

Aus der
Anatomischen Anstalt
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. C. Schmitz

Untersuchungen zur Wirkung von
Harpagophytum Procumbens auf
Kniegelenksarthrose im Kaninchen unter
Verwendung der Magnetresonanztomographie

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

Frau Sieglinde Wrubel

aus
München

2014

**MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER LUDWIG-
MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

BERICHTERSTATTER:

PROF. DR. MED. F. ECKSTEIN

MITBERICHTERSTATTER:

PROF. DR. MED. DR. R. STAHL

DEKAN:

PROF. DR. MED. DR. H.C. M. REISER, FACR, FRCR

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG:

20.02.2014

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG.....	2
LITERATURÜBERSICHT.....	4
DIE KNIEGELENKSARTHROSE	4
WISSENSCHAFTLICHE DIAGNOSTISCHE METHODEN BEI KNIEGELENKSARTHROSE IM TIERMODELL	6
2.3 THERAPEUTISCHE ANSÄTZE BEI KNIEGELENKSARTHROSE	8
2.4 THERAPEUTISCHE TIERVERSUCHE BEI KNIEGELENKSARTHROSE	10
2.5 HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS	12
FRAGESTELLUNG.....	14
MATERIAL UND METHODEN.....	15
VERSUCHSTIERE	15
1.1.1 Validierungsstudie.....	15
1.1.2 Therapiestudie mit Harpagophytum procumbens	15
METHODEN.....	16
1.1.3 Arthroseinduktion.....	16
1.1.4 Therapie mit Harpagophytum-Extrakt.....	16
1.1.5 Knorpelvolumenbestimmung mittels MRT.....	17
1.1.6 Bildverarbeitung.....	17
1.1.7 Knorpelvolumenbestimmung nach Archimedes.....	19
1.1.8 Statistische Auswertung.....	20
ERGEBNISSE.....	21
1.2 VALIDIERUNGSSTUDIE.....	21
1.2.1 Vergleich MRT-Messung vor und nach Reposition	22
1.2.2 Korrelationsanalyse MRT vs. Archimedes-Methode.....	23
1.3 THERAPIESTUDIE MIT HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS	25
1.3.1 Vergleich operierte Seite vs. nicht-operierte Seite	25
1.3.2 Vergleich operierte Seite (rechts) der Therapiegruppe vs. der Kontrollgruppe.....	27
1.3.3 Vergleich nicht-operierte Seite (links) Kontroll- vs. Therapiegruppe.....	29
DISKUSSION	31
1.4 METHODIKDISKUSSION	32
1.4.1 Methodikdiskussion MRT	32
1.4.2 Methodikdiskussion Archimedes-Prinzip	32
1.4.3 Methodikdiskussion Harpagophytum procumbens.....	33
1.5 ERGEBNISDISKUSSION	35
1.5.1 Ergebnisdiskussion Validierungsstudie	35
1.5.2 Ergebnisdiskussion Therapiestudie mit Harpagophytum procumbens.....	35
SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	39
ZUSAMMENFASSUNG	40
LITERATURVERZEICHNIS.....	42
DANKSAGUNG.....	62

EINLEITUNG

Die Arthrose ist eine degenerative Erkrankung des Bewegungsapparates. Sie ist die am weitesten verbreitete chronische Gelenkerkrankung und die Anzahl der Erkrankten steigt, hauptsächlich aufgrund des zunehmenden Alters und Übergewichts der Bevölkerung, an (Sabharwal et al 2012, Iqbal et al. 2011). Schmerz und Funktionsverlust sind die beiden Symptome, die am häufigsten zur Behandlung der Erkrankung führen. Behandelnde Ärzte sind sich darüber einig, dass die Diagnosestellung häufig erst sehr spät im Krankheitsverlauf statt findet. Bisher gibt es keine anerkannten Therapeutika, die den Krankheitsverlauf beeinflussen (disease modifying drugs), so dass lediglich die Möglichkeit der Gelenkersatzoperation und der symptom-orientierten Therapie besteht (Guearmazi et al. 2009; Bijlsma et al. 2011).

Säulen der Forschung sollten daher die Weiterentwicklung besserer diagnostischer und therapeutischer Methoden sein, damit eine frühere Diagnosestellung und gelenkerhaltende Therapie möglich ist.

In den vergangenen Jahren wurde intensiv an der Weiterentwicklung der MRT-Bildgebung, insbesondere an der Darstellbarkeit des Gelenkknorpels, gearbeitet (Roemer et al. 2011). Durch die Weiterentwicklung der digitalen Bildverarbeitung können weitere Informationen über die Knorpelstruktur und -morphologie sowie die Funktion in gesunden und kranken Gelenken gewonnen werden (Graichen et al. 2004, Eckstein et al. 2006, Wang et al. 2010, Pelletier et al. 2013). Eine wichtige Forschungsrichtung ist auch die Etablierung von Tiermodellen der Arthrose, deren Untersuchung zunehmend auch mit hochauflösenden MRTs durchgeführt wird (Wachsmuth et al. 2003, Tessier et al. 2003, Bolbos et al. 2007, Boulocher et al. 2007, Boileau et al. 2008, Lee et al. 2009, Pepin et al. 2009, Goebel et al. Jan. 2010, Goebel et al. Sept. 2010, Fenty et al. 2012, Ning et al. 2012).

Diese Entwicklungen sind Grundlage für die Entwicklung chondroprotektiver Substanzen – wie z.B. Inhibitoren der unterschiedlichen Matrix-Metalloproteinasen und anderer Enzyme und Entzündungsmediatoren, die schon im Frühstadium der Erkrankung ein Fortschreiten verhindern sollen (Burrage et al. 2007). Glucosaminosulfat – meist zusammen mit Chondroitin-Sulfat gegeben –, S-Adenosylmethionin sowie Strontiumranelat zeigten in verschiedenen klinischen Studien Wirksamkeit bezüglich der Schmerzlinderung, jedoch nicht oder nur eingeschränkt in Bezug auf das strukturelle Fortschreiten der Erkrankung (Morelli et al. 2003, Gregory et al. 2008, Reginster et al. 2013). Hier gewinnt die Entwicklung von Phytopharmaka an Bedeutung; bei verschiedenen *In-vitro*-Untersuchungen konnte ein positiver Effekt auf die Zytokinfreisetzung und die Kollagensynthese durch einige Pflanzenextrakte, insbesondere durch unverseifbare Avocado-Sojabohnen-Extrakte, topisch angewandtes Capsaicin und chinesische Kräutermischungen nachgewiesen werden (Cameron et al. 2009). Im Tiermodell mit Arthroseinduktion durch Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes konnte ein chondroprotektiver Effekt von unverseifbaren Avocado-Sojabohnen-Extrakten bereits *in-vivo* nachgewiesen werden (Boileau et al. 2009). Als aus Südafrika stammendes Heilmittel bei rheumatoiden Beschwerden rückt auch der Extrakt der Teufelskralle (besser bekannt als *Harpagophytum procumbens*) stärker in den Fokus des Interesses von Arthrostudien. In einigen Studien konnte am Menschen bereits ein schmerzlindernder Effekt bei der Behandlung mit Teufelskrallenextrakt nachgewiesen werden (Brien et al. 2006, Gregory et al. 2008).

Ziel der vorliegenden Arbeit war einerseits der Nachweis der Reproduzierbarkeit von Knorpelvolumenmessungen mittels MRT an sehr kleinen Kniegelenken im Tiermodell, wie denen von New Zealand White Rabbits, und andererseits die Untersuchung des Einflusses von *Harpagophytum procumbens* Extrakt auf die strukturelle Entwicklung einer Kniegelenksarthrose, das heißt auf den mittels MRT untersuchten Knorpelverlust. Im Folgenden werden nur zuerst die Grundlagen der aktuellen Literatur zu den wichtigen Inhalten zusammengefasst.

LITERATURÜBERSICHT

Für diese Arbeit spielen fünf Themen eine entscheidende Rolle: Die Grundlagen der Kniegelenksarthrose, die aktuellen wissenschaftlichen, diagnostischen Ansätze bei Kniegelenksarthrose im Tiermodell, die grundlegenden therapeutischen Ansätze, die aktuellen im Tiermodell erarbeiteten therapeutischen Ansätze sowie die bisherigen Kenntnisse über *Harpagophytum procumbens*. In den folgenden Kapiteln werden diese Themen nach dem aktuellen Stand der Forschung näher betrachtet und zusammengefasst.

Die Kniegelenksarthrose

Das Kniegelenk besteht aus zwei Anteilen, dem Femoropatellargelenk sowie dem Femorotibialgelenk. In jedem einzelnen oder beiden Anteilen zusammen, kann durch Verschleiß eine Arthrose entstehen (Sharma et al. 2010, Gross et al. 2012). Biomechanische Faktoren spielen dabei eine entscheidende Rolle – z.B. sind Gelenksfehlstellungen (Kalichman et al. 2007, Sharma et al. 2010, Gross et al. 2012), Verletzungen oder auch Gelenksinstabilitäten Risikofaktoren für die Entstehung (Guilak, 2011). Eine Kniegelenksarthrose entsteht z.B. häufig durch die Ruptur des vorderen Kreuzbandes

(Louboutin et al. 2009) oder Verletzungen der Menisken (Mills et al. 2008, Sharma et al. 2008, Englund et al. 2009, Chang et al. 2011).

Die frühzeitige Diagnosestellung der Erkrankung ist aus verschiedenen Gründen schwierig:

Es gibt bisher keinen engen Zusammenhang zwischen Symptomen – in diesem Fall der Schmerzen und der Funktionseinschränkungen des Patienten – und dem objektiv vorliegenden Knorpelverschleiß (Petersson et al 1997). Bei vielen Patienten mit massivem Knorpelverschleiß treten erst spät Symptome auf. Die gängige Methode zur Arthrosebeurteilung ist die konventionelle Röntgenaufnahme; sie bietet einige Vorteile wie großflächige Verfügbarkeit, niedrige Kosten, umfassende Erfahrung in der Interpretation der Bilder sowie einfache und langfristige Archivierungsmöglichkeiten (Zacher et al 2007). Da im konventionellen Röntgen jedoch Weichteilstrukturen – wie Gelenkknorpel – nicht direkt beurteilt werden können (Five et al. 1991) sind Veränderungen erst in fortgeschrittenem Stadium einer Arthrose möglich (Guermazi et al. 2009). Die wichtigsten Zeichen einer Kniegelenksarthrose im konventionellen Röntgen nach Kellgren und Lawrence sind:

1. die Bildung von osteophytären Anlagerungen
2. die Verschmälerung des Gelenkspaltes
3. und subchondrale Sklerosierung (Kellgren und Lawrence, 1952).

Eine zweite Methode, die bislang einen Schwerpunkt der Diagnostik darstellte, ist die Arthroskopie. Hierbei wird aufgrund des Blickes ins Gelenk mittels Kamera ein direktes, makroskopisches Bild der Gelenkflächen sichtbar. Lange Zeit war die Arthroskopie die einzige, verlässliche diagnostische Methode, mit der Knorpeldefekte gefunden werden konnten (Lee et al 2004). Dies ist jedoch eine invasive, diagnostische Methode, die einen operativen Eingriff mit all seinen Risiken für den Patienten darstellt. Daher ist die Methode als Initialdiagnostik als problematisch zu bewerten.

Die MRT ist ein nicht-invasives, bildgebendes Verfahren, mit dem nicht nur Knochen, sondern das Gelenk als ganzes Organ mit allen Anteilen sehr präzise dargestellt werden können (Guermazi et al. 2008). Durch die Entwicklungen in der Bildgebung der MRT und der Verarbeitung der Daten ist man heute in der Lage, präzise Aussagen über Knorpelvolumina und den Knorpelverlust bei Arthrose zu machen, und es wird daran gearbeitet, die dargestellten Veränderungen mit den Symptomen der Patienten und den weiter zu erwartenden Veränderungen in Zusammenhang zu bringen (Eckstein et al. 2006; 2007; 2013, Pelletier et al. 2013). Für 1,5- und 3-Tesla-MRT-Geräte konnte nachgewiesen werden, dass man technisch exakte, reproduzierbare und gegenüber Veränderungen sensitive Messungen des Gelenkknorpels am Menschen durchführen kann (Eckstein et al. 2009).

Wissenschaftliche diagnostische Methoden bei Kniegelenksarthrose im Tiermodell

Um weiterführende Erkenntnisse zur Gonarthroseentwicklung – insbesondere zu Strukturveränderungen und Schädigungen des Gelenkknorpels – zu gewinnen, wurden in den letzten Jahren immer häufiger Studien an Tiermodellen durchgeführt (Aigner et al. 2010, Cook et al. 2010, Gerwin et al. 2010, Kraus et al. 2010, McIlwraith et al. 2010, Lavery et al. 2010, Little et al. 2010). Hier kamen unterschiedliche diagnostische Methoden und unterschiedliche Tiermodelle zum Einsatz, die im Folgenden exemplarisch dargestellt werden.

