

Aus der Klinik für Allgemeine, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie  
Klinikum der Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. Wolfgang Böcker

**Vibroarthrographie: Nicht-invasive Diagnostik der Gonarthrose durch Analyse  
von Gelenkvibrationen mittels maschinellem Lernen**

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

vorgelegt von

Nima Befrui  
aus Graz

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Ekkehard Euler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Peter E. Müller

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. Simon Weidert

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 19.05.2021

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>10</b>
1.1. Die Arthrose.....	10
1.1.1. Definition.....	10
1.1.2. Pathogenese.....	10
1.1.3. Symptomatik.....	11
1.1.4. Klassifikation.....	12
1.1.4.1. Radiologische Klassifikation.....	12
1.1.4.2. Arthroskopische Klassifikation.....	14
1.1.4.3. Klinische Scores.....	15
1.1.5. Epidemiologie.....	16
1.1.6. Volkswirtschaftlicher Aspekt.....	17
1.1.7. Diagnostik.....	18
1.1.7.1. Anamnese.....	18
1.1.7.2. Körperliche Untersuchung.....	19
1.1.7.3. Labordiagnostik.....	19
1.1.7.4. Sonographie.....	20
1.1.7.5. Röntgenbildgebung.....	20
1.1.7.6. Computertomographie.....	21
1.1.7.7. Kernspintomographie.....	21
1.1.7.8. Arthroskopie.....	22
1.1.8. Therapie.....	23
1.1.8.1. Konservative Therapie.....	23

1.1.8.2.	Operative Therapie.....	27
1.2.	Die Vibroarthrographie ("VAG").....	33
1.2.1.	Definition.....	33
1.2.2.	Theorie.....	33
1.2.3.	Historische Entwicklung.....	34
1.2.3.1.	Die Gelenkaskultation: Grundstein der Vibroarthrographie (1885 - 1929).....	34
1.2.3.2.	Objektivierte Gelenkuntersuchung durch mikrofongestützte Systeme (1933 - 1978) .....	35
1.2.3.3.	Vibrationsanalytik.....	37
1.2.4.	Ausblick.....	41
1.2.5.	Fragestellung.....	42
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>43</b>
2.1.	Ethikvotum.....	43
2.2.	Probandenkollektiv.....	43
2.3.	Methodik.....	45
2.3.1.	Messaufbau.....	45
2.3.1.1.	Erfassung von Vibrationssignalen.....	45
2.3.1.2.	Winkelmessung.....	47
2.3.1.3.	Datenerfassung.....	48
2.3.1.4.	Software.....	48
2.3.2.	Untersuchungsablauf.....	49
2.3.3.	Signalanalyse.....	51
2.3.3.1.	Segmentierung.....	51

2.3.3.2.	Signalfilterung.....	54
2.3.3.3.	Berechnung des Leistungsdichtespektrums.....	54
2.3.3.4.	Erstellung von Parametervektoren.....	56
2.3.3.5.	Klassifikation.....	57
2.3.3.5.1.	Support Vector Machine (“SVM”).....	57
2.3.3.5.2.	Training und Testung.....	59
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>60</b>
3.1.	Patientenkollektiv.....	60
3.2.	Vergleich der Sensorfixierung mittels Haftspray und EKG-Pad.....	62
3.3.	Einfluss des BMI.....	65
3.4.	Rotationsgeschwindigkeit.....	66
3.5.	SVM-Klassifikation.....	68
3.5.1.	Einparametrische SVM-Klassifikation mittels Parameter $R_{c,8000}$ .....	68
3.5.1.1.	Bestimmung des optimalen unteren Frequenzbereichs $c$ .....	68
3.5.1.2.	SVM-Klassifikation mittels Parameter $R_{25,8000}$ .....	68
3.5.2.	Zweiparametrische SVM-Klassifikation mittels Parameter $R_{a,b}$ und $R_{b,8000}$ .....	72
3.5.2.1.	Bestimmung der unteren Frequenzgrenzen $a$ und $b$ .....	72
3.5.2.2.	SVM-Klassifikation mittels Parameter $R_{25,75}$ und $R_{75,8000}$ .....	75
3.5.3.	Nicht-lineare SVM-Klassifikation.....	77
3.5.4.	Relevanz der Signalanteile im Frequenzbereich jenseits von 1250 Hz.....	79

<b>4. Diskussion</b> .....	80
4.1. Vergleich zur Literatur.....	80
4.2. Klassifikationsgenauigkeit der Flexions- und Extensionssegmente.....	81
4.3. Klassifikationsgenauigkeit im Vergleich zu anderen diagnostischen Mitteln.....	83
4.4. Nutzen in der Praxis.....	84
4.4.1. Lücke der aktuellen diagnostischen Kette der Gonarthrose.....	85
4.4.2. Rolle der VAG.....	85
4.4.3. Vorteile.....	85
4.4.3.1. Nicht-Invasivität und Strahlungsfreiheit.....	85
4.4.3.2. Logistik.....	86
4.4.3.3. Untersuchungsdauer.....	86
4.4.3.4. Kostenfaktor.....	87
4.4.4. Nachteile.....	88
4.4.4.1. Compliance.....	88
4.4.4.2. Format der Ergebnisdarstellung.....	88
4.5. Limitationen der Studie.....	90
4.5.1. MRT-Vergleich.....	90
4.5.2. Prävalenz von Komorbiditäten.....	90
4.5.3. Fallzahl.....	92
4.5.4. Altersdiskrepanz der Kontroll- und Patientenkollektive.....	92
4.5.5. Risiko unbekannter Gelenkpathologien in der Kontrollgruppe..	93
4.5.6. Sensorapplikation mittels Haftspray und EKG-Pads.....	94
4.5.7. Verwendung von Akzelerometern und Piezo-Sensoren.....	95

<b>5. Zusammenfassung</b> .....	96
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	101
<b>7. Anhang</b> .....	111
7.1.    Abbildungsverzeichnis.....	111
7.2.    Tabellenverzeichnis.....	113
7.3.    Einverständniserklärung und Patientenaufklärung.....	114
7.4.    Übersicht der Patientengruppe und ihrer Pathologien.....	116
<b>8. Eidesstattliche Versicherung</b> .....	117
<b>9. Danksagung</b> .....	118

## Abkürzungen und Bezeichnungen

a.p.	anterior/ posterior
ACT	autologe Chondrozytentransplantation
AUC	Area under the curve
BPNN	Backpropagation neural network
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiographie
MACT	Matrix gestützte autologe Chondrozytentransplantation
MD5	Message-Digest Algorithm 5
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OATS-Plastik	Osteochondral autograft transfer system
OKS	Oxford Knee Score
PPI	Protonenpumpen-Inhibitoren
PRO	Patient reported outcome
ROC	Receiver operator curve
STFT	Short-time Fourier transform
SVM	Support Vector Machine
SySADOA	Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis
TKA	Total Knee Arthroplasty (Totaler Kniegelenkersatz)

TZA

Trizyklische Antidepressiva

VAG

Vibroarthrographie

WHO

World Health Organization

## **1. Einleitung**

### 1.1. Die Arthrose

#### 1.1.1. Definition

Die Arthrose stellt eine degenerative, nicht-entzündliche Erkrankung des muskuloskelettalen Systems dar, die durch eine Zerstörung des hyalinen Gelenkknorpels und eine Schädigung des subchondralen Knochens sowie umgebender, weichteiliger Strukturen wie Gelenkkapsel, Muskeln und Sehnen, charakterisiert ist. Aufgrund ihrer degenerativen Pathogenese ist sie vorwiegend im höheren Lebensalter anzutreffen. Ihr Krankheitsverlauf ist durch eine zunehmende Bewegungseinschränkung und progrediente Schmerzsymptomatik gekennzeichnet.

#### 1.1.2. Pathogenese

Die Arthrose ist durch einen progredienten Abbau der hyalinen Knorpelsubstanz, welche die knöchernen Gelenkkörper auskleidet und der Kraftübertragung und -verteilung zwischen den Gelenkkomponenten dient, gekennzeichnet. Hierbei werden die degenerativen Veränderungen des hyalinen Gelenkknorpels gemäß ihrer Ursache als primäre oder sekundäre Arthrose klassifiziert. Der primären oder idiopathischen Arthrose liegt meist ein Missverhältnis zwischen der Belastung und der Widerstandsfähigkeit des Gelenkknorpels zugrunde. Zu ihren Risikofaktoren zählen hierbei Übergewicht, schwere körperliche Arbeit und intensive sportliche Betätigung. Bei der sekundären Arthrose hingegen sind die Schäden des Gelenkknorpels auf angeborene oder erworbene Erkrankungen und/oder Verletzungen zurückzuführen. Zu diesen zählen endokrinologische Erkrankungen wie der Hyperparathyreoidismus, die Hyperurikämie und Hämochromatose, genetische Erkrankungen wie das Ehlers-Danlos- und Marfan-Syndrom, Valgus- und Varusfehlstellungen der Gelenke sowie Traumata i.S. von gelenknahen Frakturen und Luxationen.

Folgen der zunehmenden Ausdünnung der Knorpeloberflächen sind eine Verschmälerung des Gelenkspalts und die Entstehung von Fissuren und Auffaserung der Knorpelsubstanz. Durch das Aneinanderreiben gegenüberliegender,

beschädigter Knorpelflächen entstehen großflächige Abrasionen und sogenannte Knorpelglatten, die durch das Freiliegen des subchondralen Knochens gekennzeichnet sind. Dieser reagiert auf die erhöhte mechanische Belastung durch die randständige Bildung von Osteophyten und eine subchondrale Sklerosierung. Durch die Ansammlung von Knorpel- und Knochendetritus innerhalb knöcherner Mikrofrakturen entstehen sogenannte Geröllzysten. Abriebbedingter Knorpeldetritus und die mangelnde Belastbarkeit der beschädigten Gelenkkomponenten unterhalten einen chronischen Entzündungszustand, welcher durch Schmerzexazerbationen und Gelenkergüsse, bedingt durch eine begleitende Synovialitis, gekennzeichnet ist. Die progrediente Destruktion der Gelenkkörper mündet schließlich in Deformierungen und Fehlstellungen des Gelenks.

### 1.1.3. Symptomatik

Der Krankheitsverlauf der Arthrose zeichnet sich durch seinen über Jahre bis Jahrzehnte langsam fortschreitenden Charakter aus. Hierbei können Früh- und Spätstadien, sowie ein akut entzündlicher Zustand, welcher als "aktivierte Arthrose" bezeichnet wird, unterschieden werden.

Zu den frühen Leitsymptomen zählt der Anlaufschmerz, der nach längerer Ruhe des Gelenks, wie beispielsweise nach dem Schlaf, auftritt, und nach einer kurzen Phase der Aktivität nachlässt. Bei längerer oder intensiverer Beanspruchung des Gelenks kann der Schmerz jedoch als sog. Belastungs- oder Ermüdungsschmerz zurückkehren.

Bei fortschreitender Gelenkdestruktion entwickeln sich Anlauf- und Ermüdungsschmerz zu einem Dauerschmerz, der auch nachts auftritt. Zusätzlich treten eine progrediente Steifigkeit und Bewegungseinschränkung des Gelenks ein.

Die oben beschriebene Reizung der Synovia durch freigesetzte Knorpelbestandteile löst wiederholt Phasen der akuten Entzündung aus, welche als "aktivierte Gonarthrose" bezeichnet werden und sich durch die Kardinalsymptome der Entzündung mit Gelenkerguss, Schwellung, Überwärmung, Rötung und Schmerzexazerbation äußern.

#### 1.1.4. Klassifikation

##### 1.1.4.1. Radiologische Klassifikation

Trotz einer Vielzahl an publizierten Klassifikationen und Scores zur Objektivierung der radiologischen Merkmale arthrotischer Veränderungen, hat sich die bereits im Jahre 1957 in ihrer Erstpublikation veröffentlichte Klassifikation von Kellgren und Lawrence aufgrund ihrer einfachen klinischen Handhabung und guten Intra- bzw. Interobserver-Reliabilität als Standardklassifikation durchgesetzt [108]. 1961 erklärte die WHO den Kellgren-Lawrence-Score zur Referenz-Klassifikation ihrer epidemiologischen Studien, und ein 1963 veröffentlichter Bildatlas erleichterte die Arthrosegraduierung unterschiedlicher Gelenke. Der Kellgren-Lawrence-Score identifiziert die folgenden 4 röntgenmorphologischen Charakteristika als Zeichen der Arthrose:

- Nachweis von Osteophyten
- Gelenkspaltverschmälerung
- subchondrale Sklerosierung
- Deformität der gelenkbildenden Knochenstrukturen

Die Erkennung und Bewertung dieser Merkmale ermöglicht eine Einstufung des Gelenks in eines von 4 Arthrosestadien:

- Stadium I: Fragliche Gelenkspaltverschmälerung, mögliche Osteophyten
- Stadium II: Mögliche Gelenkspaltverschmälerung, definitive Osteophyten
- Stadium III: Multiple moderate Osteophyten, definitive Gelenkspaltverschmälerung, leichte Sklerose und Deformität der gelenkbildenden Knochenanteile
- Stadium IV: Ausgeprägte Osteophyten, starke Gelenkspaltverschmälerung, schwere Sklerose, definitive Deformität der gelenkbildenden Knochenanteile

Zusätzlich zur Kellgren-Lawrence-Klassifikation, die eine Einstufung der Arthrose unterschiedlicher Gelenke ermöglicht, entwarf Ahlbäck im Jahre 1961 einen Score zur Klassifikation der Gonarthrose, bei dem 5 Stadien unterschieden wurden [109]:

- Stadium I: Gelenkspaltverschmälerung (kleiner als 3 mm, kleiner als die Hälfte des benachbarten Kompartiments oder kleiner als die Hälfte des gleichen kontralateralen Kompartiments)
- Stadium II: Aufhebung des Gelenkspalts
- Stadium III: Knochenabrieb < 5 mm
- Stadium IV: Knochenabrieb zwischen 5 mm und 10 mm
- Stadium V: Knochenabrieb > 10 mm

Da der Ahlbäck-Score sich größtenteils auf unterschiedliche Stadien des Knochenabriebs fokussiert, eignet er sich v.a. zur Klassifikation später Gonarthrorestadien.

Neben diversen Arthrose-Scores von Fairbank [110], Brandt [111] und Jäger-Wirth [112; 113], bietet sich der IKDC-Score des International Knee Documentation Committee zur Klassifikation der Gonarthrose an [114; 115]. Der IKDC-Score, der die u.g. Stadien A-D unterscheidet, besticht durch eine gute Interobserver-Reliabilität und hohe Übereinstimmung mit arthroskopischen Befunden.

- Stadium A: Keine Gelenkspaltverschmälerung (Gelenkspalt  $\geq 4$  mm)
- Stadium B: Gelenkspalt  $\geq 4$  mm, jedoch kleine Osteophyten, leichte Sklerose oder Abflachung der Femurkondyle
- Stadium C: Gelenkspalt 2 - 4 mm
- Stadium D: Gelenkspalt <2 mm

Zur Beurteilung des patellofemorale Gleitlagers entwickelte Merchant im Jahre 1974 einen Score zur Evaluierung der sog. "Skyline-View" der Patella in 45° Flexion [116].

- Stadium 1: Patellofemorale Gelenkspalt > 3 mm
- Stadium 2: Gelenkspalt <3 mm, jedoch kein knöcherner Kontakt
- Stadium 3: Knöcherner Kontakt über weniger als  $\frac{1}{4}$  der Gelenkfläche
- Stadium 4: Knöcherner Kontakt über mehr als  $\frac{1}{4}$  der Gelenkfläche

#### 1.1.4.2. Arthroskopische Klassifikation

Während bildgebende Verfahren Läsionen des hyalinen Gelenkknorpels in Form von Signalalterationen, oder im Falle der Röntgenbildgebung, indirekt durch Folgeerscheinungen wie z.B. eine Verschmälerung des Gelenkspalts oder osteophytäre Anbauten darstellen, erlaubt die Arthroskopie die direkte, visuelle Begutachtung von Knorpelschäden. Aufgrund ihrer Invasivität und der assoziierten Risiken und Komplikationen eines chirurgischen Verfahrens wird die Arthroskopie heute nur noch selten zu rein diagnostischen Zwecken, sondern vorrangig als therapeutisches Verfahren in der Behandlung von Gelenkpathologien wie Meniskus- und Kreuzbandläsionen eingesetzt.

Die 1961 publizierte Klassifikation nach Outerbridge, welche sich in ihrer Originalfassung auf die Graduierung der Chondromalacia patellae fokussierte, hat sich auch bis zum Ende des 20. Jahrhunderts für die arthroskopische Klassifikation von Knorpelschäden bewährt [117]. Sie unterscheidet hierbei 4 Grade des Knorpelschadens:

- Grad 1: Knorpelerweichung und -schwellung
- Grad 2: Fragmentierung und Fissurenbildung auf einer Fläche von <1,3 cm (= ½ in)
- Grad 3: Fragmentierung und Fissurenbildung auf einer Fläche von >1,3 cm (= ½ in)
- Grad 4: Vollständige Knorpelläsion mit freiliegendem subchondralen Knochen

Die International Cartilage Repair Society (ICRS) adaptierte und erweiterte im Jahr 2003 die Outerbridge-Klassifikation zum "ICRS Hyaline Cartilage Lesion Classification System", welches heute als arthroskopische Standardklassifikation von Knorpelläsionen gilt [118].

- Grad 0: Keine erkennbaren Defekte
- Grad 1
  - Grad 1a: Fibrillationen und/ oder leichte Erweichung bei intakter Oberfläche
  - Grad 1b: Zusätzlich zu Grad 1a oberflächliche Fissuren
- Grad 2: Knorpelläsionstiefe < 50% der Knorpeldicke
- Grad 3:
  - Grad 3a: Läsionstiefe >50% der Knorpeldicke, jedoch nicht bis zur kalzifizierenden Schicht reichend
  - Grad 3b: Läsionstiefe >50% der Knorpeldicke, bis zur kalzifizierenden Schicht reichend
  - Grad 3c: Läsionstiefe >50% der Knorpeldicke, bis zur subchondralen Platte reichend
  - Grad 3d: Läsionstiefe >50% der Knorpeldicke, mit Blasenbildung
- Grad 4: Vollständige Knorpelläsion mit Durchbruch der subchondralen Platte

#### 1.1.4.3. Klinische Scores

Während die unter den Punkten [1.1.4.1](#) und [1.1.4.2](#) genannten Scores eine deskriptive Klassifizierung des anatomischen Zustands des Gelenkknorpels ermöglichen, erlauben klinische Scores eine funktionelle Beschreibung der Gelenkfunktion, basierend u.a. auf dem subjektiven Schmerzempfinden, Mobilität, Einschränkungen im Alltag, etc.

Der Western Ontario and McMasters Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), benannt nach den Western Ontario und McMasters Universitäten, die den Score 1982 publizierten, stellt einen weit verbreiteten Fragebogen zur Symptomerfassung sowohl von Hüft- und Kniegelenksarthrose, als auch verschiedenen rheumatischen Erkrankungen dar [119]. Durch das Beantworten von Fragen zu den Kategorien Schmerzen, Steifigkeit und physische Funktion können Patienten ihre Symptome objektivieren (sog. "Patient Reported Outcome", kurz "PRO").

Zur Bewertung der Funktion von Kniegelenken und der Fähigkeiten von Patienten nach künstlichem Kniegelenkersatz entwickelte die Knee Society im Jahre 1989 das Knee Society Clinical Rating System, welches 2011 als Knee Society Knee Scoring System ergänzt wurde und nun neben den vom untersuchenden Arzt zu erhebenden objektiven Befunden, wie dem Bewegungsumfang und einer eventuellen Varus- bzw. Valgusabweichung, auch eine Patient Reported Outcome-Komponente mit Fragen zu Symptomen, Patientenzufriedenheit und Erwartungshaltung enthält [120, 121].

Der 1998 von der University of Oxford in Zusammenarbeit mit dem Nuffield Orthopaedic Centre entworfene Oxford Knee Score enthält 12 Fragen mit je 5 Antwortmöglichkeiten zur Objektivierung und Quantifizierung des Leidensdrucks von Patienten mit Kniegelenkspathologien [122]. Hierbei beziehen sich die Fragen u.a. auf das Ausmaß der Schmerzen, Einschränkungen der Mobilität (z.B. Notwendigkeit von Gehhilfen) und der Selbstversorgung (z.B. hinsichtlich Körperpflege und Führung des Haushalts). Der ursprünglich zur Erfassung des Outcome nach künstlichem Kniegelenkersatz konzipierte Score wird heute zur Quantifizierung der patientenspezifischen Beschwerden bei einer Vielzahl von Kniegelenkspathologien verwendet.

Der ebenfalls im Jahre 1998 von der Lund Universität, Schweden, und der University of Vermont, USA, entwickelte Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score wurde als Erweiterung des o.g. WOMAC Score zur Bewertung der lang- und kurzfristigen Symptomatik von Kniegelenkspathologien konzipiert [122]. Er enthält 42 Fragen zu den 5 Kategorien Schmerzen, Symptome, Tätigkeiten des Alltags, Funktionsfähigkeit im Sport und in der Freizeit, sowie Lebensqualität in Zusammenhang mit dem betroffenen Knie.

#### 1.1.5. Epidemiologie

Die Arthrose stellt die weltweit häufigste Gelenkerkrankung des erwachsenen Menschen [4,5] und die größte Ursache von Behinderungen und Einschränkungen im täglichen Leben der älteren Bevölkerung dar [3]. So schätzte die WHO in ihrem Gesundheitsreport 1999 die Gesundheitsbelastung der Weltbevölkerung durch das

Krankheitsbild der Arthrose auf ca. 1,1% (Frauen: 1,4%; Männer: 0,8%) [6], ehe sie im Jahr 2000 mit Blick auf den demographischen Wandel einer alternden Gesellschaft die "Bone and Joint Decade 2000-2010" ausrief, um eine geschätzte Verdoppelung muskuloskelettaler Erkrankungen bis zum Jahre 2020 durch eine optimierte medizinische Versorgung eindämmen zu können [4].

Im Rahmen der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) wurde die Lebenszeitprävalenz der Arthrose auf 20,2% (Frauen: 24,1%, Männer: 18,7%) geschätzt [9]. Hierbei ist ein deutlicher Anstieg der Arthroseprävalenz ab dem mittleren Lebensalter zu verzeichnen: Während die Prävalenz der Arthrose bei jungen Erwachsenen unter 30 Jahren bei ca. 1,7% liegt, steigt diese in der Gruppe der 70- bis 79-jährigen Deutschen auf 42,4% [8-10]. Frauen sind hierbei signifikant häufiger von degenerativen Knorpelschäden betroffen als Männer: So besteht bei 48,1% der Frauen ab 65 Jahren eine Arthrose, während dies bei nur 31,2% der gleichaltrigen Männer der Fall ist [9]. Die häufigste Lokalisation der Arthrose stellt hierbei das Kniegelenk dar (53,2%), gefolgt von Hüft- (26,6%) und Fingergelenken (Frauen: 36,6%, Männer: 15,7%) [9].

#### 1.1.6. Volkswirtschaftlicher Aspekt

Der Ausruf der "Bone and Joint Decade 2000-2010" durch die WHO am 13. Januar 2000 in ihrem Hauptsitz in Genf verdeutlicht die volkswirtschaftliche Belastung muskuloskelettaler Erkrankungen wie der Arthrose. Als häufigste Gelenkerkrankung des erwachsenen Menschen ist die Arthrose mit enormen Kosten für die deutsche Bevölkerung verbunden. So erreichten laut Statistischem Bundesamt die Ausgaben für Arthroseerkrankungen zwischen 2002 und 2008 nach einer 7%igen Steigerung von 510 Millionen Euro ein Maximum von etwa 7,62 Milliarden Euro. (Teil-)stationäre Behandlungen zogen mit ca. 4,3 Milliarden Euro den Großteil dieser Ausgaben auf sich. Degenerative Veränderungen des Kniegelenks führten im Jahre 2014 zur Implantation von 149.000 Kniegelenksendoprothesen allein in Deutschland [86].

Neben den Behandlungskosten, die durch die Arthrose verursacht werden, ist der degenerative Knorpelverschleiß zusätzlich aufgrund der verbundenen

Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung mit einer schweren volkswirtschaftlichen Belastung assoziiert. Im Jahre 2011 stellte die Arthrose die ursächliche Diagnose von 252.573 Arbeitsunfähigkeitsfällen dar; der Großteil hiervon, ca. 114.975 Fälle, entfiel allein auf die Gonarthrose [102]. Diese Arthrose-bedingte volkswirtschaftliche Belastung unterstreicht die Wichtigkeit des frühzeitigen Nachweises degenerativer Knorpelveränderungen und einer rechtzeitigen Therapieeinleitung.

### 1.1.7. Diagnostik

#### 1.1.7.1. Anamnese

Das grundlegende diagnostische Mittel jedes Arztes bildet die Anamnese, im Rahmen derer der Patient systematisch zum aktuellen Gesundheitsstatus, Beschwerde- und Symptombild, sowie zu seiner medizinischen Vorgeschichte, Medikamenteneinnahme, genetischen bzw. familiären Faktoren, etc., befragt wird. In Bezug auf die Gonarthrose kann der Arzt durch Charakterisierung der klinischen Beschwerden, z.B. durch Erkennung eines Zusammenhangs der Schmerzen mit körperlicher Belastung und Schmerzlinderung durch Schonung der Extremität, sowie der Erfassung möglicher Traumata in der medizinischen Vorgeschichte als Auslöser arthrotischer Folgeschäden, eine Verdachtsdiagnose stellen und eine entsprechende Diagnostik einleiten.

Hierbei gilt es zu beachten, dass degenerative Veränderungen des Gelenkknorpels oft schleichend entstehen und in frühen Stadien klinisch stumm verlaufen können. So berichteten Spahn et al., dass die Prävalenz der radiologisch nachweisbaren arthrotischen Gelenkveränderungen signifikant die auf der klinischen Diagnosestellung beruhende Prävalenz übersteigt [2]. Felson et al. fanden in ihrer Framingham-Studie zur Arthrose bei 33% aller untersuchten Probanden Zeichen der Gonarthrose im konventionellen Röntgenbild, jedoch gaben nur 9,5% der Probanden eine entsprechende klinische Symptomatik an [1, 8, 11].

Diese Inkongruenz der objektivierbaren Gelenkdestruktion und der klinischen Beschwerden unterstreicht die Herausforderung der Früherkennung degenerativer Gelenkveränderungen.

#### 1.1.7.2. Körperliche Untersuchung

Der Anamneseerhebung schließt sich in der diagnostischen Kaskade die körperliche Untersuchung des Patienten an. Durch Inspektion, Palpation und Funktionsprüfung eines Körperabschnitts oder Organsystems unter Beachtung möglicher pathologischer Abweichungen kann die Ärztin/der Arzt Informationen zu Gesundheitszustand und Klinik des Patienten gewinnen und mögliche Verdachtsdiagnosen eingrenzen bzw. stellen.

Während Spätstadien der Gonarthrose oft mit auffälligen klinischen Untersuchungsbefunden verbunden sein können (s. klassische Entzündungszeichen i.R. der aktivierten Arthrose sowie Gelenkfehlstellung und -funktionseinschränkung bei fortgeschrittener Arthrose), spielen sich die Frühstadien der Arthrose meist klinisch stumm ab. Neben anatomischen Risikofaktoren, wie Valgus- oder Varusfehlstellungen des Kniegelenks, welche die Zerstörung der überbelasteten Gelenkflächen begünstigen, können somit in den frühen Phasen der Arthrose in der körperlichen Untersuchung eher selten wegweisende Befunde erhoben werden, welche auf einen Verschleiß des Gelenkknorpels hinweisen.

#### 1.1.7.3. Labordiagnostik

Während die Labordiagnostik bei anderen muskuloskelettalen Erkrankungen wie rheumatoiden Krankheitsbildern und der Gicht ein wichtiges diagnostisches Mittel darstellt, spielt sie aufgrund ihres Mangels an entsprechenden spezifischen Markern in der Diagnostik der Arthrose eine untergeordnete Rolle. Eine Erhöhung des CRP-Wertes im Serum oder der Blutsenkungsgeschwindigkeit kann im Rahmen einer aktivierten Arthrose auftreten, stellt jedoch aufgrund ihrer geringen Spezifität keinen relevanten Parameter zur Diagnosestellung der Arthrose dar. Auch eine Gelenkpunktion und anschließende labortechnische Untersuchung der Gelenkflüssigkeit kann der Feststellung anderer Gelenkpathologien wie dem

Gichtanfall, rheumatoider Erkrankungen oder einer Infektion dienen, ist jedoch in der Diagnostik der Arthrose selten zielführend [12, 13].

#### 1.1.7.4. Sonographie

Die Sonographie erweist sich in der Medizin aufgrund ihrer Nichtinvasivität, Unschädlichkeit der eingesetzten Schallwellen, schnellen Durchführung, hohen Verfügbarkeit und ihres geringen logistischen Aufwands als beliebtes bildgebendes Verfahren. Da jedoch feste Gewebe wie knöcherne Strukturen Schallwellen reflektieren und hierdurch ihre Ausbreitung im Gewebe verhindern, ist die Sonographie führend zur Beurteilung weichteiliger Strukturen indiziert. Aktuell spielt die sonographische Diagnostik von Gelenken in der Diagnostik der Arthrose eine eher untergeordnete Rolle und konzentriert sich hierbei hauptsächlich auf die Messung der Knorpelschichtdicke und den Nachweis einer Synovialitis und korrelierenden Symptomen von Reizzuständen (Gelenkerguss, Baker-Zyste, etc.) i.R. rheumatologischer Erkrankungen [103, 104]. Aktuell ist die sonographische Darstellung der lasttragenden Knorpelareale jedoch nicht möglich, so dass die Relevanz der Sonographie in der Erkennung von Knorpelläsionen als eingeschränkt zu betrachten ist.

#### 1.1.7.5. Röntgenbildgebung

Die Röntgenbildgebung stellt im Bereich der Orthopädie und Unfallchirurgie die Bildgebung der ersten Wahl zur Darstellung knöcherner Strukturen dar. Sie zeichnet sich durch vergleichsweise geringe Kosten, eine hohe Verfügbarkeit und schnelle Durchführung der Untersuchung aus, jedoch muss der Patient eine Strahlenbelastung in Kauf nehmen, so dass v.a. bei jungem Patientenalter eine Röntgendiagnostik nur nach vorsichtiger Abwägung des klinischen Nutzens der Untersuchung und der alternativen diagnostischen Möglichkeiten erfolgen sollte. Außerdem ist eine direkte Darstellung des arthrotisch veränderten Gelenkknorpels i.R. der Röntgendiagnostik nicht möglich. Stattdessen können mit ihr nur knöcherne Risikofaktoren, wie eine betonte Valgus- oder Varusstellung von Femur und Tibia, und knöcherne Reaktionen der Gelenkkörper auf den Verschleiß des Gelenkknorpels wie Geröllzysten, subchondrale Sklerosierung oder ein verkleinerter Gelenkspalt

dargestellt werden. Somit ist die Röntgendiagnostik zur Früherkennung von Knorpelläsionen nur bedingt geeignet.

#### 1.1.7.6. Computertomographie

Die CT-Diagnostik erlaubt durch die computergestützte Erstellung von Schnittbildaufnahmen, ausgehend von multidirektionalen Röntgenaufnahmen, die dreidimensionale Beurteilung knöcherner und, in geringerem Maße, weichteiliger Strukturen. Knöcherne Pathologien wie Frakturen, welche Auslöser späterer arthrotischer Gelenkdestruktionen darstellen können, oder knöcherne Reaktionen auf degenerative Knorpelveränderungen, wie Osteophyten und Geröllzysten, lassen sich mittels CT in hoher Auflösung beurteilen. Da ihre Bildrekonstruktion durch das Zusammenführen einer Vielzahl an Röntgenaufnahmen erfolgt, bietet sie nur eine schwache Abbildung des Gelenkknorpels. Aufgrund der schwachen Weichteildarstellung und relevanten Strahlenbelastung stellt sie kein geeignetes diagnostisches Mittel zur Früherkennung von Knorpelschäden v.a. im jungen Patienten dar.

#### 1.1.7.7. Kernspintomographie

Zum nicht-invasiven und strahlungsfreien Nachweis der arthrotisch veränderten Gelenkflächen dient meist die Kernspintomographie. Durch die stetige Weiterentwicklung moderner MRT-Geräte, welche eine immer höhere Auflösung anbieten, sowie die Optimierung der verfügbaren Sequenzen, ist heutzutage die Erkennung auch kleinster Knorpeldefekte möglich. Die Nachteile der Kernspintomographie liegen jedoch in ihren hohen Kosten, langen Untersuchungsdauer und geringeren Verfügbarkeit im Vergleich zur Röntgendiagnostik. Während v.a. in deutschen Großstädten durch eine hohe Anzahl an MRT-Geräten pro Einwohnerzahl (nationaler Durchschnitt von 30,4 MRT-Geräten pro Millionen Einwohner und damit Spitze der EU-Staaten [83]) eine gute diagnostische Versorgung und damit relativ kurze Wartezeiten zur Durchführung einer Kernspintomographie gewährleistet sind, müssen Patienten in ländlichen Regionen Deutschlands und im Ausland oft mehrere Wochen auf eine MRT-Untersuchung warten. So betrug 2016 in Kanada die durchschnittliche

Wartezeit auf eine MRT-Untersuchung 11,1 Wochen [84]; eine Wartezeit, welche für Patienten mit akuter Schmerzsymptomatik wenig zumutbar erscheint. Die hochauflösende Diagnostik mittels Kernspintomographie stellt aufgrund ihrer hohen Kosten jedoch eine erhebliche Belastung für das deutsche Gesundheitssystem dar: so wurden im Jahre 2009 in Deutschland 7,9 Millionen MRT-Untersuchungen mit Gesamtkosten in Höhe von knapp 1,05 Milliarden Euro durchgeführt [85]. In Anbetracht des demographischen Wandels unterstreichen diese Zahlen die Notwendigkeit eines günstigen Screeningverfahrens, um den behandelnden Arzt in der Indikationsstellung weiterer kostenintensiver Diagnostik zu unterstützen.

