Aus dem Muskuloskelettalen Universitätszentrum München (MUM)
der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie

Klinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Wolfgang Böcker und Prof. Dr. Boris Holzapfel

Die biomechanische Rolle der periartikulären Knochenmikrostruktur bei der Progression der Gonarthrose

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

vorgelegt von Rawas Ulf

aus München

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Matthias Pietschmann
Mitberichterstatter:	PD Dr. med. Florian Haasters
	apl. Prof. Dr. med. Patrick Weber
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. tech. Dipl. Ing. Y. Chevalier
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	01.12.2022

gewidmet meiner geliebten Ehefrau, die meine Inspiration ist,
meiner kleinen Lily
und meiner lieben Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung
1.1. Vorstellung und Definition der Gonarthrose
1.2. Epidemiologie
1.3. Pathogenese mit histologischem Hintergrund
1.4. Verlauf und Klinik der Gonarthrose
1.4.1. Morphologie
1.4.2. Klinik der Gonarthrose
1.5. Ätiologie der Gonarthrose
1.6. Risikofaktoren der Gonarthrose
1.7. Diagnostik der Gonarthrose
1.7.1. Anatomische Grundlagen
1.7.2. Anamnese, klinische Skalen und körperliche Untersuchung
1.7.2.1. Anamneseerhebung
1.7.2.2. Arthrose-Scores und Indizes
1.7.2.3. Körperliche Untersuchung
1.7.3. Radiologische Diagnostik
1.7.3.1. Konventionelle Röntgendiagnostik
1.7.3.2. Magnetresonanztomografische Diagnostik
1.7.4. Weitere diagnostische Mittel
1.7.4.1. Labortechnische Untersuchungen
1.7.4.2. Nuklearmedizinische Szintigrafie
1.7.4.3. ACR-Kriterien
1.7.4.4. Sonografie
1.7.4.5. Arthroskopische Diagnostik
1.8. Therapie der Gonarthrose
1.8.1. Konservative Therapie
1.8.1.1. Nicht-pharmakologische Therapie
1.8.1.2. Pharmakologische Therapie
1.8.2. Operative Therapie
1.8.2.1. Arthroskopische Therapiemaßnahmen (ASK)
1.8.2.2. Umstellungsosteotomien

1.8.2.3. Endoprothetischer Kniegelenkersatz
1.9. Die Gonarthrose als Berufskrankheit
2. Methodik und Material
2.1. Herleitung der Aufgabenstellung
2.1.1. Aktueller wissenschaftlicher Kenntnisstand
2.1.2. Zielsetzung
2.2. Studiendesign und Aufteilung
2.3. Radiologischer Part
2.3.1. Material der radiologischen Experimente
2.3.2. Methodik der radiologischen Experimente
2.3.2.1.Kontrastmittel (KM)
2.3.2.2. Mikro-Computertomografische Bildgebung (microCT, µCT)
2.3.2.3. Xtreme-Computertomografische Bildgebung (XtremeCT, xCT)
2.3.3. Statistische Analysen des radiologischen Parts
2.4. Biomechanischer Part
2.4.1. Material der biomechanischen Experimente
2.4.2. Methodik der biomechanischen Experimente
2.4.2.1. Prä-experimentelle Methodik
2.4.2.2. Aufbau und Durchführung der experimentellen Belastungstests
2.4.2.3. Post-experimentelle Methodik
2.4.2.4. Finite-Elemente-Modell und virtuelle Belastungssimulationen
2.4.3. Statistische Analysen des biomechanischen Parts
3. Ergebnisse
3.1. Radiologischer Part
3.1.1. Auswertung der µCT-Bildgebung
3.1.2. Auswertung der xCT-Bildgebung
3.2. Biomechanischer Part
3.2.1. Auswertung der prä-experimentellen Methodik
3.2.2. Auswertung der experimentellen Belastungstests
3.2.3. Auswertung der post-experimentellen Methodik
3.2.4. Anfertigung des Finite-Elemente-Modells (FEM) und Auswertung der virtuellen Belastungssimulationen (FE-Simulation)
4. Diskussion
4.1. Die osteochondrale Einheit
4.1.1.Aufbau und Morphologie
4.1.2. Biomechanik der osteochondralen Einheit

4.2. Mikrofrakturierung des subchondralen Knochens
4.3. Interpretation der der TEKSCAN Datenerhebung
4.3.1. Allgemeiner Ablauf der Belastungstests
4.3.2. Interpretation der Druck- und Kurvenverläufe der Belastungstests
4.4. Interpretation der FE-Simulationen und des FE-Modells
4.5. Folgen vom Kräftefluss an der osteochondralen Einheit
5. Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Curriculum Vitae

