontaktbereich im zentralen medialen Kompartiment mit zunehmender Flexion beobachten konnten, während im lateralen Kompartiment durch die Innenrotation der Tibia die Kontaktzone zwischen Femur und lateraler Tibia mit zunehmender Flexion nach hinten in den zentroposterioren Bereich verlagert wird (Nakagawa, Kadoya et al. 2000; Freeman and Pinskerova 2005; Li, DeFrate et al. 2005; Li, Park et al. 2005; Bingham, Papannagari et al. 2008).

Auffällig sind weitere Knorpelkompressionszonen im anterioren Bereich, besonders betont nach den Belastungen mit hohem Flexionsgrad Hocken und Fersensitz. Möglicherweise könnten diese Deformationen durch eine Kraftübertragung vom Femur auf das Vorderhorn der Menisci und weiter auf die ventralen Anteile des Tibiaplateaus entstehen. Untersuchungen haben sowohl eine Verlagerung der Menisci als auch eine Höhenänderung bei Belastung und Flexion in vivo nachgewiesen, die für eine hohe Krafteinwirkung auf die Menisci sprechen (Kawahara, Uetani et al. 1999; Vedi, Williams et al. 1999). Nimmt man an, dass eine Knorpeldeformation nicht nur durch direkten Knorpelkontakt möglich ist, sondern auch durch die zwischengeschalteten Menisci, könnten sich daraus die anterioren Deformationen erklären, die bisher nicht in biomechanischen Untersuchungen zu den Kontaktflächen des femorotibialen Gelenks beschrieben sind.

6.3 Schlussfolgerung

Mithilfe der vorliegenden Studie konnten valide Daten sowohl zur globalen als auch lokalen Knorpeldeformation des gesamten Kniegelenks nach definierten Belastungen gewonnen werden, die erstmals eine Visualisierung statistisch signifikanter lokaler Veränderungen ermöglichen.

Die globalen Volumen- und Dickenänderungen sind klein, aber größtenteils statistisch signifikant und liegen in der Größenordnung von Alltagsbelastungen und zeigen vergleichbare Werte zur bestehenden Literatur.

Aus den generierten standardisierten Dicken-Differenz-Maps der Knorpelplatten ließen sich individuelle Deformationsmuster des gesamten Kniegelenks nach den definierten Belastungen in vivo ableiten. Obwohl sich interindividuelle Unterschiede in den Belastungsmustern zeigen, konnten trotz der geringen Probandenzahl erstmals auch gemeinsame signifikante Deformationszonen zwischen den Probanden und den verschiedenen Übungen festgestellt werden. Diese Areale sind anatomisch plausibel und bezeichnen Bereiche erhöhter Beanspruchung bei Bewegungen mit hohem Flexionsgrad im Kniegelenk. Die Vorteile der regionalen Analyse der Daten liegen in dem Informationsgehalt zu den belastungsassoziierten Verteilungen der Deformationen, die in der globalen Analyse so nicht nachvollziehbar sind, aber großes Potential zum weiteren Verständnis der belastungsassoziierten Degeneration des Kniegelenkknorpels besitzen.

6.4 Ausblick

Die vorliegende Arbeit stellt einen ersten Schritt in Richtung Detektion eines belastungstypischen Deformationsbildes nach definierten Belastungen in vivo dar. Kenntnisse über personenübergreifende belastungsspezifische und positionsbezogene Deformationsareale an gesunden Probanden können als Grundlage dienen, Knorpelareale mit erhöhter Beanspruchung zu identifizieren, die eine potentielle Ausgangsbasis für eine spätere Arthrosebildung darstellen. Die vorliegenden Daten können als Vergleichsbasis zu Knorpeldegenerationen von Patienten ohne spezifische häufige eintönige Belastungen, wie sie beispielsweise im Arbeitsleben auftreten, dienen, und so eine Unterscheidung zwischen berufs- und freizeitbedingter Ursache ermöglichen. Solche Erkenntnisse könnten dann auch präventiv im Arbeitsschutz genutzt werden.