#### 1.1.7.8. Arthroskopie

Nach Ausschöpfen der nicht-invasiven Diagnostik steht dem behandelnden Arzt die Arthroskopie als diagnostisches Mittel zur Verfügung. Hierbei kann der Operateur mittels endoskopischer Instrumente den Zustand des Gelenkknorpels indirekt visuell beurteilen und Knorpelläsionen, Begleitverletzungen von Menisken und Kreuzbändern sowie eine Synovialitis feststellen. Neben ihrem diagnostischen Zweck bietet die Arthroskopie die Möglichkeit der therapeutischen Intervention, im Rahmen derer Knorpelschäden und auslösende Risikofaktoren (z.B. Meniskusläsionen) direkt behandelt werden können (zu den arthroskopischen Therapiemöglichkeiten siehe 1.1.8.2. Operative Therapie).

Zu rein diagnostischen Zwecken sollte die Arthroskopie jedoch aufgrund ihrer Invasivität und den damit verbundenen Risiken und Komplikationen eines chirurgischen Eingriffs, wie z.B. Infektion, thrombembolische Ereignisse, Schaden von Blutgefäßen und Nerven, etc., erst nach Ausschöpfung der bildgebenden Verfahren gewählt werden. Der therapeutische Wert der Arthroskopie hingegen wurde in einer im Jahre 2002 veröffentlichten Studie infrage gestellt, nachdem Schein-Arthroskopien bei Arthrose-Patienten die gleiche subjektive Symptomlinderung erzielten wie arthroskopische Spülungen und Debridements [124].

### 1.1.8. Therapie

#### 1.1.8.1. Konservative Therapie

Im Vordergrund der konservativen Therapie stehen die Prävention der Arthrose und das Hinauszögern der klinischen Symptomatik mittels Lifestyle-Optimierung, sowie die Reduktion der klinischen Beschwerden und Erhaltung der Gelenkfunktion. Die konservative Therapie stellt den ersten therapeutischen Schritt in der Behandlung der Arthrose dar.

##### - Lifestyle-Optimierung

Eine grundlegende therapeutische Maßnahme in der Behandlung der Arthrose stellt die Patientenschulung bezüglich des Krankheitsbildes, seiner Pathogenese, des Krankheitsverlaufes und der therapeutischen Möglichkeiten dar. Durch sog. Lifestyle-Optimierung können Risikofaktoren, welche die Entstehung degenerativer Knorpelveränderungen begünstigen, frühzeitig reduziert werden. So kann beispielsweise eine Gewichtsreduktion bei adipösen Patienten zur Reduktion der mechanischen Gelenkbelastung angestrebt werden. Hierzu können Änderungen von Ernährungsgewohnheiten und eine sportliche Aktivität i.R. gelenkschonender Sportarten (z.B. Schwimmen, Radfahren) angeregt werden. High-Impact-Sportarten mit hohen Stoßbelastungen (z.B. Tennis, Handball, Joggen) sollten hingegen gemieden werden.

##### - Orthopädische Behandlung

Ein frühzeitiger Verschleiß der Knorpelsubstanz des Kniegelenks kann durch eine Varus- oder Valgusfehlstellung der Beine begünstigt werden. Orthopädische Schuheinlagen können diese Fehlstellungen bis zu einem gewissen Grad ausgleichen und somit den Knorpelverschleiß hinauszögern. Bei höhergradigen Fehlstellungen muss die Indikation einer Korrekturosteotomie evaluiert werden. Zusätzlich können gelenkführende orthopädische Bandagen die Symptomatik und den Leidensdruck eines Patienten reduzieren.

#### - Physio- und physikalische Therapie

Physio-, Ergo- und physikalische Therapie sowie Krafttraining und Wärmebehandlung (z.B. Fango) stellen weitere nichtmedikamentöse Therapieansätze zur Erhaltung der Gelenkfunktion dar. Ein Beispiel hierfür stellt das Training der Quadrizepsmuskulatur, welche in der muskulären Führung des Kniegelenks eine erhebliche Rolle spielt, dar; je nach Lokalisation der Gonarthrose können hierbei durch betontes Training spezifischer Quadrizepsanteile, wie des M. vastus medialis oder lateralis, durch eine stärkere muskuläre Führung betroffene Gelenkkompartimente teilweise entlastet werden [137]. Aufgrund mangelnder Patientencompliance und geringer analgetischer Wirkung stellen diese Maßnahmen jedoch oft keine langfristige Lösung in der Behandlung der Arthrose dar [14, 15, 23].

#### - Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie sieht die Reduktion der klinischen Beschwerden und Erhaltung der Gelenkfunktion durch Schmerzlinderung vor. Hierbei erfolgt eine analgetische Therapie gemäß dem WHO-Stufenschema [16, 17]:

- Stufe I:
  - Nicht-Opioid-Analgetika: Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Paracetamol, Metamizol
  - ggf. ergänzendes Koanalgetikum: trizyklische Antidepressiva (TZA), Antikonvulsiva
  - ggf. ergänzendes Adjuvans: Antiemetika, Laxantien, Protonenpumpeninhibitoren (PPI)
  
- Stufe II:
  - Niedrigpotente Opioid-Analgetika: Tramadol, Tilidin, Dihydrocodein
  - Nicht-Opioid-Analgetika
  - ggf. ergänzendes Koanalgetikum
  - ggf. ergänzendes Adjuvans

- Stufe III:
  - Hochpotente Opioid-Analgetika: Morphin, Oxycodon, Fentanyl, Piritramid, Levomethadon, Pethidin, Buprenorphin
  - Nicht-Opioid-Analgetika
  - ggf. ergänzendes Koanalgetikum
  - ggf. ergänzendes Adjuvans

Hierbei eignen sich die Analgetika der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika optimal zur Schmerzlinderung und Reduktion der Entzündungssymptomatik im Stadium der aktivierten Arthrose. Aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils und Abhängigkeitspotenzials werden schwache und starke Opioidanalgetika erst nach Ausschöpfen der 1. Analgetika-Stufe eingesetzt.

Die Verwendung von sog. "Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis" (SySADOA), zu denen u.a. Chondroitin- und Glucosaminsulfat zählen, spielen aufgrund ihrer mangelnden Evidenz in der analgetischen Therapie von Arthrosepatienten aktuell eine untergeordnete Rolle und eignen sich v.a. als ergänzende oder alternative Therapeutika [18, 19].

#### - Gelenkinjektionen

Neben der systemischen medikamentösen Therapie verfügt der behandelnde Arzt ebenfalls über die Möglichkeit der lokalen medikamentösen Therapie durch Punktion des Gelenks und intraartikulären Injektion des Wirkstoffs. Die intraartikuläre Injektion von Medikamenten bietet zwar den Vorteil eines höheren Wirkstoffspiegels am zu behandelnden Gelenk bei geringeren systemischen Nebenwirkungen, jedoch birgt jede Gelenkpunktion das Risiko einer Gelenkinfektion mit schwerwiegenden Folgeschäden wie septischer Arthritis und begleitender Gelenkschädigung. Aufgrunddessen sollte jede intraartikuläre Injektion nur nach Abwägung des Risiko-Nutzen-Faktors und nach Ausschöpfen der oralen medikamentösen Therapie erfolgen.

In der Arthrose-Therapie kommen hauptsächlich zwei Wirkstoffe in intraartikulärer Applikationsform zum Einsatz:

Die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure, einem Glycosaminoglycan, welches einen Bestandteil verschiedener Bindegewebsarten und den Hauptbestandteil der Synovia darstellt, verspricht Arthrosepatienten eine Schmerzlinderung und verbesserte Gelenkfunktion. Der therapeutische Stellenwert der Hyaluronsäure in der Therapie der Arthrose bleibt jedoch aufgrund ihrer mangelnden Evidenz umstritten [20-22].

V.a. im Stadium der aktivierten Arthrose bietet sich die intraartikuläre Injektion von Glukokortikoiden an, um eine antiphlogistische und analgetische Wirkung bei vergleichsweise geringen systemischen Nebenwirkungen zu erzielen [23]. Während die kurzfristige Wirkung einer lokalen Glukokortikoidtherapie hinsichtlich ihrer analgetischen und antiphlogistischen Wirkung von vielen Studien belegt wurde, ist die langfristige Wirkung des Wirkstoffs jenseits der 4-Monats-Marke noch umstritten [24-28]. Außerdem sollte eine wiederholte intraartikuläre Glukokortikoidinjektion innerhalb eines zu kurzen Zeitraums aufgrund des Risikos der Gelenkdestruktion, bedingt durch eine verminderte Synthese von Kollagen und Proteoglykanen durch geschädigte Chondrozyten, vermieden werden [29-30].

Neben der intraartikulären Injektion von Hyaluronsäure und Glukokortikoiden wurde Platelet-Rich Plasma (auch "plättchenreiches Plasma" oder "thrombozytenreiches Plasma", kurz "PRP") zur lokalen Therapie der Arthrose erprobt. Hierbei handelt es sich um Plasma, dessen Anteil an Thrombozyten größer ist als der durchschnittliche Thrombozytengehalt von peripherem Blut, welches durch Plasmapherese von autologem Patientenvollblut hergestellt wird. Durch einen hohen Anteil von Wachstumsfaktoren und Zytokinen wie den Hepatozyten-Wachstumsfaktor ("HGF"), den Epidermalen Wachstumsfaktor ("EGF") und den Transforming Growth-Factor  $\beta$ 1 ("TGF- $\beta$ 1") verspricht das PRP durch eine chemotaktische und geweberegenerierende Funktion eine Reduktion der Inflammation und arthritischen Symptomatik. Während Studien eine stärkere Schmerzlinderung und

Funktionsverbesserung durch PRP im Vergleich zur Hyaluronsäure v.a. bei Patienten mit geringgradiger Arthrose zeigen, wird der allgemeine klinische Nutzen der PRP-Injektion weiterhin kontrovers diskutiert [125].

#### 1.1.8.2. Operative Therapie

Führen die o.g. konservativen Therapiemaßnahmen nicht zu einer suffizienten Linderung der arthroseassoziierten Beschwerden und ausreichenden Wiederherstellung der Gelenkfunktion, muss eine operative Therapie als Eskalation der Arthrosebehandlung in Erwägung gezogen werden. Hierbei hat die Auswahl des operativen Verfahrens in Abhängigkeit des Schweregrades der Arthrose, Patientenalters und -mobilität sowie des subjektiven Leidensdrucks zu erfolgen.

##### - Gelenkerhaltende Methoden:

- Arthroskopisches Debridement und Lavage

Die Arthroskopie des Kniegelenks bietet eine Vielzahl an Methoden zur Behandlung von Knorpelläsionen an. So können Meniskusläsionen und freie Gelenkkörper, welche zu sekundären Knorpelschäden führen können, arthroskopisch genäht respektive entfernt, und Auffaserungen der Knorpelsubstanz geglättet werden (sog. "Shaving"). Zusätzlich werden durch die arthroskopische Spülung des Gelenks Entzündungsmediatoren und Knorpel-/Knochendetritus aus dem Kniegelenk entfernt. Die Arthroskopie erlaubt jedoch, mit Ausnahme der Eliminierung spezifischer knorpelschädigender Elemente wie z.B. freier Gelenkkörper, meist keine kausale Therapieform der Gonarthrose; das arthroskopische Debridement und die Lavage des Kniegelenks stellen eher symptomatische Therapieformen dar, die eine vergleichsweise kurzfristige Linderung der klinischen Beschwerden ermöglichen [31, 124].

- Knochenmarkstimulation

Tiefreichende Knorpeldefekte (sog. "Knorpelglätzen") können ebenfalls im Rahmen der Arthroskopie mittels knochenmarkstimulierenden Verfahren therapiert werden. Hierzu zählen die Pridie-Bohrung und Mikrofrakturierung. Durch die Anbohrung der Knorpeldefekte und Durchbrechen der subchondralen Knochenlamelle soll die

Einwanderung von Knochenmarkstammzellen und Knorpelregeneration erzielt werden. Hierbei gilt es zu beachten, dass mittels o.g. Methoden die Bildung von Faserknorpel gefördert wird, welcher aufgrund seiner biomechanischen Eigenschaften dem hyalinen Knorpel unterlegen ist und eine weniger belastbare Knorpelart darstellt [31, 32]. Während eine kurzfristige Verbesserung der Gelenkfunktion und Schmerzlinderung nachgewiesen werden konnte, ist aufgrund der aktuell dünnen Datenlage eine Beurteilung des Langzeitnutzens der knochenmarkstimulierenden Verfahren nur bedingt möglich [32-35].

- Wiederherstellung der Gelenkflächen

Die ACT ("autologe Chondrozytentransplantation"), MACT ("Matrix-gestützte autologe Chondrozytentransplantation") und OATS-Plastik ("Osteochondral Autograft Transfer System", auch Mosaikplastik genannt) stellen verschiedene Methoden zur Wiederherstellung geschädigter Gelenkflächen durch den Transfer autologer Knorpelsubstanz dar. Diese Methoden kommen vorwiegend zur Therapie traumatischer Knorpeldefekte bei meist jungen Patienten zum Einsatz. Während ihr Einsatz zur Therapie degenerativer Defekte der meist älteren Patientenkollektive je nach Defektgröße prinzipiell möglich ist, sind ihre mittel- und langfristigen Ergebnisse umstritten, und der Einsatz der o.g. Verfahren wird bei Patienten jenseits der 50-Jahresgrenze u.a. aufgrund der Prävalenz zusätzlicher degenerativer Gelenkerkrankungen und der eingeschränkten Proliferationskapazität der Chondrozyten im Alter weiterhin kontrovers diskutiert [138-140].

- OATS-/ Mosaik-Plastik

Die OATS-Plastik beschreibt die Entnahme von Knorpel-Knochenzylindern von 4 bis 12mm Durchmesser aus geringer belasteten Arealen der Femurkondyle und Implantation der Zylinder im Defektbereich. Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit transferierbarer Knorpelsubstanz im Spendergebiet, sowie höherer Komplikations- und Reoperationsraten und postoperativer Schmerzen bei großflächigem Knorpeltransfer, sollte vom Einsatz der OATS-Plastik bei Defektgrößen über 4cm<sup>2</sup> abgesehen werden [36-39].

- Autologe Chondrozytentransplantation (“ACT”)

Die ACT stellt ein zweizeitiges operatives Verfahren zur Wiederherstellung geschädigter Gelenkflächen dar: In einem ersten operativen Schritt erfolgt die Entnahme von ca. 200mg vollschichtigem Knorpel aus Gelenkarealen geringerer Belastung, welcher zur Chondrozytenzüchtung in einer Zellkultur genutzt wird. Nach Anzucht einer ausreichenden Zellmenge werden die Chondrozyten in einem zweiten operativen Eingriff auf einem Periostlappen in das Defektareal implantiert. Die hierbei gebildete Knorpelsubstanz besitzt biomechanisch ähnliche Eigenschaften und eine vergleichbare Belastbarkeit wie hyaliner Knorpel [40, 41]. Die ACT eignet sich vorrangig für Knorpeldefekte von 3 cm<sup>2</sup> bis 10 cm<sup>2</sup>. Die aktuelle Studienlage deutet auf gute mittel- und langfristige klinische Ergebnisse des Verfahrens hin [40-43].

- Matrixgestützte autologe Chondrozytentransplantation (“MACT”)

Die MACT stellt, wie die ACT, ein zweizeitiges operatives Verfahren mit dem Ziel der Wiederherstellung arthrotisch veränderter Gelenkflächen dar. Hierbei werden in einem ersten operativen Schritt i.R. einer Arthroskopie 2-3 ca. 8 mm lange Knorpel-Knochen-Zylinder gestanzt. Die in den hierbei gewonnenen 75-300 mg Knorpelgewebe befindlichen Chondrozyten werden anschließend in einem Labor aufbereitet und kultiviert. Nach Vermehrung der Chondrozyten werden diese als Zellsuspension auf eine sog. Matrix, einem Kollagenkonstrukt, aufgetragen, in dem sich die Chondrozyten verteilen. Diese Matrix wird in einem zweiten operativen Schritt i.R. einer Arthrotomie in den Defektbereich implantiert. Aktuelle Studien zeigen eine hohe Patientenzufriedenheit im kurz- und langfristigen postoperativen Verlauf nach MACT [126-128]. Die Ätiologie der Knorpeldefekte scheint hierbei jedoch eine wichtige Rolle zu spielen: so erzielte die MACT zur Therapie akut traumatisch aufgetretener Knorpeldefekte bessere Ergebnisse als zur Therapie der chronischen Gonarthrose [128, 129]. Während die MACT eine vergleichsweise leichtere Operationstechnik anbietet als die ACT, sind die Ergebnisse beider Verfahren vergleichbar [129].

- Methoden der Lastumverteilung

Varus- und Valgusfehlstellungen des Kniegelenks können durch eine erhöhte Belastung des medialen bzw. lateralen Kompartiments die Entstehung degenerativer Knorpelveränderungen begünstigen und langfristig zur unikondylären Gonarthrose führen. Durch operative Korrektur der Beinachse mittels Umstellungsosteotomie kann die Belastung der Gelenkflächen ausgeglichen und somit der Überbeanspruchung und Schädigung der belasteten Knorpelsubstanz vorgebeugt werden [44].

Anhand der Mikulicz-Linie, die die mechanische Tragachse des Beines darstellt und vom Zentrum des Hüftkopfes zum Zentrum des OSG verläuft, lassen sich eventuelle Achsabweichungen des Beines nachvollziehen: So verläuft unter physiologischen Achsenverhältnissen die Mikulicz-Linie durchschnittlich  $4 \pm 2$  mm medial des Kniegelenkzentrums (sog. 4 mm-Punkt). Verläuft die Mikulicz-Linie mehr als 15 mm medial des 4 mm-Punktes, so liegt ein Genu varum vor. Verläuft die Mikulicz-Linie hingegen mehr als 10 mm lateral des 4 mm-Punktes, liegt ein Genu valgum vor [130].

Falls konservative Maßnahmen wie Schuhranderhöhungen nicht mehr ausreichen, um eine ungleiche Lastverteilung eines Genu varum bzw. valgum auszugleichen, können entsprechende Achsabweichungen durch Umstellungsosteotomien korrigiert werden. Je nach vorliegender Achsabweichung kann die varisierende oder valgusierende Osteotomie am suprakondylären Femur oder an der proximalen Tibia erfolgen. Hierbei wird eine „*open-wedge-Osteotomie*“ von einer „*closed-wedge-Osteotomie*“ unterschieden: Während bei der *open-wedge-Osteotomie* nach einer eröffnenden Osteotomie der Osteotomiespalt aufgedehnt wird, wird bei der *closed-wedge-Osteotomie* ein Knochenkeil entfernt und der entstandene Knochenspalt geschlossen. Hierbei kann, je nach Schweregrad der vorliegenden Achsabweichung und Gelenkschädigung, ggf. eine leichte „Überkorrektur“ der Achsabweichung vorgenommen werden um, anstelle einer ausgeglichenen Belastung der Kompartimente, durch Inkaufnahme einer stärkeren Belastung des gesunden Kompartiments eine Entlastung des arthrotisch veränderten Kompartiments zu erzielen. Neben der vorliegenden Achsabweichungen sind z.B.

eine eventuelle Beinverkürzung oder Bandinsuffizienz entscheidende Faktoren für die Auswahl des operativen Verfahrens [131, 132].

#### - Gelenkersetzende Methoden

Besteht trotz der Eskalation der o.g. konservativen und ggf. operativen Therapieoptionen ein erheblicher Leidensdruck von Seiten des Patienten, kann die Möglichkeit eines endoprothetischen Gelenkersatzes in Erwägung gezogen werden. Hierbei sollte die Indikation einer endoprothetischen Versorgung aufgrund der begrenzten Haltbarkeit der Implantate u.a. unter Berücksichtigung des Patientenalters erfolgen. Die Wahl des Implantats orientiert sich hierbei u.a. an der Lokalisation der Arthrose und den arthrotisch veränderten Kompartimenten, sowie an der Bandstabilität des Kniegelenks, insbesondere des hinteren Kreuzbandes.

Folgende Arten der Kniegelenkendoprothesen werden unterschieden [132; 135, 136]:

- Unikondyläre Endoprothese
- Femoropatellare Endoprothese
- Totale Knieendoprothese (sog. "Total Knee Arthroplasty", kurz TKA):
  - *Unconstrained TKA*
    - *Cruciate retaining*
    - *Cruciate retaining/ sacrificing*
    - *Cruciate sacrificing*
    - *Posterior stabilized*
    - *Pivot*
  - *Constrained TKA*
    - *Achsgeführt*
    - *Varus-Valgus stabilisiert*

Ein unikondylärer Oberflächenersatz eignet sich im Falle einer unikompartimentellen Gonarthrose, welche meist medial vorliegt. 2018 handelte es sich bei 12,6% der in Deutschland implantierten Kniegelenkendoprothesen um unikondyläre

Endoprothesen [135]. Mit nur 0,2% war der femoropatellare Gelenkersatz deutlich seltener unter den Kniegelenkendoprothesen vertreten.

Die totale Knieendoprothese unterscheidet sog. *unconstrained* ("uneingeschränkt") von *constrained* ("eingeschränkt") Implantaten:

- Die *unconstrained* TKA bedarf einer ausreichenden Weichteilführung, insbesondere eines suffizienten Bandapparats, um eine ausreichende Stabilität zu gewährleisten, bietet hierfür jedoch eine hohe Mobilität. Je nach Erhalt des hinteren Kreuzbandes werden sog. *cruciate retaining* Systeme ("kreuzbanderhaltend") von *cruciate sacrificing* Systemen ("kreuzbandopfernd") unterschieden. Hinzu kommen Mischformen, bei denen ein Erhalt des HKB optional ist, sowie posterior stabilized und Pivot-Systeme, welche durch spezifische Designelemente ihre Stabilität gewährleisten.
- Die *constrained* TKA gewährleistet trotz einer Insuffizienz des Bandapparats eine Varus-Valgus- und Flexions-Extensionsstabilität, nimmt hierfür jedoch eine eingeschränkte Mobilität in Kauf.

Die *unconstrained* TKA-Systeme finden weitaus höheren Einsatz als *constrained*-Systeme: 2018 waren 95,4% der in Deutschland implantierten Kniegelenkendoprothesen *unconstrained* TKA-Systeme, hiervon 43,9% *cruciate retaining*, gefolgt von 18,4% *cruciate retaining/sacrificing*, und 17,4% *posterior stabilized*. Hingegen wurden nur in 4,2% der Fälle constrained TKA-Systeme verwendet [135]. Neben den o.g. Implantattypen werden u.a. die Form der Endoprothesenverankerung (zementiert vs. nicht zementiert), Metallbeschichtung und Inlaymaterialien unterschieden. Die große Bandbreite an verfügbaren Systemen erlaubt einen möglichst maßgeschneiderten Kniegelenkersatz des Arthrosepatienten.

#### - Gelenkfusion

Die Arthrodesse des Kniegelenks stellt die Ultima Ratio der Behandlungsmöglichkeiten der Gonarthrose dar. Ihre Indikation sollte nur nach Versagen der oben genannten konservativen und operativen Therapieoptionen gestellt werden. Die Arthrodesse wird hauptsächlich im Bereich kleinerer Gelenke

(Zehen-, Finger- und Sprunggelenke) angewendet und kommt aufgrund der Vielzahl an effektiven therapeutischen Möglichkeiten im Bereich des Kniegelenks nur selten zum Einsatz. Häufigste Indikation einer Kniearthrodese sind eine ausgeprägte Schmerzsymptomatik und ein Instabilitätsgefühl im Bereich des Kniegelenks nach Infektion einer Totalendoprothese, in welchem Fall eine chirurgische Gelenkrekonstruktion nicht mehr möglich ist [48].

## 1.2. Die Vibroarthrographie ("VAG")

### 1.2.1. Definition

Der Begriff der "Vibrations-Arthrographie" (kurz "Vibroarthrographie") wurde 1985 von J.D. McCrea, G.F. McCoy et al. in ihrer Studie "*Vibration arthrography in the diagnosis of knee joint diseases*" zur Bezeichnung der Gelenkdiagnostik durch Erfassung und Analyse von Vibrationen vorgeschlagen [62, 63]. 13 Jahre zuvor beschrieben Oel et al. im Jahre 1974 mit dem Begriff der "Phonarthrographie" die akustische Diagnostik von Gelenkspathologien mittels Mikrofonen. Mit zunehmendem technologischen Fortschritt im Bereich akustischer und Vibrationssensoren, Computersystemen und der Signalanalyse konzentrierten sich die meisten Autoren Anfang der 80er Jahre u.a. aufgrund der Anfälligkeit akustischer Systeme für Signalrauschen auf die Analyse von Vibrationen. Dieser Wandel wurde mit dem Begriff der "Vibroarthrographie" geprägt.

### 1.2.2. Theorie

Der hyaline Knorpel, der die Gelenkflächen der artikulierenden Knochen überzieht und sich durch eine hohe Druckelastizität und Reißresistenz auszeichnet, dient der reibungsarmen Interaktion der Gelenkkörper bei Bewegung, sowie der Dämpfung und Übertragung von Druckkräften auf den Knochen. I.R. von Gelenkpathologien wie der Arthrose entstehen degenerative Veränderungen des Gelenkknorpels, so dass die oben beschriebene reibungsarme Bewegung der Gelenkkörper und das Abfedern von Druckkräften gestört wird. Hierbei kommt es zum zunehmenden Abrieb und zur Auffaserung der Knorpelflächen. Fortgeschrittene Arthrostadien sind durch tiefreichende Knorpelfissuren mit freiliegendem subchondralen Knochen, sog. "Knorpelglätzen", sowie einer progredienten Gelenkdestruktion mit verschmälertem

Gelenkspalt, Osteophyten, subchondraler Sklerosierung, Geröllzysten und Gelenkfehlstellung, gekennzeichnet [49]. Diese Veränderungen führen zu einer erheblichen Einschränkung der Interaktion der artikulierenden Gelenkkörper, die mit einer höheren Reibung und ungleichmäßigen Kraftübertragung verbunden ist. Aufgrund der oben beschriebenen degenerativen Veränderungen des Gelenkknorpels und der biomechanischen Folgen, kann eine Veränderung der bewegungsassoziierten Vibrationscharakteristika, insbesondere der Amplituden- und Frequenzanteile, eines pathologischen Gelenks im Vergleich zu einem physiologischen Gelenk mit intakten Gelenkflächen vermutet werden [66]. Die Technologie der Vibroarthrographie hat zum Ziel, durch die nicht-invasive Analyse von Gelenkvibrationen und Erkennung charakteristischer Vibrationsmuster Gelenkpathologien nachzuweisen.

### 1.2.3. Historische Entwicklung

#### 1.2.3.1. Die Gelenkauskultation: Grundstein der Vibroarthrographie (1885 - 1929)

Die Untersuchung akustischer Signale zur Erkennung von Gelenkpathologien wurde erstmalig gegen Ende des 19. Jahrhunderts beschrieben. So schilderte C. Hueter im Jahre 1885 in seinem Werk *Grundriss der Chirurgie* die Verwendung eines sog. "Dermatoosteophons", einem monaurikulären Schlauchstethoskop, um Gelenkpathologien und deren Lokalisation auskultatorisch festzustellen:

*"Derselbe Apparat dient auch zur Erkenntnis der Reibegeräusche, und zwar kann man mit ihm feinere Reibegeräusche erkennen als mit dem unbewaffneten Ohr oder mit dem Finger. Ferner lässt sich mit ihm der Sitz eines Reibegeräusches genauer bestimmen [...]"* [50].

Zur Jahrhundertwende wurde die auskultatorische Untersuchung des muskuloskelettalen Systems von vielen Autoren aufgegriffen und der Einsatz sowie die verwendeten Stethoskope stetig verfeinert. W.E. Blodgett erkannte im Jahre 1902 aufgrund der anatomischen Verhältnisse des Kniegelenks und seiner Anfälligkeit für Pathologien sowohl traumatischer als auch degenerativer Genese die Eignung des

Kniegelenks für die auskultatorische Untersuchung:

*“Auscultation can be applied to any of the large joints, but thus far I have listened almost only to the knee, as it is most accessible and most liable to disease and difficulty of diagnosis.” [51].*

Der Anfang des 20. Jahrhunderts sah die zunehmende diagnostische Genauigkeit der Gelenkauskultation für Gelenkpathologien traumatischer und degenerativer Genese. So beschrieb E. Bircher im Jahre 1913 die auskultatorische Diagnostik von Meniskusläsionen [52], 1926 folgte die Erkennung der “Arthritis chronica” durch S. Tannhauser, der die Überlegenheit der Auskultation gegenüber der Palpation in der Diagnostik der Gelenkpathologien betonte:

*“Im Vergleich mit den Ergebnissen einer sehr sorgfältigen Palpation scheint nach unseren Untersuchungen eine Methode darin zu liegen, dass die auskultatorischen Phänomene häufig viel eindrucksvoller und leichter zu erheben sind als der Palpationsbefund. [...] In mehreren Fällen von Arthritis chronica dagegen, bei denen klinisch nur ein Gelenk befallen war konnten wir auskultatorisch Affektionen anderer Gelenke feststellen, die palpatorisch nicht zu konstatieren waren.” [53]*

C.F. Walters stellte 1929 die Vermutung einer Altersabhängigkeit der auskultierbaren Geräusche des Kniegelenks sowie deren Widerspiegelung des Zustandes des Gelenks [54].

#### 1.2.3.2. Objektivierte Gelenkuntersuchung durch Mikrofon-gestützte Systeme (1933 - 1978)

Die gegen Ende des 19. Jahrhunderts etablierte Gelenkauskultation stellte ein neues, jedoch sehr subjektives diagnostisches Mittel zur Erkennung von Gelenkpathologien dar. Für eine Diagnosestellung war vielen Autoren zufolge nicht nur die Anwesenheit, sondern vor allem die Erkennung spezifischer akustischer Eigenschaften des Geräusches entscheidend. Ein eindruckliches Beispiel hierfür schilderte S. Tannhauser im Jahre 1926:

*“Bei sehr alten chronischen Gelenkerkrankungen sowie bei vielen alten Leuten, die keinerlei Gelenkbeschwerden hatten, und vor allem bei ausgesprochener Arthritis deformans, hatten die Geräusche einen knatternden, manchmal geradezu knallenden Charakter. Trotz der Frequenz, mit der die ‘Explosionen’ aufeinander folgten, war aber jede von der andern scharf getrennt, gewissermaßen durch eine ‘stumme’ Phase. Bei einigen anderen Patienten dagegen (Rezidiv eines akuten Gelenkrheumatismus, Stillsche Krankheit, ausgeheilte Polyarthritiden) waren die Geräusche mehr von kontinuierlichem, knarrenden Charakter, ähnlich dem Geräusch des Lederknarrens oder knirschenden Schnees. Auch bei dieser Form waren öfters knatternde Geräusche eingestreut, doch war der kontinuierliche Grundton am eindrucksvollsten.”*

Diese Beschreibung unterstreicht die Subjektivität der Gelenkauskultation und die Notwendigkeit einer systematischen Durchführung und objektiven Signalerfassung und -interpretation. Durch die Mikrofonie, der Eigenschaft elektronischer Komponenten, durch Änderung ihrer elektrischen Parameter auf Schallwellen zu reagieren, und den technologischen Fortschritten von Mikrofonen und akustischen Systemen, bot sich nun eine objektive Methodik zur Erfassung von Gelenkgeräuschen.

Im Jahre 1933 beschrieb Karl Erb erstmalig ein solches sensorgestütztes System zur Untersuchung von Gelenkgeräuschen. Er kombinierte hierbei das von seinen Vorgängern verwendete Schlauchstethoskop mit einer Elektronenröhre, welches über einen Dreikanalverstärker mit einem Oszillographen und Kopfhörer verbunden wurde. Hierdurch konnten erstmalig Gelenkgeräusche objektiv erfasst werden, und so konstatierte er: *“Das Problem der objektiven Registrierung scheint damit gelöst.”* [55]. In den 60er- und 70er-Jahren folgten weitere mikrofontestützte Untersuchungen von Gelenkpathologien (Fischer und Johnson 1960 [56], Szabo, Danis und Török 1972 [57]). Im Jahre 1974 wurde schließlich von Oehl et al. der Begriff der *“Phonoarthrographie”* zur Beschreibung jeglicher Gelenkuntersuchung mittels Mikrofonen geprägt [58]. Trotz großer technologischer Fortschritte in der

Entwicklung von Mikrofonen und der Signalanalyse, deren Einsatz vielversprechende Ergebnisse zeigte (Chu et al. 1976 [59], Wang et al. 1980 [60]), stieß die mikrofontgestützte Gelenkuntersuchung aufgrund ihrer schlechten Wahrnehmung tiefer Frequenzbereiche und ihrer Anfälligkeit für Nebengeräusche schnell an ihre Grenzen.