Die in den vergangenen Jahren am stärksten weiterentwickelte Diagnostikmethode auf dem Gebiet der Kniegelenksarthrose ist die MRT. Die Aufgabe, in diversen Tiermodellen immer kleinere Gelenke exakt zu untersuchen, konnte durch stetige Weiterentwicklung der Methoden – z.B. durch höhere Magnetfelder, verbesserte Spulen und Entwicklung neuer Sequenzen gelöst werden (Raynauld 2003, Gold et al. 2006, Goebel et al. 2010). Boileau konnte in einem Arthrosemodell mit Hunden mit einem 1,5-Tesla-MRT die Knorpeldefekte

und den Verlust des Knorpelvolumens der tibialen Gelenkflächen exakt darstellen (Boileau et al. 2008). An einem Schweinemodell wurden die Knorpelvolumina des Retropatellarknorpels mittels MRT bestimmt und mit Standardmessmethoden im Labor verglichen. Hier zeigte sich eine Messgenauigkeit von $\pm 0,1$ ml Knorpelvolumen bei 95% der Messungen (Jaremko et al. 2007). Kleinere Gelenke erfordern jedoch die Nutzung neuerer, weiter entwickelter Geräte und Messsequenzen. So zeigte Wachsmuth bereits 2003 in einer Arthrostudie an New Zealand White Rabbits, dass mittels 3D-Gradienten-Echo-Protokoll an einem 7,1-Tesla-MRT eine exakte Darstellung von Gelenkergüssen, Meniskus- und Kreuzbandläsionen sowie einer Osteophytenbildung möglich ist (Wachsmuth et al. 2003). An einem Meerschweinchenmodell konnte bei einer Vergleichsuntersuchung zwischen Histopathologie und MRT mit einem 7,0-Tesla-Gerät die Knorpeldicke bei Arthrose reproduzierbar gemessen werden (Bolbos et al. 2007, 2008). Abermals im Kaninchenmodell konnte Pepin zeigen, dass die überknorpelte Gelenkfläche sowie die Knorpeldicke bei Arthrose mittels 7,0-Tesla-MRT im Vergleich zur histopathologischen Untersuchung präzise gemessen werden kann (Pepin et al. 2009). In einer Studie mit Ratten konnte im Rahmen einer Longitudinalstudie über 3 Wochen im Vergleich zu nicht-operierten Knien eine deutliche Abnahme der Knorpeldicke gezeigt werden (Xie et al. 2010).

Ein weiterer, diagnostischer Ansatz liegt in der Beurteilung von Veränderungen des subchondralen Knochengewebes mittels Micro-CT, um von den hier darstellbaren Veränderungen, Rückschlüsse auf das Fortschreiten einer Kniegelenksarthrose zu ziehen. Im Frühstadium einer Gelenksarthrose zeigt sich korrespondierend zur Zerstörung des Gelenkknorpels eine Ausdünnung des subchondralen Knochengewebes; diese Veränderungen konnten in einem Modell mit 13 Labrador-Hunden gezeigt werden (Intema et al. 2010). Ebenso konnten mittels Micro-CT in den Kniegelenken von Nagern der Verlust von Knorpel, die Bildung von subchondralen Knochenzysten sowie die Verknöcherung von

Sehnenansätzen als Langzeitverlaufskontrollen bei Kniegelenksarthrose dargestellt werden (McErlain et al. 2008).

Auch im Bereich der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wird bereits an diagnostischen Ansätzen für Gelenksarthrose gearbeitet: In einer Studie mit 17 Ratten wurde jeweils am rechten Hinterlauf das vordere Kreuzband durchtrennt und links eine Scheinoperation durchgeführt (Umemoto et al. 2010). Ab der zweiten postoperativen Woche konnte nach Injektion von (18)F-Fluorid gezeigt werden, dass es einen signifikanten Unterschied in der aufgenommenen Menge des Fluorids zwischen den Arthrose-Knien und den scheinoperierten Knien gab. Nach 8 Wochen zeigten alle Kompartimente signifikant unterschiedliche Aufnahmen von (18)F-Fluorid (Umemoto et al. 2010).

Einen weiteren, viel versprechenden Ansatz stellt die Ultraschall-Biomikroskopie dar. In einem Kaninchenmodell mit 18 New Zealand White Rabbits wurde bei 12 Tieren eine Kniegelenksarthrose operativ induziert. Die Ultraschalluntersuchungen wurden von zwei unabhängigen Untersuchern durchgeführt. Bei beiden konnte eine hohe Übereinstimmung der Ultraschallbefunde mit den pathologischen Befunden gezeigt werden (Wang et al 2011).

Auf die Anwendung der MRT als diagnostische Methode wird an dieser Stelle verzichtet und auf die Kapitel „Material und Methoden“ sowie „Methodikdiskussion“ verwiesen. Im Folgenden sollen nun die therapeutischen Ansätze sowie die aktuellen, im Tiermodell erprobten Therapieansätze vorgestellt werden.

2.3 Therapeutische Ansätze bei Kniegelenksarthrose

Die therapeutischen Strategien und Ansätze bei Kniegelenksarthrose waren in der Vergangenheit sehr unterschiedlich. 2008 wurde, von einem 16-köpfigen Expertenteam der OARSI, basierend auf 23 existierenden Behandlungsleitfäden für Hüft- und Kniegelenksarthrose, eine 25 Punkte umfassende Leitlinie entwickelt (Zhang et al. 2008).

Insgesamt hat die Behandlung der Gelenksarthrose folgende Zielsetzung:

- Reduktion von Schmerzen und Gelenksteifigkeit,
- Erhaltung und Verbesserung der Gelenkmobilität,
- Reduktion von körperlichen Einschränkungen und Behinderungen,
- Verbesserung der Lebensqualität der Patienten,
- Verzögerung des Fortschritts der Gelenksdestruktion und
- Schulung der Patienten bezüglich der Grundlagen ihrer Erkrankung und dem Umgang damit.

Generell sollte eine Behandlung einer Gelenksarthrose eine Kombination aus medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie darstellen. Patienten mit Knie- und Hüftgelenksarthrose sollen angeleitet werden, ihren Lebensstil zu verändern, um Übergewicht zu reduzieren. Zudem sollen gezielte Übungen und sportliche Aktivitäten erlernt werden, um das geschädigte Gelenk zu entlasten. Durch regelmäßigen telefonischen Kontakt mit diesen Patienten kann eine klinische Verbesserung erreicht werden (Zhang et al 2008). Physiotherapeutische Maßnahmen können bei einer aktivierten Arthrose die Funktionalität des geschädigten Gelenks wieder verbessern. Auch Gehhilfen, wie z.B. Gehstöcke oder Unterarmgehstützen, die auf der kontralateralen Seite der Schädigung benutzt werden, können Schmerzen lindern. Eine orthopädische Schuhversorgung – z.B. mittels Keileinlagen – kann Fehlstellungen korrigieren und damit weitere Fehlbelastungen des geschädigten Gelenks verhindern. Bei milden Schmerzen kann eine orale Therapie mit Acetaminophen (bis 4g/d) zu einer Beschwerdeverbesserung führen, bei aktivierten Arthrosen sollten nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) oder Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer) gegeben werden. Auch durch topisch angewandte NSAR oder Capsaicin kann Schmerzlinderung

erreicht werden und bei schweren Schmerzen kann vorübergehend durch intraartikuläre Injektionen mit Kortikosteroiden eine Schmerzlinderung erwirkt werden.

Langfristig kann zur Verbesserung der Gelenkfunktion mit geringeren Beschwerden eine Therapie mittels intraartikulär injizierter Hyaluronsäure, Glucosaminogluancen oder Chondroitin-Sulfat durchgeführt werden. Sollte sich hierbei jedoch 6 Monate nach Therapiebeginn keine Verbesserung zeigen, so sollte die Therapie abgebrochen werden. Leicht wirksame Opioide oder Medikamente aus der Betäubungsmittelgruppe können bei schweren, therapierefraktären Schmerzen kurzfristig eingesetzt werden. Wird die Gabe solcher Medikamente indiziert, sollte jedoch ein operativer Gelenkersatz diskutiert werden (Lützner et al 2009). Bei Patienten, mit ausschließlich auf ein Kompartiment bezogener Arthrose kann eine unikompartimentale Schlittenprothese eine Alternative zur Totalendoprothese darstellen. Bei jungen Patienten sollte bei Gelenksfehlstellung frühzeitig eine Umstellungsosteotomie durchgeführt werden. Häufig kann hierdurch das Fortschreiten einer durch Fehlstellung induzierten Arthrose um mehrere Jahre verzögert werden (Zhang et al. 2008). Die Rolle von Gelenksspülungen und arthroskopischen Debridements des Kniegelenks werden kontrovers diskutiert (Zhang et al. 2008). Einige Studien konnten hier zwar eine kurzfristige Verbesserung der Symptomatik zeigen (Spahn et al. 2013), eine langfristige Verbesserung der Symptomatik bzw. eine Verlangsamung der Gelenkdestruktion konnte jedoch nicht wissenschaftlich belegt werden (Dervin et al. 2003, Health Quality Ontario 2005, Zhang et al. 2008).

2.4 Therapeutische Tierversuche bei Kniegelenksarthrose

Zahlreiche, der oben genannten therapeutischen Methoden, wurden bereits in Tierversuchen untersucht und ihre Wirksamkeit nachgewiesen. Auch operative Therapien wurden erprobt wie z.B. die Meniskusnaht bei zirkulären Meniskusrissen (Herbort et al. 2010) oder die Naht

von Rissen des vorderen Kreuzbandes (Xu et al. 2009; Pan et al. 2009). In einer Studie wurde z.B. die Wirksamkeit von Akkupunktur gegen den Verlust von Knorpelsubstanz durch die Verminderung der Expression von Metalloproteinase-1 und -3 in einem Rattenmodell nachgewiesen (Bao et al. 2011). Andere Studien untersuchten in verschiedenen Tiermodellen die Wirkung von verschiedenen Hyaluronsäuren und Glucosaminoglukanen als intraartikuläre Therapeutika auf den Verlauf einer Kniegelenksarthrose (Shikhman et al. 2005, Ozkan et al. 2009, Sanchez-Lazaro et al. 2010).

Die Behandlung der Arthrose mit Phytopharmaka ist in Europa sehr beliebt (Chrubasik et al. 2007). In mehreren Studien konnte für einzelne Wirkstoffe eine entzündungshemmende und chondroprotektive Wirkung nachgewiesen werden. In einem Rattenmodell wurde durch Wu die entzündungshemmende Wirkung von *Murraya exotica* untersucht. Hier konnte eine deutliche Veränderung der Enzymspiegel von Superoxid-Dismutase, Stickstoffmonoxidsynthase, Interleukin-1-beta und Tumornekrosefaktor im Serum der Ratten gemessen werden. Dadurch wurde der Nachweis erbracht, dass *Murraya exotica*-Extrakt eine entzündungshemmende und schmerzlindernde Wirkung hat (Wu et al. 2010). An Mäusen konnte durch die orale Gabe von Granatapfelsaft bei einem Arthrosemodell nach 4 Wochen gezeigt werden, dass die Tiere eine deutlich geringere Schädigung der Chondrozyten und keine Entzündungsreaktion in der Synovia aufwiesen (Hadipour-Jahromy et al. 2010). Die in der traditionellen Medizin verwandte Pflanze „*Siegesbeckia pubescens*“ zeigte im Versuch mit Kaninchen eine deutliche antiinflammatorische Wirkung durch Herunterregulation von pro-inflammatorischen Mediatoren und Metalloproteinasen (Huh et al. 2008). Der Wirkmechanismus ist bislang ungeklärt, eine protektive Wirkung bei Kniegelenksarthrose konnte jedoch nachgewiesen werden (Huh et al. 2008). Ein mehrfach untersuchter Wirkstoffkomplex ist der unverseifbare Avocado-Sojabohnen-Extrakt (ASU). Es konnte in mehreren Studien ein chondroprotektiver Effekt aufgezeigt werden (Altinel et al. 2011). Die

orale Aufnahme von ASU im Arthrosemodell an Schafen konnte fokale Knorpelschäden nicht verhindern, jedoch zeigten die behandelten Tiere im Vergleich zur Kontrollgruppe mildere Knorpelschäden (Coke et al. 2000). An Hunden konnte Boileau ebenfalls den chondroprotektiven Effekt zusammen mit deutlich geringeren Schädigungen des subchondralen Knochens zeigen (Boileau et al. 2008). Als biochemischer Wirkmechanismus konnte auch hier die entzündungshemmende Wirkung durch Hemmung von Matrix-Metalloproteinasen und Hemmung der Stickstoffmonoxidsynthase nachgewiesen werden (Boileau et al. 2008). Ein weiterer Wirkstoff, der in den letzten Jahren zunehmend untersucht wird, ist der Extrakt der Teufelskralle – „*Harpagophytum procumbens*“.

2.5 Harpagophytum procumbens

Die Afrikanische Teufelskralle, auch bekannt als Teufelskralle oder Trampelklette ist eine Pflanzenart der Familie der Sesamgewächse (Pedaliaceae) (Fintelmann et al 2006).

Eingeborene in den Steppen von Süd- und Südwestafrika verwenden die sekundären Wurzelknollen von *Harpagophytum procumbens* zur Behandlung verschiedenster Krankheiten, unter anderem zur Linderung muskuloskelettaler Beschwerden. Seit über einem halben Jahrhundert werden unterschiedliche Formulierungen von *Harpagophytum procumbens* in Europa angewandt und konnten sich in der traditionellen Therapie zur Behandlung rheumatischer Beschwerden etablieren (Gagnier et al. 2004). Die hauptsächlich wirksamen Substanzen in *Harpagophytum procumbens* sind die sogenannten Iridoglykoside, Harpagosid, Harpagid und Procumbid (Fintelmann et al 2006, Bradley 1992). Außerdem enthält *Harpagophytum procumbens* noch ein Phytosteringemisch, Phenylpropanoide wie Acteosid, Triterpene, Flavonoide, ungesättigte Fettsäuren, Zimtsäure und Chlorogensäure (Fintelmann et al 2006). Die European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP Monograph, 1996) empfiehlt *Harpagophytum procumbens* Extrakte zur Behandlung

schmerzhafter Arthrose mit einer Dosierung von bis zu 9 Gramm rohen Pflanzenmaterials über einen Zeitraum von mindestens zwei bis drei Monaten. Es wurde vorgeschlagen, dass das Pflanzenmaterial nicht weniger als 1,2% des Pflanzeninhaltsstoffes Harpagosid enthalten sollte, da den Iridoglykosiden eine entscheidende Bedeutung beigemessen wird (Chrubasik et al 1996). Dennoch zeigen pharmakologische Studien in verschiedenen Tiermodellen, dass der Extrakt selbst wirksamer sein soll als die Markersubstanz Harpagosid (Lanhers, 1992). Insgesamt stellt sich eine widersprüchliche Literaturlage dar, auf deren Basis es schwierig ist, eindeutige Schlussfolgerungen hinsichtlich der analgetischen, anti-inflammatorischen und strukturellen Wirkung von *Harpagophytum procumbens* zu ziehen (Chrubasik, 1995). Die Datenlage bezüglich der wirksamen Dosierung für die verschiedenen Indikationen, Rückenschmerz, Hüft- und Kniegelenksarthrose, ist ebenfalls dürftig (Gagnier et al. 2004). Daten liegen vor für eine tägliche Dosis von 60 mg und 100 mg Harpagosid pro Tag beim Menschen (Gagnier et al. 2004).