Weiterhin kann mithilfe der regionalen Analyse von Deformationsintensität und –verteilung das Verständnis der individuellen komplexen Kniegelenksbiomechanik erleichtert werden. Die vorliegenden Daten könnten zur Weiterentwicklung und Validierung biomechanischer Modelle des Kniegelenks genutzt werden und somit als Baustein dienen, die komplexe Bewegung und Belastung im Kniegelenk besser zu verstehen.

7. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war die Erfassung des globalen Deformationsausmaßes des Kniegelenkknorpels nach Ausharren in verschiedenen kniebelastenden Positionen mit hochgradiger Flexion des Kniegelenks in vivo sowie die Analyse der individuellen Deformationsmuster und gemeinsamen Deformationszonen als Hinweis auf Kontaktzonen, die möglicherweise den Ausgangspunkt einer Knorpeldegeneration bei Überlastung darstellen, wie sie beispielsweise im Arbeitsleben bei kniebelastender Tätigkeit vermutet werden.

Alle Anteile des rechten Kniegelenkknorpels (Patella, Femur, mediale und laterale Tibia) von zehn gesunden Probanden wurden in vivo vor, innerhalb durchschnittlich 90s nach standardisierter Belastung (10 Minuten Knien, 10 Minuten Fersensitz, 10 Minuten Hocken, 50 Kniebeugen als Vergleichswert zur bisherigen Literatur) sowie nach 90 Minuten Ruhepause mithilfe einer sagittalen 3D-T1-w-FLASH-WE-Sequenz (TR 22ms/TE 9,8ms/FA 15°/Auflösung 0,3x0,3x1,5mm³) in einem 3T-MRT-Scanner untersucht. Nach Segmentation und 3D-Rekonstruktion der Schnittbilder erfolgte die Berechnung des globalen Reproduzierbarkeitsfehlers sowie der globalen Unterschiede für Volumen, mittlere Dicke und Knorpel-Knochen-Grenzfläche für jede einzelne Knorpelplatte nach Belastung und konsekutiver Regeneration. Es wurden Dicken-Differenz-Maps generiert und signifikante Unterschiede mithilfe des voxelbasierten Präzisionsfehlers berechnet, um signifikante lokale Unterschiede zu visualisieren. Um gemeinsame Deformationszonen darzustellen erfolgte nach Normierung der Knorpelplattengröße eine Fusionierung der individuellen Dicken-Differenz-Maps.

Der globale Reproduzierbarkeitsfehler betrug 1,9-4,0% für Volumen, 1,8-3,6% für die mittlere Dicke und 1,3-2,8% für die Knorpel-Knochen-Grenzfläche. Die signifikanten globalen Änderungen nach Belastung betragen für das Volumen 1,7-4,9% und für die mittlere Dicke 1,4-4,7%. Nach 90 Minuten Ruhe zeigten sich keine signifikanten Änderungen im Vergleich zur Baselineuntersuchung. Der voxelbasierte Präzisionsfehler bewegte sich zwischen 0,12 und 0,35 mm, abhängig von der Dicke des Knorpels. Für Knorpeldicken unter 1mm war er kleiner als eine Voxelkantenlänge (0,31 mm). Gemeinsame Deformationszonen fanden sich an der medialen und kaudalen Fläche der lateralen Patella, an den dorsalen Aspekten beider Femurkondylen, anterozentral an der lateralen sowie zentral an der medialen Tibia. Am

deutlichsten ausgeprägt waren die lokalen Deformationen nach der Übung Hocken, am geringsten nach Kniebeugen.

Die globalen Volumen- und Dickenänderungen nach den vier Belastungsübungen liegen in der Größenordnung von Alltagsbelastungen. Die voxelbasierten signifikanten Dicken-Differenz-Maps zeigen die individuellen Deformationsmuster nach standardisierten Belastungen in vivo. Trotz interindividueller Unterschiede konnten auch gemeinsame Deformationszonen zwischen den Probanden aufgezeigt werden. Diese Areale sind anatomisch plausibel und bezeichnen vielleicht Knorpelareale mit erhöhter Beanspruchung in den entsprechenden Belastungspositionen, die eine potentielle Ausgangsbasis für eine spätere Arthrosebildung darstellen könnten. Die Kenntnis besonders beanspruchter Areale bei Belastungen in endgradigen Flexionsstellungen kann zur Untersuchung der Unterschiede zwischen allgemeiner Osteoarthrose und gefährdeten beziehungsweise geschädigten Arealen durch berufsbedingte Überlastungen des Kniegelenkknorpels beitragen. Weiterhin können die vorliegenden Daten zur Weiterentwicklung und Validierung biomechanischer Modelle des Kniegelenks genutzt werden und helfen, die komplexe Bewegung, Belastung und berufsbedingte Veränderungen im Kniegelenk besser zu verstehen.