#### 1.2.3.3. Vibrationsanalytik (*ab 1980*)

Die erste in der Literatur beschriebene Untersuchung eines Gelenks mittels Vibrationssensoren erfolgte im Jahre 1980 durch W. Mang, M. Birk und G. Blümel [60]. In ihrer Studie zur praktischen Anwendbarkeit der Phonoarthrographie des Kniegelenks verwendeten die Autoren neben einem Goniometer zur Winkelmessung einen Körperschallaufnehmer der Firma Brüel und Kjær, welcher mittels einer Gummilasche im Bereich der Patella befestigt wurde. Die Autoren konnten bereits hier durch die Analyse der gemessenen Vibrationen verschiedene Gelenkpathologien unterscheiden: so stellten sie fest, dass arthrotische Gelenkveränderungen während des gesamten Bewegungsablaufs eine maximale Signalleistung in den Frequenzbereichen von 120-400 Hz aufwiesen, während Meniskusläsionen mit kurzen Signalleistungsspitzen zwischen 200 und 400 Hz bei spezifischen Beugewinkeln assoziiert waren. Interessanterweise wurde die erstmalige Verwendung eines Vibrationssensors zur Gelenkuntersuchung von den Autoren in ihrem Beitrag nicht begründet oder kommentiert. Mollan, McCullagh und Wilson beschrieben 1982 die Limitationen mikrofontgestützter, akustischer Systeme zur Gelenkdiagnostik [61], und so zeichnete sich der Anfang der 80er Jahre durch einen Wandel von mikrofon- zu akzelerometergestützter Gelenkdiagnostik aus.

J.D. McCrea und G. F. McCoy erkannten zu dieser Zeit ebenfalls die Vorteile der Akzelerometer gegenüber Mikrofonen, welche in einer besseren Erfassung niedrigfrequenter Signale und einer geringeren Anfälligkeit gegenüber Nebengeräuschen durch ihre punktuelle Signalerfassung an der Kontaktstelle lagen, und taufte die Gelenkuntersuchung durch Erfassung und Analyse von Vibrationen "Vibrations-Arthrographie" [62, 63]. Durch die simultane Verwendung mehrerer Vibrationssensoren an unterschiedlichen Stellen des Kniegelenks war nicht nur die

Erkennung, sondern auch die Zuordnung von physiologischen und pathologischen Signalen zu ihrer anatomischen Lokalisation möglich. So beschrieb McCoy den *“physiological patellofemoral crepitus (PPC)”*, *“patellar click”* und das *“lateral band phenomenon”* als physiologische, im Rahmen der Kniestreckung bzw. -flexion (letztere lediglich PPC und *lateral band phenomenon* betreffend) auftretende Signalmuster im Bereich der Patella respektive der lateralen Femurkondyle. Während das Augenmerk der Studie auf der Erkennung von Meniskusläsionen lag, welche durch die Erkennung hochenergetischer Signale in Frequenzbereichen von 25 bis 320 Hz mit einer Sensitivität von 86% gelang, stellten die Autoren außerdem die *“bizarren”* und *“irregulären”* Signale von arthrotisch veränderten Kniegelenken zwischen 300 und 600 Hz fest. Mit Hinblick auf die charakteristischen Signalveränderungen degenerativer Knorpelveränderungen konstatierte McCoy in seiner Diskussion:

*“The potential of this technique in detecting cartilage degeneration prior to radiographic change is clear.”*

Durch die rapiden technologischen Fortschritte im Bereich der Computersysteme, Sensorik, Signalanalyse und des maschinellen Lernens sah die Wende des 20. Jahrhunderts die Einführung zahlreicher komplexer Signalanalyseverfahren im Bereich der Vibroarthrographie. Die in diesem Zeitraum erforschten Methoden der Signalanalyse lassen sich hinsichtlich der berechneten Signalcharakteristika, sog. *“Features”*, wie folgt klassifizieren:

- a) Analyse mittels zeitlicher Segmentierung
- b) Zeit-Frequenz-Analyse
- c) Statistische Analyse

- a) Analyse mittels zeitlicher Segmentierung

Die Zeit-basierte Analyse von VAG-Signalen sah zum Ziel, innerhalb eines Bewegungszyklus mittels sog. *“Segmentierung”* ein Bewegungssegment zu isolieren,

welches zur Unterscheidung von gesunden und pathologischen Gelenken genutzt werden kann.

Ladly et al. stellten in ihrer vibroarthrographischen Untersuchung arthrotisch veränderter Kniegelenke signifikant unterschiedliche Werte (bis zu 112%) hinsichtlich der durchschnittlichen Signalleistung "gesunder" und arthrotischer Kniegelenke, sowie bis zu 173% hinsichtlich ihrer durchschnittlichen Signalfrequenz fest. Die Fokussierung auf die Extension des Kniegelenks zwischen 60° und 0° zeigte Diskrepanzen bis zu 471% bezüglich der durchschnittlichen Signalleistung, und 652% bezüglich der Signalfrequenz, wodurch eine präzise Klassifizierung von gesunden und degenerativ veränderten Kniegelenksignalen gelang [67].

Anfang der 90er-Jahre erprobten Frank, Tavathia und Rangayyan feste Segmentierungsverfahren zur automatisierten zeitlichen Untersuchung von VAG-Signalen [68, 69]. Aufgrund der Unregelmäßigkeit der Signale und der Häufigkeit kurzfristiger Signalvariationen zeigten sich feste Segmentierungsverfahren jedoch zur Analyse von VAG-Signalen schlecht geeignet, und so wurden diese Mitte der 90er-Jahre weitestgehend zugunsten adaptiver Segmentierungsverfahren aufgegeben. Adaptive Segmentierungsverfahren verzichteten auf prädefinierte Signalfenster; stattdessen berechneten sie die statistischen Eigenschaften des untersuchten Signals und konnten Signalvariationen als Überschreitungen bestimmter Schwellen (z.B. in Bezug auf die Standardabweichung der Signaleigenschaft) erkennen. Durch Verwendung von *Recursive-Least-Square*-Filtern erzielten z.B. Moussavi, Krishnan et al. Klassifikationsgenauigkeiten zwischen 68,9% und 84,5% [70, 71].

#### b) Zeit-Frequenz-Analyse

Viele akustische Signale, beispielsweise von Sprache und Musik, weisen zeitabhängige Veränderungen ihrer Frequenzeigenschaften auf. Neben der Untersuchung von zeitabhängigen Amplitudenschwankungen ist somit auch die Analyse der Frequenzeigenschaften eines Signals in seinem zeitlichen Verlauf von großer Bedeutung. Die Fourier-Transformation erlaubt die Umwandlung eines

zeitbasierten Signals in den Frequenzbereich zur Darstellung des Frequenzspektrums eines Signals.

Im Bereich der VAG wurden unterschiedliche Methoden zur Berechnung des Frequenzspektrums und der Analyse frequenzbasierter Signaleigenschaften vorgeschlagen. Krishnan, Rangayyan et al. berichteten über die Zeit-Frequenz-Analytik von VAG-Signalen zur Berechnung von Signalparametern wie die Signalleistung und Leistungsverteilung, ausgehend von einer Kohorte von 51 gesunden und 39 pathologischen Kniegelenken. Basierend auf diesen Signalparametern gelang den Autoren eine Klassifikation von gesunden und pathologischen Kniegelenken mittels linearer Regressionsanalyse mit einer Klassifikationsgenauigkeit zwischen 68,9% und 77,5% [64]. Die von der gleichen Forschungsgruppe durchgeführte Analyse und Klassifikation mittels Cepstrum-Koeffizienten erreichte in Abhängigkeit der zu klassifizierenden Pathologie eine Genauigkeit zwischen 75,6% und 85,9% [65]

Neben der Kurzzeit-Fourier-Transformation ("STFT") wurde zur Berechnung eines Frequenzspektrums beispielsweise der *Matching-Pursuit*-Algorithmus von Mallat und Zhang vorgeschlagen, welcher durch eine höhere Zeit- und Frequenzauflösung eine genauere Analyse von VAG-Signalen ermöglichte als die STFT [66, 72]. Anhand der berechneten Frequenzspektren kann die Analyse frequenzbasierter Parameter wie die durchschnittliche Leistung und Energieverteilung bestimmter Frequenzbereiche zur Klassifikation von gesunden und pathologischen Gelenken genutzt werden [73-75].

### c) Statistische Analyse

In den o.g. Studien wiesen die Signale arthrotisch veränderter Kniegelenke gegenüber gesunden Gelenken neben höheren Durchschnittswerten von Signalleistung und Frequenz auch eine höhere Variabilität auf, während gesunde Gelenke eher gleichmäßige VAG-Signale produzierten. Diese Erkennung führte zur Analyse von VAG-Signalen anhand statistischer Parameter zur Erkennung von Gelenkpathologien. Durch die von Rangayyan und Wu vorgeschlagene

Normalisierung der Signale in einem Amplitudenbereich von 0 bis 1 konnte auf die o.g. Methoden der Signalsegmentierung verzichtet werden [76-78]. Zur Objektivierung der Variabilität und Komplexität der Signale wurden anschließend statistische Parameter wie "*Form Factor*" und "*Turns Count*", welche bereits zur Analyse von EEG- [79] und EMG-Signalen [80] genutzt wurden, verwendet. Diese Parameter zeigten signifikant unterschiedliche Durchschnittswerte für gesunde und pathologische Kniegelenke [81]. Basierend auf den Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen, welche für gesunde und pathologische Gelenke berechnet wurden, untersuchten Rangayyan und Wu neben der Durchschnitts- und Standardabweichung zusätzlich die Wölbung ("*Kurtosis*"), Schiefe ("*Skewness*") und Entropie. Die Klassifizierung der VAG-Signale, basierend auf den o.g. Parametern der Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion, mittels neuronaler Netzwerke ermöglichte die Unterscheidung gesunder und pathologischer Signale mit einer Genauigkeit zwischen 81,72% (radiales Basisfunktionsnetz, "RBFN") und 91,4% ("*backpropagation neural network*", "BPNN") [73, 81]. Weitere Studien beschrieben beeindruckende Klassifikationsgenauigkeiten mit AUC-Werten zwischen 0,91 [97] und sogar 1,0 [98], die jedoch zu einem gewissen Grad unter dem Einfluss des sog. "*Overfittings*" von neuronalen Netzwerken standen, bei dem Algorithmen des maschinellen Lernens komplexe Modelle erstellen, welche eine hervorragende Klassifikation der Trainingsdaten ermöglichen, jedoch aufgrund einer zu starken Anpassung an die Trainingsdaten eine nur mittelmäßige Identifikation neuer, unbekannter Signale erlauben. Aus diesem Grunde wurde als Alternative die Verwendung der *Support Vector Machine* ("SVM") zur Klassifikation von VAG-Signalen mittels maschinellem Lernen empfohlen [66, 82].

#### 1.2.4. Ausblick

Die Diskrepanz zwischen Entstehung und Progredienz degenerativer Knorpelveränderungen einerseits, und dem in frühen Arthrostadien oft klinisch stummen Verlauf andererseits, unterstreicht die Notwendigkeit eines angemessenen Screening-Tools zur Feststellung von Knorpelschäden. Die aktuell zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren sind zu diesem Zweck jedoch nur bedingt geeignet: das Röntgenbild, welches zwar durch seine hohe Verfügbarkeit, geringe

Kosten und schnelle Durchführung besticht, bildet nur knöcherne Begleitveränderungen der Gelenkkörper ab, welche meist erst in fortgeschrittenen Arthrostadien auftreten. Außerdem ist sie aufgrund ihrer Strahlenbelastung v.a. bei jungen Patienten restriktiv einzusetzen. Gleiches gilt für die Computertomographie, welche eine dreidimensionale Beurteilbarkeit knöcherner, und in geringerem Maße auch weichteiliger Strukturen, ermöglicht, jedoch eine höhere Strahlenbelastung in Kauf nimmt. Die Kernspintomographie, die sich zwar hervorragend zur Beurteilung weichteiliger Strukturen und damit zur Früherkennung von Knorpelläsionen eignet, stellt eine aufwendige, teure und gering verfügbare Untersuchung und damit ein schlecht geeignetes Screening-Tool der Gonarthrose dar.

Aufgrund ihrer Nicht-Invasivität und Strahlungsfreiheit, einfachen Handhabung, schnellen Durchführbarkeit, geringen Kosten und ihres geringen logistischen Aufwands könnte die VAG mittels Analyse von Gelenkvibrationen ein attraktives diagnostisches Mittel zur (Früh-)Erkennung degenerativer Knorpelveränderungen darstellen. Die unter 1.2.3. aufgeführte historische Entwicklung dieser diagnostischen Modalität stellt den rasanten technologischen Fortschritt der VAG dar, und Vorarbeiten dieses Themengebietes konnten durch unterschiedliche Methoden der Signalanalyse bereits gute Klassifizierungsergebnisse erzielen, welche die Sensitivität und Spezifität etablierter medizinischer Diagnostika widerspiegeln. Zur Etablierung der VAG als zuverlässiges diagnostisches Mittel gilt es jedoch Hindernisse der Technologie zu überwinden: So muss beispielsweise der Einfluss von Störfaktoren wie signalverfälschender Muskelspannung (*“Muscle Contraction Interference”*, “MCI” [87]) und artikulären Komorbiditäten untersucht und diesen entgegengewirkt werden. Durch die Verfeinerung moderner Sensorik, Computersysteme, Signalanalytik und des maschinellen Lernens scheint die Etablierung der VAG als geeignetes Diagnostikum für degenerative Veränderungen des Gelenkknorpels und Screening-Tool der Gonarthrose ein greifbares Ziel.

#### 1.2.5. Fragestellung

Ziel unserer Arbeit war die Etablierung eines Systems zur nicht-invasiven vibroarthrographischen Untersuchung von Gelenkvibrationen, anhand derer die

Identifikation pathologischer VAG-Signale zur Klassifikation von gesunden Probanden und Arthrose-Patienten erprobt werden sollte. Wir stellten die Hypothese, dass aufgrund der Schädigung der Knorpeloberflächen und somit der gestörten Artikulation der Gelenkkörper die abgeleiteten Vibrationssignale von Arthrosepatienten sich hinsichtlich ihrer Frequenzverteilung von denen von gesunden Probanden unterscheiden würden. I.R. der Konzipierung eines Messaufbaus zur Aufzeichnung und Analyse der Gelenkvibrationen wurde auf eine einfache und effiziente klinische Handhabung des Systems besonderer Wert gelegt. Entsprechend den Erkenntnissen der Vorstudien im Bereich der VAG wurde die *Support Vector Machine* (SVM) als Methode des maschinellen Lernens zur Klassifikation der Signale gewählt. Mit Hinblick der Etablierung der VAG als Screening-Tool für degenerative Knorpelveränderungen wurde das Erreichen einer Sensitivität und Spezifität vergleichbarer bildgebender Verfahren in der Arthrose-Diagnostik als Ziel gesetzt.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Ethikvotum**

Das Studienvorhaben wurde durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt und unter Einhaltung der Grundsätze der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Referenznummer des Ethikvotums lautet 546-16.

### **2.2. Probandenkollektiv und Datensatz**

Teilnehmende Patienten wurden über die Sprechstunden unserer Klinik an den Standorten Großhadern und Innenstadt, sowie über eine kooperierende orthopädische Praxis rekrutiert. Diese Patienten wiesen eine oder mehrere arthrotische Knorpelschäden des Kniegelenks in MRT-Bildern auf. Ausschlusskriterien waren eine MRT-Diagnostik, die älter als 12 Monate war, sowie eine eingeschränkte Beweglichkeit des Kniegelenks zwischen 0° und 90° Flexion, die eine VAG-Messung beeinträchtigen würde.

Die Kontrollgruppe umfasste freiwillige Probanden zwischen 18 und 35 Jahren ohne vorbekannte Pathologie der Kniegelenke oder aktuelle Beschwerden, und einem Oxford Knee Score [105] von mind. 45 Punkten. Durch diese Kriterien sollte die

Rekrutierung einer Kontrollgruppe mit möglichst intaktem Gelenkknorpel erzielt werden; eine Bestätigung der intakten Knorpelflächen der Kontrollgruppe mittels MRT wäre logistisch und finanziell kaum umsetzbar und ethisch nicht vertretbar gewesen. Sämtliche Teilnehmer wurden zu Beginn der Studie ausführlich über ihren Zweck, Art der Durchführung, Teilnahmebedingungen, Abbruch- und Austrittsmöglichkeiten sowie den Schutz persönlicher Daten aufgeklärt und dies mittels schriftlicher Einverständniserklärung bestätigt. Im Rahmen der Untersuchung wurden die Probanden gebeten, einen Fragenkatalog bezüglich ihrer beruflichen Tätigkeit, sportlichen Aktivität und aktuellen bzw. früheren Beschwerden, sowie den Oxford-Knee-Score auszufüllen. Zusätzlich wurde der Body-Mass-Index von Patienten bestimmt um den Einfluss des Subkutangewebes als möglichen Störfaktor bei der VAG-Messung zu untersuchen. Bei gesunden Probanden erfolgte an beiden Kniegelenken eine VAG-Untersuchung, insofern keine Pathologie der Kniegelenke vorbekannt war. Die MRT-Bilder aller teilnehmenden Patienten wurden von einer auf Knorpeldiagnostik im MRT spezialisierte Radiologin der radiologischen Klinik des Klinikums der Universität München nach Outerbridge klassifiziert.

	Patientengruppe	Kontrollgruppe
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MRT-Nachweis arthrotischer Knorpelschäden des Kniegelenks</li> <li>- MRT-Bildgebung nicht älter als 12 Monate</li> <li>- Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>- Schriftliche Einverständniserklärung für Studienteilnahme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter zwischen 18 und 35 Jahren</li> <li>- Oxford-Knee-Score <math>\geq</math> 45 Punkte</li> <li>- Klinische Beschwerdefreiheit</li> <li>- Schriftliche Einverständniserklärung für Studienteilnahme</li> </ul>
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eingeschränkte ROM: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Streckdefizit <math>&gt; 10^\circ</math></li> <li>- Beugedefizit <math>&lt; 90^\circ</math></li> </ul> </li> <li>- Eingeschränkte aktive Extension und/ oder Flexion zwischen E/F 0/10/90°</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gelenkpathologie in Vorgeschichte</li> <li>- Eingeschränkte ROM</li> <li>- Klinische Beschwerden zum Untersuchungszeitpunkt</li> </ul>

**Tabelle 1:** Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten- und Kontrollgruppen.

## 2.3. Methodik

### 2.3.1. Messaufbau

#### 2.3.1.1. Erfassung von Vibrationssignalen

Der in unserer Studie verwendete Messaufbau wurde zum Zweck einer simultanen Messung der Vibrationen, welche bei Gelenkbewegung entstehen, und des Winkels der Gelenkkörper zum Zeitpunkt der Entstehung o.g. Vibration, entworfen.

Zur nicht-invasiven Messung der Vibrationen wurden zwei Akzelerometer (Modellbezeichnung: 352A24, PCB Piezotronics, Inc., USA) und ein piezoelektrischer Sensor (Modellbezeichnung: Model EPZ-27MS44F, Elektrotechnik Karl-Heinz Mauz GmbH, Deutschland) verwendet. Als Messpunkte für die Sensoren wurden die Patella, sowie das mediale und laterale Tibiaplateau definiert, da diese aufgrund ihrer leichten Auffindbarkeit und meist geringen Weichteildeckung die besten Kontaktpunkte zur Vibrationsmessung darstellten.

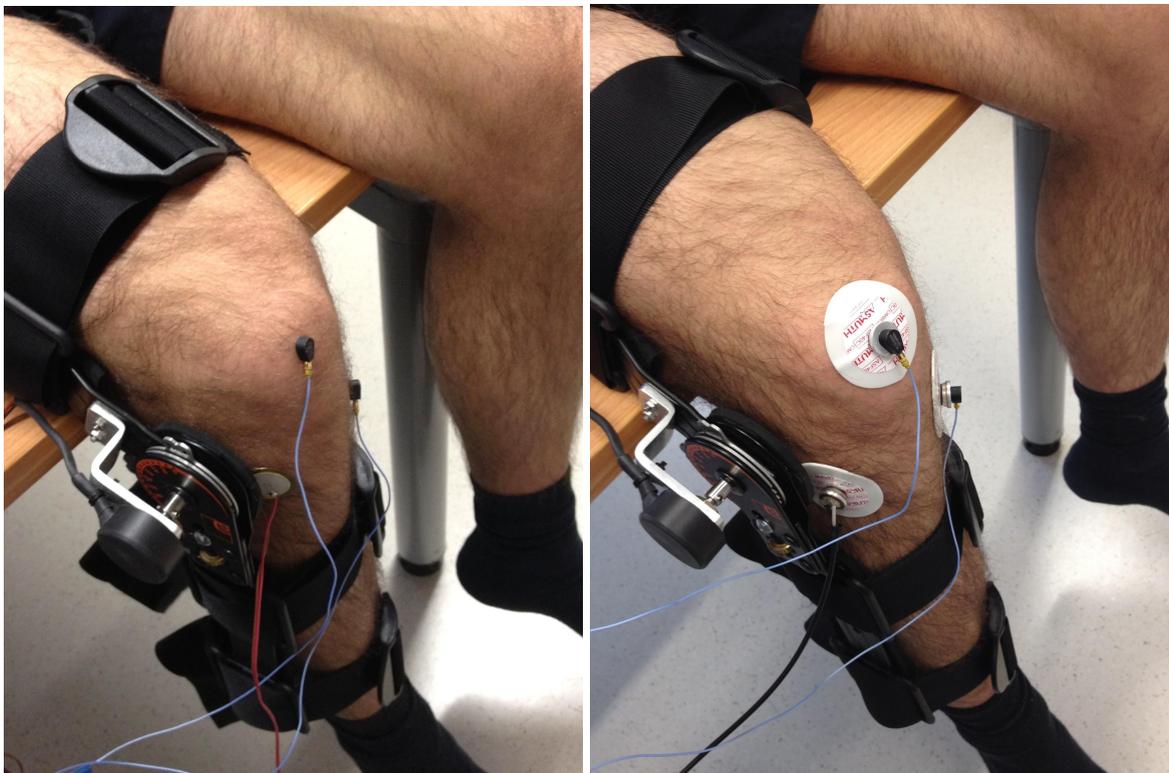
Zum Studienbeginn wurde ein medizinischer Haftspray verwendet, um die Sensoren an der Haut des Patienten anzubringen. Dies ermöglichte zwar eine qualitativ hochwertige Signalableitung durch möglichst engen Kontakt zur Haut, benötigte jedoch eine zeitaufwändige Fixierung; außerdem verloren die Sensoren v.a. bei Störfaktoren wie Schweiß, starker Körperbehaarung oder Kabelzug rasch ihren Halt, wodurch eine Wiederholung der Untersuchung notwendig wurde.

Aus diesem Grund wurde ein eigenes System zum Anbringen der Sensoren konzipiert: Die Sensoren wurden an der Oberseite eines speziell angefertigten Adapters angebracht, welcher an seiner Unterseite über einen Knopf verfügte, der mit dem Druckknopf handelsüblicher EKG-Elektroden kompatibel war. Zu diesem Zweck wurde im Bereich des lateralen Tibiaplateaus anstelle des EPZ-27MS44F ein Piezo-Sensor kleineren Durchmessers verwendet (Modellbezeichnung: 7BB-12-9 Murata Electronics). Die verwendeten Akzelerometer blieben unverändert.

Dank der neuen Fixierungsmethode musste der Untersucher lediglich am Probanden die drei Messpunkte am Kniegelenk identifizieren, die EKG-Elektroden aufkleben und die Sensoren an den Elektroden anbringen. Hierdurch konnte die für den

Messaufbau benötigte Zeit drastisch reduziert und das Abfallen der Sensoren während der Messung gänzlich vermieden werden.

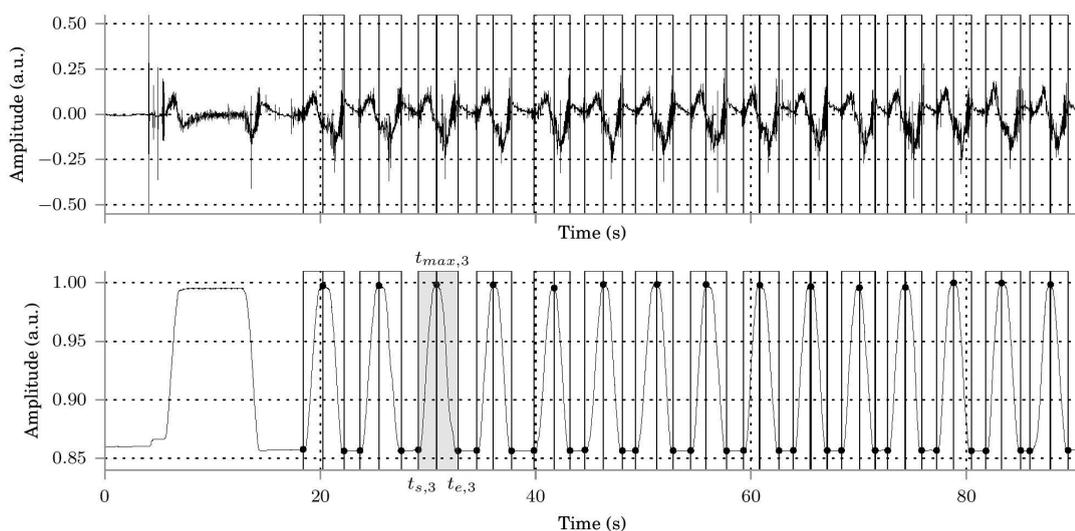
Unsere Untersuchungen belegten, dass die mittels Haftspray und EKG-Pad registrierten Signale weitestgehend identisch waren (s. 3.2. Vergleich der Sensorfixierung mittels Haftspray und EKG-Pad). Aufgrund des hohen klinischen Nutzens und der deutlich vereinfachten Durchführbarkeit der Untersuchung bei minimal unterlegener Signalerfassung wurde der Großteil der Untersuchungen mittels EKG-Pad durchgeführt.



**Abb. 1** demonstriert den eingesetzten Messaufbau. Linkes Bild: Sensorfixierung mittels Haftspray. Rechtes Bild: Sensorfixierung mittels EKG-Pad. Hiermit werden 2 Akzelerometer im Bereich der Patella und medialen Tibiakondyle, sowie ein Piezosensor an der lateralen Tibiakondyle fixiert. Ein in einer REGAIN Open Knieorthese integrierter Potentiometer registriert den Beugungswinkel des Kniegelenks.

### 2.3.1.2. Winkelmessung

Für die Korrelation der Vibrationssignale zum entsprechenden Gelenkwinkel und die Segmentierung der Signale in die Bewegungsphasen der Extension und Flexion war die simultane Messung des Beugungsgrades des Kniegelenks während der VAG-Messung notwendig. Zu diesem Zweck wurden Kniegelenksorthesen lateralseitig im Bereich der Rotationsachse mit einem Potentiometer (Model SW22E-10K, ETI Systems, Inc., USA) ausgestattet, welcher den Grad der Beugung zwischen Ober- und Unterschenkel ableitete. Dieser Messaufbau ermöglichte folglich die simultane Messung der Vibrationssignale an den drei definierten Messpunkten des Kniegelenks, als auch den entsprechenden Grad der Flexion zum Entstehungszeitpunkt der Vibrationssignale.



**Abb. 2:** Beispiel eines registrierten VAG-Signals (oben) mit parallel abgeleitetem Beugungswinkel des Kniegelenks (unten). Eine Signalspitze des Winkelsignals entspricht einer maximalen Streckung (Amplitude von  $1 \hat{=} 0^\circ$  Flexion)

Zu den erprobten Knieorthesen zählen:

- Medi M4s, medi GmbH & Co. KG, Deutschland
- Hypex lite, albrecht GmbH, Deutschland
- REGAIN Open, Orthoservice AG, Schweiz
- MOS Genu, Bauernfeind GmbH, Deutschland
- Eigens konzipierter Orthesen-Prototyp (CPE GmbH, Deutschland)

Aufgrund ihrer leichten Handhabung, die einen reibungslosen Ablauf der Probandenmessungen ermöglichte, wurden nach einer initialen Erprobungsphase lediglich die REGAIN Open Knieorthese sowie der eigens konzipierte Orthesen-Prototyp für die Datenerhebung verwendet.

#### 2.3.1.3. Datenerfassung

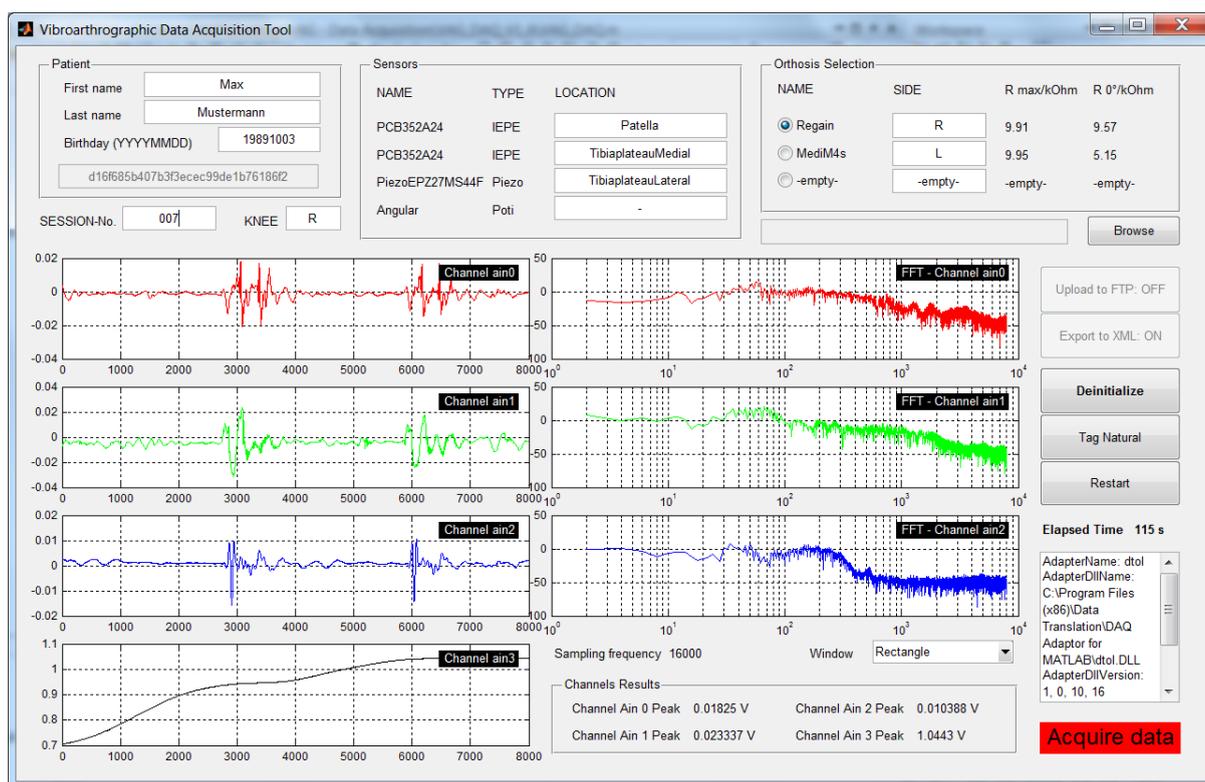
Zur Datenerfassung wurde ein mobiles 4-Kanal-Gerät (Modell DT9837, Data Translation, Inc., USA) verwendet, welches als Schnittstelle zwischen den Akzelerometern, dem Piezosensor und dem Potentiometer einerseits, und einem Laptop (Modell Thinkpad, Fa. Lenovo) andererseits diente.

#### 2.3.1.4. Software

Mittels MATLAB-Software (*MathWorks*, USA) wurde eigens ein User-Interface zur Signalmessung erstellt. Dieses ermöglichte:

- die Eingabe und Verschlüsselung von Patientendaten. Die Verschlüsselung erfolgte mittels Message-Digest Algorithm 5 ("MD5"), einer kryptographischen Hashfunktion, welche einen Code in 128bit-Hashfunktion erzeugt, der nicht entschlüsselt werden kann. Dies gewährleistete den Schutz der Patientendaten bei der Auswertung. Ein Rückbezug vom MD5 Hash zum Patienten selbst ist nach der Messung nur noch über die unter Verschluss gehaltene Zuordnungsliste möglich.
- Festlegung der verwendeten Kniegelenksorthese
- Sensorzuordnung an unterschiedliche Messpunkte. Diese entsprach standardmäßig folgender Zuordnung:
  - Akzelerometer 1: Patella
  - Akzelerometer 2: Tibia medial
  - Piezosensor: Tibia lateral
- Simultane Echtzeitdarstellung der Vibrationssignale und Gelenkwinkel zur Überwachung der Untersuchung
- Definition eines minimalen und maximalen Beugungsgrades zur Kalibrierung der Winkelmessung

- Start/ Stopp-Funktion



**Abb. 3:** User Interface des VAG *Data Acquisition Tool* zur Steuerung des Messaufbaus.

### 2.3.2. Untersuchungsablauf

Jeder Proband wurde vor der Untersuchung ausführlich über den wissenschaftlichen Hintergrund und das Ziel der Studie, den Untersuchungsablauf, sowie die Möglichkeiten der Unterbrechung der Untersuchung, Rückzug der Einwilligung und Maßnahmen zum Schutz der Patientendaten aufgeklärt. Die Probanden wurden gebeten, vor Beginn der Untersuchung einen entsprechenden Aufklärungsbogen durchzulesen und zu unterschreiben. Zusätzlich wurden zur Evaluation möglicher Einflussfaktoren auf die VAG-Signale Gewicht, Körpergröße, berufliche und sportliche Tätigkeiten, orthopädische/rheumatische Vorerkrankungen sowie der Oxford Knee Score des Probanden erfasst.