Danksagung

Eidesstattliche Versicherung

1. Einleitung

1.1. Vorstellung und Definition der Gonarthrose

"*Herr Doktor, ich habe Schmerzen in meinem Knie…….ja, das ist jetzt schon seit einigen Monaten so und ich tue mich immer schwerer, wenn ich mit meinem Mann zum Bäcker Kuchen holen gehe.*"
Dieser Anfang der Patientenanamnese stellt ein klassisches Szenario für die Pathologie Gonarthrose dar.
Schon J.H. Kellgren, der Miterfinder des etablierten Kellgren-Lawrence-Scores, schrieb im 1961 veröffentlichten British Medical Journal: „Wenn wir die späten Jahre unseres Lebens nicht von zunehmenden Behinderungen und Schmerzen geplagt sein wollen, muss über die Arthrose neues Wissen gewonnen werden.“(9)
Die Gonarthrose verkörpert eine der häufigsten Krankheiten weltweit. Es benötigt meist hohe fachliche Erfahrung, um Patienten mit dieser sehr umfangreichen Pathologie suffizient therapieren zu können. Daraus resultiert meist eine langwierige und für den Patienten aufwendige Behandlung, deren Profit oftmals nur langsam zu realisieren ist und ein hohes Maß an Compliance benötigt.
Trotz der lange bestehenden Erkenntnis und dem intensiven Beforschen dieser Erkrankung ist die Beziehung zwischen der biomechanischen Entstehung, der auslösenden Faktoren im Alltag und der differenzierten Pathogenese noch lückenhaft und unzureichend verstanden.

Definiert ist die Arthrose (Syn.: Arthrosis deformans, Osteoarthritis) als degenerative und durch chronische Ab- und Umbauvorgänge gekennzeichnete Erkrankung, die das komplette Gelenk mit allen artikulären Strukturen betrifft. Sie beinhaltet sekundäre Veränderungen der Kapsel, des Knochens und der gelenkumgebenden Muskulatur mit progredienter, irreversibler Gelenkknorpeldestruktion. Den primär nicht entzündlichen Prozess überlagern synoviale Reizzustände, die zu Entzündungen führen können. Die Gonarthrose entsteht als Reaktion auf eine Diskrepanz zwischen Leistungsfähigkeit und lokaler Beanspruchung des Kniegelenks. Im Verlauf entsteht eine Schrumpfung der Gelenkkapsel (1, 10). Diese Veränderungen können radiologisch und klinisch evaluiert werden (11).
Das typische Gelenk (Abb. E1 und E6) besteht morphologisch aus einzelnen Gelenkpartnern, der Gelenkkapsel, die außen mit straffem Bindegewebe (Membrana fibrosa) und innen mit Gelenkschleimhaut (Membrana synovialis) ausgekleidet ist, sowie der Gelenkhöhle (Cavitas articularis), die diverse Synovialis-Reservefalten (Recessus/Recessi) besitzt und mit Gelenkflüssigkeit (Synovialflüssigkeit, Synovia) gefüllt ist. Der Gelenkspalt trennt die, in der Gelenkhöhle befindlichen Gelenkflächen, die mit Knorpel überzogen sind.

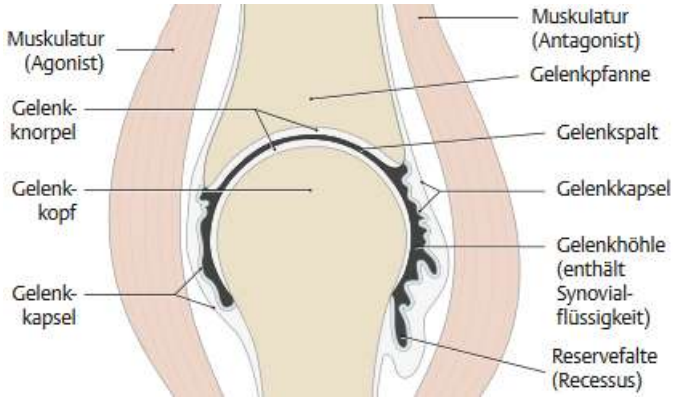


Abbildung E1: Aufbau eines echten Gelenks (12)

1.2. Epidemiologie

Degenerative Gelenkerkrankungen sind von großer sozialmedizinischer Bedeutung. Die Arthrose ist weltweit die häufigste Erkrankung der Gelenke (13). Sie betrifft 15% der Bevölkerung (11). In Deutschland zeigt sich eine Gesamtprävalenz von 23,8% (14). Jeder Mensch entwickelt in seinem Leben eine Arthrose, sofern er sie erlebt (10). Das Risiko im Laufe des Lebens an Gonarthrose zu erkranken beträgt für Männer 40% und für Frauen 47% (11). Allein der volkswirtschaftliche Aufwand zur Behandlung der Arthrose ist immens. Die Behandlungskosten beschrieben 2004 in Deutschland 7 Milliarden Euro (12). In den USA lagen diese 2013 bei 115 Milliarden US-Dollar und waren somit fast viermal so hoch wie beispielsweise beim Apoplex und 15mal so hoch wie bei der Multiplen Sklerose. Aus gesellschaftsökonomischer Betrachtung ergaben sich 2010 in den USA pro Einwohner und Jahr drei Fehltage, aufgrund einer Arbeitsunfähigkeit durch Arthrose (15).