8. Literaturverzeichnis

- Altman, R. D. (2010). "Early management of osteoarthritis." Am J Manag Care **16 Suppl Management**: S41-47.
- Anderson, J. J. and D. T. Felson (1988). "Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work." Am J Epidemiol **128**(1): 179-189.
- Ateshian, G. A., W. M. Lai, et al. (1994). "An asymptotic solution for the contact of two biphasic cartilage layers." J Biomech **27**(11): 1347-1360.
- 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.
- Athanasίου, K. A., M. P. Rosenwasser, et al. (1991). "Interspecies comparisons of in situ intrinsic mechanical properties of distal femoral cartilage." J Orthop Res **9**(3): 330-340.
- Barth, M. M., M. P. Smith, et al. (2007). "Body MR imaging at 3.0 T: understanding the opportunities and challenges." Radiographics **27**(5): 1445-1462; discussion 1462-1444.
- Bauer, J. S., S. J. Krause, et al. (2006). "Volumetric cartilage measurements of porcine knee at 1.5-T and 3.0-T MR imaging: evaluation of precision and accuracy." Radiology **241**(2): 399-406.
- Bingham, J. T., R. Papannagari, et al. (2008). "In vivo cartilage contact deformation in the healthy human tibiofemoral joint." Rheumatology **47**(11): 1622-1627.
- Bitton, R. (2009). "The economic burden of osteoarthritis." Am J Manag Care **15**(8 Suppl): S230-235.
- Blankevoort, L., J. H. Kuiper, et al. (1991). "Articular contact in a three-dimensional model of the knee." J Biomech **24**(11): 1019-1031.

- Boocock, M., P. McNair, et al. (2009). "The short-term effects of running on the deformation of knee articular cartilage and its relationship to biomechanical loads at the knee." Osteoarthritis and Cartilage **17**(7): 883-890.
- Brooks, P. M. (2006). "The burden of musculoskeletal disease--a global perspective." Clin Rheumatol **25**(6): 778-781.
- Buckwalter, J. A. and H. J. Mankin (1998). "Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation." Instr Course Lect **47**: 487-504.
- Buckwalter, J. A. and H. J. Mankin (1998). "Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matrix interactions." Instr Course Lect **47**: 477-486.
- Buckwalter, J. A., C. Saltzman, et al. (2004). "The impact of osteoarthritis: implications for research." Clin Orthop Relat Res(427 Suppl): S6-15.
- Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (2005). "Wissenschaftliche Begründung für die Berufskrankheit "Gonarthrose durch eine Tätigkeit im Knien oder vergleichbarer Kniebelastung mit einer kumulativen Einwirkungsdauer während des Arbeitslebens von mindestens 13000 Stunden und einer Mindesteinwirkungsdauer von insgesamt einer Stunde pro Schicht"." Bundesarbeitsblatt **10**: 46-54.
- Burgkart, R., C. Glaser, et al. (2001). "Magnetic resonance imaging-based assessment of cartilage loss in severe osteoarthritis: accuracy, precision, and diagnostic value." Arthritis Rheum **44**(9): 2072-2077.
- Cicutini, F., A. Forbes, et al. (2000). "Comparison and reproducibility of fast and conventional spoiled gradient-echo magnetic resonance sequences in the determination of knee cartilage volume." J Orthop Res **18**(4): 580-584.
- Cohen, Z. A., D. M. McCarthy, et al. (1999). "Knee cartilage topography, thickness, and contact areas from MRI: in-vitro calibration and in-vivo measurements." Osteoarthritis Cartilage **7**(1): 95-109.