Der Proband wurde nach der Aufklärung und Beantwortung der Fragebögen gebeten, auf einer erhöhten Sitzfläche (Tisch, hoher Stuhl) Platz zu nehmen, so dass beide Beine mit einer Flexion von ca. 90° in den Kniegelenken herabhängen, ohne den Boden zu berühren. Zum Ausschluss möglicher störender Vibrationen durch

Bodenkontakt wurde darauf geachtet, dass die Füße bei der Untersuchung zu keinem Zeitpunkt den Boden berührten.

Nun wurden die o.g. knöchernen Orientierungspunkte der Patella, des medialen und des lateralen Tibiaplateaus aufgesucht und mit EKG-Klebelektroden und ihren jeweiligen Sensoren bestückt. Anschließend legte der Proband die Knieorthese an. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Rotationsachse der Orthese und damit der winkelmessende Potentiometer mit der Beugungsachse des Kniegelenks übereinstimmte. Zusätzlich wurde beachtet, dass die Sensorkabel nicht den Patienten oder die Orthese i.R. des Streck- und Beugungsablaufs berührten, da dies Störgeräusche provozieren und hiermit die Messung der Vibrationen verfälschen konnte.

Nach dem Anlegen der Sensoren und der Knieorthese wurde die Messung über das User Interface gestartet.

Die Untersuchung wurde in 2 Phasen gegliedert:

- Kalibrierungsphase:

Zur Kalibrierung des Messaufbaus und Bestimmung der Start- und Endpunkte eines Bewegungssegmentes erfolgten nach Start jeder VAG-Messung die Bestimmung der Neutralstellung und der maximalen Streckung. Hierfür wurde nach Beginn der Messung in Ruheposition mit herabhängendem Bein im User Interface über das Feld „*Tag Neutral*“ die Startposition bei ca. 90° Flexion markiert. Anschließend wurde der Patient gebeten, das Bein maximal zu strecken und für ca. 5 Sekunden (ggf. mit Unterstützung des Untersuchers) in dieser Position zu halten. Die maximale Streckung wurde im User Interface über das Feld „*Tag Zero*“ markiert. Nach erfolgreicher Bestimmung der Start- und Endpunkte konnte die Messung der VAG-Signale begonnen werden.

- VAG-Messung:

Nach Kalibrierung des Systems wurde der Patient gebeten, das Knie in einer gleichmäßigen Bewegung maximal zu strecken und anschließend zurück zur Startposition in 90° Flexion zu beugen. Die Durchführung einer maximalen Extension und anschließenden Flexion zur Startposition in 90° Flexion wurde als sog. "Bewegungszyklus" definiert. Aufgrund des möglichen Einflusses der Bewegungsgeschwindigkeit des Knies auf die VAG-Signale wurde eine optimale Dauer des Bewegungszyklus von 2-3 Sekunden definiert. Zwischen 2 Bewegungszyklen sollte eine Pause von mind. 1 Sekunde liegen, um eine reibungslose automatisierte Unterteilung der VAG-Signale in die einzelnen Bewegungssegmente zu gewährleisten (s. 2.3.3.1 Segmentierung). Der Bewegungsablauf wurde vor Beginn jeder Messung vom Untersucher demonstriert um eine möglichst einheitliche Durchführung der Bewegung hinsichtlich Bewegungsumfang und -geschwindigkeit zu gewährleisten. Nach Durchführung von 15 Bewegungszyklen wurde der Messablauf über das User Interface beendet und gespeichert. Diese Anzahl der Bewegungssegmente eines Messablaufs wurde empirisch definiert, um eine möglichst hohe Menge an VAG-Signalen zu generieren ohne die Probanden hinsichtlich ihrer Kraft und Schmerzsymptomatik zu überfordern.

### 2.3.3. Signalverarbeitung und -analyse

#### 2.3.3.1. Segmentierung

Jeder Rohdatensatz einer VAG-Messung enthielt neben der Kalibrierungsphase für Flexion und Extension 15 Bewegungszyklen (s. VAG-Messung). Zur Untersuchung der Parameter der VAG-Signale war die Korrelation des VAG-Signals zum Gelenkwinkel zur automatisierten Segmentierung der rohen Signaldatei in die zu untersuchenden Bewegungssegmente notwendig.

Anhand der Winkelmessung des Kniegelenks, welche parallel zur Messung der VAG-Signale über einen in der Knieorthese integrierten Potentiometer erfolgte, konnte eine automatisierte Auftrennung der Signale in ihre einzelnen

Bewegungsphasen durchgeführt werden. Hierbei wurde vom Potentiometer ein Winkelsignal gemessen, welches negativ proportional zum Winkel im Kniegelenk war. So entsprach ein Maximum des Winkelsignals dem in der Kalibrierungsphase definierten Grad der maximalen Streckung; ein Minimum des Winkelsignals entsprach der Startposition von 90° Flexion.

Mögliche Störgeräusche des Winkelsignals, welche durch Muskelzuckung oder ungleichmäßige Bewegung bedingt waren, wurden mittels Tiefpassfilter ausgefiltert um die korrekte Segmentierung der Bewegungsphasen zu ermöglichen.

Durch einen Algorithmus erfolgte im Winkelsignal erst die automatisierte Bestimmung der lokalen Signalmaxima  $t_{max}$ , im Bereich der maximalen Streckung<sub>i</sub>. Anschließend erfolgte die Bestimmung des lokalen Minimums  $t_{s,i}$  vor  $t_{max,i}$ , welcher den Startpunkt eines Bewegungssegmentes darstellte, sowie des lokalen Minimums nach  $t_{max,i}$ , den Endpunkt  $t_{e,i}$  des Bewegungssegments. Somit konnten automatisch die einzelnen Bewegungssegmente erkannt werden:

a) Extensionssegment:	Ext <sub>i</sub> : [t <sub>s,i</sub> , ..., t <sub>max,i</sub> ]
b) Flexionssegment:	Flex <sub>i</sub> : [t <sub>max,i</sub> , ..., t <sub>e,i</sub> ]

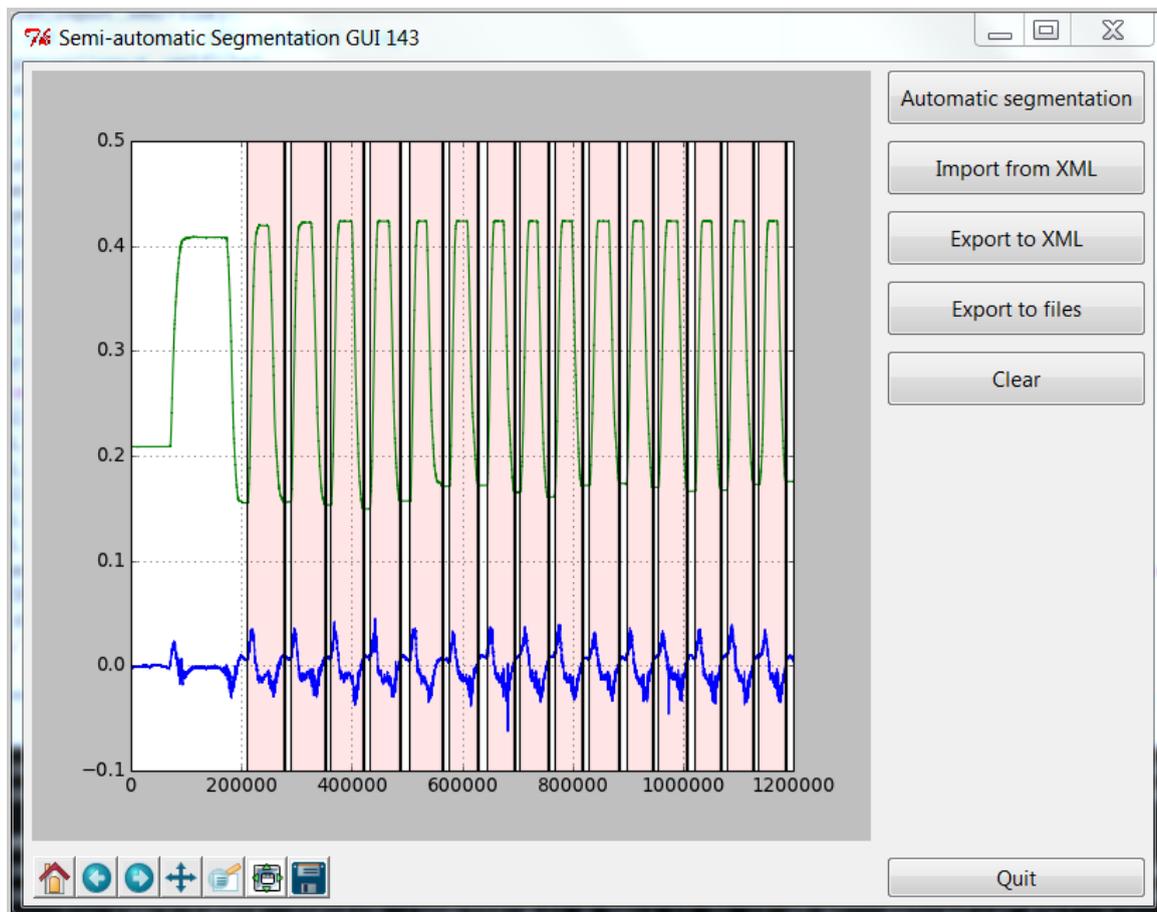
Da Probanden häufig i.R. der Messungen zwischen Extension und Flexion das Knie bis zu 1 Sekunde in maximal gestreckter Position hielten, ehe sie zur Neutralstellung zurückkehrten, enthielten einige VAG-Signale ein Plateau im Bereich von  $t_{max,i}$  anstelle einer klar definierten Spitze. Aus diesem Grunde wurde als Endpunkt der Extension und Startpunkt der Flexion der Bereich jeweils vor und nach  $t_{max,i}$  gewählt, deren Winkelgeschwindigkeit einen mittels Training eruierten Minimalwert unterschritt. Hieraus ergaben sich die Punkte:

$$t_{exte,i} \leq t_{max,i} \leq t_{flex,i}$$

Anhand der neu definierten End- bzw. Startpunkte der Bewegungssegmente ergaben sich folgende Bewegungssegmente:

a) Extensionssegment	$Ext_i: [t_{s,i}, \dots, t_{exte,i}]$
b) Flexionssegment	$Flex_i: [t_{flex,i}, \dots, t_{e,i}]$

Nach automatischer Signalsegmentierung wurde die algorithmische Bestimmung der Zeitbereiche vom Untersucher in einem graphischen User Interface überprüft und ggf. korrigiert.



**Abb. 4:** User Interface des Programms zur automatisierten Segmentierung der VAG-Signale in ihre jeweiligen Bewegungszyklen und Ausschneiden von Pausen. Neben der automatisierten Segmentierung erlaubt das Programm auch die manuelle Korrektur der vorgeschlagenen Segmentierung durch den Benutzer.

### 2.3.3.2. Signalfilterung

Signalartefakte konnten z.B. durch Kabelzug der Sensoren, Kollision der Sensoren mit der Knieorthese, versehentlichen Kontakt der Extremität mit dem Boden oder umstehenden Gegenständen u.ä. entstehen. Zur Vermeidung einer fälschlichen Interpretation dieser Artefakte als Signalkomponente einer Gelenkpathologie wurden die VAG-Signale automatisiert hinsichtlich möglicher Artefakte überprüft und ggf. gelöscht. Die Artefakterkennung erfolgte anhand dreier Kriterien:

a) Überschreitung der Sättigungsgrenze des Analog-Digital-Wandlers

b) Varianz:

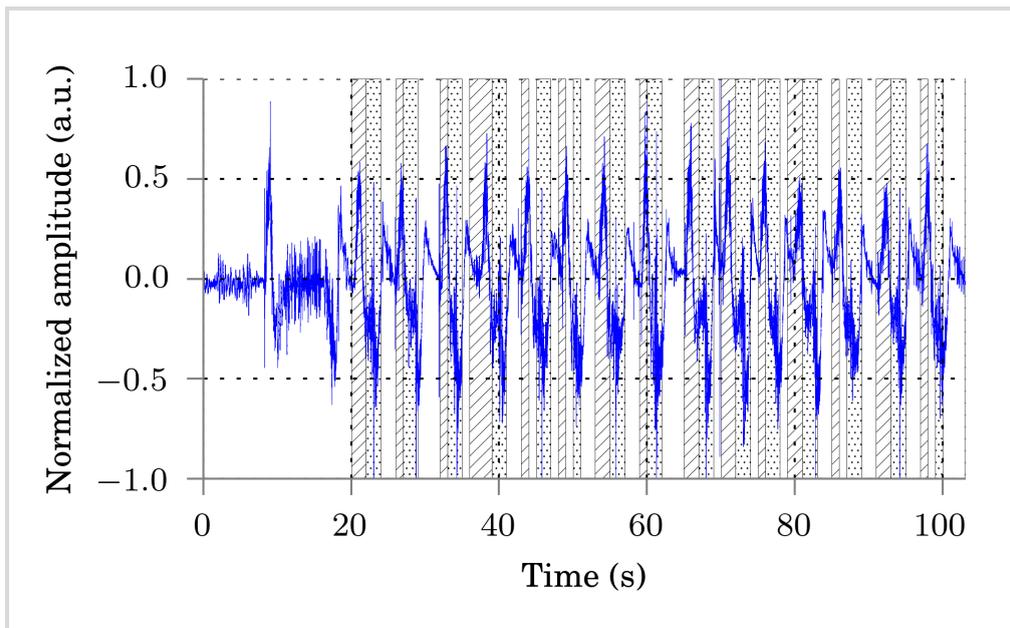
Eine Überschreitung der Varianz einer Bewegungsphase oberhalb der doppelten Varianz des gesamten Segments wurde als Artefakt interpretiert und dementsprechend von der Auswertung ausgeschlossen.

c) Zyklusdauer:

Bewegungszyklen, deren Dauer unterhalb 1 Sekunde lag, entsprachen nicht dem o.g. Messprotokoll und wurden von der Auswertung ausgeschlossen

### 2.3.3.3. Berechnung des Leistungsdichtespektrums

Wir stellten die Hypothese, dass arthrotische Veränderungen des Gelenkknorpels zu einer Veränderung der Frequenzverteilung der abgeleiteten Vibrationen führen würden. Die von den Sensoren gemessenen Vibrationen stellen ein zeitabhängiges Signal dar (**Amplitude/ Zeit**). Zur Beurteilung der Vibrationseigenschaften, bezogen auf ihre Frequenzanteile, ist jedoch die Darstellung der Vibrationen als frequenzabhängiges Signal notwendig (**Amplitude/ Frequenz**).



**Abb. 5:** "Rohes" VAG-Signal mit Darstellung des zeitlichen Verlaufs auf der X-Achse und der Signalamplitude auf der Y-Achse.

Mittels Fourier-Transformation kann ein zeitabhängiges Signal in ein frequenzabhängiges Signal umgewandelt werden. Eine Form der schnellen Fourier-Transformation ist die Welch-Methode [106], anhand derer die Frequenzanteile eines Signals untersucht werden können. Die Besonderheit der Welch-Methode liegt darin, dass das zeitabhängige Signal in überlappende Segmente aufgeteilt wird. Da bei nicht-überlappenden Fenstern Signalanteile im Zentrum des Fensters größeren Einfluss haben als Signalanteile am Rande des Fensters, kann durch eine Überlappung der Fenster eine gleichmäßige Signalauswertung erreicht werden. Vorteile der Welch-Methode gegenüber der konventionellen schnellen Fourier-Transformation ist folglich eine geringere Signalvarianz, bei jedoch geringerer Auflösung der Frequenz. Anhand der Welch-Methode wird ausgehend vom zeitabhängigen Vibrationssignal die spektrale Leistungsdichte des Signals berechnet, welches die frequenzabhängige Leistung eines Signals darstellt.

Mittels Welch-Methode wurden Leistungsdichtespektren mit einer Auflösung von 3,9Hz/bin und Hann-Fenstern mit einer Länge von 4096 Samples und 50% Überlappung bestimmt.

Die geschätzte Signalleistung zwischen 10 Hz und 8000 Hz wurde auf einen Wert von 1 normiert. Durch die Normierung der Signalleistung wurde nicht die absolute Signalamplitude, sondern das Verhältnis der unterschiedlichen Frequenzanteile zueinander verglichen, so dass eine Unabhängigkeit der Auswertung von der Signalintensität der Messung erzielt werden konnte. So konnte der Einfluss eines abgeschwächten VAG-Signals, beispielsweise als Folge von ausgeprägtem subkutanen Fettgewebe bei Adipositas oder eines posttraumatischen Gelenkergusses, minimiert werden. Zusätzlich konnte hierdurch die Auswirkung von Signalausreißern drastisch reduziert werden.

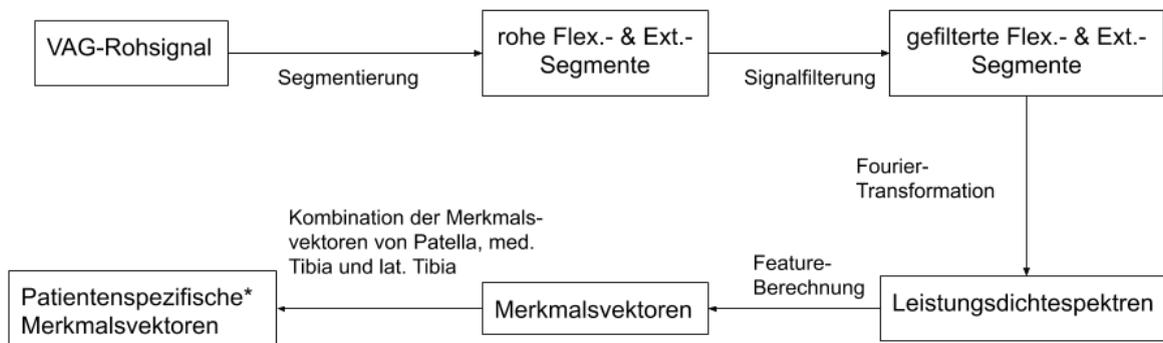
#### 2.3.3.4. Erstellung von Parametervektoren

Anhand der erstellten Leistungsdichtespektren wurden bestimmte Signalcharakteristika, sog. Features, berechnet. Die Kombination mehrerer Features eines Signals wurde in Form eines Merkmalsvektors zusammengefasst, in dem jedes Feature eine Vektordimension bildete.

Da pro Kniegelenk VAG-Signale von insgesamt 3 Sensoren an unterschiedlichen Lokalisationen des Kniegelenks abgeleitet wurden, ergaben sich hierdurch pro Messung 3 Merkmalsvektoren pro Kniegelenk. Durch Kombination der 3 Vektoren wurde ein kniegelenkspezifischer Merkmalsvektor für jede Messung erstellt, welcher Informationen der 3 Sensoren zusammenfasste.

Gemäß unseres Messprotokolls wurden pro Proband und Kniegelenk je 2 Messdurchläufe mit insgesamt 15 Extensions- und Flexionsbewegungen durchgeführt, zum Zweck eines maximalen Informationsgewinns und der Einflussminimierung von Signalausreißern. Außerdem konnte dank Durchführung zweier Messabläufe pro Proband im Falle einer fehlerhaften Messung die Hälfte der Daten gesichert werden. Die Merkmalsvektoren beider Messdurchläufe wurden gemittelt.

**Abb. 6** bietet eine schematische Übersicht der einzelnen Schritte der Signalverarbeitung und -analyse, die vom rohen VAG-Signal zum Patienten-, bzw. kniegelenkspezifischen Merkmalsvektor führten.



**Abb. 6:** Schematische Darstellung der Schritte der Signalverarbeitung und -analyse.

\**Patientenspezifische Merkmalsvektoren:* Im Falle einer beidseitigen VAG-Untersuchung lag für jedes Kniegelenk jeweils ein spezifischer, kombinierter Merkmalsvektor vor

### 2.3.3.5. Klassifikation

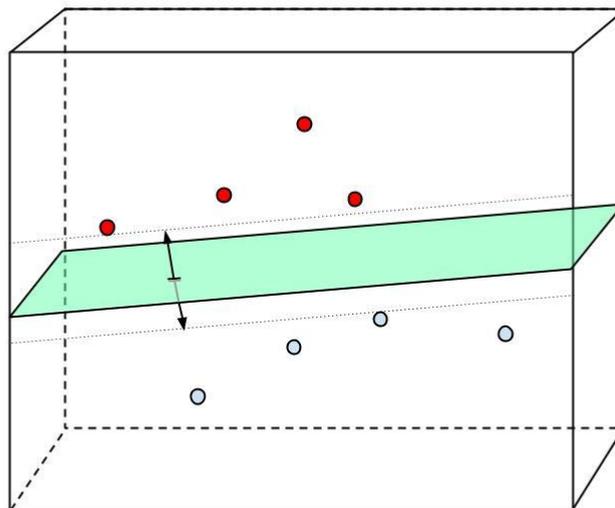
#### 2.3.3.5.1. Support Vector Machine (“SVM”)

Die automatische Klassifikation der Merkmalsvektoren jedes Kniegelenks als entweder „gesund“ oder „pathologisch“ erfolgte mittels linearer *Support Vector Machine* („SVM“), einem Machine Learning Algorithmus.

Machine Learning bezeichnet ein Feld der künstlichen Intelligenz, in der ein künstliches System anhand von Beispielen Muster erkennt und diese nutzt, um unbekannte Daten zu beurteilen.

Die *Support Vector Machine* dient der Klassifikation eines Datenkollektivs durch lineare Separation, indem sie eine Hyperebene erstellt, die beide Gruppen mit möglichst großem Abstand zur Hyperebene trennt (sog. „*Maximum Margin Hyperplane*“, MMH; s. **Abb 7**). Hierbei liegt zwischen der definierten Hyperebene und einem Datenpunkt der Support Vector  $P_i$ , der den Abstand  $\xi$  zur Ebene aufweist. Ist eine lineare Datenaufftrennung nicht möglich, kann durch die lineare SVM die o.g. Hyperebene nicht bestimmt werden. Um dem vorzubeugen, verwendeten wir eine

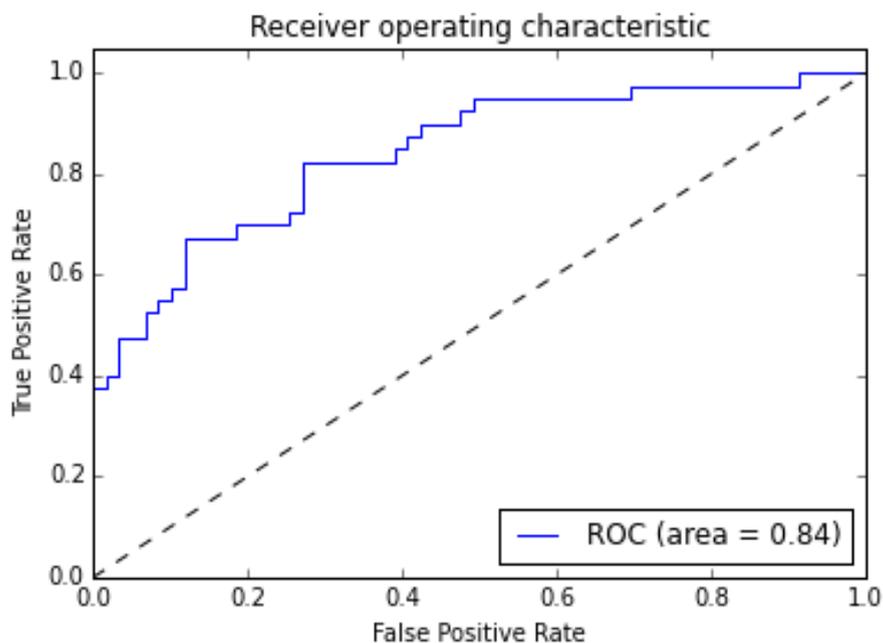
Form der SVM, welche Fehlklassifizierungen und Überschreitungen der Hyperebene zu einem gewissen Grad toleriert, jedoch zu minimieren versucht. Hierbei ist eine Gewichtung der Fehlklassifizierungen in beide Richtungen möglich, um eine möglichst sensitive (Vermeidung falsch-negativer Ergebnisse) oder spezifische (Vermeidung falsch-positiver Ergebnisse) Klassifizierung zu gewährleisten. Da die optimale Gewichtung der Faktoren und Erstellung einer Hyperebene, die eine Klassifikation mit möglichst hoher Sensitivität und Spezifität erlaubt, a priori nicht bekannt waren, wurde im Rahmen der Signalklassifikation die Gewichtung in ihrer gesamten Bandbreite variiert und die entsprechende Klassifikation durchgeführt. Hierdurch ergab sich für jede Gewichtung der Signalauftrennung eine eigene entsprechende Kombination für Sensitivität und Spezifität der Klassifikation; im Anschluss wurde die Gewichtung mit der höchsten Sensitivität und Spezifität ausgewählt.



**Abb. 7:** Schematische Darstellung der Datenklassifikation mittels *Support Vector Machine*, bei der Datensätze zweier Gruppen (rote und blaue Punkte) durch eine Hyperebene (hellgrüne Ebene) mit möglichst großem Abstand zueinander separiert werden.

Die Klassifikationsgenauigkeit der SVM lässt sich u.a. mit der sog. "Area under the ROC" ("Receiver Operating Characteristic") Curve, kurz "AUC", beschreiben. Hierbei werden für jeden möglichen Parameterwert die entsprechende Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) und Falsch-Positiv-Rate (1-Spezifität) berechnet. Die Darstellung dieser Werte mit der Sensitivität als Ordinate (y-Achse) und

Falsch-Positiv-Rate als Abszisse (x-Achse) ergibt die sog. ROC-Kurve, auch Grenzwertoptimierungskurve genannt. Die Fläche unterhalb der ROC-Kurve, die AUC, beschreibt die Qualität des Klassifikators. So verläuft bei einem theoretischen perfekten Klassifikator die ROC-Kurve durch die linke obere Ecke des Diagramms, entsprechend einer Sensitivität von 100% und einer Falsch-Positiv-Rate von 0% (entspricht einer Spezifität von 100%). Die AUC dieser ROC-Kurve beträgt 1,0. Die ROC-Kurve eines uninformativen Tests hingegen verläuft entlang der Diagonalen, bei der für jeden Parameter eine Sensitivität und Spezifität von 50% vorliegen und die Trefferhäufigkeit dementsprechend dem eines Zufallsprozesses entspricht. Die Fläche einer solchen ROC-Kurve beträgt 0,5. Eine exemplarische ROC-Kurve ist in **Abb. 8** dargestellt.



**Abb. 8:** Exemplarische Darstellung einer ROC-Kurve (blau) mit einer AUC von 0,84. Die Diagonale (gestrichelte Linie) stellt die ROC-Kurve eines uninformativen Tests dar, dessen Testgenauigkeit dem eines Zufallsprozesses beträgt.

#### 2.3.3.5.2. Training und Testung

Im Rahmen der SVM-Analyse werden anhand eines Trainingsdatensatzes Signalmerkmale untersucht und Muster bestimmt um anschließend einen Testdatensatz zu klassifizieren. Hierbei ist die Größe der Trainings- und Testgruppen frei wählbar.

Zur Untersuchung der Eignung der linearen SVM zur Featureanalyse wurde initial anhand des vollständigen Datenkollektivs die SVM trainiert, und im Anschluss der gleiche Datensatz klassifiziert. Der Vorteil einer Untersuchung des vollständigen Datensatzes ist, dass die erzielte Klassifikationsgenauigkeit nicht durch die zufällige Wahl eines Test-Datensatzes, wie es bei einer Auftrennung des Gesamtdatensatzes in Trainings- und Testgruppen der Fall ist, beeinflusst wird. Diese Art der Untersuchung erlaubt jedoch keine Aussage über die Fähigkeit der SVM einer Klassifikation unbekannter Daten, was das Ziel jeder medizinischen Untersuchung darstellt.

Aus diesem Grund erfolgte die anschließende Analyse durch sog. „*Five-Fold-Cross-Validation*“ (Fünffache Kreuzvalidierung), bei der der vollständige Datensatz in 5 zufällig bestimmte Teil-Datensätze aufgeteilt wurde. 80% der Daten werden zum Training der SVM verwendet und anschließend der verbleibende Datensatz klassifiziert; dieser Vorgang wird 5 mal wiederholt, so dass jeder der 5 Datensätze einmal klassifiziert wurde. Die Klassifizierungsergebnisse der 5 Durchgänge wurden am Ende gemittelt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Probandenkollektiv**

Für unsere Studie wurde ein Probandenkollektiv von 39 Gonarthrose-Patienten und eine Kontrollgruppe von 30 gesunden Probanden rekrutiert. Der Zeitraum der Probandenuntersuchungen reichte vom 30.04.2014 bis zum 21.11.2014. Mit Ausnahme eines Probanden der gesunden Kontrollgruppe, bei dem einseitig eine Verletzung des Kniegelenks in der medizinischen Vorgeschichte bekannt war, wurden bei sämtlichen gesunden Probanden beide Kniegelenke mittels VAG untersucht. Hierdurch ergab sich ein Datenkollektiv von 59 gesunden Kniegelenken und 40 pathologischen Kniegelenken, entsprechend einer Gesamtfallzahl von  $n = 99$  Kniegelenke. (Ein- und Ausschlusskriterien s. Punkt 2.2 Probandenkollektiv und Datensatz)

**Tabelle 2** gewährt einen Überblick der Geschlechterverteilung, Alter, BMI und OKS der Kontroll- und Patientengruppen. Während die Geschlechterverteilung in der Kontrollgruppe annähernd ausgeglichen war (53,3% männliche Probanden), waren Frauen in der Patientengruppe mit 61,5% häufiger vertreten. Der Altersdurchschnitt der Kontroll- und Patientengruppen lag bei jeweils  $26,9 \pm 4,18$  bzw.  $55,2 \pm 13,5$  Jahren. Die Patientengruppe zeigte im Durchschnitt ein höheres Körpergewicht (BMI von  $27,4 \pm 6,34$  im Vergleich zum BMI von  $22,6 \pm 2,80$  der Kontrollgruppe). Der OKS der Patientengruppe lag bei  $27,5 \pm 11,32$ ; der OKS der Kontrollgruppe lag, entsprechend unseren Einschlusskriterien, annähernd beim Maximalwert von 48 Punkten ( $47,7 \pm 1,14$ ).

	Kontrollgruppe	Patientengruppe
Weiblich (n =)	14	24
Männlich (n =)	16	15
Alter (Jahre)	$26,9 \pm 4,18$	$55,2 \pm 13,5$
BMI	$22,6 \pm 2,80$	$27,4 \pm 6,34$
OKS	$47,7 \pm 1,14$	$27,5 \pm 11,32$

**Tabelle 2:** Geschlecht, Durchschnittsalter, BMI und Oxford-Knee-Score der Patienten- und Kontrollgruppen.

**Tabelle 3** stellt die Verteilung der unterschiedlichen Chondromalazie-Schweregrade der Patientengruppe mit den jeweiligen Begleitpathologien der Kniegelenke dar. IV-gradige Knorpelläsionen waren mit  $n = 25$  Kniegelenken am häufigsten vertreten, gefolgt von Knorpelläsionen der Outerbridge-Schweregrade III ( $n = 12$ ) und II ( $n = 3$ ).

Als Begleitpathologien zeigten sich v.a. bei schwergradigen Knorpelläsionen Verletzungen der Menisken häufig vertreten (n = 18).

Knorpelläsion (Grad nach Outerbridge)	Anzahl (n =)	Bandruptur (n =)	Meniskusruptur (n =)
II	3	1	3
III	12	0	4
IV	25	4	18

**Tabelle 3:** Übersicht der Patientengruppe hinsichtlich der Graduierung der Knorpelläsion und entsprechender Häufigkeit von Begleitpathologien des Bandapparats oder der Menisken.

### 3.2. Vergleich der Sensorfixierung mittels Haftspray und EKG-Pad

Im initialen Studienverlauf erfolgte die Fixierung der Vibrationssensoren an der Haut mittels medizinischem Haftspray. Diese Methode der Fixierung bot zwar eine optimale Signalübertragung zwischen der Haut des Probanden und dem Sensor, erwies sich jedoch in der Praxis als anfällig für Lockerung und Halteverlust, v.a. bei Einflussfaktoren wie Schweiß oder Kabelzug an den Sensoren. Hierdurch wurden oft ein Abbruch und Neustart der Messung notwendig, was einen erheblichen zeitlichen Aufwand benötigte.