Durch steigende Lebenserwartung, zunehmende Bewegungsarmut und Zahl der Übergewichtigen in der Gesellschaft hat die Prävalenz seit Jahrzehnten stetig zugenommen (11). Der 2010 erschienene „Extended report of Global burden of disease (GBD)“ beschriebt Daten registrierter Arthrosefälle zwischen 1980 und 2009 und einer signifikant steigenden Prävalenz der Gonarthrose v.a. nord- und zentralafrikanischer Länder und westlicher Industriestaaten. Dabei wiesen südasiatische Länder eine etwa halb so hohe Prävalenz auf (16). Oliveria et al. bezifferten 1995 die Lebensinzidenz der Gonarthrose noch auf 240/100.000 Lebensjahre, so wurde sie 2014 von der Europe PubMed Central Funders Group mit 650/100.000 LJ. angegeben (17, 18). Im Journal of Rheumatology Canada von 2014 wurden im Zeitraum 1991-2009 sogar Inzidenzen von 1.545/100.000 LJ. beschrieben (19). Bei Betrachtung der Epidemiologie ist es entscheidend zwischen radiologischen und klinischen Zeichen zu differenzieren, da die subjektive Symptomatik sehr variieren kann und meist mit der morphologischen Veränderung nicht korreliert. Die

Prävalenz der Gonarthrose steigt mit dem Alter, wobei Frauen ein 1,5fach höheres Risiko aufzeigen (16). Zu Beginn der 3.Lebensdekade kommt es zu einer stetigen Zunahme von röntgenmorphologischen Veränderungen der Gelenke, die in der 4.Lebensdekade bereits bei über 50% der Bevölkerung erkennbar sind. Ab dem 65.LJ. bestehen praktisch bei jedem Gelenkdegenerationen (10). Prieto-Alhambra et al. beschreibt den prägnanten Anstieg ab dem 50.LJ. und das Plateau am 75.LJ. mit Rückgang in den Folgejahren (17). Felson et al. beziffert radiologische Zeichen bei über einem Drittel aller Personen ≥60.LJ (18, 20). Über dem 75.LJ liege diese sogar bei fast 100%, wobei nur 40-60% Symptome aufweisen (18, 21, 22). Laut Andrianakos et al. besitzen Männer eine höhere Tendenz zur rechten (23%) als zur linken Extremität (16.3%). Bei Frauen ist dies weitgehend ausgeglichen (13).

Im Vergleich liegt die Gonarthrose, trotz meist symptomärmeren Verlaufs, häufiger vor als die Arthrose von Hand- oder Hüftgelenk, besitzt jedoch das höchste Potential eine Invalidität zu verursachen (11, 20). Der GBD-Report aus 2010 positioniert die Kox- und Gonarthrose auf der list of YLDs (years lived with disability) weltweit auf den 11.Platz und auf den 38.Platz der list of DALYs (disability-adjusted life years) (16). Daraus lässt sich schließen, dass die Patienten häufig körperliche Einschränkung haben, sich jedoch daran gut adaptieren können.

1.3. Pathogenese mit histologischem Hintergrund

Arthrose stellt die häufigste Indikation für den Knie- und Hüftgelenksersatz dar. Dabei beschreibt sie einen multifaktoriellen Prozess. Die Auffassung, Arthrose betreffe überwiegend den hyalinen Knorpel, wird heutzutage durch die dynamische Beteiligung aller Gelenksanteile ersetzt. Dabei ist der Verlust von hyalinem Knorpel zweifellos ein wichtiger Faktor, jedoch bei Weitem nicht der Einzige. Anfänglich noch reversibel, geht der arthrotische Progress fließend in einen irreversiblen Zustand über. Der Körper ist bei verletztem Gelenkknorpel bestrebt Reparaturmechanismen einzuleiten. In Form von Synthese und Umbau der Gewebematrix, wird versucht dem Verlust von Gelenkfläche entgegen zu wirken (20). Als funktionelles Stützgewebe kann der Knorpel gut Energie aufnehmen und umwandeln. Er ist druckelastisch, kehrt bei Wegfall der Krafteinwirkung in seine Ausgangsform zurück. Dadurch ist er auf Druck- und Gleitbewegungen ausgelegt. Da Knorpelgewebe jedoch nahezu komplett gefäß- und nervenfrei gestaltet ist, erfolgt die Ernährung durch belastungs- und stoffmengenabhängige Diffusion über die Synovialflüssigkeit. Somit zählt Gelenkknorpel zum Gewebe mit langsamen Metabolismus (bradytroph) (23).
Die Synovialflüssigkeit setzt sich aus einem Dialysat des Blutplasmas und einem von Synoviazyten (sog. A- und B-Zellen) gebildeten Sekretionsprodukt zusammen. Diese

Zellen sitzen in der Oberfläche der Synovialzotten (Plicae synovialis), die in den Gelenkspalt hinein ragen, reich an Gefäßen sind und die Synovialflüssigkeit in den Gelenkspalt freisetzen bzw. rückresorbieren (Abb. E6). Diese beinhaltet folgende essentielle Stoffe:

- Hyaluronat zur Ernährung des hyalinen Knorpels
- Lubricin, ein muzinöses Glykoprotein, das die Gleitfähigkeit erhöht
- Kollagenasen, Prostaglandine, Phospholipide
- Lymphozyten und Makrophagen als Abwehrzellen
- Glukose, Wasser und weitere Blutplasmaproteine

Die Gelenkflüssigkeit dient auch der Stoßdämpfung und Lubrikation. Die Produktion, Sekretion und Rückresorption der Synovialmembran wird durch Mechanorezeptoren (genauer Propriozeptoren) initiiert, die auf Längen- bzw. Spannungsänderungen der Gelenkkapsel reagieren (6, 10, 12).