- Cohen, Z. A., V. C. Mow, et al. (2003). "Templates of the cartilage layers of the patellofemoral joint and their use in the assessment of osteoarthritic cartilage damage." Osteoarthritis Cartilage **11**(8): 569-579.
- Ding, C. (2005). "Association between age and knee structural change: a cross sectional MRI based study." Annals of the Rheumatic Diseases **64**(4): 549-555.
- Ding, C., F. Cicuttini, et al. (2005). "Knee structural alteration and BMI: a cross-sectional study." Obes Res **13**(2): 350-361.
- Disler, D. G., M. P. Recht, et al. (2000). "MR imaging of articular cartilage." Skeletal Radiol **29**(7): 367-377.
- Eckstein, F. (2002). "Long-term and resegmentation precision of quantitative cartilage MR imaging (qMRI)." Osteoarthritis and Cartilage **10**(12): 922-928.
- Eckstein, F. (2005). "In vivo cartilage deformation after different types of activity and its dependence on physical training status." Annals of the Rheumatic Diseases **64**(2): 291-295.
- Eckstein, F., C. Adam, et al. (1997). "Non-invasive determination of cartilage thickness throughout joint surfaces using magnetic resonance imaging." J Biomech **30**(3): 285-289.
- Eckstein, F., R. J. Buck, et al. (2008). "Precision of 3.0 Tesla quantitative magnetic resonance imaging of cartilage morphology in a multicentre clinical trial." Annals of the Rheumatic Diseases **67**(12): 1683-1688.
- Eckstein, F., H. C. Charles, et al. (2005). "Accuracy and precision of quantitative assessment of cartilage morphology by magnetic resonance imaging at 3.0T." Arthritis & Rheumatism **52**(10): 3132-3136.
- Eckstein, F., F. Cicuttini, et al. (2006). "Magnetic resonance imaging (MRI) of articular cartilage in knee osteoarthritis (OA): morphological assessment." Osteoarthritis and Cartilage **14**: 46-75.

- Eckstein, F., A. Gavazzeni, et al. (1996). "Determination of knee joint cartilage thickness using three-dimensional magnetic resonance chondro-crassometry (3D MR-CCM)." Magn Reson Med **36**(2): 256-265.
- Eckstein, F., M. Hudelmaier, et al. (2006). "The effects of exercise on human articular cartilage." J Anat **208**(4): 491-512.
- Eckstein, F., B. Lemberger, et al. (2000). "Patellar cartilage deformation in vivo after static versus dynamic loading." J Biomech **33**(7): 819-825.
- Eckstein, F., M. Reiser, et al. (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.
- Eckstein, F., M. Tieschky, et al. (1999). "Functional analysis of articular cartilage deformation, recovery, and fluid flow following dynamic exercise in vivo." Anat Embryol (Berl) **200**(4): 419-424.
- Eckstein, F., M. Tieschky, et al. (1998). "Effect of physical exercise on cartilage volume and thickness in vivo: MR imaging study." Radiology **207**(1): 243-248.
- Eckstein, F., J. Westhoff, et al. (1998). "In vivo reproducibility of three-dimensional cartilage volume and thickness measurements with MR imaging." AJR Am J Roentgenol **170**(3): 593-597.
- Eckstein, F., M. Winzheimer, et al. (2001). "Interindividual variability and correlation among morphological parameters of knee joint cartilage plates: analysis with three-dimensional MR imaging." Osteoarthritis and Cartilage **9**(2): 101-111.
- Ellegast, R., I. Hermanns, et al. (2009). Workload Assessment in Field Using the Ambulatory CUELA System. Digital Human Modeling. V. G. Duffy, Springer Berlin Heidelberg. **LNCS 5620**: 221-226.
- Ellegast, R., J. Kupfer, et al. (1997). "Load weight determination during dynamic working procedures using the pedar foot pressure distribution measuring system." Clin Biomech (Bristol, Avon) **12**(3): S10-S11.