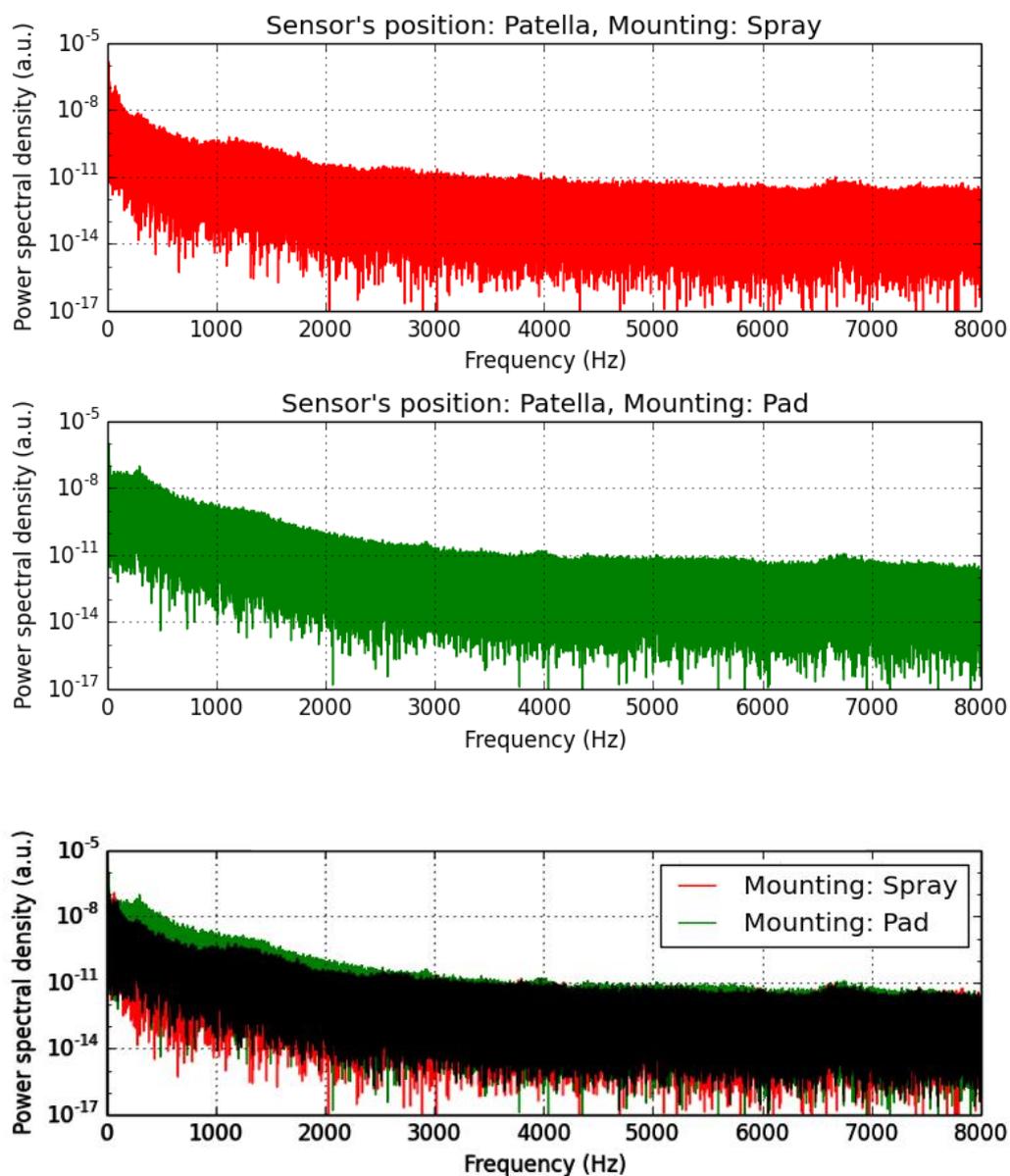
Zur Optimierung der klinischen Praktikabilität und des Workflows wurde ein Interface konzipiert, mit dem die Vibrationssensoren an handelsüblichen EKG-Elektroden fixiert werden konnten. Diese boten ausgezeichneten Halt und verloren auch trotz o.g. Störfaktoren nur selten ihren Halt.

Das Einfügen von zusätzlichen Komponenten zwischen der Haut des Probanden barg jedoch die Gefahr, das abgeleitete Signalbild zu beeinflussen und damit die Analyse und Klassifikation der VAG-Signale zu verfälschen. Aus diesem Grund musste vor klinischer Anwendung der Druckknöpfe die weitestgehende

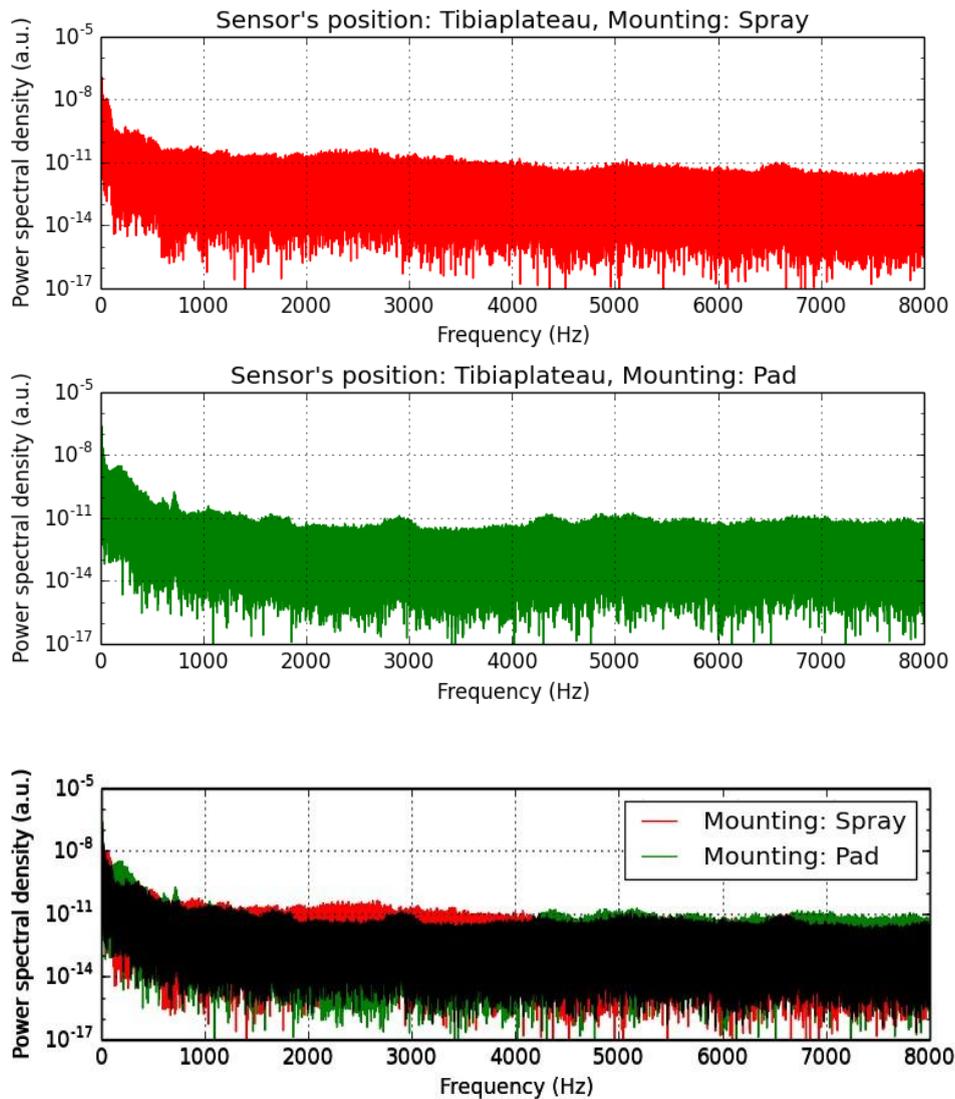
Gleichwertigkeit der abgeleiteten Signalbilder bei Signalfixierung mittels Haftspray und Druckknopf-/Elektrodeninterface nachgewiesen werden.

**Abb. 9** zeigt die berechneten Leistungsdichtespektren im Bereich der Patella (a) und medialen Tibiakondyle (b) bei Fixierung der Akzelerometer mittels Haftspray (rote Fläche) und EKG-Pad (grüne Fläche). Überlappende Bereiche sind schwarz dargestellt.

**a) Patella:**



## b) Mediales Tibiaplateau



**Abb.9:** Errechnete Leistungsdichtespektren im Bereich der Patella (a) und medialen Tibiakondyle (b) bei Fixierung der Akzelerometer mittels Haftspray (rote Fläche) und EKG-Pad (grüne Fläche). Überlappende Bereiche sind schwarz dargestellt.

Die Grafiken zeigen eine weitestgehende Gleichwertigkeit der abgebildeten Frequenzbereiche und jeweiligen Amplituden. Der größte Unterschied der

Leistungsdichte zeigt sich im Bereich des medialen Tibiaplateaus im Frequenzbereich zwischen 1000 Hz und 4200 Hz. Zur Relevanz dieses Frequenzbereiches s. 3.5.4 Relevanz der Signalanteile im Frequenzbereich jenseits von 1250 Hz . In Anbetracht des großen klinischen Nutzens erfolgten nach dem Entwurf des Druckknopfsystems und dem Nachweis der weitestgehenden Gleichwertigkeit der registrierten Signale sämtliche Probandenmessungen anhand dieser Fixierungsmethode. Um eine möglichst große Datenmenge für die Machine Learning Analyse zu generieren, wurden in Anbetracht der vergleichbaren Signalcharakteristika die VAG-Signale beider Messmethoden zusammengeführt und gemeinsam analysiert und klassifiziert. Da Machine Learning Algorithmen zur Erkennung von Signalcharakteristika auf sehr große Datenmengen angewiesen sind, wurde eine Auftrennung der Probandengruppen bezüglich der Sensorfixierungsmethode als größerer negativer Einfluss auf eine optimale Signalklassifikation erachtet als minimale Unterschiede der Signalamplituden in bestimmten Frequenzbereichen.

### 3.3. Einfluss des BMI

Das Prinzip der Analyse vibroakustischer Signale zur Erkennung von Gelenkpathologien beruht auf der Hypothese, dass pathologische Gelenkveränderungen, wie z.B. degenerative Veränderungen des Gelenkknorpels und freiliegender subchondraler Knochen i.R. der Arthrose, die Vibrationen, welche bei Artikulation der Gelenkkörper entstehen, maßgeblich verändern. Diese Vibrationen werden über subdermale Strukturen wie Gelenkkapsel, Muskel, Muskelfaszie und Subkutangewebe bis zur Haut fortgeleitet, wo sie nicht-invasiv gemessen werden können.

Zur Ausbreitung von Vibrationen in Weichteilgewebe existiert aktuell eine nur dünne Datenlage [107]. Aufgrund der oben beschriebenen physikalischen und anatomischen Eigenschaften der Signalausbreitung ist ein relevanter Einfluss des Weichteilmantels auf die Ausbreitung der Vibrationssignale und die Qualität der an der Haut ableitbaren Vibrationssignale zu vermuten. Aus diesem Grund untersuchten wir den Zusammenhang zwischen dem Body-Mass-Index, als quantitativer Indikator

des Weichteilstatus, und der Signalklassifikation. Ziel der Fragestellung war es, herauszufinden, ob die Analyse vibroakustischer Signale nur bei Patienten geeignet ist, bei denen ein adäquater Kontakt zwischen Sensor und knöchernem Gelenkkörper mit minimaler Weichteildeckung gewährleistet ist. Da Übergewicht und Adipositas erhebliche Risikofaktoren der Entstehung einer (Gon-)Arthrose darstellen, würde der Ausschluss dieser Patientenkollektive von VAG-Analysen den klinischen Nutzen dieser Diagnostik drastisch reduzieren.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung untersuchten wir den Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Parameter  $R_{25,8000}$  der 3 Sensorlokalisationen an Patella, medialer und lateraler Tibiakondyle. Hierbei zeigte sich eine Korrelation von nur 23%.

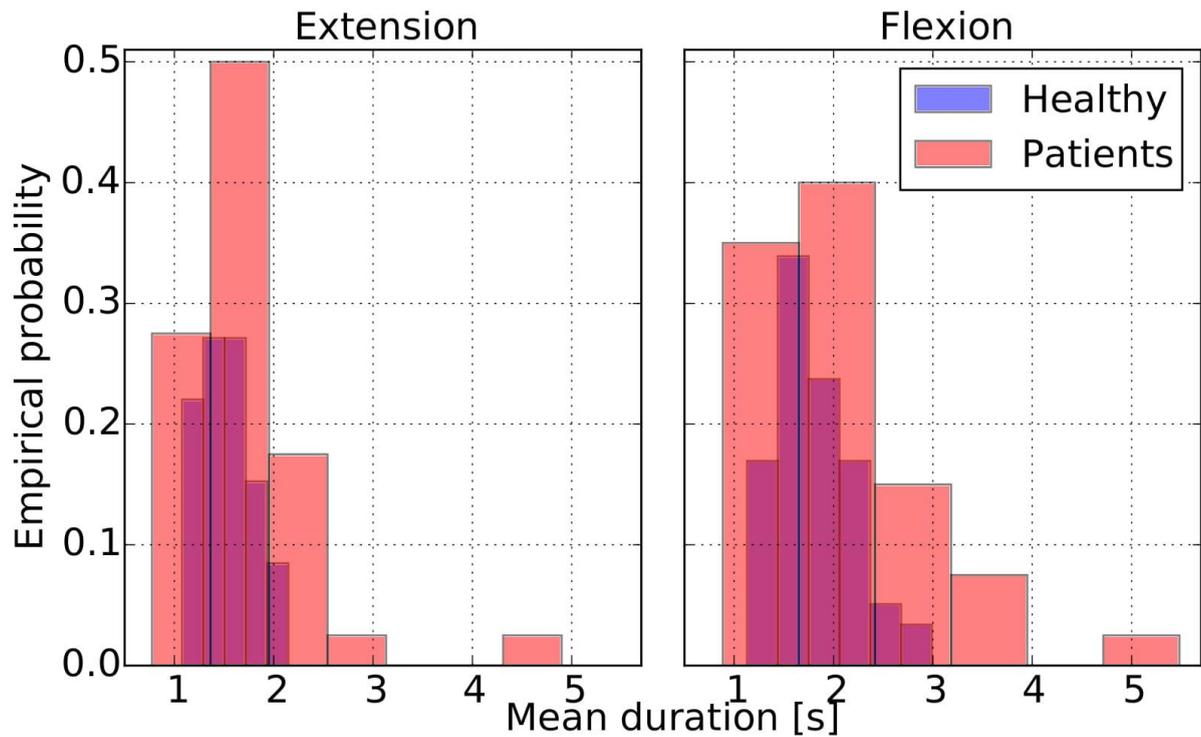
Dieses Ergebnis spricht gegen einen relevanten Einfluss des BMI auf die VAG-Klassifikation. Zusätzlich wird durch die Normierung der VAG-Signale und der verhältnisbasierten Untersuchung unterschiedlicher Frequenzbänder eine relative Unabhängigkeit absoluter Signalamplituden, welche bei ausgeprägtem Weichteilstatus niedrigere Durchschnittswerte zeigen können, erzielt.

#### 3.4. Rotationsgeschwindigkeit

Die Geschwindigkeit der Kniebeugung und -streckung stellte eine weitere mögliche Variable in der VAG-Klassifikation dar. Aufgrund der arthroseassoziierten Schmerzsymptomatik war eine im Durchschnitt geringere Geschwindigkeit der Extension und Flexion der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zu vermuten. Hieraus ergab sich die Möglichkeit, dass die unterschiedlichen durchschnittlichen Bewegungsgeschwindigkeiten, und dementsprechend die Signaldauer, der Patienten- und Kontrollgruppe maßgeblich die Auftrennung beider Gruppen mittels SVM-Klassifikation beeinflussen würde. Kernohan et al. beschrieben die Problematik der Rotationsgeschwindigkeit in der Analyse vibroarthrographischer Signale [100].

Die Rotationsgeschwindigkeit lässt sich von der Dauer eines jeweiligen Bewegungssegments ableiten; letztere wiederum lässt sich durch die automatisierte

Segmentierung der VAG-Signale einfach bestimmen. Zur Evaluierung des Einflusses der Rotationsgeschwindigkeit, und dementsprechend der Signaldauer, auf die VAG-Signale, erfolgte eine SVM-Klassifikation der Patienten- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit der durchschnittlichen Signaldauer.



**Abb. 10:** Durchschnittliche Dauer der Extensions- (links) und Flexionssegmente (rechts) von Arthrosepatienten und gesunden Probanden.

**Abb. 10** zeigt eine relativ ähnliche Verteilung der Patienten- und Kontrollgruppe hinsichtlich der durchschnittlichen Signaldauer und folglich der Rotationsgeschwindigkeit, mit leicht erhöhter Streuung bzw. Outliern in der Patientengruppe.

Die SVM-Klassifikation der 2 Gruppen allein anhand der Signaldauer ergab AUC-Werte von 0,60 für die Extensions- und 0,58 für die Flexionsbewegungen. Folglich spielt die Bewegungsgeschwindigkeit von Arthrose-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden keine nennenswerte Rolle in der Analyse der VAG-Signale und ihrer Klassifikation.

### 3.5. SVM-Klassifikation

#### 3.5.1. Einparametrische SVM-Klassifikation mittels Parameter $R_{c,8000}$

##### 3.5.1.1. Bestimmung des optimalen unteren Frequenzbereichs $c$

Zur Bestimmung des optimalen unteren Frequenzbereichs  $c$  für den Parameter  $R_{c,8000}$  wurde das gesamte Patientenkollektiv mittels dreidimensionaler, linearer SVM-Klassifikation unter Verwendung des Parameters  $R_{c,8000}$  für verschiedene Werte von  $c$  untersucht und klassifiziert.

Hierbei wurden die Werte von  $c$  wie folgt gewählt:

$$R_{c,8000} \text{ wo } c \in \{25, 50, \dots, 100, 250, \dots, 1000\}$$

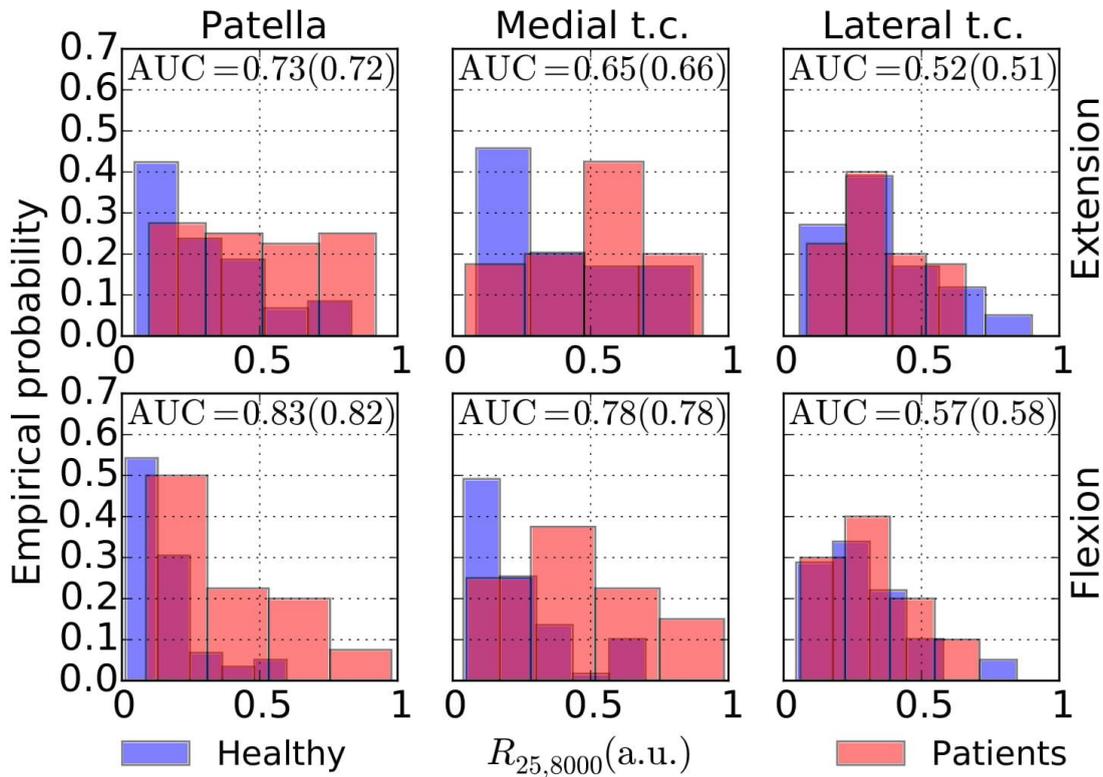
Anschließend wurde eine SVM-Klassifikation des gesamten Datenkollektivs jeweils in Extensions- und Flexionsphase für die definierten Werte von  $c$  durchgeführt.

Die höchste Klassifikationsgenauigkeit wurde für einen unteren Frequenzbereich von  $c = 25$  Hz erreicht (AUC=0,85).

##### 3.5.1.2. SVM-Klassifikation mittels Parameter $R_{25,8000}$

In einer ersten Analyse wurde die Leistungsdichte des Frequenzbereichs zwischen 25 Hz und 8000 Hz am gesamten Datensatz untersucht und die Klassifikationsgenauigkeit anhand dieses Parameters evaluiert.

**Abb. 11** beschreibt die Verteilung von gesunden und pathologischen Signalen für jeden der drei Sensoren jeweils in Extensions- und Flexionsphase. Die Genauigkeit der Klassifikation des gesamten Datensatzes anhand des Parameters  $R_{25,8000}$  wurde als Fläche unter der ROC-Kurve angegeben.



**Abb. 11:** Verteilung gesunder (blau) und pathologischer (rot) Signale i.B. der Patella, medialen und lateralen Tibiakondyle in Flexion und Extension.

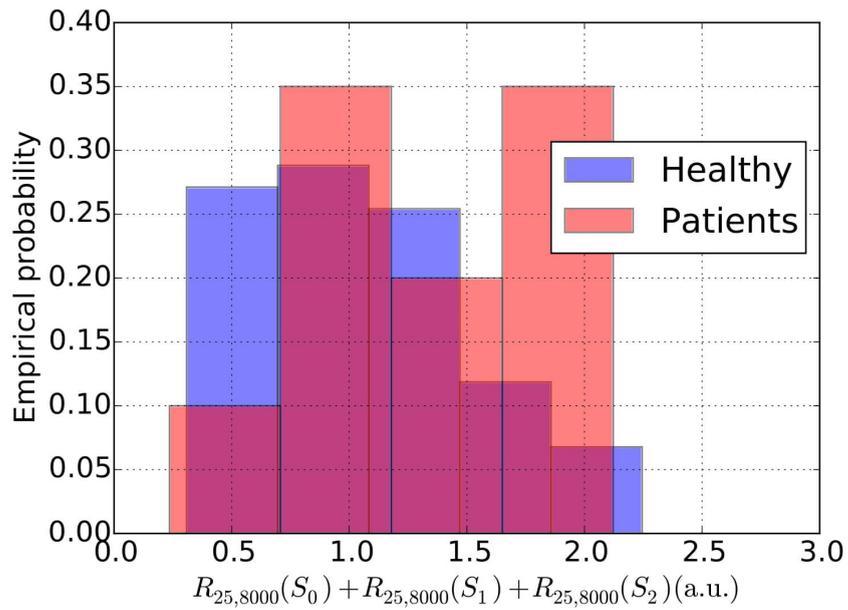
Anhand der Grafik wird erkennbar, dass Gonarthrose-Patienten v.a. im Bereich der Patella und des medialen Tibiaplateaus eine höhere Signalleistung in hohen Frequenzbereichen aufweisen als gesunde Probanden. Diese unterschiedliche Frequenzverteilung stellte sich in Flexionsphasen am betontesten dar. Die AUC-Werte der SVM-Klassifikation des vollständigen Datensatzes mittels Parameter  $R_{25,8000}$  für jeden Sensor in jeweils Extensions- und Flexionsphase sind in Tabelle 4 aufgeführt.

AUC	Patella	Mediales Tibiaplateau	Laterales Tibiaplateau
Extension	0,73	0,65	0,52
Flexion	0,83	0,78	0,57

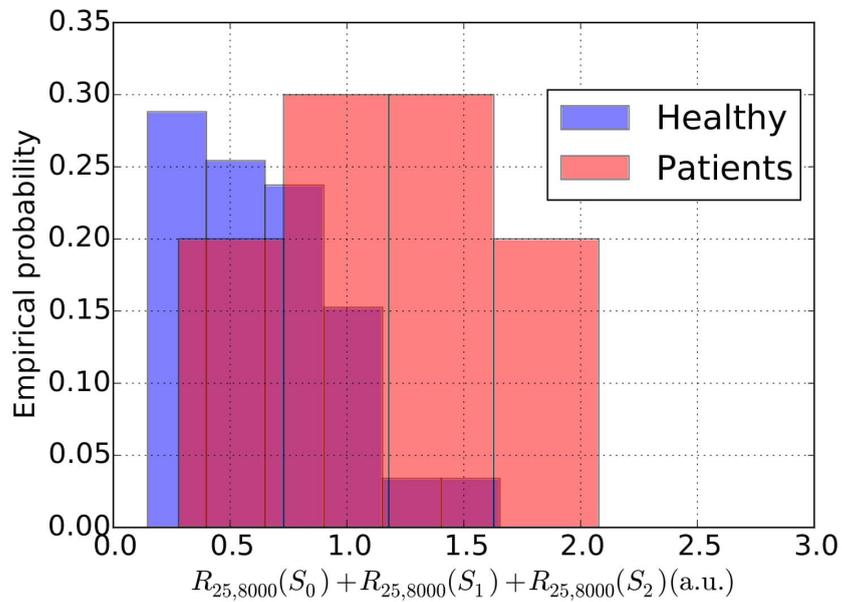
**Tabelle 4:** AUC-Werte der einparametrischen SVM-Klassifikation mittels  $R_{25,8000}$ . Training und Testung am gesamten Datenkollektiv

Die SVM-Klassifikation der drei Sensoren in jeweils Extensions- und Flexionsphase zeigt, dass sich die Patella, das mediale Tibiaplateau und das laterale Tibiaplateau für beide Bewegungsphasen in absteigender Reihenfolge hinsichtlich ihrer Klassifikationsgenauigkeit unterscheiden. Für alle Sensorlokalisationen war die Klassifikationsgenauigkeit der Extensionsphase der Flexionsphase unterlegen. Die höchste Klassifikationsgenauigkeit wurde für Signale im Bereich der Patella bei Flexion erreicht (AUC = 0,83). Die Wahrscheinlichkeit einer richtigen Klassifikation von Signalen, welche im Bereich des lateralen Tibiaplateaus registriert wurden, lag sowohl in Flexions- als auch in Extensionsphasen nur gering oberhalb der Ratewahrscheinlichkeit (Extension: AUC = 0,52, Flexion: AUC = 0,57).

**Abb. 12** beschreibt die Verteilung von gesunden Probanden und Patienten für die kombinierte Analyse der drei Sensorlokalisationen jeweils in Extensions- und Flexionsphase anhand des Parameters  $R_{25,8000}$ .



a) Extension



b) Flexion

**Abb. 12:** Histogramme der addierten Parameter  $R_{25,8000}$  der Patella ( $S_0$ ), des medialen ( $S_1$ ) und des lateralen Tibiaplateaus ( $S_2$ ).

Auch hier lässt sich eine gute Auftrennbarkeit von gesunden Probanden und Patienten während der Flexionsphase erkennen, während sich in der Extensionsphase eine größere Überlappung der beiden Teilnehmergruppen zeigt.

### 3.5.2. Zweiparametrische SVM-Klassifikation mittels Parameter $R_{a,b}$ ;

$$R_{b,8000}$$

#### 3.5.2.1. Bestimmung der Frequenzgrenzen $a$ und $b$

Zur Optimierung der SVM-Klassifikation des Patientenkollektivs und der korrekten Identifikation gesunder Probanden und Patienten wurde eine kombinierte Analyse unterschiedlicher Frequenzbänder durchgeführt. Hierbei wurde, analog zur Testung des Parameters  $R_{c,8000}$  und Bestimmung der optimalen unteren Frequenzgrenze  $c$ , eine sechsdimensionale, lineare SVM anhand des gesamten Datenkollektivs mittels der Parameter  $R_{a,b}$  und  $R_{b,8000}$  klassifiziert und die Frequenzgrenzen  $a$  und  $b$  anhand der besten Klassifikation bestimmt.

Analog zu  $R_c$  wurden die Werte für  $a$  und  $b$  wie folgt gewählt:

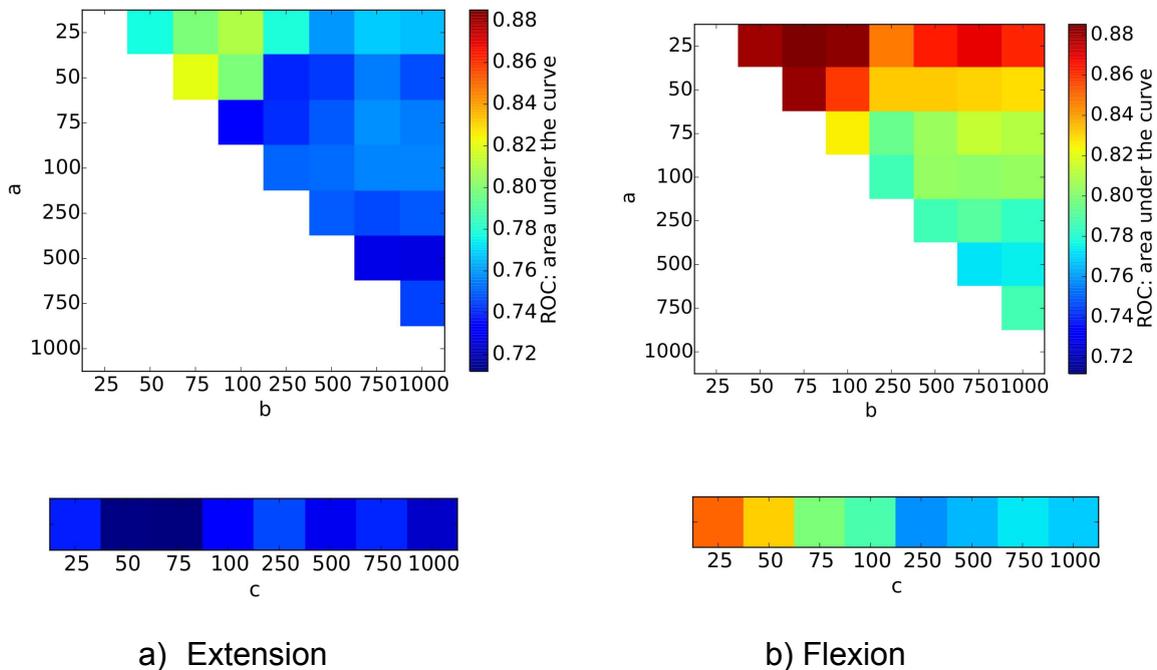
$R_{a,b}; R_{b,8000}$ wo $a; b \in \{25, 50, \dots, 100, 250, \dots, 1000\}$
--

Anschließend wurde eine SVM-Klassifikation des gesamten Datenkollektivs jeweils in Extensions- und Flexionsphase für die definierten Werte von  $a$  und  $b$  durchgeführt.

Die SVM-Klassifikation mit den Frequenzgrenzen  $a = 25$  Hz und  $b = 75$  Hz erreichte hierbei mit einer AUC von 0,89 die höchste Klassifikationsgenauigkeit, so dass für die zweiparametrischen SVM-Klassifikationen die Parameter mit den folgenden Frequenzbereichen definiert wurden:

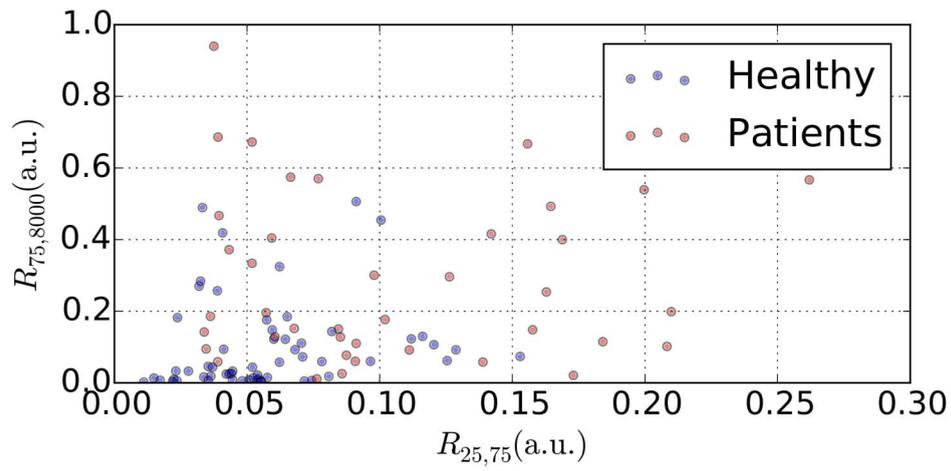
$$R_{25,75} \quad \text{und} \quad R_{75,8000}$$

**Abb. 13** stellt die erreichte Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) für die unterschiedlichen Frequenzgrenzen  $a$ ,  $b$  und  $c$  der Parameter  $R_{a,b}$ ;  $R_{b,8000}$  sowie  $R_{c,8000}$  in Form einer Heatmap dar.

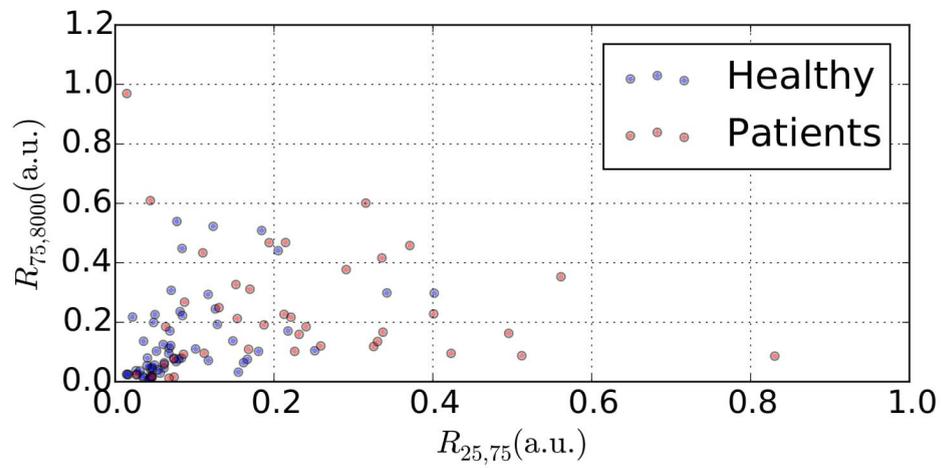


**Abb. 13:** Heatmap der AUC für die Klassifikation mittels Parameter  $R_{a,b}$  und  $R_{b,8000}$  oder  $R_{c,8000}$  jeweils in Extension (links) und Flexion (rechts).