Das Knorpelgewebe wird meist von einer gefäß- und nervenreichen Knorpelhaut (Perichondrium) bedeckt. Mit Ausnahme vom faserknorpligen Kiefer- und Sternoklavikulargelenk, ist Gelenkknorpel stets hyalin − die häufigste Form des Knorpels. Kollagen-TypII-Fasern stellen den Hauptteil der Knorpelmatrix dar und gewährleisten durch ihre Anordnung die Stabilität gegenüber einwirkenden Kräften (Abb. E3, E5) (6, 23). Die Knorpelmatrix wird in vier Schichten untergliedert (Abb. E7). In der ersten Schicht (Tangentialfaserschicht) verlaufen die Kollagenfibrillen parallel oder bogenförmig zur Oberfläche und die Knorpelzellen (Chondrozyten) bilden während des Wachstums den Nachschub an Knorpelgewebe. Die zweite Schicht (Übergangszone) beschreibt diffus verlaufende Chondrozyten mit kreuzenden Kollagenfibrillen. In der dritten Schicht (Radiärzone) befinden sich senkrecht zur Oberfläche verlaufende Kollagenfibrillen und außergewöhnlich stoffwechselaktive Chondrozyten. Die vierte Zone ist mineralisierter Knorpel, der dem subchondralen Knochen als Übergangszone aufliegt und enthält nur wenige Chondrozyten. An der Knochen-Knorpel-Grenze werden Abscherungen von Knorpelgewebe am Knochen verhindert, indem sich Verzahnungen beider Gewebe bilden. Selbst nach infantilem Wachstum und Verknöcherung der Epiphysenfuge, kann es hier zur Neubildung von Knochen kommen (6).
Die amorphe Extrazellularmatrix wird vorwiegend aus Sekretionsprodukten von Chondrozyten wie bspw. stark wasserbindenden (hydrophilen) Proteoglykanen und Kollagenfibrillen gebildet (Abb. E3) (23). Eines der zentralsten Rollen der Proteoglykane übernimmt dabei das Aggrekan (Abb. E4). Als Makromolekül besitzt es stark negativ-polarisierte Ketten, die u.a. aus Hyaluronat und Glykosaminoglykanen bestehen (12). Durch elektrostatische Wechselwirkungen mit ebenfalls negativ polarisierten Kollagenfasern, entstehen die charakteristische Festigkeit und Druckelastizität des Knorpels, die das sog. viskoelastische Modell

beschreibt. Der Auf- oder Abbau der Matrix wird durch Synovialzellen mit Hilfe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren gesteuert. Beim arthrotischen Progress überwiegt der Zerfall über die Synthesemenge, was anfänglich vermehrt Wasser in die Matrix zieht und zu einer Knorpelschwellung führt, einem klassischen Indiz der initialen Arthrose (20, 24). Die intrakartilaginären Wechselwirkungen der Moleküle spielen vor allem radiologisch, bei der Wahl und Anwendung von Kontrastmittel eine wichtige Rolle.

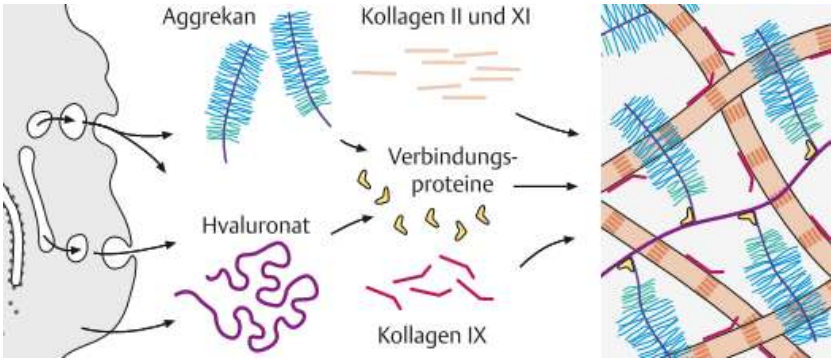


Abbildung E3: Aufbau und Funktion der Extrazellulärmatrix des hyalinen Knorpels(12)

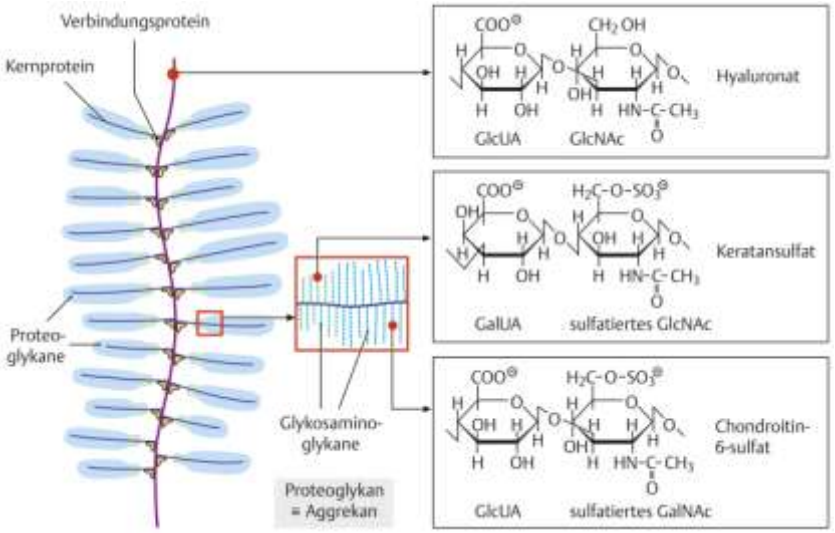


Abbildung E4: Aufbau vom hydrophilen Aggrekan (12)