Neuere *In-vitro*-Studien zeigen, dass Formulierungen von *Harpagophytum procumbens* mit inflammatorischen Kaskaden und Cytokinen, prinzipiell interagieren könnten (Fiebich, 2001; Chrubasik, 2002; Jang, 2003). Darüber hinaus konnten mit *Harpagophytum procumbens* sowohl inhibitorische Effekte auf die Produktion Matrix-degradierender Enzyme an isolierten Chondrozyten (Schulze-Tanzil, 2004) als auch eine dosisabhängige Inhibition der Elastase gezeigt werden (Boje, 2003). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll daher die Verwendung von *Harpagophytum procumbens* zur therapeutischen Beeinflussung des strukturellen Verlaufs einer Kniegelenksarthrose untersucht werden.

FRAGESTELLUNG

Ziel der vorliegenden Doktorarbeit war es, die folgenden beiden Fragen zu beantworten:

- 1.) Können mittels MRT im Kaninchenmodell valide und reproduzierbare Messungen des Knorpelvolumens durchgeführt werden?
- 2.) Kann mittels oraler Applikation von *Harpagophytum procumbens* der strukturelle Verlauf einer Kniegelenksarthrose beim Kaninchen nach Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes und medialisierter Menishektomie positiv beeinflusst werden, d.h. kann ein anschließender Knorpelverlust durch Gabe dieses Phytotherapeutikums reduziert werden?

MATERIAL UND METHODEN

Um die oben genannten Fragestellungen zu erarbeiten wurden zwei Teilstudien durchgeführt. Die erste Teilstudie diente dem Nachweis, dass mittels MRT valide und reproduzierbare Knorpelvolumenmessungen möglich sind. Diese, im weiteren „Validierungsstudie“ genannt, wurde mit 6 Knien durchgeführt. Die zweite Teilstudie, die der Prüfung diente, ob *Harpagophytum procumbens* im verwendeten Studienprotokoll einen Einfluss auf die Entstehung einer Kniegelenksarthrose hat, im weiteren „Therapiestudie“ genannt, wurde mit 16 Tieren durchgeführt.

Versuchstiere

1.1.1 Validierungsstudie

Für die Validierungsstudie wurde jeweils ein Hinterlauf von 6 gesunden New Zealand White Rabbits verwendet, die jeweils mindestens 12 Monate alt waren und ein Körpergewicht von 3,5 bis 4 kg aufwiesen. Der Züchter war Harlan Winkelmann aus Borcheln.

1.1.2 Therapiestudie mit *Harpagophytum procumbens*

In der Therapiestudie wurden 16 weibliche New Zealand White Rabbits verwendet, die mindestens 11 Monate alt waren und zwischen 4,2 und 5,3 kg Körpergewicht aufwiesen. Der Züchter war Lammers aus Euskirchen. Es wurden jeweils 8 Tiere der Kontrollgruppe und 8 Tiere der Therapiegruppe zugeordnet.

Methoden

1.1.3 Arthroseinduktion

Zur Erzeugung einer degenerativen Arthrose wurde bei allen Tieren der Harpagophytum-Studie am rechten Hinterlauf operativ sowohl das vordere Kreuzband durchtrennt als auch medialseitig eine Meniskektomie durchgeführt. Die postoperative Phase betrug 19 Tage, in denen die Tiere der Kontroll- und der Therapiegruppe bei gleichen Laborbedingungen getrennt voneinander gehalten wurden.

1.1.4 Therapie mit Harpagophytum-Extrakt

Die Therapiegruppe ($n_1=8$) erhielt Futter mit einem Zusatz von Harpagophytum-Extrakt, dem 0,1 mg Harpagosid pro Gramm Pellets zugemischt worden war. Die tägliche Harpagosidzufuhr wurde mit 130 mg in 150 g Futter berechnet. Die Kontrollgruppe ($n_2=8$) erhielt Standard-Pellets. Alle Tiere konnten sich 19 Tage frei bewegen. Nach dem Transport zur Tierhaltung der Universität Freiburg wurden die Tiere in Individualkäfige platziert (Europa 2000, Fa. Ehret, Emmendingen) und erhielten weiterhin 150 g Futter pro Tag. Dem Futter der Therapiegruppe wurden weiterhin 130 mg Harpagosid zugesetzt. Die Restfuttermenge wurde täglich abgewogen, um die konsumierte Futtermenge zu ermitteln.

Nach etwa 6 Monaten wurden die Tiere per Genickschlag anästhesiert und nach Eröffnen der Vena jugularis entblutet. Beide Hinterläufe jedes Tieres wurden unterhalb des Hüftkopfes abgesetzt und nach Abziehen des Fells in toto beschriftet, bei -20°C eingefroren und auf Trockeneis zur Universität Erlangen transportiert.

Die Genehmigung zur Durchführung dieser Studie wurde vom Ethik-Komitee der Universität Frankfurt am Main sowie Regierungsbehörde in Darmstadt erteilt.

1.1.5 Knorpelvolumenbestimmung mittels MRT

Von jedem Kniegelenk der Versuchstiere wurden mit einem hochauflösenden MRT (Bruker, Karlsruhe), 7,1 Tesla, T1-gewichtete koronare Schnittbilder ohne Fettunterdrückung angefertigt. Die Messungen erfolgten jeweils parallel an beiden Kniegelenken. Die Schichtdicke lag bei 260µm. Es wurde ein optimiertes 3D-Gradienten-Echo-Protokoll mit einer Repetitionszeit TR 10,8ms, TE 4,7ms und einem Flipwinkel 5° genutzt. Die Auflösung in der Bildebene betrug 182µmx182µm. Die Messzeit betrug 40 bis 50 Minuten.

Im Rahmen der Validierungsstudie erfolgte eine erneute Akquisition nach Repositionierung der Kniegelenke, so dass pro Gelenk zwei MRT-Bilddatensätze vorlagen.

1.1.6 Bildverarbeitung

Die MRT-Bilder wurden als DICOM-Files auf einen Hochleistungsrechner transferiert, auf dem sie dann in ein Spezialformat konvertiert wurden. Zuerst wurden die Daten „resampelt“, das heißt jeweils zwei aufeinander folgende Einzelschichten zu einer Schicht zusammengefasst. Die effektive Schichtdicke betrug somit 520 mm. Anschließend wurden alle Schichten segmentiert, hierbei wurden die Knorpel-Knochen-Grenzen und die überknorpelten Gelenkflächen des medialen und lateralen Tibiaplateaus markiert und anschließend automatisch die Knorpelvolumina berechnet (Wirth und Eckstein 2008). Ebenso wurde eine dreidimensionale Rekonstruktion der Knorpelplatten erstellt.

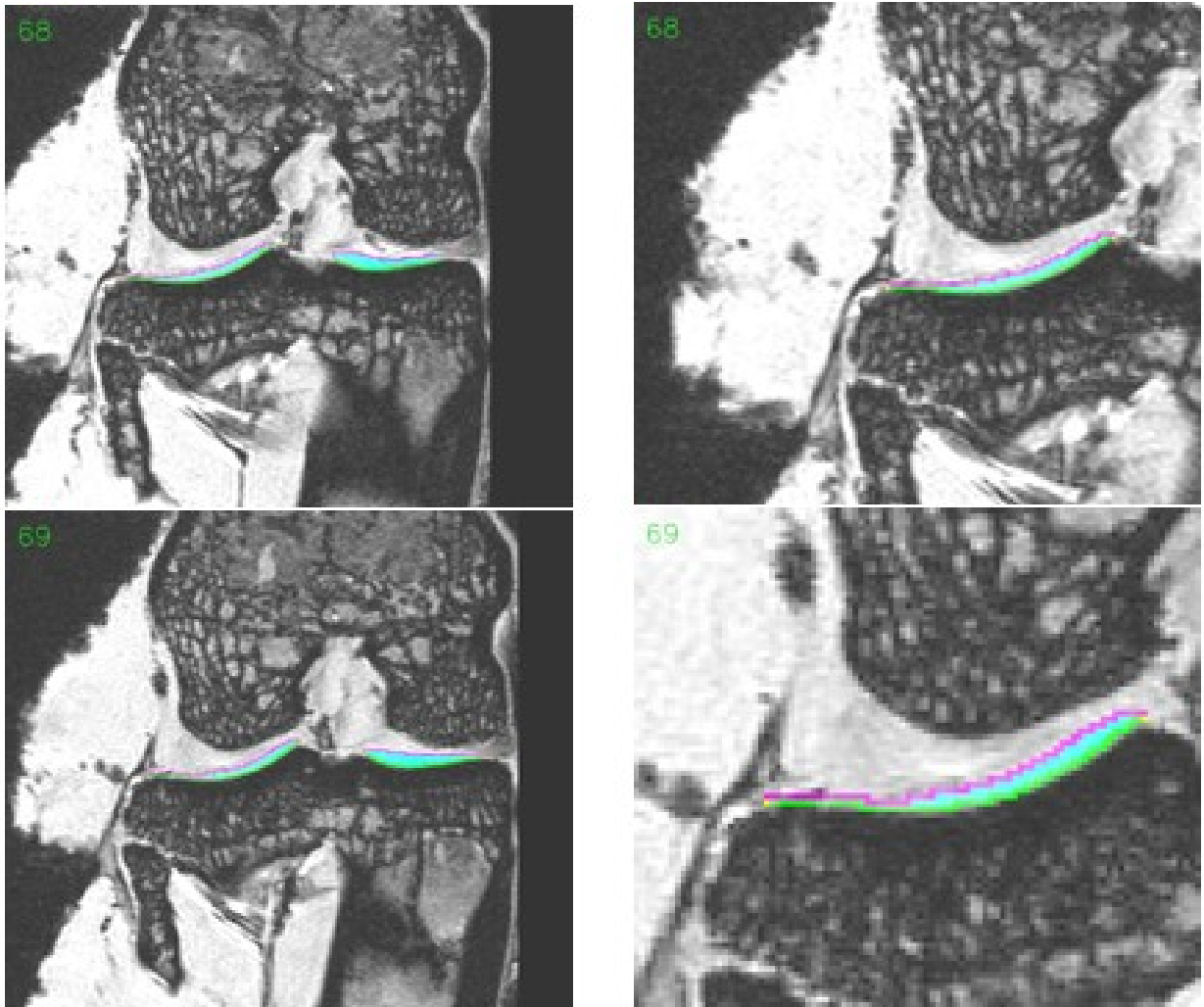


Abb.2: Darstellung von Koronarschnitten der Validierungsstudie

Die beiden Kniegelenke eines Tieres der Kontrollgruppe konnten hierbei aufgrund der schlechten Bildqualität nicht bearbeitet werden. Es lagen dieser Arbeit dementsprechend im Rahmen der Therapiestudie Daten von acht Tieren der Therapiegruppe und sieben Tieren der Kontrollgruppe zugrunde.

1.1.7 Knorpelvolumenbestimmung nach Archimedes

Im Rahmen der Validierungsstudie wurden die Ergebnisse der Knorpelvolumenmessung mittels MRT mit dem gemessenen Knorpelvolumen nach chirurgischer Resektion des Knorpels nach dem Archimedes-Prinzip verglichen.

„Archimedisches Prinzip“ ist die sprachgebräuchliche Bezeichnung für das von Archimedes formulierte physikalische Gesetz über den Auftrieb bei schwimmenden Körpern. Nach diesem Prinzip erfährt ein Körper, der ganz oder teilweise in eine Flüssigkeit eintaucht, eine Auftriebskraft. Diese Kraft weist einen Betrag auf, der gleich der Gewichtskraft des vom Körper verdrängten Flüssigkeitsvolumens ist ("Archimedisches Prinzip" Microsoft® Encarta® Online-Enzyklopädie 2009). Dieses Prinzip kann man dazu nutzen, die Volumina von Gelenkknorpel auch in kleinen Gelenken genau zu bestimmen (Graichen et al. 2004; Graichen et al 2003; Peterfy et al 1995). Aufgrund der geringen Knorpelvolumina bei Kaninchenknien wurde das Messverfahren für die Volumenbestimmung des Knorpels nach dem Archimedes-Prinzip experimentell den Dimensionen angepasst: Eine handelsübliche Einwegspritze mit 10 ml Fassungsvermögen wurde ohne Stempel auf einer Präzisionswaage (Fa Sartorius) gewogen. Ebenfalls wurde das Leergewicht eines einfachen Deckelglases bestimmt. Durch Zugabe eines winzigen Tröpfchens handelsüblichen Spülmittels wurde eine Reduktion der Oberflächenspannung erzeugt. Hierfür wurde 1 Tropfen „Pril“ in 500 ml Wasser gegeben und vermischt. Anschließend wurden die oben genannte Spritze mit 2 ml Wasser und ein Deckelglas mit 2 ml Wasser als Inhalt abgewogen. Die chirurgische Resektion der Knorpel des medialen und lateralen Tibiaplateaus erfolgte an den tiefgekühlten Proben. Diese waren bei -20°C in Isolationstüten einzeln eingefroren und wurden 5 Minuten vor der Messung aus dem Tiefkühlschrank genommen. Die Tibiae wurden in einer handelsüblichen Schraubzwinde am Arbeitstisch eingespannt und eine Lupe mit Beleuchtung darüber positioniert. Die Resektion des Knorpels wurde mit einem chirurgischen, scharfen

Löffel durchgeführt. Es wurde darauf geachtet, nicht die Eminentia intercondylaris oder das subchondrale Gewebe mit zu entfernen. Aus den Resektaten wurden umgehend mit den oben genannten Hilfsmitteln die Knorpelvolumina mittels Wasserverdrängung bestimmt (Burgkart et al. 2001, Graichen et al. 2003).