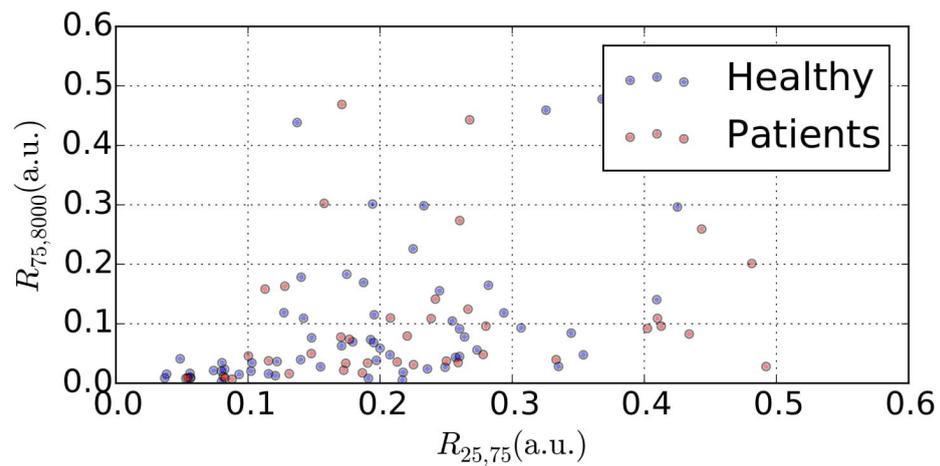
**Abb. 14** beschreibt das Verhältnis der Parameter  $R_{25,75}$  (X-Achse) und  $R_{75,8000}$  (Y-Achse) für Signale jedes Sensors für gesunde Probanden (blau) und Arthrosepatienten (rot). Hier wird deutlich, dass gesunde Probanden im Bereich der Patella und des medialen Tibiaplateaus durchschnittlich eine niedrigere Leistungsdichte in beiden Frequenzbereichen aufweisen, wodurch sie sich von Gonarthrose-Patienten unterscheiden lassen. Im Bereich des lateralen Tibiaplateaus ist diese unterschiedliche Ausprägung der Leistungsdichte weniger betont, was zu einer schwächeren Klassifikationsgenauigkeit der SVM beiträgt.



a) Patella



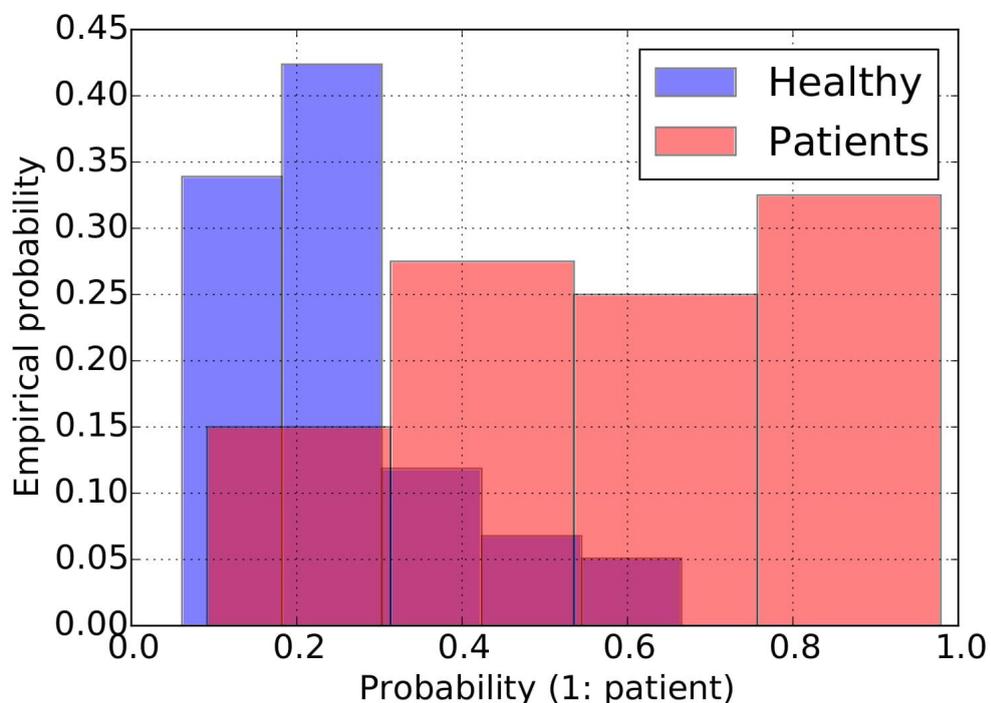
b) Mediales Tibiaplateau



c) Laterales Tibiaplateau

Abb. 14: Streudiagramm der Parameter  $R_{25,75}$  und  $R_{75,8000}$  aller drei Sensoren in Flexion

**Abb. 15** stellt die Verteilung von gesunden Probanden und Arthrosepatienten in der Klassifikation anhand der Parameter  $R_{25,75}$  und  $R_{75,8000}$  dar. Die SVM wurde hierbei anhand des vollständigen Datensatzes trainiert und der gesamte Datensatz anhand des im Training erlernten Modells klassifiziert. Anhand der Grafik lässt sich die gute Auftrennbarkeit von gesunden Probanden und Arthrose-Patienten erkennen. Man beachte die verbesserte Auftrennbarkeit beider Probandengruppen anhand der zweiparametrischen Klassifikation mittels  $R_{25,75}$  und  $R_{75,8000}$  im Vergleich zur einparametrischen Klassifikation mittels  $R_{25,8000}$  (s. **Abb 11**).



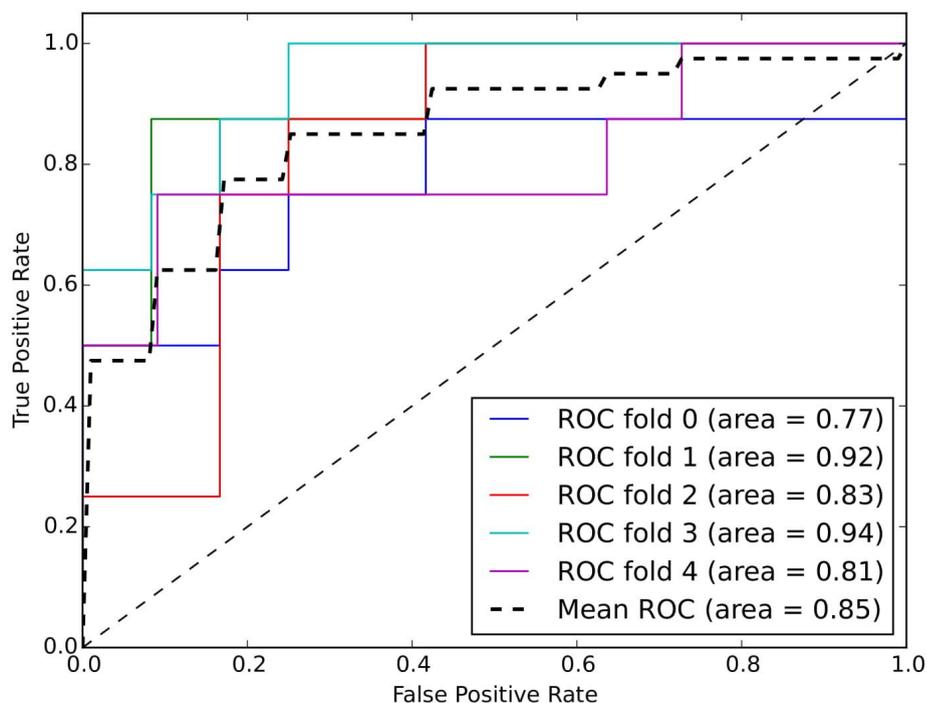
**Abb. 15:** Zweiparametrische SVM-Klassifikation mittels Parameter  $R_{25,75}$  und  $R_{75,8000}$ .

### 3.5.2.2. SVM-Klassifikation mittels Parameter $R_{25,75}$ ; $R_{75,8000}$

Anhand der in 3.4.2.1. bestimmten, optimalen Frequenzparameter  $R_{25,75}$  und  $R_{75,8000}$  erfolgte eine Klassifikation des Datenkollektivs mittels sechsdimensionaler, linearer SVM. Hierbei wurde das Verfahren einer 5-fach stratifizierten Kreuzvalidierung gewählt, bei der 80% der Daten genutzt werden, um das Klassifikationsmodell der SVM zu "erlernen" ("Trainingsdatensatz"), welches im Anschluss zur Klassifikation

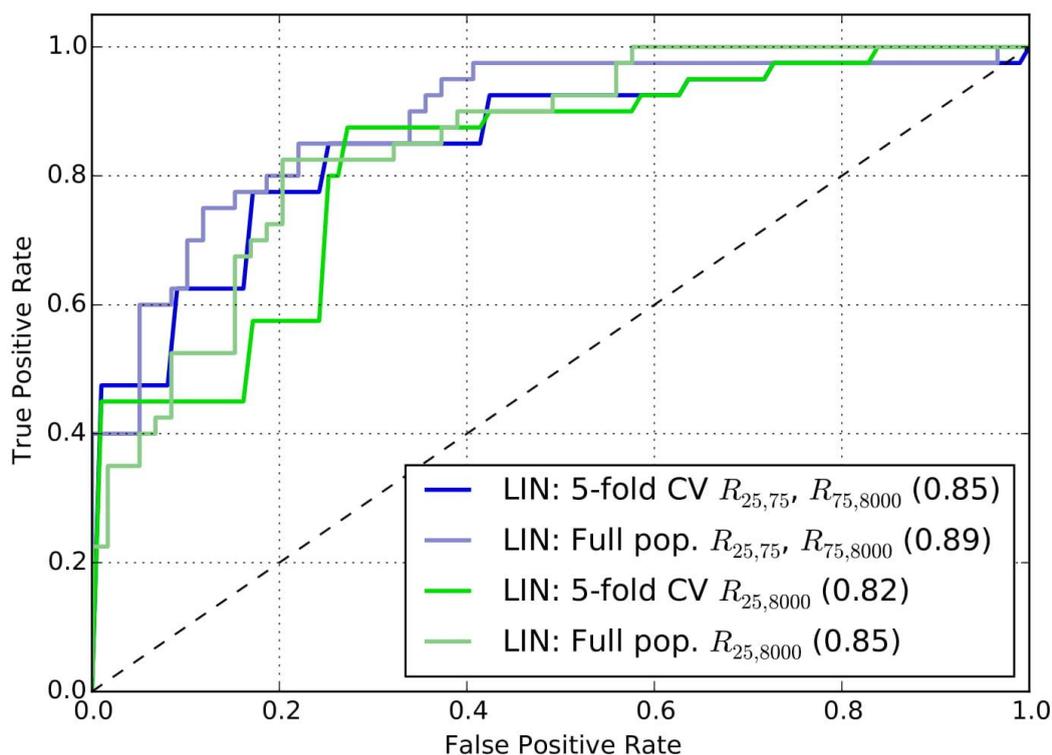
der unbekanntesten restlichen 20% der Daten verwendet wird ("Testdatensatz"). Dieser Vorgang wird 5 Mal wiederholt, so dass jede der 5 Teilmengen klassifiziert wurde, und die durchschnittliche Klassifikationsgenauigkeit wird ermittelt.

Durch SVM-Klassifikation mittels 5-fach stratifizierter Kreuzvalidierung konnte eine durchschnittliche AUC von 0,85 mit einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 80% erzielt werden. **Abb. 16** stellt die AUC der Klassifikation aller 5 Untergruppen, sowie die durchschnittliche AUC der 5-fach stratifizierten Kreuzvalidierung dar. Jeder Punkt der ROC-Kurve stellt ein Wertepaar der Falsch-Positiv-Rate (X-Achse,  $FPR = 1 - \text{Spezifität}$ ) und der Sensitivität dar. Ein Wertepaar von Sensitivität und Spezifität ist folglich durch Verschiebung des Schwellenwertes und damit durch Wahl eines Punktes auf der ROC-Kurve bestimmbar. Somit kann die oben genannte Kombination der Sensitivität von 75% und Spezifität von 80% durch Verschiebung des Schwellenwertes zugunsten der Sensitivität (höhere Rate falsch positiver Klassifikationen) oder Spezifität (höhere Rate falsch negativer Klassifikationen) verändert werden.



**Abb. 16:** ROC-Kurven der zweiparametrischen Klassifikation mittels  $R_{25,75}$  und  $R_{75,8000}$  in 5-fach stratifizierter Kreuzvalidierung.

**Abb. 17** stellt die ROC-Kurven für die einparametrische SVM-Klassifikation der Flexionssignale mittels  $R_{25,8000}$  und die zweiparametrische SVM-Klassifikation mittels  $R_{25,75}$  und  $R_{75,8000}$  jeweils am gesamten Datenkollektiv ("Full pop.") und 5-fach stratifizierter Kreuzvalidierung ("5-fold CV") dar. Hier zeigt sich erneut die Überlegenheit der zweiparametrischen SVM-Klassifikation mittels  $R_{25,75}$  und  $R_{75,8000}$  gegenüber der einparametrischen Klassifikation mittels  $R_{25,8000}$ .



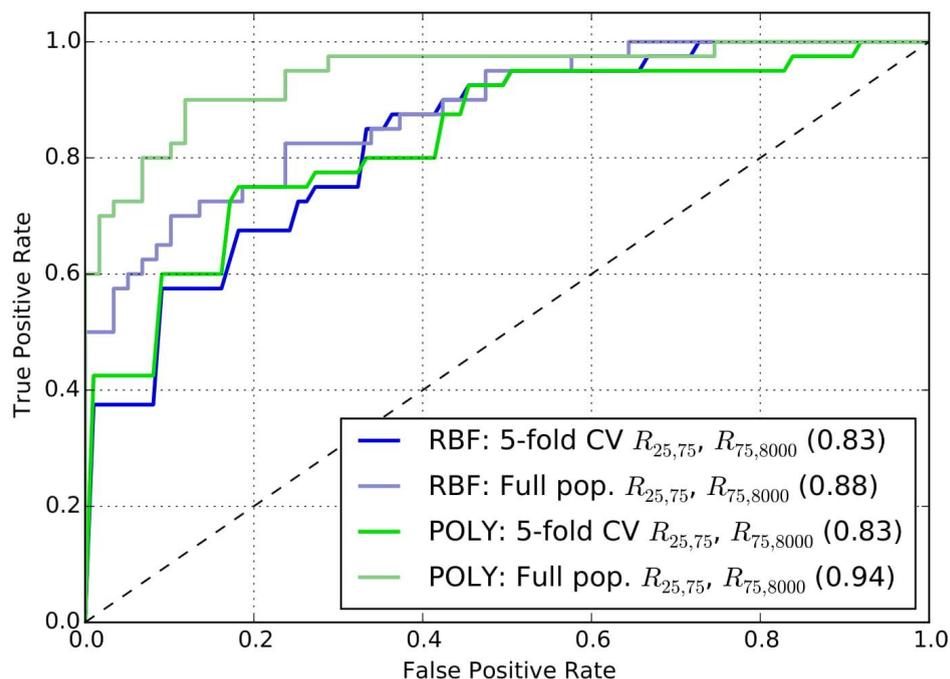
**Abb. 17:** ROC-Kurven der Klassifikation anhand der Parameter  $R_{25,75}$  und  $R_{75,8000}$  sowie  $R_{25,8000}$ , jeweils anhand des gesamten Datensatzes (hellblau und hellgrün respektive) und in 5-fach stratifizierter Kreuzvalidierung (dunkelblau und grün respektive)

### 3.5.3. Nicht-lineare SVM-Klassifikation

Neben der linearen Klassifikation ist die SVM auch in der Lage, nicht-lineare Klassifikationen durchzuführen. Die Klassifikation eines linear nicht klassifizierbaren Datensatzes mittels linearem Klassifikator ist mit dem sog. *Kernel-Trick* möglich, bei

dem der Datensatz in einen höherdimensionalen Raum transformiert wird um eine bessere lineare Separierbarkeit zu erreichen. Hierzu wurden polynomiale und radiale Basisfunktionsnetzwerk-Kernels verwendet.

Die Klassifizierung des vollständigen Datensatzes mittels nicht-linearer SVM erzielte eine Genauigkeit, die jene der linearen SVM übertraf (nicht-linear: AUC = 0,94; linear: AUC = 0,89), jedoch lag die Klassifikationsgenauigkeit der nicht-linearen SVM in der fünffachen Kreuzvalidierung unterhalb der Genauigkeit der linearen SVM (nicht-linear: AUC = 0,83; linear: AUC = 0,85). Dies ist auf ein "Overfitting" der nicht-linearen SVM zurückzuführen, bei der anhand des Trainingsdatensatzes ein komplexes Klassifikationsmodell erstellt wird, welches eine gute Auftrennung der Trainingsdaten ermöglicht, jedoch nur zur Klassifikation neuer unbekannter Datensätze geeignet ist.



**Abb. 18:** Nicht-lineare SVM-Klassifikation mittels radialer Basisfunktion und polynomialen Kernel jeweils am vollständigen Datensatz ("full pop.") und mit fünffacher Kreuzvalidierung ("5-fold CV")

### 3.5.4. Relevanz der Signalanteile im Frequenzbereich jenseits von 1250Hz

Da die relevanten Frequenzbereiche der VAG-Signale a priori nicht bekannt waren, untersuchten wir in unserer Studie annähernd den gesamten von den Akzelerometern erfassten Frequenzbereich von 1 Hz bis 8000 Hz. Die Mehrzahl der bis dato durchgeführten Studien zur Analyse vibroakustischer Signale konzentrierte sich jedoch auf Frequenzbereiche unter 1000 Hz [62, 63, 70, 76]. Aufgrund der guten Klassifikationsgenauigkeiten dieser Studien ergab sich die Frage der Relevanz hoher Frequenzbereiche zur Erkennung von Gelenkpathologien in der Analyse von VAG-Signalen.

Zur Ermittlung des Einflusses der hohen Frequenzbereiche auf die SVM-Klassifikation wurden die Leistungsdichtespektren im Frequenzbereich von 10 Hz bis 1250 Hz normiert und die Parameter auf eine obere Frequenzgrenze von 1250 Hz beschränkt:

- $R_{25,1250}$
- $R_{25,75}$  und  $R_{75,1250}$

Hierbei zeigte sich, dass die Beschränkung auf einen Frequenzbereich zwischen 10 Hz und 1250 Hz und der Entfernung von Signalanteilen zwischen 1250 Hz und 8000 Hz nur einen geringen Einfluss auf das Klassifikationsergebnis hatten: die durchschnittliche Abweichung der berechneten AUC im Vergleich zur Analyse der Frequenzbereiche bis 8000 Hz betrug 0,01; die maximale Abweichung betrug 0,05. Aus diesen Ergebnissen lassen sich zwei Schlussfolgerungen ziehen:

- a) Zu untersuchende Gelenkpathologien werden kaum durch Signalanteile zwischen 1250 Hz und 8000 Hz widerspiegelt.
- b) Die SVM-Klassifikation hinsichtlich dieser Gelenkpathologien wird durch Einschluss der Signalanteile zwischen 1250 Hz und 8000 Hz nicht wesentlich beeinflusst.

## 4. Diskussion

### 4.1. Vergleich zur Literatur

Nach der Einführung von Akzelerometern zur Erfassung von Vibrationssignalen bei Gelenkbewegung i.R. der vibroarthrographischen Diagnostik wurde eine Vielzahl unterschiedlicher Signalparameter und Klassifikationsmethoden zur Identifikation von Gelenkpathologien vorgeschlagen (s. 1.2.3.3 Vibrationsanalytik).

Obwohl sich die Autoren früherer VAG-Studien hinsichtlich der Eignung von Akzelerometern zur Messung von Vibrationen weitestgehend einig waren, wurden diese dennoch auf unterschiedliche Weise in ihrem Messaufbau eingesetzt.

McCoy, McCrea et al., welche in ihrer 1987 publizierten Studie *“Vibration Arthrography as a Diagnostic Aid in Diseases of the Knee”* den Begriff der Vibrationsarthrographie definierten, verwendeten neben einem Goniometer zur Erfassung des Beugungswinkels 3 Akzelerometer, welche auf der Patella sowie der medialen und lateralen Femurkondyle platziert wurden [63]. Umapathy, Krishnan und Rangayyan erzielten auch mit der Verwendung eines einzigen Akzelerometers im Bereich der Patella mit unterschiedlichen Parametern und Klassifikationsmethoden gute Ergebnisse [65, 70, 71, 75, 76]. Mit Y. Shen erweiterte Rangayyan in weiteren Studien den Messaufbau um 3 zusätzliche Akzelerometer im Bereich der medialen und lateralen Tibiakondyle sowie der Tuberositas tibiae. Durch die Verwendung multipler Sensoren und der Berechnung der zeitlichen Verzögerung eines Signals zwischen den 4 Sensoren wurde auch die Lokalisierung von Gelenkpathologien möglich [95, 99]. Andersen et al. verwendeten 6 Sensoren im Bereich des Kniegelenks um vibroarthrographische Signalveränderungen unter Belastung zu untersuchen [96].

In der Literatur zur Vibroarthrographie ist eine Vielzahl unterschiedlicher Signalparameter, Signalanalyseverfahren und Klassifizierungsmethoden beschrieben, welche eine Identifikation von Gelenkpathologien durch vibroarthrographische Signalanalyse mit einer Klassifikationsgenauigkeit ähnlich vergleichbarer medizinischer Diagnostik erlaubt. Ein ausführlicher Überblick der verwendeten Parameter zeit-, frequenzbasierter und statistischer Art, sowie die

eingesetzten Klassifikationsmethoden findet sich unter 1.2.3.3 Vibrationsanalytik. Die hier beschriebenen Klassifikationsgenauigkeiten reichten von 68,9% (Zeit-Frequenz Analyse und logistische Regression [64]) über 81,72% (statistische Parameter, radiales Basisfunktionsnetz [76]) und 86,67% (Maximal Posterior Probability Decision Criterion [97]) bis hin zu 91% (Zeit-Frequenz Analyse und Back-Propagation Neural Network [73]). Rangayyan beschrieb die Analyse und Klassifikation von VAG-Signalen mittels fraktaler Analyse, anhand derer sogar eine maximale AUC von 1,0 erzielt werden konnte [98]. In Anbetracht solcher vielversprechender Klassifikationsergebnisse ist es jedoch wichtig, sich die Anfälligkeit verschiedener Machine Learning Algorithmen wie neuronalen Netzwerken für sog. "Overfitting" vor Augen zu führen: Hierbei werden am Trainingsdatensatz hoch komplexe Klassifikationsmodelle erstellt, die die richtige Identifizierung der bekannten Signale mit beeindruckender Genauigkeit erlaubt, jedoch schlecht für die Klassifikation neuer unbekannter Signale geeignet ist. Dies stellt einen der Gründe dar, warum Wu et al. die Verwendung eines *Support Vector Machine* Algorithmus zur Klassifikation empfohlen [66].

Durch die Analyse der Signalleistung in den Frequenzbereichen zwischen 25 Hz und 75 Hz (Parameter  $R_{25,75}$ ) sowie 75 Hz und 8000 Hz (Parameter  $R_{75,8000}$ ) mittels sechs-dimensionaler, linearer SVM-Klassifikation erzielten wir eine AUC von 0,85, entsprechend einer Sensitivität von 75% und Spezifität von 80%. Diese Werte liegen im hohen Mittelfeld der bisher beschriebenen Klassifikationsgenauigkeiten der VAG in der Diagnostik von Knorpelschäden und werden von wenigen Vorarbeiten übertroffen [77, 97, 98]. Durch Steigerung der Fallzahl und Akquise eines Patientenkollektivs, bei dem die bestehende Gelenkpathologie mittels Arthroskopie genau beschrieben werden konnte, erwarten wir eine weitere Verbesserung der SVM-Klassifikationsgenauigkeit.

#### 4.2. Klassifikationsgenauigkeit der Extensions- und Flexionssegmente

In unserer Analyse der VAG-Signale zeigte sich, unabhängig der Sensorlokalisierung oder Klassifikationsmethodik (einparametrig und zweiparametrig), eine höhere

Klassifikationsgenauigkeit für Vibrationssignale der Flexionsphase als für Signale der Extensionsphase.

Aufgrund der Kompression der Femurkondylen, der Patellarrückfläche und des Tibiaplateaus in der Extension durch den Muskelzug des Streckapparats, welcher im Wesentlichen vom M. quadriceps femoris gebildet wird, und der damit erhöhten Reibung zwischen den Gelenkkörpern, wurde vor der Signalauswertung ein besseres Klassifikationsergebnis für Extensionssignale erwartet. Überraschenderweise stellte sich ausnahmslos eine Überlegenheit der Klassifikationsgenauigkeit der Flexionssignale gegenüber den Extensionssignalen heraus.

Eine mögliche Erklärung für die Unterlegenheit der Extensionssignale, trotz vermuteter höherer Reibung der Gelenkkörper in dieser Bewegungsphase, ist die Störung der VAG-Signableitung durch den Muskelapparat bei Kniestreckung, welche Zhang, Rangayyan et al. als "*Muscle Contraction Interference*" bezeichneten [101]. Die ausgeprägte Muskelaktivität des kräftigen M. quadriceps femoris, die notwendig ist, um das Knie aus der 90°-Flexionsstellung in maximale Streckung zu bringen und den gestreckten Unterschenkel entgegen der Schwerkraft zu halten, produziert ebenfalls Vibrationen, welche an den Sensorlokalisationen der Patella und des Tibiaplateaus ableitbar sind und möglicherweise die Vibrationssignale, welche im Kniegelenk entstehen, überlagern.

Im Zuge der Flexionsphase lässt die Muskelspannung deutlich nach, da der Unterschenkel nun entsprechend der Schwerkraft gesenkt werden kann. Durch die verminderte Muskelaktivität im Rahmen der Flexionsphase reduziert sich der Einfluss muskelspannungsbedingter Vibrationen, wodurch sich die Gelenkpathologie isolierter analysieren ließe.

Durch die Analyse der Vibrationssignale im Rahmen isometrischer Muskelanspannung könnte der Einfluss der Muskelaktivität auf die Analyse von VAG-Signalen in Zukunft näher untersucht werden um adaptive Filterungsmethoden zu entwerfen [101]. Langfristig wäre die Etablierung eines biomechanischen Modells

des Kniegelenks, welche die Entstehung von Vibrationen zwischen den Gelenkkörpern und die durch Muskelaktivität entstehenden Vibrationen in Verhältnis setzt, zur Optimierung der Methodik und Klassifikationsgenauigkeit der Vibroarthrographie von großem Nutzen.

#### 4.3. Klassifikationsgenauigkeit im Vergleich zu anderen diagnostischen Mitteln

Die Klassifikationsgenauigkeit aktueller bildgebender Verfahren bezüglich arthrotischer Veränderungen des Kniegelenks stellt heute noch ein viel diskutiertes Thema dar.

So werden in der bestehenden Literatur hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität der Röntgendiagnostik bezüglich der Gonarthrose enorme Diskrepanzen beschrieben. Duncan et al. stellten hierzu in ihrem Review "*Sensitivity of Standing Radiographs to Detect Knee Arthritis: A Systematic Review of Level I Studies*" eindrücklich die Unterschiede der berichteten Sensitivitäten und Spezifitäten der Röntgenbildgebung im Rahmen der Gonarthrosediagnostik dar [91]. So reichte die beschriebene Sensitivität hinsichtlich der Erkennung einer zweit- und drittgradigen Chondromalazie des medialen Kompartiments in einer AP-Aufnahme im Stand von 3% (Wright et al., [88]) bis 95% (Wada et al., [89]), während meist eine gute bis ausgezeichnete Spezifität beschrieben wurde (59%, Wada et al. [89]; 100%, Rosenberg et al. [90]).

Auch hinsichtlich der Klassifikationsgenauigkeit der Kernspintomographie in der Diagnostik der Arthrose findet sich Uneinigkeit in der Literatur. Während manche Autoren Sensitivitäten jenseits von 80% bei variierender Spezifität belegten (McCauley et al.: Sensitivität 86%, Spezifität 74% [92]; Pihlajamäki et al.: Sensitivität 83%, Spezifität 84% [93]), fanden Menashe et al. in einer 2010 veröffentlichten Meta-Analyse von 16 Studien weitaus schwächere Klassifikationsergebnisse (Sensitivität: 61% - 74%, Spezifität: 76% - 82%) [94].

Die in unserer Studie erreichten Klassifikationsergebnisse der VAG mittels zweiparametrischer SVM-Klassifikation bewegen sich auf Höhe der in der Literatur

beschriebenen Genauigkeiten etablierter diagnostischer Verfahren wie Röntgen- und MRT-Bildgebung (VAG: Sensitivität 75%, Spezifität 80%, AUC 0,85).

#### 4.4. Nutzen in der Praxis

##### 4.4.1. Lücke der aktuellen diagnostischen Kette der Gonarthrose

Aktuell steht dem behandelnden Arzt zur Diagnosestellung der Gonarthrose eine Vielzahl diagnostischer Mittel zur Verfügung (s. 1.1.7 Diagnostik). Grundlegende diagnostische Mittel stellen die Anamnese und körperliche Untersuchung dar, anhand derer der Untersucher essentielle Informationen über Verlauf und aktuellen Status der Pathologie gewinnen und hierdurch ein geeignetes, anschließendes bildgebendes Verfahren wählen kann.

Als vergleichsweise kostengünstiges und hoch verfügbares bildgebendes Verfahren steht dem Untersucher einerseits die Röntgenbildgebung zur Verfügung. Aufgrund seiner Strahlenbelastung sollte dieses Verfahren jedoch nur nach vorsichtiger Abwägung des klinischen Nutzens indiziert werden. Da es außerdem meist nur knöcherne Spätfolgen der Arthrose darstellt, stellt die Röntgenbildgebung in der Regel kein diagnostisches Mittel zur Früherkennung der Gonarthrose dar.

Zu diesem Zweck bietet sich die Kernspintomographie als strahlungsfreie Alternative an. Aufgrund der unter 1.1.7 Diagnostik beschriebenen Untersuchungsdauer, geringen Verfügbarkeit, langen Wartezeit und ökonomischen Faktoren, ist ein überlegter Einsatz der MRT-Untersuchung unter rationaler Abwägung des klinischen Nutzens von hoher Bedeutung.

Als ultima ratio bleibt dem Chirurgen die Kniegelenks-Arthroskopie als diagnostisches Mittel zur Erkennung von degenerativen Knorpelveränderungen. Aufgrund seiner hohen Invasivität und perioperativen Risiken wie Infektion, tiefer Beinvenenthrombose und Lungenembolie sowie der Schädigung sensibler Strukturen wie Blutgefäßen, Nerven oder Gelenkknorpel und Menisken, sollte dieser Eingriff in seiner diagnostischen Funktion nur als Option der letzten Wahl in Betracht gezogen werden.

Somit steht dem untersuchenden Arzt bis dato kein diagnostisches Mittel zur Wahl, welches eine sofortige, nicht-invasive Früherkennung degenerativer Knorpelschäden des Kniegelenks erlaubt.

#### 4.4.2. Rolle der VAG

Ziel der VAG ist es, dem Untersucher in direktem Anschluss an die Anamnese und körperliche Untersuchung eine Einschätzung der vorliegenden degenerativen Veränderungen des hyalinen Knorpels des Kniegelenks eines Patienten/einer Patientin zu erlauben, um ihn hierdurch in der Entscheidungsfindung weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen zu unterstützen. Somit sieht sich die VAG nicht als Ersatz bisheriger bildgebender Verfahren, sondern als ergänzendes Screening-Tool zur Identifikation derjenigen Patienten, die einer weiterführenden Diagnostik bedürfen und von einem frühen Beginn therapeutischer Maßnahmen tatsächlich profitieren.

#### 4.4.3. Vorteile

Die Vorteile der VAG liegen in ihrer Strahlungsfreiheit und Nicht-Invasivität, geringem logistischen Aufwand, kurzen Untersuchungsdauer und niedrigen Kosten.

##### 4.4.3.1. Nicht-Invasivität und Strahlungsfreiheit

Durch die passive Analyse von Vibrationssignalen mittels an der Haut befestigten Beschleunigungssensoren, besteht für den zu untersuchenden Patienten kein Risiko einer unmittelbaren oder langfristigen gesundheitlichen Schädigung. Hierdurch hebt sich die VAG von der Röntgendiagnostik ab, bei der der Patient zur Diagnosestellung eine Strahlenbelastung und damit potenzielle gesundheitliche Schädigung in Kauf nehmen muss. Die diagnostische Arthroskopie als operativer Eingriff stellt die Maximalform der invasiven, diagnostischen Möglichkeiten, und somit den Gegenpol der Vibroarthrographie dar.

Aufgrund ihrer Nichtinvasivität und Strahlungsfreiheit kann die VAG somit niederschwellig auch für wiederholte Untersuchungen i.S. von Verlaufskontrollen genutzt werden, ohne dem Patienten zu schaden.

#### 4.4.3.2. Logistik

Wie unter Punkt 2.3.1 Messaufbau beschrieben, besteht der vollständige Messaufbau, der zur Durchführung einer VAG-Untersuchung notwendig ist, aus den folgenden Komponenten:

- 3 Vibrationssensoren
- einer Knieorthese
- Datenerfassungseinheit
- Laptop/ PC

Bei all diesen Komponenten handelt es sich um vergleichsweise kleine und mobile Systeme, welche mit Leichtigkeit beispielsweise in einem Koffer transportiert und innerhalb weniger Minuten aufgebaut werden können. Dadurch wird die VAG-Untersuchung des Patienten direkt im orthopädischen Untersuchungsraum oder sogar beim Patienten zu Hause möglich. Hiermit erlaubt die VAG eine enorme logistische Flexibilität, die im Falle der konkurrierenden diagnostischen Methoden wie Röntgen- oder MRT-Bildgebung nicht möglich ist.