- Englmeier, K. H., M. Haubner, et al. (1997). "Hybrid rendering of multidimensional image data." Methods Inf Med **36**(1): 1-10.
- Fithian, D. C., M. A. Kelly, et al. (1990). "Material properties and structure-function relationships in the menisci." Clin Orthop Relat Res(252): 19-31.
- Frahm, J., A. Haase, et al. (1986). "Rapid three-dimensional MR imaging using the FLASH technique." J Comput Assist Tomogr **10**(2): 363-368.
- Freeman, M. and V. Pinskerova (2005). "The movement of the normal tibio-femoral joint." Journal of Biomechanics **38**(2): 197-208.
- Froimson, M. I., A. Ratcliffe, et al. (1997). "Differences in patellofemoral joint cartilage material properties and their significance to the etiology of cartilage surface fibrillation." Osteoarthritis Cartilage **5**(6): 377-386.
- Glaser, C. (2006). "[Imaging of cartilage]." Der Radiologe **46**(1): 16-25.
- Glaser, C., R. Burgkart, et al. (2003). "Femoro-tibial cartilage metrics from coronal MR image data: Technique, test-retest reproducibility, and findings in osteoarthritis." Magnetic Resonance in Medicine **50**(6): 1229-1236.
- Glaser, C., R. Burgkart, et al. (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.
- Glaser, C., S. Faber, et al. (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.
- Glitsch, U., N. Lundershausen, et al. (2009). Biomechanische Analyse der Kniegelenkbelastung bei Tätigkeiten im Hocken oder Knien. DGAUM 49. Jahrestagung. Aachen.
- Glocker, B., N. Komodakis, et al. (2007). "Primal/dual linear programming and statistical atlases for cartilage segmentation." Med Image Comput Comput Assist Interv **10**(Pt 2): 536-543.

- Gluer, C. C., G. Blake, et al. (1995). "Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques." Osteoporos Int **5**(4): 262-270.
- Gold, G. E., E. Han, et al. (2004). "Musculoskeletal MRI at 3.0 T: relaxation times and image contrast." AJR Am J Roentgenol **183**(2): 343-351.
- Goodfellow, J., D. S. Hungerford, et al. (1976). "Patello-femoral joint mechanics and pathology. 1. Functional anatomy of the patello-femoral joint." J Bone Joint Surg Br **58**(3): 287-290.
- Graichen, H., R. d. v. Eisenhart-Rothe, et al. (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 & Rheumatism **50**(3): 811-816.
- Graichen, H., V. Springer, et al. (2000). "Validation of high-resolution water-excitation magnetic resonance imaging for quantitative assessment of thin cartilage layers." Osteoarthritis Cartilage **8**(2): 106-114.
- Griffin, T. M. and F. Guilak (2005). "The role of mechanical loading in the onset and progression of osteoarthritis." Exerc Sport Sci Rev **33**(4): 195-200.
- Gupta, S., G. A. Hawker, et al. (2005). "The economic burden of disabling hip and knee osteoarthritis (OA) from the perspective of individuals living with this condition." Rheumatology (Oxford) **44**(12): 1531-1537.
- Hardy, P. A., M. P. Recht, et al. (1998). "Fat suppressed MRI of articular cartilage with a spatial-spectral excitation pulse." J Magn Reson Imaging **8**(6): 1279-1287.
- Hartmann, B., U. Glitsch, et al. (2007). "Ein belastungskonformes Schadensbild der Gonarthrose durch Knien oder vergleichbare Kniebelastung?" Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed. **42**: 64-67.