Die Ergebnisse der Messung nach dem Archimedes-Prinzip verglichen mit den MRT-Messungen werden im Kapitel „Ergebnisse“ und „Ergebnisdiskussion“ weiterführend erörtert.

1.1.8 *Statistische Auswertung*

4.2.6.1 Validierungsstudie

Für die zwei MRT-Messwiederholungen der sechs Kniegelenke wurde für jedes Kniegelenk der Mittelwert, die Standardabweichung sowie der Variationskoeffizient (CV%) des Knorpelvolumens berechnet. Für die vorliegende Arbeit wurde das arithmetische Mittel als Mittelwert herangezogen. Das arithmetische Mittel wird definiert als die Summe aller Einzelwerte dividiert durch die Anzahl der Einzelwerte. Um die Streuung um den jeweiligen Mittelwert anzugeben wird die Standardabweichung berechnet (Neumann 2000). Der Variationskoeffizient wird definiert als die relative Standardabweichung, d.h. die Standardabweichung dividiert durch den Erwartungswert einer Zufallsvariable. Anschließend wurde eine Korrelation durchgeführt, um die Abhängigkeiten der Messergebnisse der MRT-Bestimmung und der Messergebnisse nach der Archimedes-Methode zu untersuchen. Der Korrelationskoeffizient r ist ein Wert zwischen -1 und +1. Falls kein Zusammenhang zwischen den dargestellten Werten besteht, so ist $r=0$. Je näher r an -1 oder +1 liegt, umso stärker ist der Zusammenhang der Werte.

4.2.6.2 Therapiestudie mit *Harpagophytum procumbens*

In der Therapiestudie wurden für die sieben Tiere der Kontrollgruppe und die acht Tiere der Therapiegruppe jeweils aus den Einzelwerten die Mittelwerte sowie die absolute und relative Differenz berechnet.

Die Auswertung erfolgte über eine einseitig, gepaarte t-Test-Funktion. Mit dem t-Test kann bezüglich der Einzelwerte eine statistische Signifikanz der Veränderung der Knorpelvolumina in der Therapie- und Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Der einseitig, gepaarte Student-t-Test wurde sowohl für die Auswertung zwischen den operierten und den nicht-operierten Knien angewandt, als auch für die Auswertung zwischen Therapie- und Kontrollgruppe. Da beide Male ein Rückgang des Knorpelvolumens zu erwarten war, konnte der einseitige Student-t-Test angewandt werden. Da es sich um vergleichbare Tiere bzw. um beide Knie von jeweils einem Tier handelte, wurde der einseitig gepaarte Student-t-Test angewandt. Grundsätzlich wird beim Student-t-Test eine Nullhypothese (H_0) und eine Alternativhypothese (H_1) aufgestellt. Bei dieser Studie wurden zwei Nullhypothesen definiert, da zum einen die Gruppe der nicht-operierten Kniegelenke mit Gruppe der operierten Gelenke verglichen wurde und zum anderen der Vergleich zwischen Therapie- und Kontrollgruppe erfolgte.

ERGEBNISSE

1.2 VALIDIERUNGSSTUDIE

Bei der Validierungsstudie wurden Vergleiche zwischen beiden Segmentierungen der nach Reposition der Knie im MRT durchgeführten Akquisitionen angestellt. Und diese Ergebnisse wurden anschließend mit den Ergebnissen der Volumenmessung nach dem Archimedes-Prinzip verglichen.

1.2.1 Vergleich MRT-Messung vor und nach Reposition

Es wurden zuerst die Einzelwerte der beiden Segmentierungen miteinander verglichen. Bei den Ergebnissen für das mediale Tibiaplateau ergaben sich Variationskoeffizienten zwischen 0,2% und 10,7%. Die Standardabweichung lag zwischen 0,06 und 2,64 (siehe Tabelle 1).

med. Tibia	1. Messung	2. Messung	Mittelwert	SD	CV%
Tier 1	25,39	22,94	24,17	1,73	7,20
Tier 2	26,50	22,76	24,63	2,64	10,70
Tier 3	19,30	19,04	19,17	0,18	1,00
Tier 4	19,46	18,13	18,80	0,94	5,00
Tier 5	27,19	27,11	27,15	0,06	0,20
Tier 6	23,37	23,85	23,61	0,34	1,40

Tab.1: Knorpelvolumina aus zwei MRT-Messungen für das mediale Tibiaplateau, Mittelwertberechnung und SD = Standardabweichungsberechnung, Variationskoeffizient in %

Beim lateralen Tibiaplateau ergaben sich Variationskoeffizienten zwischen 2,30% und 19,50%. Hier lag die Standardabweichung zwischen 0,42 und 4,29 (siehe Tabelle 2).

lat. Tibia	1. Messung	2. Messung	Mittelwert	SD	CV%
Tier 1	20,10	19,01	19,60	0,77	3,90
Tier 2	25,10	19,03	22,07	4,29	19,50
Tier 3	18,26	17,66	17,96	0,42	2,40
Tier 4	20,83	20,16	20,50	0,47	2,30
Tier 5	23,47	21,78	22,63	1,20	5,30
Tier 6	24,01	22,80	23,41	0,86	3,70

Tab.2: Knorpelvolumina aus zwei MRT-Messungen für das laterale Tibiaplateau, Mittelwertberechnung und SD = Standardabweichungsberechnung , Variationskoeffizient in %

1.2.2 Korrelationsanalyse MRT vs. Archimedes-Methode

Zuerst wurden die absoluten Differenzen der Mittelwerte aus den zwei MRT-Messungen und der Bestimmung nach dem Archimedes-Prinzip berechnet (siehe Tabelle 3).

med. Tibia	Archimedes	Mittelwert MRT	Diff. Abs.
Tier 1	25	24,17	-0,83
Tier 2	25	24,63	-0,37
Tier 3	17	19,17	+2,17
Tier 4	18	18,80	+0,8
Tier 5	28	27,15	-0,85
Tier 6	24	23,61	-0,39

Tab.3: Darstellung der Mittelwerte der Volumen gemessen bei zwei MRT-Scans und der Archimedesmethode für das mediale Tibiaplateau mit Berechnung der absoluten Volumendifferenzen in mm³

lat. Tibia	Archimedes	Mittelwert MRT	Diff. Abs.
Tier 1	21	19,60	-1,40
Tier 2	21	22,07	+1,07
Tier 3	17	17,96	+0,96
Tier 4	21	20,50	-0,50
Tier 5	22	22,63	+0,63
Tier 6	23	23,41	+0,41

Tab.4: Darstellung der Mittelwerte gemessen bei zwei MRT-Scans und der Archimedesmethode für das laterale Tibiaplateau in mm³ und Berechnung der absoluten Differenzen in mm³

Zur Überprüfung der Übereinstimmung der ermittelten Knorpelvolumina wurde auch eine Korrelationsanalyse durchgeführt, bei der der Zusammenhang zwischen den beiden MRT-Messungen und der Volumenbestimmung nach Archimedes ermittelt wurde. Dazu wurde der Mittelwert aus den MRT-Bestimmungen mit der Einzelwertbestimmung aus den Archimedes-Ergebnissen verglichen (siehe Abbildung 6). Der Pearson-Korrelationskoeffizient lag insgesamt bei $r = 0,97$. Für das mediale Tibiaplateau ergab sich $r = 0,99$; für das laterale Tibiaplateau lag $r = 0,91$.

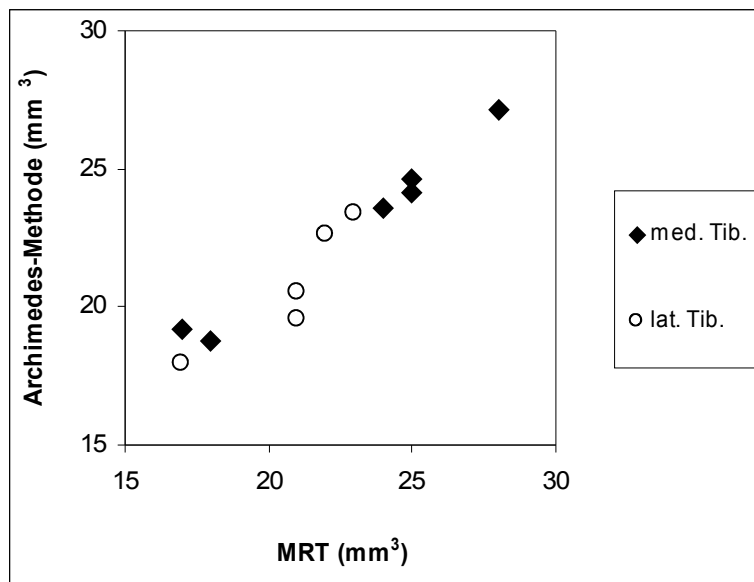


Abb. 6: Validierungsstudie Knorpelvolumen gemessen mittels MRT vs. Archimedes-Methode (mediale und laterale Tibia). Pearson-Korrelationskoeffizient $r = 0,97$.

Im Vergleich der beiden MRT-Messungen mit der Archimedes-Methode lassen sich keine signifikanten Unterschiede festhalten.

1.3 THERAPIESTUDIE MIT HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS

Bei der Therapiestudie wurden jeweils die Knorpelvolumina der medialen und lateralen Tibia verglichen. Hier erfolgte der Vergleich der operierten und der nicht-operierten Seite zur Klärung der Frage, ob eine mediale Menishektomie und Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes eine Kniegelenksarthrose induziert. Anschließend wurden die Tibiae der Therapie- und der Kontrollgruppe miteinander verglichen, um den Einfluss von *Harpagophytum procumbens* zu klären.

1.3.1 Vergleich operierte Seite vs. nicht-operierte Seite

Die Nullhypothese für diese Fragestellung lautete: Durch Menishektomie des medialen Meniskus und Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes wird im Kaninchenmodell kein Knorpelverlust im Sinne einer Kniegelenksarthrose induziert. Als Alternativhypothese (H_1) konnte Folgendes definiert werden: Eine Menishektomie des medialen Meniskus und Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes im Kaninchenmodell führen zur Entstehung einer Kniegelenksarthrose am ipsilateralen Bein.

Die Durchführung des einseitig gepaarten Students-t-Test ergab folgende Werte, die in der unten stehenden Tabelle aufgetragen wurden:

med Tibia	Tier -ID	Knorpelvol. (mm ³)	operiert	Knorpelvol. nicht-operiert (mm ³)	Diff. (mm ³)	Abs.
	24_82	21		31	-10	
	k5	10		11	-1	
	24_25	16		24	-8	
	k1	14		15	-1	
	24_24	14		22	-8	
	24_62	16		25	-9	
	h02	16		24	-8	
	k4	13		17	-4	
	24_49	8		17	-9	
	25_00	14		21	-7	
	k6	14		20	-6	
	24_04	32		34	-2	
	k3	10		17	-7	
	24_80	12		22	-10	
	24_88	11		25	-14	
	Mittelwert	14,73		21,67		
	p= 0,00008					

Tab.5: Darstellung der Absolutwerte der gemessenen Knorpelvolumina mittels MRT und Berechnung von p mittels Student-t-Test gepaart einseitig sowie der absoluten Volumendifferenzen in mm³ sowie der relativen Volumendifferenzen in % für das mediale Tibiaplateau im Vergleich operierte Seite vs. nicht operierte Seite eines jedes Tieres.

Für die Vergleichsanalyse der Knorpelvolumina der medialen Tibiaplateaus ergab sich somit ein Wert von $p = 0,00008$. Somit kann die Alternativhypothese, dass bei Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes und Entfernung des medialen Meniskus ein Knorpelverlust induziert wird und somit eine Kniegelenksarthrose entsteht, angenommen werden. Der Unterschied der Knorpelvolumina der operierten vs. der nicht-operierten Knie ist statistisch signifikant.

Für die Vergleichsanalyse der Knorpelvolumina des lateralen Tibiaplateaus ergibt sich ein Wert von $p = 0,11283$ (siehe Tab. 6). Hier muss die Nullhypothese angenommen werden, d.h.

es konnte hier kein Knorpelverlust im Sinne einer Kniegelenksarthrose durch Meniskektomie des medialen Meniskus und Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes nachgewiesen werden.

lat. Tibia	Tier -ID	Knorpelvol. operiert (mm ³)	Knorpelvol. nicht-operiert (mm ³)	Diff. (mm ³)	Abs.
	24_82	35	30	5	
	k5	16	12	4	
	24_25	17	14	3	
	k1	15	23	-8	
	24_24	29	25	4	
	24_62	29	19	10	
	h02	20	17	3	
	k4	17	15	2	
	24_04	36	27	9	
	k3	15	17	-2	
	24_80	24	24	0	
	24_88	24	22	2	
	24_49	25	23	2	
	25_00	23	14	9	
	k6	20	16	4	
	Mittelwert	23,00	19,87		
	p= 0,11283				

Tab.6: Darstellung der Absolutwerte der gemessenen Knorpelvolumina mittels MRT und Berechnung von p mittels Students-t-Test einseitig gepaart sowie den absoluten Volumendifferenzen in mm³ und den relativen Volumendifferenzen in % für das laterale Tibiaplateau im Vergleich operierte Seite vs. nicht operierte Seite eines jedes Tieres.

1.3.2 Vergleich operierte Seite (rechts) der Therapiegruppe vs. der Kontrollgruppe

Beim Vergleich der operierten Seite zwischen beiden Gruppen wurde als Nullhypothese definiert, dass die Zufütterung von *Harpagophytum procumbens* Extrakt keinen Einfluss auf den Knorpelverlust im Kniegelenk im Kaninchenmodell bei chirurgisch induzierter Arthrose hat. Die Alternativhypothese wurde wie folgt definiert: Die Zufütterung von *Harpagophytum procumbens* Extrakt beeinflusst den Knorpelverlust im Kniegelenk im Kaninchenmodell bei chirurgisch induzierter Arthrose.