Zwischen einzelnen Regionen im Knorpelgewebe, kann Wasser transportiert werden (25). Im progressiven Verlauf kommt es jedoch durch Verminderung der Matrixelemente zu Wasserverlust, was zu einer Demaskierung der Kollagenfasern, der sog. Asbestfaserung führt (Abb. E5). Durch Elastizitätsverlust raut die Knorpeloberfläche auf, was zu Auffaserungen und Spaltenbildungen führt. Der Knorpel verliert seine charakteristischen, biomechanischen Merkmale, wird insuffizient gegenüber Kräfteeinwirkungen und dadurch stetig abgebaut (23). Da

Chondrozyten nur während des Wachstumsalters teilungsfähig sind, ist ihr Untergang irreversibel (10). Der klassische Kreislauf der Arthrose resultiert.

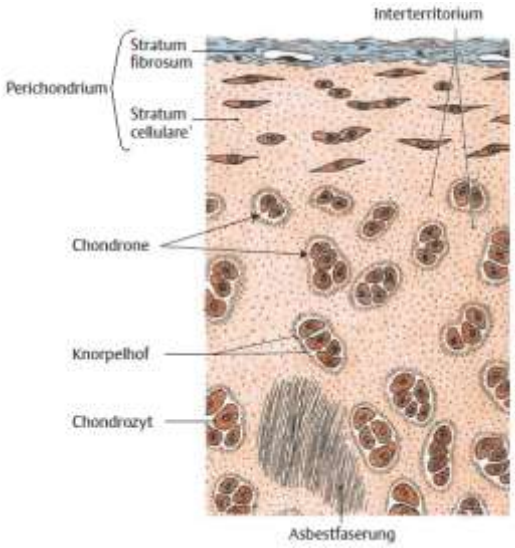


Abbildung E5: Schema von hyalinem Knorpel (23)

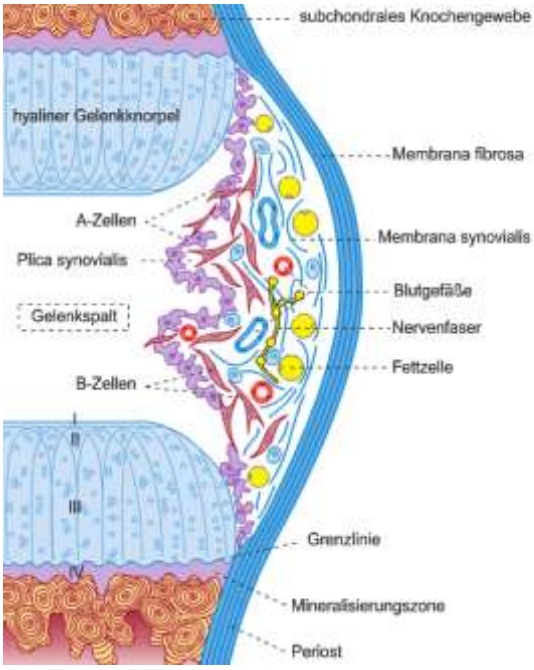


Abb. E6: Typisches Gelenk (Diarthrose) (6)

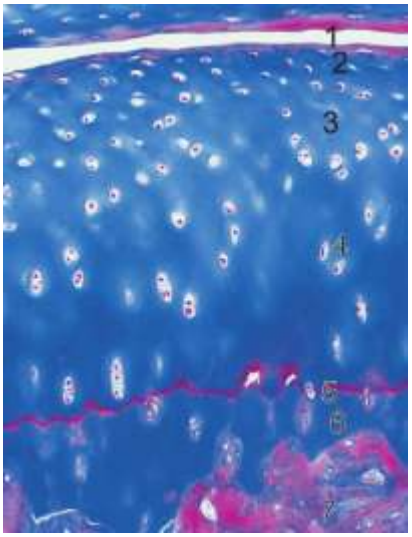


Abb. E7: hyaliner Knorpel (Vergr. 250fach) (6)
1. Gelenkspalt, 2. Tangentialzone
3. Übergangszone, 4. Radiärzone
5. Grenzlinie
6. Zone des verkalkten Knorpels
7. subchondraler Lammellenknochen

Dieser Abbau und pathophysiologische Verlauf beschreibt die Chondromalazie. Sie lässt sich in Stadien nach Outerbridge oder Graden der ICRS (International Cartilage Research Society) einteilen (Tab. E1, Abb. E8) (26, 27).