- Haubner, M., F. Eckstein, et al. (1997). "A non-invasive technique for 3-dimensional assessment of articular cartilage thickness based on MRI. Part 2: Validation using CT arthrography." Magn Reson Imaging **15**(7): 805-813.
- Heegaard, J., P. F. Leyvraz, et al. (1995). "The biomechanics of the human patella during passive knee flexion." J Biomech **28**(11): 1265-1279.
- Hehme, H. J. (1990). "Biomechanics of the patellofemoral joint and its clinical relevance." Clin Orthop Relat Res(258): 73-85.
- Herberhold, C., S. Faber, et al. (1999). "In situ measurement of articular cartilage deformation in intact femoropatellar joints under static loading." J Biomech **32**(12): 1287-1295.
- Hermanns, I. and M. Post (2003). Das CUELA-Messsystem. Information des Berufsgenossenschaftlichen Instituts für Arbeitsschutz - BGIA. Sankt Augustin. **Juni 2003**.
- Heudorfer, L., J. Hohe, et al. (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.
- Hinterwimmer, S. (2004). "Patella kinematics and patello-femoral contact areas in patients with genu varum and mild osteoarthritis." Clinical Biomechanics **19**(7): 704-710.
- Huber, M., S. Trattnig, et al. (2000). "Anatomy, biochemistry, and physiology of articular cartilage." Invest Radiol **35**(10): 573-580.
- Hyhlik-Durr, A., S. Faber, et al. (2000). "Precision of tibial cartilage morphometry with a coronal water-excitation MR sequence." Eur Radiol **10**(2): 297-303.
- Kawahara, Y., M. Uetani, et al. (1999). "MR assessment of movement and morphologic change in the menisci during knee flexion." Acta Radiol **40**(6): 610-614.
- Kentner, M. (2008). "Berufskrankheiten Meniskopathie und Gonarthrose - Funktionelle Anatomie und Biomechanik des Kniegelenks. Gibt es ein belastungskonformes Schadensbild?" MED SACH **104**: 228-235.

- Kessler, M. A., C. Glaser, et al. (2006). "Volume changes in the menisci and articular cartilage of runners: an in vivo investigation based on 3-D magnetic resonance imaging." Am J Sports Med **34**(5): 832-836.
- Kessler, M. A., C. Glaser, et al. (2008). "Recovery of the menisci and articular cartilage of runners after cessation of exercise: additional aspects of in vivo investigation based on 3-dimensional magnetic resonance imaging." Am J Sports Med **36**(5): 966-970.
- König, L., M. Groher, et al. (2007). Semi-Automatic Segmentation of the Patellar Cartilage in MRI. Bildverarbeitung für die Medizin 2007. Berlin Heidelberg, Springer: 404-408.
- Kshirsagar, A. A., P. J. Watson, et al. (1998). "Measurement of localized cartilage volume and thickness of human knee joints by computer analysis of three-dimensional magnetic resonance images." Invest Radiol **33**(5): 289-299.
- Lange, C. (2006). Gesundheit in Deutschland. Berlin, Robert-Koch-Institut.
- Leardini, G., F. Salaffi, et al. (2004). "Direct and indirect costs of osteoarthritis of the knee." Clin Exp Rheumatol **22**(6): 699-706.
- Lee, T. Q., G. Morris, et al. (2003). "The influence of tibial and femoral rotation on patellofemoral contact area and pressure." J Orthop Sports Phys Ther **33**(11): 686-693.
- Leonhardt, H. (1990). Histologie, Zytologie, Mikroanatomie des Menschen. Stuttgart, Thieme.
- Li, G., L. E. DeFrate, et al. (2005). "In vivo articular cartilage contact kinematics of the knee: an investigation using dual-orthogonal fluoroscopy and magnetic resonance image-based computer models." Am J Sports Med **33**(1): 102-107.
- Li, G., S. Park, et al. (2005). "The cartilage thickness distribution in the tibiofemoral joint and its correlation with cartilage-to-cartilage contact." Clinical Biomechanics **20**(7): 736-744.
- Li, G., S. Zayontz, et al. (2004). "Kinematics of the knee at high flexion angles: an in vitro investigation." J Orthop Res **22**(1): 90-95.