Es ergab sich für das mediale Tibiaplateau $p=0,92811$ (siehe Tabelle 7) und für das laterale Tibiaplateau $p=0,34097$ (siehe Tabelle 8). Somit muss die Nullhypothese, dass die Einnahme von *Harpagophytum procumbens* Extrakt in der hier verwendeten Dosierung keinen Einfluss auf die Entstehung einer Kniegelenksarthrose hat, angenommen werden.

Med Tibia	Tier -ID	Knorpelvol. (mm ³)	Mittelwert
Behandelt	24_82	21	
	2nd_run	10	
	24_25	16	
	k1	14	
	24_24	14	
	24_62	16	
	h02	16	
	k4	13	15,00
Unbehandelt	24_49	8	
	25_00	14	
	k6	14	
	24_04	32	
	k3	10	
	24_80	12	
	24_88	11	14,43
p = 0,92811			

Tab.7: Darstellung der Absolutwerte der gemessenen Knorpelvolumina mittels MRT und Berechnung von p mittels Student-t-Test einseitig, gepaart sowie Berechnung für das mediale Tibiaplateau im Vergleich operierte Seite (= rechtes Bein) der Therapiegruppe vs. der Kontrollgruppe.

lat Tibia	Tier -ID	Knorpelvol. (mm ³)	Mittelwert
Behandelt	24_82	35	
	k5	16	
	24_25	17	
	k1	15	
	24_24	29	
	24_62	29	
	h02	20	
	k4	17	22,25
Unbehandelt	24_04	36	
	k3	15	
	24_80	24	
	24_88	24	
	24_49	25	
	25_00	23	
	k6	20	23,86
p=0,34097			

Tab.8: Darstellung der Absolutwerte der gemessenen Knorpelvolumina mittels MRT und Berechnung von p mittels Students-t-Test einseitig gepaart für das laterale Tibiaplateau im Vergleich operierte Seite (= rechtes Bein) der Therapiegruppe vs. der Kontrollgruppe.

1.3.3 Vergleich nicht-operierte Seite (links) Kontroll- vs. Therapiegruppe

Der Vollständigkeit halber wurde auch auf der nicht operierten Seite der Vergleich der Knorpelvolumina zwischen der Therapie- und der Kontrollgruppe gezogen, wobei ebenfalls bei p=0,70156 für das mediale Tibiaplateau und p=0,88091 für das laterale Tibiaplateau kein Zusammenhang zwischen der Aufnahme von *Harpagophytum procumbens* Extrakt und der Knorpelvolumina gezeigt werden konnte (siehe Tabelle 9 und 10).

Med Tibia	Tier -ID	Knorpelvol. (mm ³)	Mittelwert
Behandelt	24_82	31	
	k5	11	
	k1	15	
	24_25	24	
	24_24	22	
	24_62	25	
	h02	24	
	k4	17	21,13
Unbehandelt	24_49	17	
	25_00	21	
	k6	20	
	24_04	34	
	k3	17	
	24_80	22	
	24_88	25	
		17	22,29

p= 0,70156

Tab.9: Darstellung der Absolutwerte der gemessenen Knorpelvolumina mittels MRT und Berechnung von p mittels Students-t-Test einseitig gepaart für das mediale Tibiaplateau im Vergleich nichtoperierte Seite der Therapiegruppe vs. der Kontrollgruppe

lat Tibia	Tier -ID	Knorpelvol. (mm ³)	Mittelwerte
Behandelt	24_82	30	
	k5	12	
	24_25	23	
	k1	14	
	24_24	25	
	24_62	19	
	h02	17	
	k4	15	19,38
Unbehandelt	24_04	27	
	k3	17	
	24_80	24	
	24_88	22	
	24_49	23	
	25_00	14	
	k6	16	
	24_04	27	20,43

p= 0,88091

Tab.10: Darstellung der Absolutwerte der gemessenen Knorpelvolumina mittels MRT und Berechnung von p mittels Students-t-Test einseitig gepaart für das laterale Tibiaplateau im Vergleich nicht-operierte Seite (= linkes Bein) der Therapiegruppe vs. der Kontrollgruppe.

DISKUSSION

Ein Ziel der vorliegenden Studien war es, nachzuweisen, ob mittels Segmentierung aus MRT-Bildern reproduzierbare und valide Messungen des Knorpelvolumens von Kniegelenkknorpel an kleinen Versuchstieren wie Kaninchen durchgeführt werden können. Als Vergleichsmessung diente die Archimedes-Methode, d.h. die damit mögliche Knorpelvolumenbestimmung mittels chirurgischer Resektion des Gelenkknorpels und Wasserverdrängung. Ein weiteres Ziel der Arbeit war es, den Einfluss von *Harpagophytum procumbens* Extrakt im Tierfutter auf den Knorpelverlust in einem Tiermodell der Kniegelenksarthrose zu bestimmen. Es wurde die Hypothese geprüft, dass *Harpagophytum procumbens* in der angewandten Darreichungsform und Dosierung den Knorpelverlust in einem Tiermodell der Kniegelenksarthrose zumindest verlangsamen kann. Die Ergebnisse der Validierungsstudie zeigen, dass mittels MRT und Segmentierung reproduzierbare und valide Messungen des Knorpelvolumens durchgeführt werden können.

Die Ergebnisse der Therapiestudie zeigen, dass *Harpagophytum procumbens* – zumindest in der hier verabreichten Dosierung und Darreichungsform – keinen signifikanten Einfluss auf den Knorpelverlust bei einer chirurgisch induzierten Kniegelenksarthrose beim Kaninchen hat.

In den folgenden Kapiteln werden die verwendeten Methoden aufgeführt und diskutiert, die MRT, die Volumenbestimmung nach dem Archimedes-Prinzip, der Einsatz von *Harpagophytum procumbens* als potenziell strukturell wirksames Medikament (disease modifying drug). Anschließend werden die in Kapitel 5 aufgelisteten Ergebnisse der beiden Studien diskutiert.

1.4 METHODIKDISKUSSION

1.4.1 Methodikdiskussion MRT

Bei der quantitativen, MRT-basierten Volumenanalyse von Gelenkknorpel muss eine geeignete Sequenz zur Anwendung kommen. Um den Knorpel kontrastreich in seiner Umgebung und eindeutige Grenzen zum umliegenden Gewebe darstellen zu können, ist die Verwendung einer 3D-Gradienten-Echo-Sequenz die überlegene Methode, sowohl bei menschlichen Probanden als auch im Tiermodell (Peterfy et al. 1994, Wachsmuth et al. 2003). An den kleinen Gelenken der Kaninchen zeigte sich zwar ein größerer Präzisionsfehler bei wiederholten Messungen des Knorpelvolumens als beim Menschen (Eckstein et al. 2006), dennoch konnte eine sehr gute Übereinstimmung der Messergebnisse für Knorpelvolumenbestimmungen im Kaninchen gezeigt werden (Wachsmuth et al. 2011).

Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Knorpeldarstellung am menschlichen Kniegelenk mit speziell modifizierte Gradienten-Echo-Sequenzen mit einem 7,0-Tesla-Gerät Vorteile gegenüber Akquisitionen mit 1,5-Tesla-Geräten hat (Kraff et al. 2007).

Für die Validierungsstudie wurden die sechs zufällig ausgewählten Kniegelenke von sechs Kaninchen jeweils zwei Mal gescannt und zwischen den Akquisitionen repositioniert. Es wurden jeweils alle Knie der ersten Akquisition segmentiert und anschließend zur Verbesserung der Präzision beim Segmentieren die erste Segmentierung als „Anschauungsmodell“ mit auf den Bildschirm geladen. Für diese Vorgehensweise zeigten auch Brem et al. 2009 gute Ergebnisse (Brem et al. 2009).

1.4.2 Methodikdiskussion Archimedes-Prinzip

Das Archimedes-Prinzip stützt sich auf das physikalische Gesetz über den Auftrieb schwimmender Körper. Die Auftriebskraft eines schwimmenden Körpers weist den Betrag auf, der gleich der Gewichtskraft des vom Körper verdrängten Flüssigkeitsvolumens ist.

("Archimedisches Prinzip," Microsoft® Encarta® Online-Enzyklopädie 2009 <http://de.encarta.msn.com> © 1997-2009 Microsoft Corporation). Im Bereich menschlicher Gelenke wurden bereits Knorpelvolumina mittels Wasserverdrängung gemessen (Peterfy et al. 1994, Graichen et al. 2003 und 2004, Burgkart et al. 2001). Auch im Bereich kleiner menschlicher Gelenke (Metacarpophalangealgelenke) konnten Peterfy et al. 1999 bereits mit der Kombination aus MRT-Messungen und Volumenberechnungen nach dem Archimedes-Prinzip die MRT-Messung validieren. Am Schweinmodell konnte mittels Wasserverdrängung ebenfalls eine exakte Volumenbestimmung von Kniegelenksknorpel durchgeführt werden; auch hier wurde diese Methode als Referenzmethode zur MRT-Messung durchgeführt (Carballido-Gamio et al. 2006). Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde in dieser Studie die chirurgische Resektion des Gelenkknorpels des lateralen und medialen Tibiaplateaus von Kaninchen durchgeführt und mittels Wasserverdrängung das Knorpelvolumen bestimmt.

1.4.3 Methodikdiskussion *Harpagophytum procumbens*

Inflammatorische Gelenkknorpelerkrankungen wie Arthrose sind gekennzeichnet durch einen Verlust an Knorpelsubstanz, der durch ein Ungleichgewicht zwischen Synthese und Abbau von extrazellulärer Matrix zustande kommt (Schulze-Tanzil, 2004). Parallel sind im Rahmen dieses Krankheitsgeschehens die Induktion von Cytokinen, wie zum Beispiel Interleukin-1-beta (IL-1-beta) und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) zu beobachten (Schulze-Tanzil, 2004). Die erhöhte Freisetzung von Interleukinen führt zu einer beschleunigten Produktion von Matrix-abbauenden Enzymen, wie zum Beispiel Metalloproteinasen (MMP's) (Schulze-Tanzil, 2004). Im Rahmen einer *In-vitro*-Studie konnte gezeigt werden, dass verschiedene Extrakte von *Harpagophytum procumbens* die Produktion von Metalloproteinasen signifikant

erniedrigten (Schulze-Tanzil, 2004). Die Fähigkeit von *Harpagophytum procumbens*, einen pro-inflammatorischen Prozess zu unterbinden und damit einen Verlust an extrazellulärer Matrix zu verhindern, könnte somit ein Mechanismus für die therapeutische Wirksamkeit von *Harpagophytum procumbens* im Rahmen von Arthrose-Erkrankungen sein (Huang et al 2006, Fiebich et al 2001). Für verschiedene *Harpagophytum procumbens*-Darreichungsformen und Zusammensetzungen zeigte sich in Studien über Gelenksarthrose beim Menschen, dass eine Tagesdosis von 50-60 mg Harpagosid einen deutlich besseren Effekt bezüglich der Schmerzlinderung und Mobilitätssteigerung zeigte als niedrigere Dosierungen. (Chrubasik et al. 2003 und 2004). In mehreren klinischen Studien mit Hüft- und Kniegelenksarthrose-Patienten konnte gezeigt werden, dass mit einer täglichen Dosis zwischen 50 mg und 100 mg Harpagosid eine gute Beschwerdeverbesserung (Schmerzlinderung sowie Verbesserung der Beweglichkeit) bei sehr geringer Nebenwirkungsrate erreicht werden kann (Wegener et al. 2003, Brien et al 2006). Als Therapiedauer wurde in den verschiedenen Studien eine Einnahme über 8 Wochen (60 mg Harpagosid / Tag), 12 Wochen (50 mg Harpagosid / Tag) und 16 Wochen (57 mg Harpagosid / Tag) vorgeschlagen (Wegener und Lüpke 2003, Chantre et al 2000, Lecomte und Costa 1992).

In der vorliegenden Studie erhielten die Kaninchen 15 mg *Harpagophytum procumbens Extrakt* pro Tag (im Futter enthalten) über 27 Wochen. Dies entspricht (umgerechnet auf das Körpergewicht) einer Gesamtdosis von ca. 200mg Harpagosid pro Tag beim erwachsenen Menschen (Wachsmuth et al. 2011), was der doppelten bis vierfachen bislang empfohlenen Tagesdosierung entspräche. Die jeweiligen Endpunkte der am Menschen durchgeführten Studien waren bislang jedoch immer der subjektive Grad der Beschwerdeverbesserung. Strukturelle Veränderungen der Gelenksgewebe wurden nicht geprüft. In der hier vorliegenden Studie konnte am Tiermodell kein Grad der Beschwerdeverbesserung dargestellt

werden – es sollten strukturelle Veränderungen nachgewiesen werden. Zur weiterführenden Diskussion dieser Thematik darf an dieser Stelle auf das Kapitel 6.2.2 verwiesen werden.

1.5 ERGEBNISDISKUSSION

1.5.1 Ergebnisdiskussion Validierungsstudie

Die Reproduzierbarkeit für das mediale Tibiaplateau war höher als für das laterale Tibiaplateau. Die schlechteren Werte beim lateralen Plateau ließen sich bei insgesamt sehr enger Verteilung bei 5 Tieren auf die Messung bei einem Tier zurückführen. Als Ursache dieser einen Fehlmessung wäre unter anderem ein Fehler im Bereich der Datenerhebung möglich z.B. durch ein Verdrehen des Beines bei Reposition in der Spule des MRT.