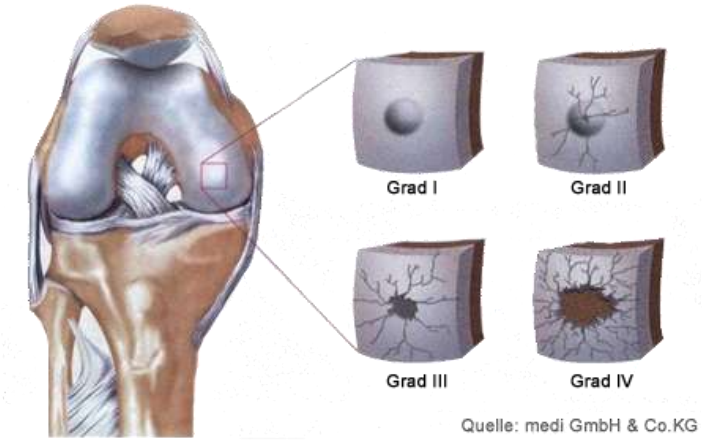


Abbildung E8: Chondromalazie-Stadien nach Outerbridge

Outerbridge	ICRS-Grad	Beschreibung der ICRS
	0	kein erkennbarer Defekt.
1	1a	Oberfläche intakt, mit Fibrillationen.
	1b	zusätzliche oberflächliche Fissuren.
2	2	Läsionstiefe <50% der Knorpeldicke.
3	3a	Läsionstiefe >50%, kalzifizierende Schicht nicht betroffen.
	3b	Läsionstiefe >50%, kalzifizierende Schicht betroffen.
	3c	Läsionstiefe >50%, subchondralen Platte betroffen.
	3d	Läsionstiefe >50%, mit Blasenbildung.
4	4a/b	vollständige Knorpelabrieb mit Durchbruch der subchondralen Platte.

Tabelle E1: Klassifikation der Chondromalazie nach Outerbridge/ICRS-Grad (26, 27)

1.4. Verlauf und Klinik der Gonarthrose

1.4.1. Morphologie

Die Gonarthrose ist meist ein schleichender Prozess und im Bezug auf Prognose und Verlauf sehr individuell. Durch unterschiedliche Ausprägung und zeitlichem Auftreten der Einzelbefunde, ist die Stadieneinteilung nur schwer exakt zu definieren und richtet sich meist nach Mischkriterien aus Klinik und Diagnostik (28, 29).
Anfänglich führt der belastungsbedingte Knorpelabrieb der Gonarthrose zur Auffaserung und Fibrillationen der Knorpeloberfläche. Weiter entstehen Knorpelrisse und zunehmender Elastizitätsverlust. Da Chondrozyten nur begrenzte und abnorme Proliferationsfähigkeiten besitzen, bilden sich sog. Chondrozytencluster (6, 12). In manchen Fällen kann die Bildung neuer Gelenkoberfläche, durch ein metaplastisches Pseudoregenerat aus Faserknorpel beobachtet werden (12). Durch Heilungsversuche wachsen aus der Tiefe Gefäße in den Knorpel ein und

mesenchymale Stammzellen proliferieren sich in knochenbildende Osteoblasten, die ein kalzifizierendes Remodeling von Knorpelgewebe anregen. Das Gleichgewicht zwischen Knorpel- und subchondraler Knochenmasse verschiebt sich. Somit korreliert der Verlust von hyalinem Knorpel mit der Bildung von subchondralem Knochengewebe, was die sog. subchondrale Sklerosierung beschreibt. Diese entsteht bereits in der anfänglichen Phase der Arthrose (Abb. E9 und E10). Durch die physiologisch höhere Steifigkeit von Knochen resultiert bei Belastung des Gelenks, weiterer Knorpelverlust (6, 20). Der Gelenkspalt verschmälert sich (1).
Ein Kompensationsmechanismus des Körpers, der in späteren Stadien auftritt, ist die Generierung von sog. Osteophyten oder osteophytärer Anbauten. Sie entstehen an den Rändern der Gelenkflächen im Rahmen enchondraler Ossifikation des Knorpels (Abb. E10). Osteophyten sind differentialdiagnostisch von Exostosen abzugrenzen. Sie beschreiben einen morphologischen Versuch Gelenkfläche zu vergrößern und zu stabilisieren, um Krafteinwirkungen auf mehr Fläche zu verteilen. Diese Phase bezeichnet man als hypertrophe Arthrose und hat der „Arthrosis deformans“ den Namen verliehen (10, 12, 20). Osteophyten sind oft Auslöser für intraartikulärer Schmerzen und Bewegungseinschränkungen. Abschließend ist jedoch die exakte Funktion von osteophytären Anbauten noch nicht komplett verstanden (30).