- Liess, C., S. Lusse, et al. (2002). "Detection of changes in cartilage water content using MRI T2-mapping in vivo." Osteoarthritis Cartilage **10**(12): 907-913.
- Lippert, H. (2003). Lehrbuch Anatomie. München, Elsevier GmbH.
- Liu, F., M. Kozanek, et al. (2010). "In vivo tibiofemoral cartilage deformation during the stance phase of gait." Journal of Biomechanics **43**(4): 658-665.
- Losch, A., F. Eckstein, et al. (1997). "A non-invasive technique for 3-dimensional assessment of articular cartilage thickness based on MRI. Part 1: Development of a computational method." Magn Reson Imaging **15**(7): 795-804.
- Loza, E., J. M. Lopez-Gomez, et al. (2009). "Economic burden of knee and hip osteoarthritis in Spain." Arthritis Rheum **61**(2): 158-165.
- McCauley, T. R. and D. G. Disler (1998). "MR imaging of articular cartilage." Radiology **209**(3): 629-640.
- Merx, H., K. E. Dreinhofer, et al. (2007). "[Socioeconomic relevance of osteoarthritis in Germany]." Z Orthop Unfall **145**(4): 421-429.
- Mow, V. C., G. A. Ateshian, et al. (1993). "Biomechanics of diarthrodial joints: a review of twenty years of progress." J Biomech Eng **115**(4B): 460-467.
- Nakagawa, S., Y. Kadoya, et al. (2003). "Kinematics of the patella in deep flexion. Analysis with magnetic resonance imaging." J Bone Joint Surg Am **85-A**(7): 1238-1242.
- Nakagawa, S., Y. Kadoya, et al. (2000). "Tibiofemoral movement 3: full flexion in the living knee studied by MRI." J Bone Joint Surg Br **82**(8): 1199-1200.
- Peat, G., R. McCarney, et al. (2001). "Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care." Ann Rheum Dis **60**(2): 91-97.
- Peterfy, C. G., C. F. van Dijke, et al. (1994). "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.

- Piplani, M. A., D. G. Disler, et al. (1996). "Articular cartilage volume in the knee: semiautomated determination from three-dimensional reformations of MR images." Radiology **198**(3): 855-859.
- Platzer, W. (2005). Bewegungsapparat. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Potter, H. G. and L. F. Foo (2006). "Magnetic resonance imaging of articular cartilage: trauma, degeneration, and repair." Am J Sports Med **34**(4): 661-677.
- Putz, R. (1995). "[Anatomy and biomechanics of the knee joint]." Radiologe **35**(2): 77-86.
- Raya, J. G., A. Horng, et al. (2009). "Voxel-based reproducibility of T2 relaxation time in patellar cartilage at 1.5 T with a new validated 3D rigid registration algorithm." MAGMA **22**(4): 229-239.
- Recht, M. P., J. Kramer, et al. (1993). "Abnormalities of articular cartilage in the knee: analysis of available MR techniques." Radiology **187**(2): 473-478.
- Recht, M. P. and D. Resnick (1994). "MR imaging of articular cartilage: current status and future directions." AJR Am J Roentgenol **163**(2): 283-290.
- Reiser, M., F. Kuhn, et al. (2006). Magnetresonanztomographie (MRT). Duale Reihe Radiologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag: 83-88.
- Rossignol, M., A. Leclerc, et al. (2003). "Primary osteoarthritis and occupations: a national cross sectional survey of 10 412 symptomatic patients." Occup Environ Med **60**(11): 882-886.
- Schild, H. H. (1997). MRI made easy. Berlin, Schering Aktiengesellschaft.
- Setton, L. A., W. Zhu, et al. (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.
- Soltz, M. A. and G. A. Ateshian (2000). "Interstitial fluid pressurization during confined compression cyclical loading of articular cartilage." Ann Biomed Eng **28**(2): 150-159.

- Spahn, G. and R. Wittig (2003). "[Biomechanical properties (compressive strength and compressive pressure at break) of hyaline cartilage under axial load]." Zentralbl Chir **128**(1): 78-82.
- Stammberger, T., F. Eckstein, et al. (1999). "Determination of 3D cartilage thickness data from MR imaging: computational method and reproducibility in the living." Magn Reson Med **41**(3): 529-536.
- Stammberger, T., F. Eckstein, et al. (1999). "Interobserver reproducibility of quantitative cartilage measurements: comparison of B-spline snakes and manual segmentation." Magn Reson Imaging **17**(7): 1033-1042.
- Stammberger, T., J. Hohe, et al. (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.
- Takahashi, M., H. Uematsu, et al. (2003). "MR imaging at high magnetic fields." Eur J Radiol **46**(1): 45-52.
- Tervonen, O., M. J. Dietz, et al. (1993). "MR imaging of knee hyaline cartilage: evaluation of two- and three-dimensional sequences." J Magn Reson Imaging **3**(4): 663-668.
- Tieschky, M., S. Faber, et al. (1997). "Repeatability of patellar cartilage thickness patterns in the living, using a fat-suppressed magnetic resonance imaging sequence with short acquisition time and three-dimensional data processing." J Orthop Res **15**(6): 808-813.
- Vedi, V., A. Williams, et al. (1999). "Meniscal movement. An in-vivo study using dynamic MRI." J Bone Joint Surg Br **81**(1): 37-41.
- Wagner, E. (2011). "[Direct costs of osteoarthritis]." Wien Med Wochenschr **161**(1-2): 44-52.
- Walker, P. S. and M. J. Erkman (1975). "The role of the menisci in force transmission across the knee." Clin Orthop Relat Res(109): 184-192.
- Waterton, J. C., S. Solloway, et al. (2000). "Diurnal variation in the femoral articular cartilage of the knee in young adult humans." Magn Reson Med **43**(1): 126-132.