Zur Überprüfung der Übereinstimmung der ermittelten Knorpelvolumina im MRT und Archimedes wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Bei der Probe zeigte sich ein Korrelationskoeffizient $r = 0,97$ insgesamt (mediale Tibia $r = 0,99$, laterale Tibia $r = 0,91$). Damit konnte ein enger, linearer Zusammenhang zwischen den MRT-basierten Messergebnissen und der direkten Messung der Knorpelvolumen durch die Archimedes-Methode nachgewiesen werden, so dass insgesamt eine hohe Validität und Reproduzierbarkeit für die Knorpelvolumenbestimmung mittels MRT mit einem 7,1-Tesla-Gerät im Kaninchenmodell nachgewiesen werden konnte.

1.5.2 Ergebnisdiskussion Therapiestudie mit *Harpagophytum procumbens*

Im Rahmen der hier vorliegenden Studie konnte als erstes Ergebnis – unabhängig vom Therapieversuch mit *Harpagophytum procumbens* Extrakt – gezeigt werden, dass die Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes sowie die Entfernung des medialen Meniskus im Kaninchenmodell beim medialen Tibiaplateau zu einem deutlichen Knorpelverlust (in dieser

Studie im Mittel -32%) führt. Mit $p=0,00008373$ konnte die Nullhypothese verworfen werden und die Alternativhypothese angenommen werden, dass durch Meniskektomie und Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes eine strukturelle Kniegelenksarthrose induziert werden kann. Im Bereich des lateralen Tibiaplateaus war $p=0,11283$, weshalb die Nullhypothese angenommen werden musste. Für das laterale Tibiaplateau konnte dagegen kein Knorpelverlust gezeigt werden und es zeigte sich sogar eine leichte Volumenzunahme des Knorpels (im Mittel um 17,6%). Dieses Ergebnis lässt sich durch Studien erklären, in denen eine vorübergehende Knorpelschwellung im Rahmen der Zerstörung der Kollagenmatrix des Gelenkknorpels bei Entstehung einer Kniegelenksarthrose nachgewiesen werden konnte (Calvo et al. 2001, Frobell et al. 2009, Buck et al 2010). Calvo berichtete über diese passagere Knorpelschwellung bei einer Studie über chirurgisch induzierte Arthrose am Kaninchenmodell. Frobell und Buck konnten dieselben Effekte beim Menschen im ersten Jahr nach traumatischer Ruptur des vorderen Kreuzbandes sowie bei einer Verlaufsstudie über die Entwicklung einer radiologisch diagnostizierten Arthrose zeigen. Auch Umemoto et al beschrieben in einer Studie mit Ratten nach Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes eine früher eintretende Arthrosereaktion – im Sinne eines Knorpelverlustes – im Bereich des medialen Tibiaplateaus im Vergleich zur lateralen Tibia (Umemoto et al 2011).

Bezüglich der Gabe von *Harpagophytum procumbens* Extrakt zeigte unsere Studie keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Knorpelverlust bei einer chirurgisch induzierten Kniegelenksarthrose im Kaninchenmodell, so dass angenommen werden muss, dass die Einnahme von *Harpagophytum procumbens* Extrakt in der hier verwendeten Dosierung keinen Einfluss auf die Entstehung einer chirurgisch induzierten Kniegelenksarthrose hat.

Dem Wirkstoff *Harpagophytum procumbens* werden biochemische und molekularbiologische Wirkmechanismen wie die Inhibition inflammatorisch wirksamer Mediatoren (COX-2,

Leukotriene, TNF-alpha usw.) sowie die Inhibition von Metalloproteasen und Elastase zugeschrieben. Diese Moleküle spielen eine zentrale Rolle bei der Gelenkknorpeldestruktion bei der Entwicklung einer Gelenksarthrose. Aufgrund der Inhibition der oben genannten Stoffe im Zusammenhang mit *Harpagophytum procumbens* wurde auch eine chondroprotektive Wirkung vermutet (Fintelmann et al. 2006; Alternative Medicine Review 2008).

Bisher wurden zahlreiche Studien an Patienten, bezüglich der Schmerzlinderung und Verbesserung der Mobilität bei Arthrose der Hüft- und Kniegelenke durchgeführt (Brien et al 2006). Bezüglich der Erforschung der strukturellen und chondroprotektiven Eigenschaften von *Harpagophytum procumbens* ist die Studien- und Literaturlage bisher sehr widersprüchlich.

Die oben genannten molekularbiologischen Eigenschaften von *Harpagophytum procumbens* sind nachgewiesen. Die „Nicht-Wirksamkeit“ von Harpagosid auf struktureller Ebene in dieser Studie kann mehrere Ursachen haben: New Zealand White Rabbits sind möglicherweise nicht sensitiv für *Harpagophytum procumbens* (Stoffwechselwege). Unter Umständen hätte eine andere Darreichungsform, z.B. (subkutane Injektionen) zur Verminderung eines fraglichen First-pass-Effektes geführt. Der First-pass-Effekt beschreibt die chemische Veränderung eines Arzneimittels bei der ersten Verstoffwechselung in der Leber, bei der sowohl wirksame als auch unwirksame Metabolite entstehen können. Dadurch kann sich die Bioverfügbarkeit bei verabreichten Medikamenten je nach Spezies und Galenik des Medikamentes unterscheiden. Nachdem bisher ausschließlich Studien mit Dosierungen zur Analgesie an Patienten vorliegen, die zwischen 50mg und 100 mg Harpagosid / Tag lagen, kann bei der Untersuchung eines chondroprotektiven Effekts auch eine subtherapeutische Dosierung von Harpagosid diskutiert werden. Da die arzneilich wirksamen Bestandteile aus *Harpagophytum procumbens* neben Harpagosid auch Harpagid und

Procumbid sind (Alternative Medicine Review 2008), könnte eventuell auch eine Modifikation des Extraktes zu einer Verbesserung der Ergebnisse führen. Ferner könnte die Behandlungsdauer, die 27 Wochen betrug, kann zu gering gewesen sein.

In den Analgesie-Studien beim Menschen, die statistisch signifikante Ergebnisse zeigten, wurden Behandlungsdauern von bis zu 8 Monaten gewählt. Hier sollte jedoch die unterschiedliche Lebenserwartung von Menschen und Kaninchen und damit die relative Behandlungsdauer mit berücksichtigt werden. In den bislang am Menschen durchgeführten Studien wurde jeweils der Grad der Beschwerdeverbesserung überprüft. Zu überprüfen wäre dementsprechend, ob tatsächlich eine strukturelle Veränderung des Gelenkknorpels, im Sinne eines chondroprotektiven Effektes, bei der Arthroseentstehung die Grundlage der Beschwerdeverbesserung beim Menschen darstellt oder ob die symptomatische Verbesserung andere Ursachen hat.

Nicht zuletzt muss auch eine weniger aggressive Form der Arthroseinduktion ebenfalls diskutiert werden. Beim Menschen schreitet der Knorpelverlust bei der Entstehung von Kniegelenksarthrose deutlich langsamer voran als bei der chirurgischen Induktion der Arthrose im Tiermodell. Insofern sollte die Wirkung bei einer langsamer voranschreitenden Gelenksdestruktion im Tiermodell überprüft werden.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Wir ziehen aus der vorliegenden Arbeit folgende Schlüsse:

- 1.) Die Analyse von Knorpelvolumina kann an kleinen Gelenken, wie Kaninchen-Knien, mit hoher Präzision und Validität mittels MRT erfolgen.
- 2.) *Harpagophytum procumbens* zeigt bei einer chirurgisch induzierten Kniegelenksarthrose im Tiermodell keinen chondroprotektiven Effekt.

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es einerseits zu prüfen, ob die Volumenbestimmung des Kniegelenkknorpels mittels MRT bei kleinen Gelenken – wie Kaninchen – valide und reproduzierbar durchgeführt werden kann. Des Weiteren wurde die validierte Messmethode für eine Studie mit *Harpagophytum procumbens* am chirurgisch induzierten Arthrosemodell bei Kaninchen eingesetzt. Hierbei sollte ein strukturell chondroprotektiver Effekt von *Harpagophytum procumbens Extrakt* bei der Entwicklung einer Kniegelenksarthrose geprüft werden.

Zuerst wurden 6 Kniegelenke von gesunden New Zealand White Rabbits zwei Mal mittels MRT untersucht und die MRT-Bilder mittels Segmentierung und einem speziell entwickelten Computerprogramm weiterverarbeitet, um die Knorpelvolumina der medialen und lateralen Tibia bestimmen zu können. Die so ermittelten Werte wurden der chirurgischen Resektion des Knorpels und Messung mittels Archimedes-Prinzip gegenübergestellt. Wir konnten zeigen, dass mit der MRT valide und reproduzierbare Messungen des Tibiaknorpels am Kaninchen durchgeführt werden können.

Für die Therapiestudie wurden 16 New Zealand White Rabbits 6 Monate nach medialisierter Meniskektomie und Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes euthanasiert und die Kniegelenke mittels MRT untersucht, von denen 8 über einen Zeitraum von 27 Wochen 130mg Harpagosid im Futter erhalten hatten. Das Knorpelvolumen der medialen Tibia der operierten Kniegelenke hatte im Mittel um 32% gegenüber den nicht operierten Knien abgenommen hatte. Für die laterale Tibia wurde eine Volumenzunahme des Gelenkknorpels auf der operierten Seite um 18% im Mittel gezeigt. Im Vergleich der mit *Harpagophytum procumbens* gefütterten Tiere mit der Vergleichsgruppe konnte in der vorliegenden Studie bei

chirurgisch induzierter Kniegelenksarthrose am Kaninchen kein strukturell chondroprotektiver Effekt von *Harpagophytum procumbens* nachgewiesen werden.

LITERATURVERZEICHNIS

[Aigner T](#), [Cook JL](#), [Gerwin N](#), [Glasson SS](#), [Lavery S](#), [Little CB](#), [McIlwraith W](#), [Kraus VB](#)

Histopathology atlas of animal model systems - overview of guiding principles.

[Osteoarthritis Cartilage](#). 2010 Oct;18 Suppl 3:S2-6. doi: 10

Alternative Medicine Review

Harpagophytum procumbens (Devil's Claw).

Volume 13, Number 3 2008.

Altinel L, Sahin O, Köse KC, Baş O, Ozen OA, Sarıtaş ZK, Pamuk K.

Healing of osteochondral defects in canine knee with avocado/soybean unsaponifiables: A morphometric comparative analysis.

Eklemler Hastalıkları Cerrahisi. 2011;22(1):48-53.

Bao F, Sun H, Wu ZH, Wang DH, Zhang YX.

Effect of acupuncture on expression of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor in cartilage of rats with knee osteoarthritis.

Zhongguo Zhen Jiu. 2011 Mar;31(3):241-6.

Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP.

Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice.

Lancet. 2011 Jun 18;377(9783):2115-26

Boileau C., Martel-Pelletier J., Abram F., Raynauld JP., Troncy E., D'Anjou MA., Moreau M., Pelletier JP.

Magnetic resonance imaging can accurately assess the long-term progression of knee structural changes in experimental dog osteoarthritis.

Ann Rheum Dis. 2008 Jul;67(7):926-32.

[Boileau C](#), [Martel-Pelletier J](#), [Caron J](#), [Msika P](#), [Guillou GB](#), [Baudouin C](#), [Pelletier JP](#).

Protective effect of total fraction of avocado/soybean unsaponifiables on the structural changes in experimental dog osteoarthritis: inhibition of nitric oxide synthase and matrix metalloproteinase-13.

[Arthritis Res Ther](#). 2009;11(2):R41. Epub 2009 Mar 16.

Boje K, Lechtenberg M, Nahrstedt A.

New and known iridoid- and phenylethanoid glycosides from *Harpagophytum procumbens* and their in vitro inhibition of human leukocyte elastase.

Planta Med. 2003 Sep;69(9):820-5.

Bolbos R, Benoit-Cattin H, Langlois JB, Chomel A, Chereul E, Odet C, Janier M, Pastoureau P, Beuf O.

Measurement of knee cartilage thickness using MRI: a reproducibility study in a meniscectomized guinea pig model of osteoarthritis.

NMR Biomed. 2008 May;21(4):366-75.

Bolbos R, Benoit-Cattin H, Langlois JB, Chomel A, Chereul E, Odet C, Pastoureau P, Janier M, Beuf O.

Knee cartilage thickness measurements using MRI: a 4(1/2)-month longitudinal study in the meniscectomized guinea pig model of OA.

Osteoarthritis Cartilage. 2007 Jun;15(6):656-65.

Boulocher C, Chereul E, Langlois JB, Armenean M, Duclos ME, Viguier E, Roger T, Vignon E.

Non-invasive in-vivo quantification of the medial tibial cartilage thickness progression in an osteoarthritis rabbit model with quantitative 3D high resolution micro-MRI.

Osteoarthritis Cartilage. 2007 Dec;15(12):1378-87.

Bradley PR

British Herbal Compendium, Volume 1.

British Herbal Medicine Association, 1992

Brem MH, Lang PK, Neumann G, Schlechtweg PM, Schneider E, Jackson R, Yu J, Eaton CB, Hennig FF, Yoshioka H, Pappas G, Duryea J.

Magnetic resonance image segmentation using semi-automated software for quantification of knee articular cartilage---initial evaluation of a technique for paired scans.

Skeletal Radiol. 2009 May;38(5):505-11.

Brien S, Lewith GT, McGregor G

Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*) as a treatment for osteoarthritis: a review of efficacy and safety.

J Altern Complement Med. 2006 Dec;12(10):981-93.

Buck RJ, Wyman BT, Le Graverand MP, Hudelmaier M, Wirth W, Eckstein F; 9001140 A investigators.

Osteoarthritis may not be a one-way-road of cartilage loss – comparison of spatial patterns of cartilage change between osteoarthritic and healthy knees.

[Osteoarthritis](#) Cartilage. 2010 Mar;18(3):329-35. doi: 10.1016/j.joca.2009.11.009. Epub 2009 Nov 24.

Burgkart R, Glaser C, Hyhlik-Dürr A, Engelmeier KH, Reiser M, Eckstein F.