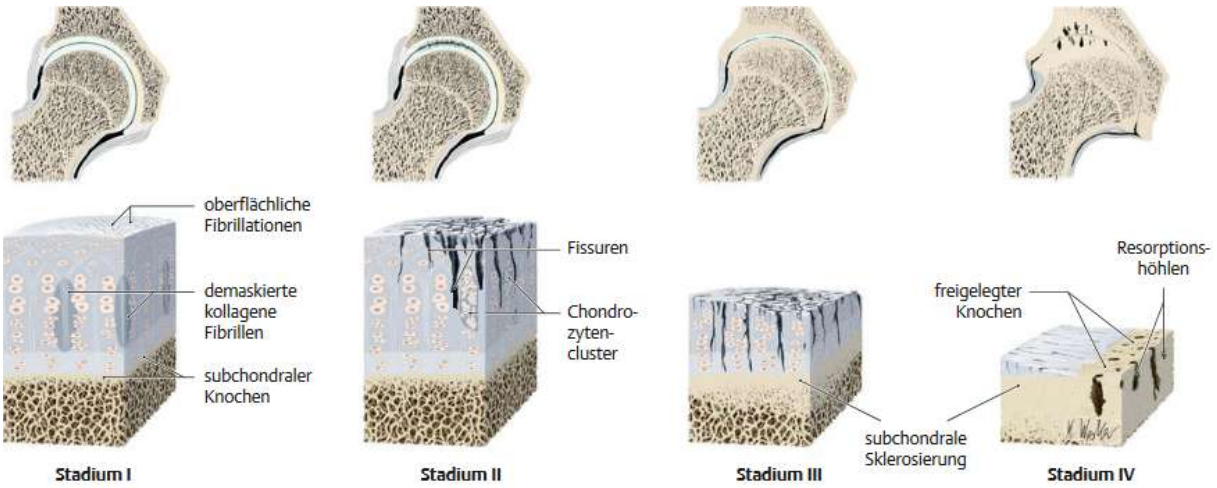


Abbildung E9: Querschnitt des arthrotischen Gewebes, mit Knorpelstadien nach Outerbridge (unten), am Beispiel der Koxarthrose (oben) (12)

Durch den Elastizitätsverlust können Fragmente aus dem Gelenkknorpel brechen und als freie Gelenkkörper (Arthrolithe) intrakapsulär verbleiben. Diese Fremdkörper und weitere Knorpelabriebprodukte (Detritus) können zu Reizungen und Entzündungen der Gelenkkapsel führen, die Phase der aktivierten Arthrose (6). Durch diese beschleunigt sich die Progression und die Arthrose wird klinisch relevant (10). Häufig resultiert eine synoviale Hypertrophie und Fibrose. In 20-30% der Fälle entsteht eine sog. reaktive Synovialitis mit Reizerguss. Die Beteiligung der Synovialis

im entzündlichen Prozess verschlechtert den Verlauf, da die Synthese von Knorpelmatrix durch freigesetzte Zytokine, Interleukin-1, TNF-α, NOS und Metalloproteinasen gehemmt wird, was den Knorpel weiter degeneriert. Durch nozizeptive Fasern getriggert wird die enzymatische Zersetzung und Überproduktion von Gelenkflüssigkeit angeregt. Der resultierende Erguss weicht das Bindegewebe auf, das Gelenk wird lax und anfälliger für Verletzungen (12, 20, 31-33).

Nach jahrelanger Abrasion kann die gesamte Knorpelsubstanz verbraucht sein und sog. „Knochenglatzen“ entstehen. Hier liegt der subchondrale Knochen blank (10, 34). Im Gegensatz zu hyalinem Knorpel besitzt subchondraler Knochen jedoch eine äußerst begrenzte Elastizität und es resultiert ein Knochenabschliff, der sich bis zum Knochenmark erstrecken kann. Kontusionen mit fokaler Knochenresorption und Nekrose können folgen (Abb. E9). Dadurch können Ausbuchtungen oder Resorptionshöhlen, sog. Geröll- oder Trümmerzysten, entstehen (Abb. E10), die mit myxoider oder Nekrose-bedingter Flüssigkeit gefüllt sind. Studien konnten eine erhöhte Osteoblasten- und Osteoklasten-Aktivität im zystischen Gewebe nachweisen. Auch hier können aktivierte, mesenchymale Vorläuferzellen des Knochenmarks ein lokales bindegewebiges Remodeling, später mit Vaskularisierung und Fibrose durchführen (10, 12, 35-37). In späten Stadien führen Knochennekrosen zum Kollaps der subchondralen Knochenstruktur, was zu Gelenkdeformationen führen kann. Die exakte Pathogenese von Geröllzysten wird jedoch kontrovers diskutiert (36-38).

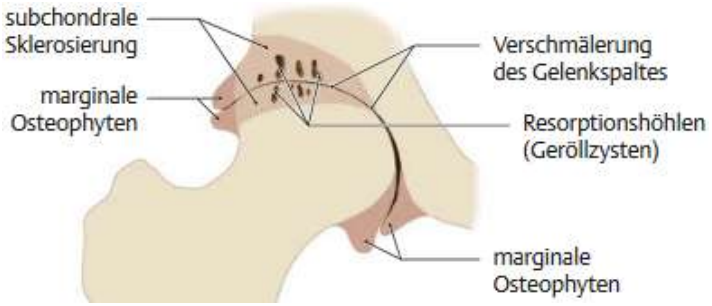


Abbildung E10: Synopsis arthrotischer Befunde am Bespiel der Koxarthrose (12)

1.4.2. Klinik der Gonarthrose

Die Symptomatik und der Funktionsverlust des Kniegelenks können oft erst nach bereits progressivem, irreversiblem Verlauf der Gonarthrose klinisch skaliert werden. Dabei ist bei der korrekten Befundung meist viel Erfahrung von Nöten, da die Beschwerden vom Knochen, Muskel- und Sehnenapparat, der Gelenkkapsel und der Synovia verursacht werden können (Tab. E2). Besonders anfänglich lassen sich

Symptome oft nur diffus lokalisieren und können daher differentialdiagnostisch falsch eingestuft werden. Leitsymptome lassen sich wie folgt erfassen (10, 27, 39, 40):