- Welsch, U. (2006). Lehrbuch Histologie. München, Elsevier.
- Wilson, D. R., J. D. Feikes, et al. (1998). "Ligaments and articular contact guide passive knee flexion." J Biomech **31**(12): 1127-1136.
- Wong, M. and D. R. Carter (2003). "Articular cartilage functional histomorphology and mechanobiology: a research perspective." Bone **33**(1): 1-13.
- Woolf, A. D. and B. Pfleger (2003). "Burden of major musculoskeletal conditions." Bull World Health Organ **81**(9): 646-656.
- Wu, J. Z., W. Herzog, et al. (1996). "Modeling axi-symmetrical joint contact with biphasic cartilage layers--an asymptotic solution." J Biomech **29**(10): 1263-1281.
- Zelle, J., M. Barink, et al. (2007). "Thigh-calf contact force measurements in deep knee flexion." Clinical Biomechanics **22**(7): 821-826.

9. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

- Tab. 1 Reproduzierbarkeitsfehler des Segmentators und Langzeitpräzisionsfehler
- Tab. 2 Relative Änderung des Knorpelvolumens und der mittleren Dicke nach Belastung und Ruhepause
- Abb. 1 Untersuchungsablauf
- Abb. 2 Belastungsübungen
- Abb. 3 Messsystem CUELA
- Abb. 4 Exemplarische T1w-FLASH-WE-Sequenz mit anschließender Segmentation und 3D-Rekonstruktion
- Abb. 5 Erstellung der farbkodierten Dickenmaps
- Abb. 6 Farbkodierte voxelbasierte Dickenmaps der einzelnen Knorpelplatten
- Abb. 7 Dicken- und Dicken-Differenzmaps eines individuellen Patellarknorpels
- Abb. 8 Relative Volumenreduktionen nach Belastungen und Ruhepause
- Abb. 9 Relative Reduktionen der mittleren Dicke nach Belastungen und Ruhepause
- Abb. 10 Reproduzierbarkeitsfehler der voxelbasiert berechneten lokalen Dicke
- Abb. 11 Individuelle 2σ -Dicken-Differenzmaps der Patella aller Probanden
- Abb. 12 Darstellung gemeinsamer Deformationszonen durch fusionierte 2σ -Dicken-Differenzmaps aller Probanden

10. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Christian Glaser für die Überlassung des Themas sowie die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe bedanken.

Mein ganz besonders herzlicher Dank gilt Frau Dr. med. Annie Horng, die mir von der Einarbeitung in die Thematik bis zur Vollendung dieser Arbeit jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Ihre außerordentlich engagierte fachliche und menschliche Betreuung hat wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Bedanken möchte ich mich auch bei José Raya und Lorenz König für die kollegiale Zusammenarbeit im Forschungslabor während der Datenverarbeitung und -auswertung.

Mein innigster Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mich in jeder Phase meines Lebens in allen Angelegenheiten uneingeschränkt unterstützt haben und mir stets gute Berater sind.

Zuletzt möchte ich mich ganz besonders bei meinem Mann bedanken, der immer mit Geduld, Nachsicht und Motivation an meiner Seite steht.

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Globale und lokale Deformation des Kniegelenkknorpels nach kniebelastenden Tätigkeiten mithilfe der Magnetresonanztomographie“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Murnau, den 03.09.2013

Monika Stockinger