Magnetic resonance imaging-based assessment of cartilage loss in severe osteoarthritis: accuracy, precision, and diagnostic value.

Arthritis Rheum. 2001 Sep; 44(9):2072-7.

Burrage PS, Brinckerhoff CE.

Molecular targets in osteoarthritis: metalloproteinases and their inhibitors.

Curr Drug Targets. 2007 Feb;8(2):293-303.

[Cake MA](#), [Read RA](#), [Guillou B](#), [Ghosh P](#).

Modification of articular cartilage and subchondral bone pathology in an ovine meniscectomy model of osteoarthritis by avocado and soya unsaponifiables (ASU).

[Osteoarthritis Cartilage](#). 2000 Nov;8(6):404-11.

Calvo E, Palacios I, Delgado E, Ruiz-Cabello J, Hernandez P, Sanchez-Pernaute O, Egido J, Herrero-Beaumont G.

High-resolution MRI detects cartilage swelling at the early stages of experimental osteoarthritis.

[Osteoarthritis Cartilage](#), 2001 Jul; 9(5):463-72.

[Cameron M](#), [Gagnier JJ](#), [Little CV](#), [Parsons TJ](#), [Blümle A](#), [Chrubasik S](#).

Evidence of effectiveness of herbal medicinal products in the treatment of arthritis. Part I: Osteoarthritis.

[Phytother Res](#). 2009 Nov;23(11):1497-51.

[Chang A](#), [Moisio K](#), [Chmiel JS](#), [Eckstein F](#), [Guermazi A](#), [Almagor O](#), [Cahue S](#), [Wirth W](#), [Prasad P](#), [Sharma L](#)

Subregional effects of meniscal tears on cartilage loss over 2 years in knee osteoarthritis.

[Ann Rheum Dis](#). 2011 Jan;70(1):74-9.

Chantre P, Cappelaere A, Leblan D, Guedon D, Vandermander J, Fournie B.

Efficacy and tolerance of Harpagophytum procumbens versus diacerhein in treatment of osteoarthritis.

[Phytomedicine](#). 2000 Jun;7(3):177-83.

Chrubasik S, Conradt C, Black A.

The quality of clinical trials with Harpagophytum procumbens.

[Phytomedicine](#) 2003;10:613-623.

Chrubasik S., Conradt C. , Roufogalis BD.

Effectiveness of Harpagophytum extracts and clinical efficacy.

Phytother Res 2004;18:187-189.

S. Chrubasik, S. Pollak and A. Black.

Effectiveness of Devil's Claw for osteoarthritis.

[Chrubasik JE](#), [Roufogalis BD](#), [Chrubasik S](#).

Evidence of effectiveness of herbal anti-inflammatory drugs in the treatment of painful osteoarthritis and chronic low back pain.

[Phytother Res](#). 2007 Jul;21(7):675-83.

Chrubasik S, Sporer F, Wink M.

Zum Wirkstoffgehalt in Arzneimitteln aus Harpagophytum procumbens.

Forsch Komplementärmed 1996;3:57-63

Cook JL, Kuroki K, Visco D, Pelletier JP, Schulz L, Lafеber FP

The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the dog.

[Osteoarthritis Cartilage](#). 2010 Oct;18 Suppl 3:S66-79. doi: 10.1016/j.joca.2010.04.017

[Dervin GF](#), [Stiell IG](#), [Rody K](#), [Grabowski J](#)

Effect of arthroscopic débridement for osteoarthritis of the knee on health-related quality of life.

[J Bone Joint Surg Am](#). 2003 Jan;85-A(1):10-9.

[Eckstein F](#), [Burstein D](#), [Link TM](#).

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

[NMR Biomed](#). 2006 Nov; 19(7):822-54.

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

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

[Osteoarthritis](#) Cartilage. 2006;14 Suppl A:A46-75. Epub 2006 May 19.

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

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

Arthritis Rheum. 2005 Oct;52(10):3132-6.

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

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

Anat Embryol (Berl). 2001 Mar;203(3):147-73.

Eckstein F, Mosher T, Hunter D.

Imaging of knee osteoarthritis: data beyond the beauty.

Curr Opin Rheumatol. 2007 Sep; 19(5): 435-43.

Eckstein F, Guermazi A, Roemer FW.

Quantitative MR imaging of cartilage and trabecular bone in osteoarthritis.

Radiol. Clin North Am. 2009 Jul; 47(4):655-73.

[Eckstein F](#), [Kwoh CK](#), [Boudreau RM](#), [Wang Z](#), [Hannon MJ](#), [Cotofana S](#), [Hudelmaier MI](#), [Wirth W](#), [Guermazi A](#), [Nevitt MC](#), [John MR](#), [Hunter DJ](#); [OAI investigators](#).

Quantitative MRI measures of cartilage predict knee replacement: a case-control study from the Osteoarthritis Initiative.

[Ann Rheum Dis](#). 2013 May;72(5):707-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201164

Englund M, Guermazi A, Roemer FW, Aliabadi P, Yang M, Lewis CE, Torner J, Nevitt MC, Sack B, Felson DT.

Meniscal tear in knees without surgery and the development of radiographic osteoarthritis among middle-aged and elderly persons: The Multicenter Osteoarthritis Study.

Arthritis Rheum. 2009 Mar;60(3):831-9.

Fenty MC, Dodge GR, Kassey VB, Witschey WR, Borthakur A, Reddy R.

Quantitative cartilage degeneration associated with spontaneous osteoarthritis in a guinea pig model.

J Magn Reson Imaging. 2012 Apr;35(4):891-8. doi: 10.1002/jmri.22867. Epub 2011 Nov 29.

Fiebich BL, Heinrich M, Hiller KO, Kammerer N.

Inhibition of TNF-alpha synthesis in LPS-stimulated primary human monocytes by Harpagophytum extract SteiHap 69.

Phytomedicine. 2001 Jan;8(1):28-30

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

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

Arthritis Rheum. 1991 Apr;34(4):377-8.

Fintelmann V, Weiss R.F.

Lehrbuch der Phytotherapie, 11. Auflage

Hippokrates, Stuttgart 2006: 276-277

Fransen M, McConnell S, Bell M.

Exercise for osteoarthritis of the hip or knee.

Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD004286.

Frobell RB, Le Graverand MP, Buck R, Roos EM, Roos HP, Tamez-Pena J, Totterman S, Lohmander LS.

The acutely ACL injured knee assessed by MRI: Changes in joint fluid, bone marrow lesions, and cartilage during the first year.

Osteoarthritis [Cartilage](#). 2009 Feb;17(2):161-7. doi: 10.1016/j.joca.2008.06.020. Epub 2008 Aug 29.

Gagnier JJ, Chrubasik S, Manheimer E.

Harpagophytum procumbens for osteoarthritis and low back pain: a systematic review.

BMC Complement Altern Med. 2004 Sep 15;4:13.

Gerwin N, Bendele AM, Glasson S, Carlson CS.

[The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the rat.](#)

Osteoarthritis Cartilage. 2010 Oct;18 Suppl 3:S24-34. doi: 10.1016/j.joca.2010.05.030

Glaser C, Faber S, Eckstein F, Fischer H, Springer V, Heudorfer L, Stammberger T, Englmeier KH, Reiser M.

Optimization and validation of a rapid high-resolution T1-w 3D FLASH water excitation MRI sequence für the quantitative assessment of articular cartilage volume and thickness.

Magn Reson Imaging. 2001 Feb; 19(2):177-85.

[Goebel JC](#), [Pinzano A](#), [Grenier D](#), [Perrier AL](#), [Henrionnet C](#), [Galois L](#), [Gillet P](#), [Beuf O](#).

New trends in MRI of cartilage: advances and limitations in small animal studies.

[Biomed Mater Eng](#). 2010 Jan 1;20(3):189-94.

Goebel JC, Bolbos R, Pham M, Galois L, Rengle A, Loeuille D, Netter P, Gillet P, Beuf O, Watrin-Pinzano A.

In-vivo high-resolution MRI (7T) of femoro-tibial cartilage changes in the rat anterior cruciate ligament transaction model of osteoarthritis: A cross-sectional study.

Rheumatology (Oxford). 2010 Sep;49(9):1654-64. doi: 10.1093/rheumatology/keq154. Epub 2010 May 20.

Gold GE, Burstein D, Dardzinski B, Lang P, Boada F, Mosher T.

MRI of articular cartilage in OA: novel pulse sequences and compositional/functional markers.

Osteoarthritis [Cartilage](#). 2006;14 Suppl A:A76-86. Epub 2006 May 23.

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

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

Osteoarthritis Cartilage. 2003 Jul;11(7):475-82.

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

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

Arthritis. Rheum. 2004 Mar; 50(3):811-6.

Gregory PJ, Sperry M, Wilson AF.

Dietary supplements for osteoarthritis.

Am Fam Physician. 2008 Jan 15;77(2):177-84.

[Gross KD](#), [Niu J](#), [Stefanik JJ](#), [Guermazi A](#), [Roemer FW](#), [Sharma L](#), [Nevitt MC](#), [Segal NA](#), [Lewis CE](#), [Felson DT](#).

Breaking the law of valgus: the surprising and unexplained prevalence of medial patellofemoral cartilage damage.

[Ann Rheum Dis](#). 2012 Nov;71(11):1827-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200606. Epub 2012 Apr 25.

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

Imaging in osteoarthritis.

Rheum Dis Clin North Am. 2008 Aug; 34(3): 645-87.

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

Osteoarthritis: Current role of imaging.

Med Clin North Am. 2009 Jan; 93(1), 101-26, xi.

Guilak F.

Biomechanical factors in Osteoarthritis

Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011 Dec;25(6):815-23.

[Hadipour-Jahromy M](#), [Mozaffari-Kermani R](#).

Chondroprotective effects of pomegranate juice on monoiodoacetate-induced osteoarthritis of the knee joint of mice.

[Phytother Res](#). 2010 Feb;24(2):182-5.

Health Quality Ontario.

Arthroscopic lavage and debridement for osteoarthritis of the knee: an evidence-based analysis.

[Ont Health Technol Assess Ser](#). 2005;5(12):1-37.

[Herbort M](#), [Siam S](#), [Lenschow S](#), [Petersen W](#), [Zantop T](#).

Strategies for repair of radial tears close to the meniscal rim- biomechanical analysis with a cyclic loading protocol.

Am J Sports Med. 2010 Nov;38(11):2281-7. Epub 2010 Oct 2.

Huang TH, Tran VH, Duke RK, Tan S, Chrubasik S, Roufogalis BD, Duke CC.

Harpagocide suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF-kappa B activation.

J Ethnopharmacol 2006;104:149-155.

Intema F, Hazewinkel HA, Gouwens D, Bijlsma JW, Weinans H, Lafeber FP, Mastbergen SC.

In early OA, thinning of the subchondral plate is directly related to cartilage damage: result from a canine ACLT-meniscectomy model

Osteoarthritis Cartilage. 2010 May;18(5):691-8. Epub 2010 Feb 6.

[Iqbal MN](#), [Haidri FR](#), [Motiani B](#), [Mannan A](#).

Frequency of factors associated with knee osteoarthritis.

[J Pak Med Assoc](#). 2011 Aug;61(8):786-9.

Jang MH, Lim S, Han SM, Park HJ, Shin I, Kim JW, Kim NJ, Lee JS, Kim KA, Kim CJ.

Harpagophytum procumbens suppresses lipopolysaccharide-stimulated expressions of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in fibroblast cell line L929.

J Pharmacol Sci. 2003 Nov;93(3):367-71.

[Jaremko JL](#), [Maciejewski CM](#), [Cheng RW](#), [Ronsky JL](#), [Thompson RB](#), [Lambert RG](#), [Dhillon SS](#).

Accuracy and reliability of MRI vs. laboratory measurements in an ex-vivo porcine model of arthritic cartilage loss.

[J Magn Reson Imaging](#). 2007 Oct;26(4):992-1000.

Kalichman L, Zhang Y, Niu J, Goggins J, Gale D, Felson DT, Hunter D.

The association between patellar alignment and patellofemoral joint osteoarthritis features – an MRI study.

Rheumatology (Oxford). 2007 Aug;46(8):1303-8. Epub 2007 May 24.

Kellgren JH, Lawrence JS.

Radiological assessment of osteo-arthritis.

Ann Rheum Dis 16: 494–501.

Kraff O, Theysohn JM, Maderwald S, Saylor C, Ladd SC, Ladd ME, Barkhausen J.

MRI of the knee at 7.0 Tesla.

Rofo. 2007 Dec;179(12):1231-5.

Kraus VB, Huebner JL, DeGroot J, Bendele A.

The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the guinea pig.

Osteoarthritis Cartilage. 2010 Oct;18 Suppl 3:S35-52. doi: 10.1016/j.joca.2010.04.015

Lanhers MC, Fleurentin J, Mortier F, Vinche A, Younos C.

Anti-inflammatory and analgesic effects of an aqueous extract of Harpagophytum procumbens.

Planta Med. 1992 Apr;58(2):117-23.

Laverty S, Girard CA, Williams JM, Hunziker EB, Pritzker KP.

The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the rabbit.

Osteoarthritis Cartilage. 2010 Oct;18 Suppl 3:S53-65. doi: 10.1016/j.joca.2010.05.029

Lecomte A, Costa JP.

Harpagophytum in osteoarthritis. Double-blind, placebo-controlled study.

Le Magazine 1992;37:27-30.

Lee KY, Dunn TC, Steinbach LS, Ozhinsky E, Ries MD, Majumdar S.

Computer-aided quantification of focal cartilage lesions of osteoarthritic knee using MRI.

Magn Reson Imaging. 2004 Oct;22(8):1105-15.

Lee JH, Dyke JP, Ballon D, Ciombor DM, Rosenwasser MP, Aaron RK.

Subchondral fluid dynamics in a model of osteoarthritis: use of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging.