#### 4.4.3.3. Untersuchungsdauer

Die durchschnittliche Untersuchungsdauer der VAG beträgt, je nach durchführendem Untersucher und untersuchtem Patienten und unter Berücksichtigung entsprechender Vorbereitungen, wie dem Anlegen der Sensoren und der Demonstration des Messablaufs, ca. 15-20 Minuten. Diese Zeit liegt zwischen den durchschnittlichen Zeiten der Röntgendiagnostik einerseits (ca. 3 Minuten für die konventionelle Bildgebung eines Kniegelenks in mehreren Ebenen) und der Kernspintomographie andererseits (ca. 30 Minuten). Die durchschnittliche Schnitt-Naht-Zeit der rein diagnostischen Arthroskopie liegt ebenfalls bei ca. 30 Minuten, bindet den Patienten jedoch inklusive der präoperativen Vorbereitungen,

Einleitung, Ausleitung und postoperativen Aufwachphase mehrere Stunden.

Somit stellt die VAG neben der Röntgenbildgebung hinsichtlich des Zeitfaktors ein äußerst attraktives diagnostisches Verfahren zur Erkennung von Knorpelschäden dar.

#### 4.4.3.4. Kostenfaktor

Durch die Verwendung handelsüblicher Akzelerometer und Piezo-Sensoren in Kombination mit einem PC oder Laptop besticht die VAG nicht nur durch ihren geringen zeitlichen und logistischen Aufwand, sondern auch durch einen sehr niedrigen Preis im Vergleich zu den im Rahmen der Gonarthrose eingesetzten bildgebenden Verfahren.

**Tabelle 5** stellt die preisliche Zusammensetzung des in dieser Studie verwendeten Messaufbaus dar.

Komponente	Preis
Piezo-Sensor: 7BB-12-9 Murata El.	ca. 0,41 €/ Stk.
Akzelerometer: PCB-352A24	ca. 770 €/ Stk.
Potentiometer: SW22E-10K, ETI Sys.	ca. 45,33 €
DTU: FRE-DT9836	ca. 1800 €
Knieorthese: Medi M4s	ca. 500-700 €
PC/ Laptop	variabel, ca. 500 €
Summe	ca. 4385,74 €

**Tabelle 5:** Übersicht der Komponenten des VAG-Messaufbaus und ihrer durchschnittlichen Einkaufspreise

Im Vergleich hierzu liegt der durchschnittliche Kaufpreis eines bodenmontierten, digitalen Röntgengerätes je nach Ausstattung bei ca. 30.000 € bis 100.000 €; der Kaufpreis eines MRT-Gerätes liegt jenseits der 750.000 €-Marke. Die Unterhaltungskosten sind von diesen Preisen ausgenommen.

Aufgrund eines um Zehnerpotenzen niedrigeren Preises der VAG im Vergleich zu herkömmlichen bildgebenden Verfahren stellt sie ein diagnostisches Verfahren mit niedriger finanzieller Schwelle dar.

#### 4.4.4. Nachteile

##### 4.4.4.1. Compliance

Traditionelle bildgebende Verfahren wie die Röntgendiagnostik und Kernspintomographie produzieren eine visuelle Darstellung der anatomischen Strukturen des statischen Kniegelenks. Bei beiden Untersuchungen ist in Bezug auf die Patientencompliance nur das Stillhalten bis zum Abschluss der Untersuchung notwendig. Während die Erstellung des Bildes im Falle der Röntgendiagnostik weniger als eine Sekunde benötigt, bedarf die Kernspintomographie aufgrund ihrer längeren Untersuchungsdauer (ca. 30 Minuten für ein MRT des Kniegelenks) eine höhere Compliance um eine scharfe und damit verwertbare Aufnahme zu generieren. So kann bei Patienten, die aufgrund von psychischen und somatischen Leiden wie Agitiertheit, Demenz, Claustrophobie, Schmerzen o.ä. eine Untersuchung dieser Dauer schlecht tolerieren, eine Sedierung oder der Wechsel auf ein anderes diagnostisches Mittel notwendig werden. Zusammenfassend handelt es sich bei den konventionellen bildgebenden Verfahren jedoch um "passive" Untersuchungsmethoden, die einer geringen Patientencompliance bedürfen.

Im Falle der Vibroarthrographie, die als dynamische Untersuchungsmethode die Vibrationen des aktiv bewegten Kniegelenks analysiert, ist jedoch ein hohes Maß an Patientencompliance notwendig. Bei der aktiven Durchführung der im Studienprotokoll definierten Bewegungszyklen unter Einhaltung der vorgeschriebenen Bewegungsabfolgen, zeitlichen Vorgaben und Pausen, können Faktoren wie kognitive Einschränkungen, Schmerzen, Reizzustände des Gelenks,

etc., die korrekte Durchführung der Untersuchung stören und hiermit das Klassifikationsergebnis verfälschen. Somit muss vor Einleitung jeder VAG-Untersuchung der Untersucher abschätzen, ob eine ausreichende Patientencompliance für eine adäquate und verwertbare VAG-Diagnostik besteht.

#### 4.4.4.2. Format der Ergebnisdarstellung

Bildgebende Verfahren stellen Untersuchungsmethoden dar, welche ähnlich einem Werkzeug den behandelnden Arzt in seiner Diagnosestellung lediglich unterstützen; eine selbstständige Diagnosestellung durch das diagnostische Verfahren hingegen ist nicht möglich, sondern es bedarf eines Untersuchers, der durch Interpretation der ihm dargestellten Befunde eine Diagnose stellt.

Hierdurch unterscheidet sich die VAG von den bisherigen diagnostischen Verfahren der Gonarthrose: Aufgrund der Komplexität der analysierten Vibrationssignale und ihrer Charakteristika (in dieser Studie das Verhältnis der Leistungsdichte unterschiedlicher Frequenzbereiche), ist eine Befundinterpretation und Diagnosestellung durch einen Untersucher kaum möglich. Nur anhand von maschinellem Lernen, welches eine gigantische Datenmenge hinsichtlich ihrer Eigenschaften analysiert, Muster erkennt, und anhand dieser neue Signale klassifiziert, ist eine Befundinterpretation und letztlich Diagnosestellung möglich.

Hierbei ist zwar eine graphische Darstellung der Ausprägung von Signalcharakteristika, der Verteilung der Datenpunkte sowie der Klassifikationsergebnisse möglich, jedoch erfolgen die Mustererkennung und Klassifikation durch den Machine Learning Algorithmus. Hierdurch hat der untersuchende Arzt nicht die Möglichkeit, selbstständig die Untersuchungsbefunde zu interpretieren und durch Abwägung der ihm präsentierten Informationen eine Diagnose zu stellen, sondern muss ein computer-generiertes Klassifikationsergebnis zur Diagnosestellung annehmen.

Zudem erlauben bildgebende Verfahren wie Röntgen- und MRT-Bildgebung die Lokalisation einer Pathologie und die Korrelation dieser zum klinischen

Beschwerdebild. Während die Lokalisierung einer Gelenkpathologie durch die Verwendung mehrerer Vibrationssensoren im Rahmen der VAG-Untersuchung bereits mit guten Ergebnissen durchgeführt werden konnte [99], erlauben bildgebende Verfahren eine leichter zu interpretierende Darstellung der Lokalisation und Ausprägung einer Gelenkpathologie

#### 4.5. Limitationen der Studie

##### 4.5.1. MRT-Vergleich

Zur Bestimmung des Grades degenerativer Knorpelveränderungen im Patientenkollektiv erfolgte die Auswertung von MRT-Bildern des Kniegelenks. Zur Vermeidung des Einflusses einer verminderten Interobserver-Reliabilität erfolgte die Befundung sämtlicher MRT-Bilder unserer Studie durch eine einzige, auf muskuloskelettale Pathologien spezialisierte Radiologin.

Obschon die Kernspintomographie das nicht-invasive, diagnostische Mittel der ersten Wahl zur genauen Darstellung degenerativer Knorpelveränderungen darstellt, besitzt sie keine perfekte diagnostische Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität [94]. Eine genauere Befundung von Knorpelschäden ist aktuell lediglich im Rahmen eines invasiven Eingriffs, der Kniegelenks-Arthroskopie, möglich. Die Akquise eines Patientenkollektivs, bei dem die Ausprägung der zu untersuchenden Knorpelschäden mittels Arthroskopie verifiziert wurde, ist zur Festlegung der *Ground Truth*, welche der Machine Learning Algorithmus als Referenz der als pathologisch klassifizierten Signale verwendet, zwar erstrebenswert, jedoch für unsere Pilot-Studie zur Erstellung und Testung eines einfachen Systems für vibroarthrographische Untersuchungen mit zu großem logistischen und finanziellen Aufwand sowie ethischen Bedenken verbunden. Aus diesem Grund wurde zur Festlegung der *Ground Truth* als Kompromiss zwischen ihrer Genauigkeit und dem logistischen Aufwand der Studie die Kernspintomographie als Referenzdiagnostik gewählt.

#### 4.5.2. Prävalenz von Komorbiditäten

Die Fragestellung unserer Studie richtete sich nach dem Einfluss degenerativer Knorpelveränderungen des Kniegelenks im Rahmen der Chondromalazie und Gonarthrose auf das Vibrationsverhalten des Kniegelenks bei Bewegung.

Ein Großteil der untersuchten Patienten zeigte jedoch in den MRT-Befunden Kombinationen verschiedener Gelenkpathologien; so zeigten sich in vielen Fällen nicht isolierte Knorpelschäden, sondern zusätzlich bestehende degenerative Veränderungen oder akut traumatische Verletzungen der Menisken, Kreuzbänder und Kollateralbänder. So bestanden bei 12,5% der Patienten Rupturen des vorderen Kreuzbandes, während sich in 33,3% MRT-morphologisch degenerative Veränderungen des Bandapparates nachweisen ließen. Häufiger noch stellten sich Meniskusschäden im untersuchten Patientenkollektiv dar: So zeigte die Kernspindiagnostik bei 61,5% der Patienten Rupturen der Menisken, in weiteren 12,5% waren degenerative Veränderungen der Menisken nachweisbar (s. **Tabelle 3**).

Aufgrund der hohen Datenmengen, welche für eine präzise Machine Learning Analyse notwendig sind, gestaltet sich die Generierung einer hohen Fallzahl von Patienten mit isolierter chondraler Gelenkpathologie in der Praxis als äußerst schwierig. Somit wurden zur Akquise einer verwertbaren Datenbank das Bestehen weiterer Gelenkpathologien für die Patientengruppe in Kauf genommen. Langfristig ist zur genauen Evaluation des Einflusses von Knorpelschäden auf das Vibrationsverhalten jedoch eine Untersuchung von Kniegelenken mit isolierter Chondromalazie bzw. Gonarthrose und/oder Meniskus- und ligamentären Schäden notwendig.

#### 4.5.3. Fallzahl

Machine Learning Algorithmen sind zur Erkennung von Signalcharakteristika, welche eine Gruppenzuordnung der zu untersuchenden Signale erlauben, auf die Analyse eines größtmöglichen Datensatzes angewiesen. Die in dieser Studie erreichte Fallzahl von  $n = 99$  untersuchten Kniegelenken, verteilt auf 30 gesunde Probanden und 39 Arthrosepatienten, stellt aus unserer Sicht eine geeignete Datenmenge zur Etablierung und Erprobung eines neuen diagnostischen Systems wie der VAG dar. Unsere Datenmenge liegt im hohen Mittelfeld der Fallzahlen vergleichbarer VAG-Studien, welche vom einstelligen [99] bis zum mittleren dreistelligen Bereich reicht [63], wobei hier Unterschiede der untersuchten Gelenkpathologien beachtet werden müssen.

Unser Ziel liegt jedoch in der Fortsetzung der Patientenakquise und Steigerung unserer Fallzahl, wodurch eine Verbesserung der erzielten SVM-Klassifikationsgenauigkeit zu erwarten ist.

#### 4.5.4. Altersdiskrepanz der Kontroll- und Patientenkollektive

Degenerative Veränderungen des hyalinen Gelenkknorpels, wie sie i.R. der Chondromalazie und Gonarthrose auftreten, sind aufgrund ihrer Pathophysiologie typischerweise mit einem höheren Patientenalter vergesellschaftet. Ausnahmen hiervon bilden akut traumatische Läsionen des Gelenkknorpels, sowie posttraumatische degenerative Knorpelveränderungen nach gelenknahen Frakturen und Luxationen. Während diese posttraumatischen, arthrotischen Gelenkveränderungen bei Patienten im jugendlichen und jungen Erwachsenenalter vergleichsweise selten sind, steigt die Prävalenz degenerativer Knorpelschäden ab dem 40. Lebensjahr stark an und erreicht jenseits des 70. Lebensjahres ihren Höhepunkt [9].

Bedingt durch die unter 1.1.2 Pathogenese und 1.1.5 Epidemiologie beschriebene Pathophysiologie und Altersverteilung der Gonarthrose, ergeben sich unterschiedliche Durchschnittsalter der Kontroll- und Patientengruppen (Kontrollgruppe:  $26,9 \pm 4,18$  Jahre; Patientengruppe:  $55,2 \pm 13,5$  Jahre). Gemäß

unseren definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden bewusst nur Probanden zwischen 18 und 35 Jahren in die Kontrollgruppe eingeschlossen, um das Risiko unbekannter Knorpelschäden bei Kontrollprobanden zu minimieren (s. 4.5.5 Risiko unbekannter Gelenkpathologien in der Kontrollgruppe). Diese Einschlusskriterien gehen jedoch mit einer eingeschränkten Vergleichbarkeit beider untersuchten Probandengruppen einher, welche es in der Interpretation der Klassifikationsergebnisse zu berücksichtigen gilt.

#### 4.5.5. Risiko unbekannter Gelenkpathologien in der Kontrollgruppe

Anhand der unter Punkt 2.2 Probandenkollektiv und Datensatz beschriebenen Einschlusskriterien der Kontrollgruppe, zu denen ein Alter zwischen 18 und 35 Jahren, klinische Beschwerdefreiheit und Oxford Knee Score über 45 Punkte zählen, sowie des Ausschlusskriteriums jeglicher vorbekannten Kniegelenkspathologie oder -voroperation, sollte die Akquise gesunder Probanden ohne degenerative Veränderungen des Kniegelenkknorpels gewährleistet werden. Eine objektive Bestätigung der Intaktheit der Knorpeloberflächen mittels bildgebender Verfahren oder diagnostischer Arthroskopie wäre i.R. unserer Studie aus logistischen, finanziellen und ethischen Aspekten sowie Gründen der Patientensicherheit nicht vertretbar gewesen. Hierdurch ergab sich ein anzunehmender, jedoch letzten Endes nicht nachgewiesener unauffälliger Gelenkstatus der Kontrollgruppe bei einem geringen Restrisiko einer übersehenen Gelenkpathologie, welche die *Ground Truth* und hiermit das Klassifikationsergebnis verfälschen könnten.

Während eine möglichst akkurate *Ground Truth* bezüglich des intakten Gelenkstatus der Kontrollgruppe nur anhand einer diagnostischen Kniegelenksarthroskopie erzielt werden kann, überwiegen aus unserer Sicht die Patientensicherheit und der Grad der zumutbaren Invasivität notwendiger Diagnostik das geringe Risiko übersehener, asymptomatischer Knorpelschäden. Bildgebende Verfahren geringerer Sensitivität wie die Röntgenbildgebung und Kernspintomographie stellen zudem nach unserem Erachten aufgrund der Strahlungsbelastung im Falle der Röntgendiagnostik, sowie des hohen finanziellen und zeitlichen Aufwands im Falle der Kernspintomographie,

keine validen Optionen zur objektiven Etablierung der Kontrollgruppe dar.

#### 4.5.6. Sensorapplikation mittels Haftspray und EKG-Pads

Wie unter 2.3.1.1. Erfassung von Vibrationssignalen beschrieben, erfolgte zu Beginn unserer Studie das Anbringen der Sensoren am Patienten anhand eines medizinischen Haftsprays; durch eine möglichst patientennahe Sensorapplikation unter Vermeidung von Zwischenelementen, welche die Überleitung von Vibrationen einschränken könnte, sollten die Sensoren ein möglichst vollständiges Bild der Vibrationssignale des Kniegelenks erfassen und sekundär mittels Machine Learning Algorithmen die Relevanz der verschiedenen Frequenzbereiche eruiert werden.

In der Praxis stellte sich die VAG-Untersuchung mittels Haftspray jedoch als sehr zeitaufwändig und fehleranfällig dar: so bot der Haftspray den Sensoren v.a. bei stärkerer Körperbehaarung oder Schweiß schlechten Halt, so dass in vielen Fällen nach nur wenigen Bewegungen des Kniegelenks die Messung aufgrund eines Kontaktverlusts des Sensors neugestartet werden musste. Vor allem für zeitlich eng getaktete Patientenuntersuchungen in einem klinischen Rahmen waren VAG-Messungen unter Verwendung eines Haftsprays wenig praktikabel.

Aus diesem Grund erfolgte die Konzipierung eines Sensoradapters, welcher das Anbringen der Akzelerometer und Piezo-Sensoren an handelsüblichen EKG-Elektroden erlaubte. Unsere Untersuchungen zu den unter Verwendung von Haftspray und EKG-Elektroden erfassten Signalbereichen bestätigten annähernd identische Leistungsdichtespektren, wobei der größte Unterschied in einer verminderten Signalerfassung mittels EKG-Pad im Frequenzbereich von 2000 - 4000 Hz über der Tibia zu vermerken war (s. 3.2 Vergleich Sensorfixierung mittels Haftspray und EKG-Pad). Da die EKG-Pads eine Sensorapplikation innerhalb weniger Sekunden erlaubten und während der gesamten Untersuchung ausgezeichneten Halt boten, waren die EKG-Pads dem Haftspray hinsichtlich ihrer praktischen Nutzung in der VAG-Untersuchung deutlich überlegen, so dass die weitere Datenerhebung ausschließlich unter Verwendung von EKG-Pads erfolgte. Aufgrund der unter 4.5.3 Fallzahl beschriebenen Notwendigkeit hoher Fallzahlen, um

eine akkurate Klassifikation mittels Machine Learning Algorithmen zu ermöglichen, wurde unter Beachtung der unter 3.2 Vergleich Sensorfixierung mittels Haftspray und EKG-Pad aufgeführten Ähnlichkeit der abgebildeten Signalbereiche der zwei Fixierungsmethoden VAG-Signale beider Methoden gemeinsam ausgewertet. Wenngleich die Unterschiede der erfassten Signalbereiche der beiden Fixierungsmethoden als marginal zu werten sind, gilt es diese in der Interpretation der SVM-Klassifikationsgenauigkeit zu berücksichtigen. Dementsprechend stellt die Datenerhebung anhand zweier unterschiedlicher Methoden und gemeinsame Auswertung eine potenzielle Schwäche dieser Studie dar. Durch eine Erhöhung unserer Fallzahl unter einziger Verwendung von EKG-Pads zur Sensorapplikation und Auswertung von VAG-Signalen, welche ausschließlich durch diese Fixierungsmethode erfasst wurden, erwarten wir eine weitere Zunahme der SVM-Klassifikationsgenauigkeit.

#### 4.5.7. Verwendung von Akzelerometern und Piezosensoren

Wie unter 1.2.3. Historische Entwicklung dargestellt, wurde in der Geschichte der Vibroarthrographie eine große Bandbreite an Methoden und Technologien eingesetzt, um Gelenkvibrationen zu untersuchen, vom Stethoskop bis hin zu modernen Akzelerometern. In aktuellen Studien zur VAG (1990 bis heute) kristallisierten sich zwei Sensortypen als am besten zur Analyse der Gelenkvibrationen geeignet heraus: piezoakustische Sensoren und Akzelerometer.

Piezosensoren, u.a. verwendet von Mascaro et al., erlaubten trotz ihrer geringen Kosten (aktueller Stückpreis ca. 0,41 €, s. **Tabelle 5**) eine gute Erfassung der Gelenkvibrationen [133,134]. Akzelerometer boten bei einem deutlich höheren Kostenfaktor (aktueller Stückpreis ca. 770 €, s. **Tabelle 5**) eine präzisere Auflösung v.a. der niedrigfrequenten Signalbereiche [64, 66; 70, 71; 74-78].

Im Rahmen unserer Pilotstudie zur Vibroarthrographie war es unser Ziel, beide Sensortypen in einem neuen Messaufbau zu erproben. Aufgrund der Häufigkeit der medialen und femoropoplitearen Gonarthrose wurden an diesen Lokalisationen die

präziseren Akzelerometer platziert; über der lateralen Tibia erfolgte die Signalerfassung anhand eines Piezosensors.

Trotz der ähnlichen Signalerfassung beider Sensortypen stellt die uneinheitliche Methodik eine Schwäche dieser Studie dar, die es in der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen gilt.

## **5. Zusammenfassung**

Die Früherkennung degenerativer Veränderungen des Gelenkknorpels stellt in der Orthopädie und Unfallchirurgie nach wie vor eine Herausforderung dar. Aufgrund des demographischen Wandels einer zunehmend alternden Bevölkerung ist die Arthrose eine wachsende Belastung nicht nur für Patienten, sondern auch für die gesamte Gesellschaft, die die Last der volkswirtschaftlichen Konsequenzen der Erkrankung auf ihren Schultern trägt.

Die bisher eingesetzten Methoden der Bildgebung stellen aktuell keine optimale Lösung zur Früherkennung arthrotischer Gelenkveränderungen dar. So erlaubt die günstige und weit verbreitete Röntgenbildgebung aufgrund ihrer mangelnden Weichteildarstellung hauptsächlich die Visualisierung knöcherner Folgeerscheinungen wie Osteophyten und Geröllzysten, welche jedoch erst in späten Stadien der Arthrose auftreten. Außerdem bedingt ihre Strahlenbelastung einen möglichst restriktiven und wohl überlegten Einsatz bei jüngerem Patientenalter.

Die Computertomographie erlaubt durch die dreidimensionale Zusammenführung von Röntgenbildern unterschiedlicher Aufnahmerichtungen eine genaue Beurteilung knöcherner Strukturen, jedoch ist sie ebenfalls mit einer signifikanten Strahlenbelastung verbunden, und ihre Weichteildarstellung analog zur Röntgenbildgebung in der Beurteilung des Gelenkknorpels als unbefriedigend zu werten.

Die Kernspintomographie erlaubt dank guter Weichteildarstellung eine genaue Beurteilung des Gelenkknorpels, der Menisken, des Bandapparats sowie begleitender weichteiliger und, zu einem gewissen Grad, auch knöcherner Strukturen. Aufgrund ihres finanziellen und logistischen Aufwandes stellt sie jedoch

eine diagnostische Methode geringer Verfügbarkeit dar, deren häufiger Einsatz ebenfalls eine relevante volkswirtschaftliche Belastung mit sich bringt.

Somit fehlt dem behandelnden Arzt heute eine diagnostische Modalität, welche die frühzeitige Erkennung degenerativer Knorpelveränderungen erlaubt und ihn in der Indikationsstellung weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen unterstützt.

Die Vibroarthrographie verspricht durch die nicht-invasive Erfassung und Analyse von Vibrationssignalen bei Gelenkbewegung die frühzeitige Erkennung von Gelenkpathologien. Sie fand ihren Ursprung in der Gelenkauskultation, welche Ende des 19. Jahrhunderts zur Diagnostik von Gelenkpathologien, wie z.B. freier Gelenkkörper, beschrieben wurde. Das 20. Jahrhundert sah den raschen technologischen Fortschritt der vibroakustischen Gelenkuntersuchung mit der Verwendung von Mikrofonen (1933 bis 1978) und später Akzelerometern (1980 bis heute) zur objektivierten Analyse akustischer und Vibrationssignalen. Die rasante Entwicklung von Computersystemen zum Wandel des 21. Jahrhunderts ermöglichte nun eine Vielzahl komplexer analytischer Methoden wie Machine Learning Algorithmen zur Interpretation der Vibrationssignale und Erkennung unterschiedlicher Pathologien, und so beschrieben viele Forschergruppen vielversprechende Ergebnisse in der nicht-invasiven Erkennung, Graduierung und Lokalisierung von Knorpelschäden, Meniskusläsionen, Schäden des Bandapparats und weiteren Gelenkpathologien mittels VAG.

Ziel dieser Studie waren der Entwurf und die Erprobung eines Messaufbaus zur Diagnostik von Knorpelschäden mittels Analyse vibroakustischer Signale. Besonderer Wert wurde hierbei auf eine einfache und effiziente Handhabung für den klinischen Alltag gelegt. Der hier vorgeschlagene Messaufbau bestand aus zwei Akzelerometern und einem Piezosensor, welche im Bereich der Patella, medialen und lateralen Tibiakondyle fixiert wurden. Die Verwendung eines medizinischen Haftsprays zur Sensorfixierung wurde aufgrund des häufigen Halteverlusts bei Faktoren wie Schweiß und starker Körperbehaarung zugunsten einer Fixierung

mittels EKG-Klebe pads aufgegeben. Ein in einer Knieorthese montierter Potentiometer erfasste den Beugungswinkel des Kniegelenks während der VAG-Messung. Zur Bedienung der Sensoren wurde eine eigene Software kreiert, welche neben Funktionen wie der Anonymisierung von Patienteninformationen und Zuordnung unterschiedlicher Sensoren und Orthesen die simultane Aufnahme von VAG- bzw. Winkelsignalen über die 4 o.g. Kanäle erlaubte. Hiermit wurden die Vibrationssignale eines Kollektivs von 39 Arthrosepatienten und einer Kontrollgruppe von 30 gesunden Probanden registriert und untersucht.

Die "rohen" VAG-Signale wurden gefiltert, hinsichtlich ihrer Amplitude normiert und mittels eigener Software in ihre jeweiligen Flexions- und Extensionsphasen segmentiert. Signalcharakteristika wie die Signalleistungsdichte in bestimmten Frequenzbereichen, sog. Parameter, wurden hinsichtlich ihrer Eignung zur Klassifikation gesunder und pathologischer Signale ausgewählt. Ein Support Vector Machine (SVM) Machine Learning Algorithmus wurde mit den Signalen des Patientenkollektivs und der Kontrollgruppe trainiert und anschließend das gesamte Datenkollektiv, oder ein Teil hiervon nach Five-Fold-Cross-Validation-Methode, binär als gesund oder pathologisch klassifiziert. Optimale Frequenzgrenzen der Parameter wurden berechnet. Die zweiparametrische SVM-Klassifikation der Signale, basierend auf der Leistungsdichte der Signale in den Frequenzbereichen zwischen 25 Hz und 75 Hz (Parameter  $R_{25,75}$ ) sowie zwischen 75 Hz und 8000 Hz (Parameter  $R_{75,8000}$ ) ermöglichte eine Signalklassifikation mit einer Sensitivität von 75% und Spezifität von 80% (AUC = 0,85). Diese Testgenauigkeit liegt auf Höhe der in der Arthrodiagnostik akzeptierten Standarddiagnostik (Kernspintomographie: Sensitivität 61% - 86%, Spezifität 74% - 82% je nach Studie, s. Kapitel 4.3 Klassifikationsgenauigkeit im Vergleich zu anderen diagnostischen Mitteln). Aufgrund dieser Ergebnisse, der einfachen klinischen Handhabung, kurzen Untersuchungsdauer, Strahlungsfreiheit und geringen Kosten bei geringem logistischem Aufwand könnte die Vibroarthrographie in naher Zukunft die Rolle eines Screening-Tools zur Diagnostik von Knorpelschäden des Kniegelenks erfüllen.

Vor dem Einsatz dieser Technologie im klinischen Alltag gilt es jedoch noch viele Hürden zu überwinden: So müssen die unterschiedlichen arthrosebedingten Signalveränderungen identifiziert und die Einflüsse ähnlicher und häufig koexistierender Gelenkpathologien wie Meniskusläsionen und Schäden des Bandapparats auf die VAG-Signale verstanden werden. Zusätzlich müssen Störfaktoren in der Signalregistrierung wie Muskelspannung bei aktiver Gelenkbewegung erkannt und diesen z.B. durch entsprechende Signalfilterungsmethoden entgegengewirkt werden. Auch die Variabilität der VAG-Signale eines individuellen Kniegelenks unter unterschiedlichen Einflussfaktoren wie axialer Gelenkbelastung, Rotationsgeschwindigkeit bei Kniestreckung/-beugung, und mögliche Signalveränderungen im zeitlichen Verlauf müssen erforscht werden um die der VAG-Diagnostik zugrunde liegenden Mechanismen und Einflussfaktoren zu verstehen [100].

Bezüglich der Signalanalyse und -klassifikation wurde in der Literatur eine Vielzahl an unterschiedlichen Signalparametern, Trainingsmodellen und Klassifikationsmethoden, meist Machine Learning Algorithmen, beschrieben, jedoch bleibt die optimale Wahl von Parametern und Klassifikationsmethode ungeklärt.

Um ein optimales Training und eine möglichst akkurate Klassifikation zu gewährleisten bedürfen Machine Learning Algorithmen eines größtmöglichen und korrekt identifizierten Datenkollektivs. Um die Testgenauigkeit des in dieser Studie untersuchten Verfahrens der VAG-Diagnostik zu steigern, planen wir den Einschluss von Arthroskopie-Patienten, um ein möglichst präzises *“Labeling”* der registrierten Signale hinsichtlich ihrer assoziierten Pathologie zu gewährleisten. Auch lässt sich durch die Steigerung der Fallzahl eine erhöhte Klassifikationsgenauigkeit des Machine Learning Algorithmus erwarten.

Trotz der bevorstehenden Hürden stellt die VAG ein vielversprechendes Verfahren zur Früherkennung von Knorpelschäden und der Unterstützung des behandelnden Arztes in der Indikationsstellung weiterer diagnostischer und therapeutischer Schritte dar. In Anbetracht des demographischen Wandels einerseits, sowie der rasanten

technologischen Entwicklungen im Bereich von Sensorik, Computersystemen und Signalanalytik, könnte die VAG bereits in naher Zukunft ihren Weg in das diagnostische Standardrepertoire im Bereich der Orthopädie und Unfallchirurgie finden.

### **Anmerkung**

Die hier aufgeführten Methoden, Daten und Ergebnisse wurden bereits im Rahmen der u.g. Publikationen und Vorträge veröffentlicht:

- Befrui, Nima, et al. "Vibroarthrography for early detection of knee osteoarthritis using normalized frequency features." *Medical & biological engineering & computing* 56.8 (2018): 1499-1514.
- Befrui, Nima, et al. "Detection and Grading of Knee Joint Cartilage Defect using Multi-Class Classification in Vibroarthrography." *CAOS 2* (2018): 6-11.
- Befrui, Nima, et al. "Vibroarthrography: non-invasive early detection of cartilage degeneration" *ISPO 15th World Congress, Lyon, France* (2015)

## 6. Literaturverzeichnis

1. Felson, David T., et al. "Evidence for a Mendelian gene in a segregation analysis of generalized radiographic osteoarthritis: the Framingham Study." *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 41.6 (1998): 1064-1071.
2. Spahn G, Schiele R, Hofmann GO et al "Die Prävalenz der radiologischen Gonarthrose in Bezug zu Lebensalter, Geschlecht, Jahrgangskohorte und ethnischer Zugehörigkeit. Eine Metaanalyse." *Z Orthop Unfall* (2011) 149:145–152
3. Woolf AD, Erwin J, March L (2012) The need to address the burden of musculoskeletal conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 26:183–224
4. World Health Organisation (WHO) (2003) The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. Report of a WHO Scientific Group Technical Report Series. Geneva. 919
5. Woolf AD, Pfleger B (2003) Burden of major musculoskeletal conditions. *BullWorld Health Organ* 81:646–656
6. WHO World Health Report 1999
7. Robert Koch-Institut (Hrsg) (2013) Arthrose. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 54. RKI, Berlin
8. Felson DT, Naimark A, Anderson J et al. (1987) The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 30(8):914-918
9. Fuchs J, Rabenberg M, Scheidt-Nave C (2013) Prävalenz ausgewählter muskuloskelettaler Erkrankungen - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 56(5):678-686
10. Schneider S, Schmitt G, Mau H et al. (2005) Prävalenz und Korrelate der Osteoarthrose in der BRD. Repräsentative Ergebnisse des ersten Bundesgesundheitsurvey. *Orthopäde* 34(8):782-790
11. Felson DT. The Epidemiology of Knee Osteoarthritis: Results from the Framingham Osteoarthritis Study. *Semin Arthritis Rheum.* 1990;20(3 Suppl 1):42-50.
12. Hackenbroch MH (2002) Arthrosen. Basiswissen zu Klinik, Diagnostik und Therapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
13. Zacher J, Gursche A (2001) Diagnostik der Arthrose. *Orthopäde* 30 (11): 841–847
14. Campbell, R., et al. "Why don't patients do their exercises? Understanding non-compliance with physiotherapy in patients with osteoarthritis of the knee." *Journal of Epidemiology & Community Health* 55.2 (2001): 132-138.
15. Bennell, K. L., et al. "Efficacy of physiotherapy management of knee joint osteoarthritis: a randomised, double blind, placebo controlled trial." *Annals of the rheumatic diseases* 64.6

- (2005): 906-912.
16. World Health Organization. *Traitement de la douleur cancéreuse*. Geneva, Switz: World Health Organization (1987)
  17. World Health Organization. *Traitement de la douleur cancéreuse*. Geneva, Switz: World Health Organization (1996)
  18. Pierre, E. "PC0005 Evaluating the public health impact of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis in primary care: The pegase cohort." *Annals of the Rheumatic Diseases* 71.Suppl 3 (2013): 724-724.
  19. Pineda, Miguel Bernad. "Current Status of Symptomatic Slow-acting Drugs for Osteoarthritis (SYSADOAs) in Spain." *Reumatologia clinica (English Edition)* 4.12 (2016): 181-183.
  20. Lo, Grace H., et al. "Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis." *Jama* 290.23 (2003): 3115-3121.
  21. Wang, Chen-Ti, et al. "Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee: a meta-analysis of randomized controlled trials." *JBJS* 86.3 (2004): 538-545.
  22. Arrich, Jasmin, et al. "Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis." *Cmaj* 172.8 (2005): 1039-1043.
  23. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. "Knieschmerz bei Arthrosezeichen, 1. Auflage. Stand 2017." (2017).
  24. Arroll, Bruce, and Felicity Goodyear-Smith. "Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis." *Bmj* 328.7444 (2004): 869.
  25. Creamer, P. "Intra-articular corticosteroid injections in osteoarthritis: do they work and if so, how?." *Annals of the rheumatic diseases* 56.11 (1997): 634-635.
  26. Raynauld, Jean-Pierre, et al. "Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *Arthritis & Rheumatism* 48.2 (2003): 370-377.
  27. Bannuru, Raveendhara R., et al. "Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis." *Arthritis Care & Research* 61.12 (2009): 1704-1711.
  28. Hepper, C. Tate, et al. "The efficacy and duration of intra-articular corticosteroid injection for knee osteoarthritis: a systematic review of level I studies." *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 17.10 (2009): 638-646.
  29. Behrens, F. R. E. D., N. O. R. A. Shepard, and N. E. L. S. O. N. Mitchell. "Alterations of rabbit articular cartilage by intra-articular injections of glucocorticoids." *JBJS* 57.1 (1975): 70-76.
  30. Papachristou, George, Stavros Anagnostou, and Theodore Katsorhis. "The effect of intraarticular hydrocortisone injection on the articular cartilage of rabbits." *Acta Orthopaedica*

*Scandinavica* 68.sup275 (1997): 132-134.