[Osteoarthritis](#) Cartilage. 2009 Oct;17(10):1350-5. doi: 10.1016/j.joca.2009.03.019. Epub 2009 Apr 17.

Little CB, Smith MM, Cake MA, Read RA, Murphy MJ, Barry FP.

[The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in sheep and goats.](#)

Osteoarthritis Cartilage. 2010 Oct;18 Suppl 3:S80-92. doi: 10.1016/j.joca.2010.04.016

Louboutin H, Debarge R, Richou J, Selmi TA, Donell ST, Neyret P, Dubrana F.

Osteoarthritis in patients with anterior cruciate ligament rupture: a review of risk factors.

Knee. 2009 Aug;16(4):239-44.

Lützner J, Kasten P, Günther KP, Kirschner S.

Surgical options for patients with osteoarthritis of the knee.

Nat Rev Rheumatol. 2009 Jun;5(6):309-16.

[McErlain DD](#), [Appleton CT](#), [Litchfield RB](#), [Pitelka V](#), [Henry JL](#), [Bernier SM](#), [Beier F](#), [Holdsworth DW](#).

Study of subchondral bone adaptations in a rodent surgical model of OA using in-vivo micro-computed-tomography.

[Osteoarthritis Cartilage](#). 2008 Apr;16(4):458-69. Epub 2007 Sep 27.

McIlwraith CW, Frisbie DD, Kawcak CE, Fuller CJ, Hurtig M, Cruz A.

[The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the horse](#).

[Osteoarthritis Cartilage](#). 2010 Oct;18 Suppl 3:S93-105. doi: 10.1016/j.joca.2010.05.031

Mills PM, Wang Y, Cicuttini FM, Stoffel K, Stachowiak GW, Podsiadlo P, Lloyd DG.

Tibio-femoral cartilage defects 3-5 years following arthroscopic partial medial meniscectomy.

[Osteoarthritis Cartilage](#). 2008 Dec;16(12):1526-31.

Morelli V, Naquin C, Weaver V.

Alternative therapies for traditional disease states: Osteoarthritis.

[Am Fam Physician](#). 2003 Jan 15;67(2):339-44.

Neumann P

Markt- und Werbepsychologie, Band 1, Grundlagen, Definition - Interventionsmöglichkeiten – Operationalisierung – Statistik

Fachverlag Wirtschaftspsychologie, 2000

[Ning Z](#), [Yang L](#), [Wang F](#), [Zhang Y](#), [Wang E](#).

An animal model foundation of articular full-thickness cartilage defect by saving calcified cartilage zone on femoral trochlea in porcine.

[Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi](#). 2012 May;26(5):527-31.

Norris SA, Pettifor JM, Gray DA, Biscardi A, Buffenstein R.

Validation and application of dual-energy X-ray absorptiometry to measure bone mineral density in rabbit vertebrae.

J Clin Densitom. 2000 Spring;3(1):49-55.

Ozkan FU, Ozkan K, Ramadan S, Guven Z.

Chondroprotective effect of n-acetylglucosamin and hyaluronate in early stages of osteoarthritis – an experimental study in rabbits.

Bull NYU Hosp Jt Dis. 2009;67(4):352-7.

[Pan W](#), [Hu Y](#), [Wei Y](#), [Bi L](#), [Li D](#), [Wang J](#), [Lv R](#), [Li J](#), [Cao Z](#).

Recombined bone xenografts enhance tendon graft osteointegration of anterior cruciate ligament reconstruction.

[Int Orthop](#). 2009 Dec;33(6):1761-8.

[Pelletier JP](#), [Cooper C](#), [Peterfy C](#), [Reginster JY](#), [Brandi ML](#), [Bruyère O](#), [Chapurlat R](#), [Cicuttini F](#), [Conaghan PG](#), [Doherty M](#), [Genant H](#), [Giacovelli G](#), [Hochberg MC](#), [Hunter DJ](#), [Kanis JA](#), [Kloppenburg M](#), [Laredo JD](#), [McAlindon T](#), [Nevitt M](#), [Raynauld JP](#), [Rizzoli R](#), [Zilkens C](#), [Roemer FW](#), [Martel-Pelletier J](#), [Guermazi A](#)

What is the predictive value of MRI for the occurrence of knee replacement surgery in knee osteoarthritis?

[Ann Rheum Dis](#). 2013 Oct 1;72(10):1594-604. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203631

[Pepin SR](#), [Griffith CJ](#), [Wijedicks CA](#), [Goerke U](#), [McNulty MA](#), [Parker JB](#), [Carlson CS](#), [Ellermann J](#), [LaPrade RF](#).

A comparative analysis of 7.0-Tesla Magnetic Resonance Imaging and histology measurements of knee articular cartilage in a canine posterolateral knee injury model: a preliminary analysis.

Am J Sports Med. 2009 Nov;37 Suppl 1:119S-24S.

Peterfy CG, Gold G, Eckstein F, Cicuttini F, Dardzinski B, Stevens R.

MRI protocols for whole-organ assessment of the knee in osteoarthritis.

Osteoarthritis Cartilage. 2006;14 Suppl A:A95-111.

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

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

AJR Am J Roentgenol. 1995 Aug;165(2):371-5.

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

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

Radiology. 1994 Aug;192(2):485-91.

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

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

AJR Am J Roentgenol. 1995 Aug;165(2):371-5.

Petersson IF, Boegård T, Saxne T, Silman AJ, Svensson B.

Radiographic osteoarthritis of the knee classified by the Ahlbäck and Kellgren & Lawrence systems for the tibiofemoral joint in people aged 35-54 years with chronic knee pain.

Ann Rheum Dis. 1997 Aug;56(8):493-6.

Raynauld JP.

Quantitative magnetic resonance imaging of articular cartilage in knee osteoarthritis.

Curr Opin Rheumatol. 2003 Sep;15(5):647-50.

[Reginster JY](#), [Badurski J](#), [Bellamy N](#), [Bensen W](#), [Chapurlat R](#), [Chevalier X](#), [Christiansen C](#), [Genant H](#), [Navarro F](#), [Nasonov E](#), [Sambrook PN](#), [Spector TD](#), [Cooper C](#).

Efficacy and safety of Strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: Results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial.

[Ann Rheum Dis](#). 2013 Feb;72(2):179-86. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202231. Epub 2012 Nov 1.

[Roemer FW](#), [Crema MD](#), [Trattinig S](#), [Guermazi A](#)

Advances in imaging of osteoarthritis and cartilage.

[Radiology](#). 2011 Aug;260(2):332-54.

[Sabharwal S](#), [Root MZ](#).

Impact of obesity on orthopaedics.

[J Bone Joint Surg Am](#). 2012 Jun 6;94(11):1045-52. doi: 10.2106/JBJS.K.00330.

[Sánchez Lázaro JA](#), [Granado PC](#), [Del Sol MG](#), [González Medina A](#), [Díaz Gállego L](#), [González-Arabio Sandoval D](#), [Prieto Fernández JG](#).

The role of different hyaluronic acids in the articular cartilage of rabbit.

[Open Orthop J](#). 2010 Jan 19;4:44-7.

Sharma L, Eckstein F, Song J, Guermazi A, Prasad P, Kapoor D, Cahue S, Marshall M, Hudelmaier M, Dunlop D.

Relationship of meniscal damage, meniscal extrusion, malalignment, and joint laxity to subsequent cartilage loss in osteoarthritic knees.

Arthritis Rheum. 2008 Jun;58(6):1716-26.

Sharma L, Song J, Dunlop D, Felson D, Lewis CE, Segal N, Torner J, Cooke TD, Hietpas J, Lynch J, Nevitt M.

Varus and valgus alignment and incident and progressive knee osteoarthritis.

Ann Rheum Dis. 2010 Nov;69(11):1940-5. doi: 10.1136/ard.2010.129742. Epub 2010 May 28.

[Shikhman AR](#), [Amiel D](#), [D'Lima D](#), [Hwang SB](#), [Hu C](#), [Xu A](#), [Hashimoto S](#), [Kobayashi K](#), [Sasho T](#), [Lotz MK](#).

Chondroprotective activity of n-acetylglucosamine in rabbits with experimental osteoarthritis.

[Ann Rheum Dis](#). 2005 Jan;64(1):89-94.

Schulze-Tanzil G, Hansen C, Shakibaei M.

Effect of a Harpagophytum procumbens DC extract on matrix metalloproteinases in human chondrocytes in vitro.

Arzneimittelforschung. 2004;54(4):213-20.

[Spahn G](#), [Klinger HM](#), [Hofmann GO](#).

The Effect of Arthroscopic Debridement and Conservative Treatment in Knee Osteoarthritis.]

[Sportverletz Sportschaden](#). 2013 Nov 6. [Epub ahead of print]

Tessier JJ, Bowyer J, Brownrigg NJ, Peers IS, Westwood FR, Waterton JC, Maciewicz RA.

Characterisation of the guinea pig model of osteoarthritis by in-vivo three-dimensional magnetic resonance imaging.

[Osteoarthritis Cartilage](#). 2003 Dec;11(12):845-53.

Umemoto Y, Oka T, Inoue T, Saito T.

Imaging of a rat osteoarthritis model using (18)F-Fluoride Positron Emission Tomography.

Ann Nucl Med. 2010 Nov;24(9):663-9. Epub 2010 Aug 31.

Wachsmuth L, Keiffer R, Juretschke HP, Raiss RX, Kimmig N, Lindhorst E.

In vivo contrast-enhanced micro MR-imaging of experimental osteoarthritis in the rabbit knee joint at 7.1T1.

[Osteoarthritis Cartilage](#). 2003 Dec;11(12):891-902.

[Wachsmuth L](#), [Lindhorst E](#), [Wrubel S](#), [Hadzhiyski H](#), [Hudelmaier M](#), [Eckstein F](#), [Chrubasik S](#).

Micro-morphometrical assessment of the effect of Harpagophytum procumbens extract on articular cartilage in rabbits with experimental osteoarthritis using magnetic resonance imaging.

[Phytother Res](#). 2011 Feb 1. doi: 10.1002/ptr.3410.

[Wang YX](#), [Griffith JF](#), [Ahuja AT](#).

Non-invasive MRI assessment of the articular cartilage in clinical studies and experimental settings.

[World J Radiol](#). 2010 Jan 28;2(1):44-54.

Wang Y, Guo Y, Zhang L, Niu H, Xu M, Zhao B, Wan W.

Ultrasound biomicroscopy for the detection of early osteoarthritis in an animal model.

Acad Radiol. 2011 Feb;18(2):167-73.

Wegener T, Lüpke NP.

Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of devil's claw (*Harpagophytum procumbens* DC.).

Phytother Res. 2003 Dec;17(10):1165-72.

Wenham CY, Conaghan PG.

Imaging the painful osteoarthritic knee joint: what have we learned?

Nat Clin Pract Rheumatol. 2009 Mar;5(3):149-58.

Wirth W, Eckstein F.

A technique for regional analysis of femorotibial cartilage thickness based on quantitative magnetic resonance imaging.

IEEE Trans Med Imaging. 2008 Jun;27(6):737-44.

[Wu L](#), [Li P](#), [Wang X](#), [Zhuang Z](#), [Farzaneh F](#), [Xu R](#).

Evaluation of anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Murraya exotica*.

[Pharm Biol](#). 2010 Dec;48(12):1344-53. Epub 2010 Aug 26.

Xie Z, Liachenko S, Chiao PC, Carvajal-Gonzalez S, Bove S, Bocan T.

In vivo MRI assessment of knee cartilage in the medial meniscal tear model of osteoarthritis in rats.

Med Image Comput Comput Assist Interv. 2010;13(Pt 3):57-64.

Xu Y, . Ao YF

Histological and biomechanical studies of interstrand healing in four-strand autograft anterior cruciate ligament reconstruction in a rabbit model.

Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2009 Jul;17(7):770-7.

Zacher J, Carl HD, Swoboda B, Backhaus M.

Imaging of osteoarthritis of the peripheral joints.

Z Rheumatol. 2007 May;66(3):257-8, 260-4, 266.

Zhang W. Ph.D., Moskowitz R.W. M.D., Nuki G. M.B., F.R.C.P., Abramson S. M.D., Altman R.D. M.D., Arden N. M.D., Bierma-Zeinstra S. M.Sc., Ph.D., Brandt K.D. M.D., Croft P. M.D., Doherty M. M.D., Dougados M. M.D., Hochberg M. M.D., M.P.H., Hunter D.J. M.D., Kwoh K. M.D., Lohmander L.S. M.D. and Tugwell P. M.D.

ORASI recommendations für the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines

Osteoarthritis and Cartilage 2008 16, 137-162

DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Prof. Dr. Felix Eckstein für die Überlassung des Themas sowie seine wissenschaftliche und menschliche Unterstützung bei der Durchführung, Auswertung und Zusammenstellung dieser Arbeit bedanken.

Herrn Prof. Dr. Putz danke ich für die Möglichkeit, dass ich diese Arbeit an der Anatomischen Anstalt der LMU München unter seiner Leitung durchführen konnte.

Bei Frau Dr. Lydia Wachsmuth bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit und die stetige Bereitschaft zur Diskussion der Thematik „MRT“.

Herrn Dr. Rainer Burgkart danke ich im Zusammenhang mit der Thematik „chirurgische Resektion von Gelenkknorpel“ für seine Bereitschaft zur wissenschaftlichen Diskussion.

Des Weiteren gilt mein Dank auch allen Mitarbeitern der Anatomischen Anstalt – insbesondere Frau Sabine Mühlsmier und Frau Linda Jakobi.

Ebenso bedanken möchte ich mich bei Herrn Wolfgang Wirth für die unermüdliche Unterstützung bezüglich der Computerarbeit bei der MRT-Auswertung.

Über alles Gesagte hinaus möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für deren Geduld, Unterstützung und Motivation bedanken. Insbesondere gilt mein Dank hier meinen Eltern, Frau Anna Ostermeier und Frau Dr. Stephanie Matthiessen.