31. Marlovits, S., and V. Vécsei. "Möglichkeiten zur chirurgischen Therapie von Knorpeldefekten—Teil 2: Chirurgische Behandlungsoptionen zur biologischen Knorpelreparatur." *Acta Chirurgica Austriaca* 32.4 (2000): 185-194.
32. Kreuz, P. C., et al. "Results after microfracture of full-thickness chondral defects in different compartments in the knee." *Osteoarthritis and cartilage* 14.11 (2006): 1119-1125.
33. Steadman, J. Richard, et al. "Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up." *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery* 19.5 (2003): 477-484.
34. Mithoefer, Kai, et al. "Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis." *The American journal of sports medicine* 37.10 (2009): 2053-2063.
35. Mithoefer, Kai, et al. "The microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions in the knee: a prospective cohort study." *JBJS* 87.9 (2005): 1911-1920.
36. Jakob, Roland P., et al. "Autologous osteochondral grafting in the knee: indication, results, and reflections." *Clinical orthopaedics and related research* 401 (2002): 170-184.
37. Marcacci, Maurilio, et al. "Arthroscopic autologous osteochondral grafting for cartilage defects of the knee: prospective study results at a minimum 7-year follow-up." *The American journal of sports medicine* 35.12 (2007): 2014-2021.
38. Hangody, László, et al. "Autologous osteochondral grafting—technique and long-term results." *Injury* 39.1 (2008): 32-39.
39. Weise, K., T. Krackhardt, and Ch Gaissmaier. "Die operative Behandlung von Gelenkknorpeldefekten unter besonderer Berücksichtigung der autologen Knorpelzelltransplantation: Grundlagen-Ergebnisse-Ausblick." *Op-Journal* 16.02 (2000): 150-159.
40. Peterson, Lars, et al. "Autologous chondrocyte transplantation: biomechanics and long-term durability." *The American journal of sports medicine* 30.1 (2002): 2-12.
41. Brittberg, Mats, et al. "Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation." *New england journal of medicine* 331.14 (1994): 889-895.
42. Behrens, Peter, et al. "Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation/implantation (MACT/MACI)—5-year follow-up." *The knee* 13.3 (2006): 194-202.
43. Peterson, Lars, et al. "Treatment of osteochondritis dissecans of the knee with autologous chondrocyte transplantation: results at two to ten years." *JBJS* 85 (2003): 17-24.
44. Josten, Christoph, Andreas Tiemann, and Bastian Stichert. "Umstellungsosteotomien bei unikondylärer Gonarthrose." *Trauma und Berufskrankheit* 5.2 (2003): s206-s210.

45. Goldberg, VICTOR M., et al. "Use of a total condylar knee prosthesis for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Long-term results." *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 70.6 (1988): 802-811.
46. Insall, John, W. Norman Scott, and CHITRANJAN S. Ranawat. "The total condylar knee prosthesis. A report of two hundred and twenty cases." *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 61.2 (1979): 173-180.
47. Insall, J. N., et al. "The total condylar knee prosthesis in gonarthrosis. A five to nine-year follow-up of the first one hundred consecutive replacements." *JBJS* 65.5 (1983): 619-628.
48. Zhang, WMRNGea, et al. "OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines." *Osteoarthritis and cartilage* 16.2 (2008): 137-162.
49. Kellgren, J. H., and J. S. Lawrence. "Radiological assessment of osteo-arthrosis." *Annals of the rheumatic diseases* 16.4 (1957): 494.
50. Hueter, Carl. *Hueter-Lossen's Grundriss der Chirurgie*. Vol. 2. FCW Vogel, 1885.
51. Blodgett, William Ernest. "Auscultation of the knee joint." *The Boston Medical and Surgical Journal* 146.3 (1902): 63-66.
52. Bircher, E. "Zur diagnose der meniscusluxation und des meniscusabrisses." *Zentralbl f. Chir* 40 (1913): 1852.
53. Tannhauser, S. "Ueber Gelenkauskultation." *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 52.19 (1926): 793-794.
54. Walters, C. F. "The Value of Joint Auscultation." *The Lancet* 213.5514 (1929): 920-921.
55. Erb, Karl H. "Über die möglichkeit der registrierung von gelenkgeräuschen." *Langenbeck's Archives of Surgery* 241.11 (1933): 237-245.
56. Fischer, H., and E. W. Johnson. "Analysis of sounds from normal and pathologic knee joints." *Archives of physical medicine and rehabilitation* 42 (1961): 233.
57. Szabo, E., L. Danis, and Z. Török. "Acoustic phenomena of the knee." *Magyar traumatologia, orthopaedia es helyreallito sebeszet* 15.2 (1972): 118.
58. Oehl, R., et al. "The technic of phonoarthrography." *Die Medizinische Welt* 25.47 (1974): 1984.
59. Chu, Mamerto L., et al. "An electro-acoustical technique for the detection of knee joint noise." *Medical research engineering* 12.1 (1976): 18-20.
60. Mang, W., M. Birk, and G. Blümel. "Praktische Anwendbarkeit der Phonoarthrographie in der Kniegelenksdiagnostik." *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete* 118.01 (1980): 85-90.

61. Mollan, R. A., G. C. McCullagh, and R. I. Wilson. "A critical appraisal of auscultation of human joints." *Clinical orthopaedics and related research* 170 (1982): 231-237.
62. McCrea, J. D., et al. "Vibration arthrography in the diagnosis of knee joint diseases." *Zeitschrift fur Orthopadie und ihre Grenzgebiete* 123.1 (1985): 18-22.
63. McCoy, Gerald F., et al. "Vibration arthrography as a diagnostic aid in diseases of the knee. A preliminary report." *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 69.2 (1987): 288-293.
64. Krishnan, Sridhar, et al. "Adaptive time-frequency analysis of knee joint vibroarthrographic signals for noninvasive screening of articular cartilage pathology." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 47.6 (2000): 773-783.
65. Rangayyan, Rangaraj M., et al. "Parametric representation and screening of knee joint vibroarthrographic signals." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 44.11 (1997): 1068-1074.
66. Wu, Yunfeng, Sridhar Krishnan, and Rangaraj M. Rangayyan. "Computer-aided diagnosis of knee-joint disorders via vibroarthrographic signal analysis: a review." *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering* 38.2 (2010).
67. Ladly, K. O., et al. "The Effect of External Loads and Cyclic Loading on Normal Patellofemoral Joint Signals." *Defence Science Journal* 43.3 (2013): 201-210.
68. Frank, Cyril B., Rangaraj M. Rangayyan, and G. Douglas Bell. "Analysis of knee joint sound signals for non-invasive diagnosis of cartilage pathology." *IEEE engineering in medicine and biology magazine* 9.1 (1990): 65-68.
69. Tavathia, Sanjeev, et al. "Analysis of knee vibration signals using linear prediction." *IEEE transactions on biomedical engineering* 39.9 (1992): 959-970.
70. Moussavi, Zahra MK, et al. "Screening of vibroarthrographic signals via adaptive segmentation and linear prediction modeling." *IEEE transactions on biomedical engineering* 43.1 (1996): 15.
71. Krishnan, S., et al. "Adaptive filtering, modelling and classification of knee joint vibroarthrographic signals for non-invasive diagnosis of articular cartilage pathology." *Medical and Biological Engineering and Computing* 35.6 (1997): 677-684.
72. Mallat, Stéphane, and Zhifeng Zhang. "Matching pursuit with time-frequency dictionaries." Courant Institute of Mathematical Sciences New York United States, 1993.
73. Kim, Keo Sik, et al. "An enhanced algorithm for knee joint sound classification using feature extraction based on time-frequency analysis." *Computer methods and programs in biomedicine* 94.2 (2009): 198-206.
74. Krishnan, Sridhar, et al. "Adaptive time-frequency analysis of knee joint vibroarthrographic signals for noninvasive screening of articular cartilage pathology." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 47.6 (2000): 773-783.

75. Umopathy, Karthikeyan, and Sridhar Krishnan. "Modified local discriminant bases algorithm and its application in analysis of human knee joint vibration signals." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 53.3 (2006): 517-523.
76. Rangayyan, Rangaraj M., and Y. F. Wu. "Screening of knee-joint vibroarthrographic signals using statistical parameters and radial basis functions." *Medical & biological engineering & computing* 46.3 (2008): 223-232.
77. Rangayyan, Rangaraj M., and Yunfeng Wu. "Analysis of vibroarthrographic signals with features related to signal variability and radial-basis functions." *Annals of biomedical engineering* 37.1 (2009): 156-163.
78. Rangayyan, Rangaraj M., and Yunfeng Wu. "Screening of knee-joint vibroarthrographic signals using probability density functions estimated with Parzen windows." *Biomedical Signal Processing and Control* 5.1 (2010): 53-58.
79. Hjorth, Bo. "The physical significance of time domain descriptors in EEG analysis." *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 34.3 (1973): 321-325.
80. Willison, R. G. "Analysis of electrical activity in healthy and dystrophic muscle in man." *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 27.5 (1964): 386.
81. Rangayyan, Rangaraj M., and Yunfeng Wu. "Analysis of vibroarthrographic signals with features related to signal variability and radial-basis functions." *Annals of biomedical engineering* 37.1 (2009): 156-163.
82. Cortes, Corinna, and Vladimir Vapnik. "Support-vector networks." *Machine learning* 20.3 (1995): 273-297.
83. OECD - Health at a glance Europe (2016): 165
84. Barua, Bacchus, Feixue Ren. *Waiting your turn: Wait times for healthcare in Canada*. Fraser Institute, 2016.
85. Barmer, G. E. K., and Schwäbisch Gmünd. *Barmer GEK-Arztreport...*: 2011. Asgard-Verlag, 2011.
86. Rothbauer, Florian, et al. "Häufigkeit endoprothetischer Hüft-und Knieoperationen." *Weißbuch Gelenkersatz*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2017. 17-41.
87. Zhang, Y-T., et al. "A comparative study of simultaneous vibromyography and electromyography with active human quadriceps." *IEEE transactions on biomedical engineering* 39.10 (1992): 1045-1052.
88. Wright, Rick W., et al. "Radiographs are not useful in detecting arthroscopically confirmed mild chondral damage." *Clinical orthopaedics and related research* 442 (2006): 245-251.
89. Wada, M., et al. "Relationship between radiographic classification and arthroscopic findings of articular cartilage lesions in osteoarthritis of the knee." *Clinical and experimental rheumatology* 16.1 (1998): 15-20.

90. Rosenberg, T. D., et al. "The forty-five-degree posteroanterior flexion weight-bearing radiograph of the knee." *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 70.10 (1988): 1479-1483.
91. Duncan, Stephen T., et al. "Sensitivity of standing radiographs to detect knee arthritis: a systematic review of level I studies." *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery* 31.2 (2015): 321-328.
92. McCauley, Thomas R., et al. "Chondromalacia patellae: diagnosis with MR imaging." *AJR. American journal of roentgenology* 158.1 (1992): 101-105.
93. Pihlajamäki, Harri K., et al. "Reliability of clinical findings and magnetic resonance imaging for the diagnosis of chondromalacia patellae." *JBJS* 92.4 (2010): 927-934.
94. Menashe, Leo, et al. "The diagnostic performance of MRI in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis." *Osteoarthritis and cartilage* 20.1 (2012): 13-21.
95. Shen, Y., et al. "Localization of knee joint cartilage pathology by multichannel vibroarthrography." *Medical engineering & physics* 17.8 (1995): 583-594.
96. Andersen, Rasmus Elbæk, Lars Arendt-Nielsen, and Pascal Madeleine. "Knee joint vibroarthrography of asymptomatic subjects during loaded flexion-extension movements." *Medical & biological engineering & computing* (2018): 1-12.
97. Wu, Yunfeng, et al. "Classification of knee joint vibration signals using bivariate feature distribution estimation and maximal posterior probability decision criterion." *Entropy* 15.4 (2013): 1375-1387.
98. Rangayyan, Rangaraj M., et al. "Fractal analysis of knee-joint vibroarthrographic signals via power spectral analysis." *Biomedical Signal Processing and Control* 8.1 (2013): 23-29.
99. Shen, Y. P., et al. "Time delay estimation for source localization of vibroarthrographic signals from human knee joints." *Engineering in Medicine and Biology Society, 1993. Proceedings of the 15th Annual International Conference of the IEEE*. IEEE, 1993.
100. Kernohan, W. G., et al. "Vibration arthrometry in assessment of knee disorders: the problem of angular velocity." *Medical Engineering and Physics* 13.1 (1991): 35-38.
101. Zhang, Y. T., and R. M. Rangayyan. "Adaptive cancellation of muscle contraction interference in vibroarthrographic signals." *IEEE transactions on biomedical engineering* 41.2 (1994): 181-191.
102. Bundesministerium für Gesundheit (2013) GKV-Statistik KG8 (Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung) Arbeitsunfähigkeitsfälle und -tage aufgrund von Arthrose; Sonderauswertung
103. Grassi, Walter, et al. "Sonographic imaging of normal and osteoarthritic cartilage." *Seminars in arthritis and rheumatism*. Vol. 28. No. 6. WB Saunders, 1999.
104. Yoon, Chong-Hyeon, et al. "Validity of the sonographic longitudinal sagittal image for assessment of the cartilage thickness in the knee osteoarthritis." *Clinical rheumatology* 27.12

- (2008): 1507.
105. Dawson, Jill, et al. "Questionnaire on the perceptions of patients about total knee replacement." *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 80.1 (1998): 63-69.
  106. Welch, Peter. "The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms." *IEEE Transactions on audio and electroacoustics* 15.2 (1967): 70-73.
  107. Barry, DANIEL T., and NEIL M. Cole. "Fluid mechanics of muscle vibrations." *Biophysical journal* 53.6 (1988): 899-905.
  108. Kellgren, J. H., and J. S. Lawrence. "Radiological assessment of osteo-arthritis." *Annals of the rheumatic diseases* 16.4 (1957): 494.
  109. Ahlback, Sven. "Osteoarthritis of the knee. A radiographic investigation." *Acta radiol.* 227 (1968): 7-72.
  110. Fairbank, T. J. "Knee joint changes after meniscectomy." *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 30.4 (1948): 664-670.
  111. Brandt, Kenneth D., et al. "Radiographic grading of the severity of knee osteoarthritis: relation of the Kellgren and Lawrence grade to a grade based on joint space narrowing, and correlation with arthroscopic evidence of articular cartilage degeneration." *Arthritis & Rheumatism* 34.11 (1991): 1381-1386.
  112. Jäger, Michael. *Praxis der Orthopädie*. Thieme, 1986.
  113. Wirth, Carl Joachim, and H. P. Bischoff. "Praxis der Orthopädie." Thieme, Stuttgart, S 468 (2001): 471.
  114. Wright, Rick W., et al. "Osteoarthritis classification scales: interobserver reliability and arthroscopic correlation." *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 96.14 (2014): 1145.
  115. Hefti, E., et al. "Evaluation of knee ligament injuries with the IKDC form." *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 1.3-4 (1993): 226-234.
  116. Merchant, Alan C., et al. "Roentgenographic analysis of patellofemoral congruence." *JBJS* 56.7 (1974): 1391-1396.
  117. Outerbridge, R. E. "The etiology of chondromalacia patellae." *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 43.4 (1961): 752-757.
  118. Mainil-Varlet, Pierre, et al. "Histological assessment of cartilage repair: a report by the Histology Endpoint Committee of the International Cartilage Repair Society (ICRS)." *JBJS* 85.suppl\_2 (2003): 45-57.
  119. Bellamy, N., and W. W. Buchanan. "A preliminary evaluation of the dimensionality and clinical importance of pain and disability in osteoarthritis of the hip and knee." *Clinical rheumatology* 5.2 (1986): 231-241.

120. Insall, John N., et al. "Rationale of the Knee Society clinical rating system." *Clin Orthop relat res* 248.248 (1989): 13-14.
121. Scuderi, Giles R., et al. "The new knee society knee scoring system." *Clinical Orthopaedics and Related Research®* 470.1 (2012): 3-19.
122. Dawson, Jill, et al. "Questionnaire on the perceptions of patients about total knee replacement." *The Journal of bone and joint surgery. British* volume 80.1 (1998): 63-69.
123. Roos, Ewa M., et al. "Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)—development of a self-administered outcome measure." *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy* 28.2 (1998): 88-96.
124. Moseley, J. Bruce, et al. "A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee." *New England Journal of Medicine* 347.2 (2002): 81-88.
125. Gato-Calvo, Lucía, et al. "Platelet-rich plasma in osteoarthritis treatment: review of current evidence." *Therapeutic advances in chronic disease* 10 (2019): 2040622319825567.
126. Gille, Justus, et al. "Matrix-associated autologous chondrocyte implantation: a clinical follow-up at 15 years." *Cartilage* 7.4 (2016): 309-315.
127. Behrens, Peter, et al. "Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation/implantation (MACT/MACI)—5-year follow-up." *The knee* 13.3 (2006): 194-202.
128. Pietschmann, Matthias, et al. "V 4 Die Ätiologie von Knorpelschäden am Knie ist ein entscheidender Prädiktor des mittelfristigen klinischen outcome nach Matrix gestützter Autologen Chondrozyten Transplantation (MACT)." *Sport-Orthopädie-Sport-Traumatologie-Sports Orthopaedics and Traumatology* 26.2 (2010): 106.
129. Niethammer, Thomas. "Matrix gestützte Autologe Chondrozyten Transplantation (MACT) am Kniegelenk—klinische, histologische und radiologische Einjahresergebnisse". Dissertation, 2010.
130. Ruchholtz, Steffen, and Dieter Christian Wirtz. *Orthopädie und Unfallchirurgie essentials: Intensivkurs zur Weiterbildung*. Thieme, 2013.
131. Martinek, V., and A. B. Imhoff. "Tibiale Umstellungsosteotomie am Kniegelenk—Renaissance eines klassischen Verfahrens?." *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 54.6 (2003): 229-232.
132. Ficklscherer, Andreas, and Simon Weidert. *Kurzlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie*. Elsevier Health Sciences, 2018.
133. Andersen, Rasmus Elbaek, Lars Arendt-Nielsen, and Pascal Madeleine. "A review of engineering aspects of vibroarthrography of the knee joint." *Critical Reviews™ in Physical and Rehabilitation Medicine* 28.1-2 (2016).
134. Mascaro, B., et al. "Exploratory study of a non-invasive method based on acoustic emission for assessing the dynamic integrity of knee joints." *Medical engineering & physics* 31.8 (2009):

1013-1022.

135. Deutschland, Endoprothesenregister. "EPRD Jahresbericht 2019." (2019)
136. Varacallo, Matthew, T. David Luo, and Norman A. Johanson. "Total knee Arthroplasty (TKA) techniques." (2019).
137. Diehl, Peter, et al. "Konservative Therapie der Gonarthrose." *CME* 10.10 (2013): 63-74.
138. Niemeyer, Philipp, et al. "Autologous chondrocyte implantation for treatment of focal cartilage defects in patients age 40 years and older: a matched-pair analysis with 2-year follow-up." *The American journal of sports medicine* 38.12 (2010): 2410-2416.
139. Giannoni, Paolo, et al. "Autologous chondrocyte implantation (ACI) for aged patients: development of the proper cell expansion conditions for possible therapeutic applications." *Osteoarthritis and cartilage* 13.7 (2005): 589-600.
140. Niemeyer, P., et al. "Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: a guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU)." *The Knee* 23.3 (2016): 426-43

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des eingesetzten Messaufbaus.....	46
Abbildung 2: Beispiel eines VAG-Signals mit korrelierendem Beugungswinkel des Kniegelenks.....	47
Abbildung 3: User Interface des <i>VAG Data Acquisition Tool</i> .....	49
Abbildung 4: User Interface des Programms zur automatisierten Segmentierung der VAG-Signale.....	53
Abbildung 5: Beispiel eines "rohen" VAG-Signals.....	55
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Schritte der Signalverarbeitung und -analyse.....	57
Abbildung 7: Schematische Darstellung der Datenklassifikation mittels SVM.....	58
Abbildung 8: Exemplarische Darstellung einer ROC-Kurve.....	59
Abbildung 9: Leistungsdichtespektren im Bereich der Patella und medialen Tibiakondyle bei Fixierung der Akzelerometer mittels Haftspray und EKG-Pad.....	64
Abbildung 10: Durchschnittliche Dauer der Extensions- und Flexionssegmente von Arthrosepatienten und gesunden Probanden.....	67
Abbildung 11: Verteilung gesunder und pathologischer Signale i.B. der Patella, medialen und lateralen Tibiakondyle für Flexion und Extension.....	69
Abbildung 12: Histogramme der addierten Parameter $R_{25,8000}$ der Patella, medialen und lateralen Tibiakondyle.....	71
Abbildung 13: Heatmap der AUC für die Klassifikation mittels Parameter $R_{a,b}$ und $R_{b,8000}$ oder $R_{c,8000}$ jeweils in Extension und Flexion.....	73
Abbildung 14: Streudiagramme der Parameter $R_{25,75}$ und $R_{75,8000}$ in Flexion.....	74
Abbildung 15: Zweiparametrische SVM-Klassifikation mit $R_{25,75}$ und $R_{75,8000}$ .....	75
Abbildung 16: ROC-Kurven der zweiparametrischen Klassifikation mittels $R_{25,75}$ und $R_{75,8000}$ in 5-fach stratifizierter Kreuzvalidierung.....	76
Abbildung 17: ROC-Kurven der Klassifikation anhand $R_{25,75}$ und $R_{75,8000}$ sowie $R_{25,8000}$ .....	77

Abbildung 18: Nicht-lineare SVM-Klassifikation mittels RBF und polynomialen  
Kernel.....78

## 7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten- und Kontrollgruppen.....	44
Tabelle 2:	Geschlecht, Durchschnittsalter, BMI und OKS der Patienten- und Kontrollgruppen.....	61
Tabelle 3:	Übersicht der Patientengruppe hinsichtlich der Graduierung der Knorpelläsion sowie Häufigkeit von Begleitpathologien.....	62
Tabelle 4:	AUC-Werte der Klassifikation mittels $R_{25,8000}$ .....	70
Tabelle 5:	Komponenten und Kosten des VAG-Messaufbaus.....	87
Tabelle 6:	Übersicht der Patientengruppe und ihrer Pathologien.....	116

## 7.3. Einverständniserklärung und Patientenaufklärung

### Patientenaufklärung zur Studie Vibroarthrographie

#### 1. Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Arthrose des Kniegelenkes ist eine der häufigsten orthopädischen Krankheitsbilder. In Deutschland leiden ca. 5 Millionen Menschen an Arthrose. Für eine optimale Behandlung und rechtzeitige Einleitung therapeutischer Maßnahmen ist eine Früherkennung und Verlaufskontrolle von großem Vorteil. Im Gegensatz zu traditionellen Verfahren wie Ultraschallanalyse, Röntgenaufnahme, Computertomographie (CT), Kernspinuntersuchung (MRT) und invasiver Arthroskopie untersucht die Vibroarthrographie die Vibrationen und Geräusche, welche bei Bewegung im Gelenk entstehen, und verspricht hierdurch eine Beurteilung sowohl der Integrität der Gelenkflächen, als auch der Funktionalität des Kniegelenks bei Bewegung. Durch ihre Nichtinvasivität und geringen Kosten stellt sie somit eine vielversprechende Methode dar, eine bereits bestehende Gelenkerkrankung im Frühstadium zu erkennen.

#### 2. Grund zur Durchführung der Studie

Ziel dieser Studie ist es, die VAG-Signale von Arthrosepatienten, die Knorpeldefekte unterschiedlicher Ausprägung im Kniegelenk aufweisen, mit denen von gesunden Probanden zu vergleichen. Hierfür wird eine Referenzdatenbank, bestehend aus VAG-Daten verschiedener Patienten, welche nach Kriterien wie z.B. Geschlecht, Alter, Gewicht und angegebener Intensität der Beschwerden, kategorisiert werden, erstellt. Anschließend werden die VAG-Daten auf spezifische Merkmale, die für eine Knorpeldegeneration sprechen, untersucht, um Arthrosepatienten zukünftig durch eine VAG-Untersuchung frühzeitig identifizieren zu können.

#### 3. Ablauf der Untersuchung

Zur Gewinnung von Gelenkgeräuschen wird bei allen Patienten eine ausführliche klinische Untersuchung am Knie durchgeführt. Dabei wird zunächst eine angepasste Knie-Orthese am Gelenk des Patienten befestigt, um das Gelenk zu stabilisieren sowie eine standardisierte Bewegung zu erzielen. Danach sollen die Patienten mehrmals die Beine strecken und beugen. Die akustischen Geräusche sowie Vibrationen, die durch die Bewegungen am Kniegelenk entstehen, werden dabei mit Hilfe von präzisen Miniatur Sensoren aufgezeichnet. Wir bitten Sie, am Ende der Untersuchung den Fragebogen über Ihre derzeitigen Beschwerden auszufüllen. Für Fragen stehen wir Ihnen jeder Zeit zur Verfügung.

Die Untersuchung findet in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik (Nußbaumstraße 20, 80336 München) statt und wird ca. 30 Minuten umfassen. Vorhandene Befunde von durchgeführten Untersuchungen wie Röntgen, CT und MRT werden mit Ihrem Einverständnis in die Datenauswertung miteinbezogen. Alle erhobenen Daten werden pseudonymisiert und streng vertraulich behandelt und unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Ihre Daten werden unter einer fortlaufenden Messsitzungsnummer gespeichert, welcher auf Ihrer Einverständniserklärung vermerkt ist. **Nur Ihrer Einverständniserklärung, welche innerhalb des Klinikums abgesperrt archiviert vorliegt und lediglich den wissenschaftlichen Mitarbeitern der Studie zugänglich ist, können Ihre Daten auf Sie persönlich zurückgeführt werden. Die Datenauswertung erfolgt anonym. Bei Widerruf der Einwilligung werden die Daten vernichtet.**

#### 4. Risiken und Nebenwirkungen

Durch die Verwendung von CE-zertifizierten Sensoren, welche passiv Informationen sammeln ohne aktiv Signale (z.B. in Form von Strahlung) auszusenden, besteht bei der Untersuchung keine Gefährdung für den Patienten. Sie haben zu jeder Zeit die Möglichkeit, die Untersuchung ohne Angabe von Gründen abzubrechen.

## **Patienteneinverständniserklärung zur Studie Vibroarthrographie**

Ich bin über die Art, Ziele, Ablauf und Risiken des geplanten Forschungsvorhabens aufgeklärt worden, habe die Patienteninformation vollständig gelesen und verstanden und hatte genug Zeit für meine Entscheidung.

Ich wurde darüber informiert, dass meine Daten ausschließlich in pseudonymisierter Form gespeichert werden und dass diese der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen. Ich bin einverstanden, dass diese persönlichen Daten zur wissenschaftlichen Auswertung der Untersuchung verwendet werden dürfen.

Ich wurde darüber informiert, dass ich zu jeder Zeit die Untersuchung ohne Angabe von Gründen abbrechen darf.

- JA, ich gebe mein freiwilliges Einverständnis in die Untersuchung und bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.
- NEIN, ich willige nach ausführlicher Erklärung NICHT in die geplante Untersuchung ein.

Wenn Sie unsere Arbeit unterstützen möchten, freuen wir uns, wenn Sie uns Ihre E-Mail-Adresse oder Telefonnummer mitteilen. Wir informieren Sie gerne über den weiteren Verlauf des Forschungsprojektes.

-----	-----	-----
Datum	Unterschrift des Patienten	Telefonnummer/ E-Mail-Adresse

## 7.4. Übersicht der Patientengruppe und ihrer Pathologien

Path. Knie Nr.	Alter	Knorpelschaden			Bandapparat				Menisken	
		med. Kompartiment	lat. Kompartiment	Retropatellar	VKB	HKB	Innenband	Außenband	Innenmeniskus	Außenmeniskus
1	57			IV					DV	
2	57			IV					DV	
3	32		III							
4	74		IV	IV						R
5	65		III	IV	DV					
6	63			III						
7	35	III		IV					R	R
8	65			III	DV				R	
9	38	II	I		R				R	
10	55		III	III						R
11	77			IV		DV	DV		R	R
12	60	IV	IV							R
13	55	II		IV	DV					
14	60	III		II			DV			
15	62	IV		III					DV	R
16	55	III		III	DV				R	R
17	56	IV	II	IV					R	
18	71			IV	DV					
19	60	IV	IV	IV	R				R	
20	40	II		III						
21	43			II	DV				R	
22	77	III	IV	III	DV				DV	R
23	59	IV	IV		Z.n. Rekon.				R	R
24	53	IV		III					R	
25	41		III		DV				R	
26	49	IV							DV	
27	49			IV	DV				R	R
28	54		IV	IV					DV	
29	59			II					R	
30	52	III		III					DV	
31	23			III						
32	32			III						
33	54	I		IV	DV				DV	R
34	31	IV			Z.n. Rekon.				Z.n. TR	R
35	51	IV	IV	III					R	
36	75	III	IV	IV					R	R
37	53		III	IV					R	R
38	75	III			DV					
39	58			IV					DV	R
40	70	IV	IV	IV	R	DV	DV	DV	R	R

**Tabelle 6:** Übersicht des Patientenkollektivs mit Auflistung der Knorpelschäden (Graduierung nach Outerbridge) sowie Pathologien des Bandapparats und der Menisken (“DV” = degenerative Veränderungen, “R” = Ruptur, “Z.n. Rekon. = Z.n. Rekonstruktion, “Z.n. TR” = Z.n. Teilresektion).

## 8. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Nima Befrui, erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

### **Vibroarthrographie: Nicht-invasive Diagnostik der Gonarthrose durch Analyse von Gelenkvibrationen mittels maschinellem Lernen**

selbstständig 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.

München, 26.05.2021

Ort, Datum

Nima Befrui

Unterschrift

## 9. Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Ekkehard Euler für seine Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung und Verfassung dieser Arbeit danken. Sein Rat, seine Anregungen und seine konstruktive Kritik waren eine wertvolle Hilfe, die ich sehr schätze.

Für seine großzügige Förderung, seinen unerschöpflichen Optimismus und seine bedingungslose Unterstützung möchte ich Herrn Dr. med. Simon Weidert, der mir nicht nur in den Bereichen der Forschung und Klinik stets zur Seite stand, von ganzem Herzen danken.

Besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Annie Horng für die Beurteilung und Befundung der in dieser Studie analysierten MRT-Bildgebung. Ohne ihren Beitrag wäre dieses Forschungsvorhaben nicht möglich gewesen.

Die Errungenschaften dieser Studie konnten nur durch die vereinte Kreativität, Disziplin, Motivation und Fähigkeit eines Teams erreicht werden, und so möchte ich Frau Jacqueline Huvanandana und den Herren Walther Schulze, Tuan Nam Le, Oussama Jarrouse, Marcus Müller, Achim Flesser, Stefan Taing, und Jens Elsner meinen Dank für die angenehme und produktive Zusammenarbeit i.R. des VAG-Projektes aussprechen.

Des Weiteren möchte ich Frau Dr. med. Bianka Rubenbauer von ganzem Herzen für ihren wertvollen Rat und ihre Unterstützung, auf die ich in jeder Situation und Lebenslage zählen konnte, danken.

*Last but not least I would like to thank my father Bizhan, my mother Monika and my brother Alexander for their endless inspiration and unwavering support, not only in regards to the completion of this thesis, but in all areas of my life. No words could begin to describe the importance of your help and guidance, which have been a cornerstone of all of my achievements, and for which I will always be grateful.*