- Schmerz
- Schwellung, Erguss
- Rötung, Überwärmung
- Muskelverspannung
- Bewegungseinschränkungen, Funktionsverlust
- zunehmende Deformität

Differentialdiagnostisch lassen sich Leitsymptome auch aufgliedern (13):

- Schmerzen
  - bei Bewegungsbeginn
  - Bewegungsschmerz, Limitierung der Gehstrecke
  - permanenter Schmerz, nächtlicher Schmerz
  - Stärke der Schmerzen, Bedarf der Analgesierung
  - Länge des schmerzhaften Zeitraums
- Funktionsverlust
  - Gelenk-Steifigkeit in Abhängigkeit zur Tageszeit
  - Limitierung der Freiheitsgrade, Kontrakturen
  - Beeinträchtigungen im Alltag
  - Verwendung von Gehhilfen
- Begleitsymptome
  - Krepitationen
  - erhöhte Sensibilität gegenüber Kälte/Wärme
  - Ergussbildung

Generell lassen die Phasen der Arthrose in ein klinisch latentes, ein manifestes und ein aktiviertes Stadium einteilen. Im latenten Intervall liegen meist radiologische bzw. morphologische Zeichen bereits vor, obwohl noch keine Symptome bestehen. Manifest wird die Arthrose durch Schmerzen oder Funktionseinschränkungen. Das aktivierte Stadium beschreibt einen akut entzündlichen Zustand (12, 30).

Typischerweise klagen Patienten meist erst nach jahrelanger, symptomfrei verlaufender (latenter) Anfangsphase zunächst über diskrete Anlaufschmerzen. Bei Bewegung auftretende Schmerzen stammen oft aus Muskulatur bzw. Sehneninsertionen. Bei weiterer Bewegung zeigt sich der Anlaufschmerz meist als rückläufig.
Der Übergang ins manifeste Stadium ist fließend. Patienten berichten über stetige, belastungsabhängige Schmerzen, die bei Überbelastung des Gelenks mit reflektorischen Muskelverspannungen einhergehen, die dem Schutz des gefährdeten Gewebes dienen. Im Verlauf können diskrete Verspannungen zu einem Muskelhartspann und schließlich zu Kontrakturen übergehen. Passiver

Bewegungsschmerz deutet oft auf eine erhöhte Kapselspannung hin, die durch Schwellung oder Verklebung der Kapsel, einem Gelenkinfiltrat oder aufgrund intraartikulärer Raumforderungen wie bspw. einem Meniskusganglion auftreten (Tab. E3). Gründe für schmerzhaftes Treppensteigen sind meist die femoropatellare Beteiligung (10, 12, 40).

Im Stadium der aktivierten/reaktiven Arthrose entstehen schließlich auch Ruheschmerzen, typischerweise mit nächtlichen Schmerzepisoden. Diese entstehen einerseits durch Entzündungen im Gelenk und umgebenden Weichteilgewebe, als auch durch eine venöse Hypertonie im Bereich des Gelenkknochens, die oft auf eine Knochenmarksfibrose zurückzuführen ist. Die reaktive Entzündung kann zu einer Synovialitis mit Reizerguss führen, der sich in den Recessi sammelt (10, 12, 39). In 42% der Fälle entstehen Poplitealzysten als Folge von erhöhtem intraartikulärem Druck durch die Überproduktion von Synovialflüssigkeit (41). Diese verkörpern eine Ausziehung des subpoplitealen Recessus oder eine Ausdehnung bzw. Fusion von Schleimbeuteln des Knies. Meist betrifft dies die Bursae semimembranosa und gastrocnemii medialis in der Fossa poplitea, die sog. „Baker-Zyste“. Diese kann sich als schmerzhafte Schwellung manifestieren, wobei sich Studien uneinig sind über die Korrelation von Poplitealzysten und bestehenden Schmerzen. Bei Kindern ist sie meist ein Zufallsbefund (12, 42).

Fortgeschrittene Stadien der Gonarthrose sind durch eine Intensivierung der Symptome, mit zunehmender Gelenkinstabilität charakterisiert. Durch Verkürzungen der Muskelgruppen, die den Bewegungsradius stetig limitieren, können sich initial funktionelle Kontrakturen zu strukturellen Kontrakturen entwickeln. Band- und Knochenaffektionen können eine Instabilität des Gelenkes mit Gangunsicherheit, rezidivierenden Gelenkergüssen und Subluxationsphänomenen bedingen. Veränderungen der Statik und einer gestörten Biomechanik folgen, woraus Fehlstellungen und Muskelatrophien resultieren, die weiter Schmerzen verursachen. Im späteren Verlauf treten Deformierungen, wie Varus- und seltener Valgus-Fehlstellungen auf (40). Reparative Vorgänge wie Osteophytenbildung können sich jahrelang mit regressiven Vorgängen, wie Knochenabschliff oder Zystenbildung, ohne symptomatische Verschlechterungen die Waage halten (10). Aufgrund der Blockierung von Freiheitsgraden sind sie im Verlauf jedoch potenziell für Beuge- und Streckdefizite mitverantwortlich (40).

Das Endstadium der Gonarthrose ist bei vollständigem Knorpelabrieb durch permanente Schmerzen und starke Einschränkungen des Gelenks gekennzeichnet. Eine spontane Gelenkeinsteifung (Ankylose) ist möglich (10, 12).

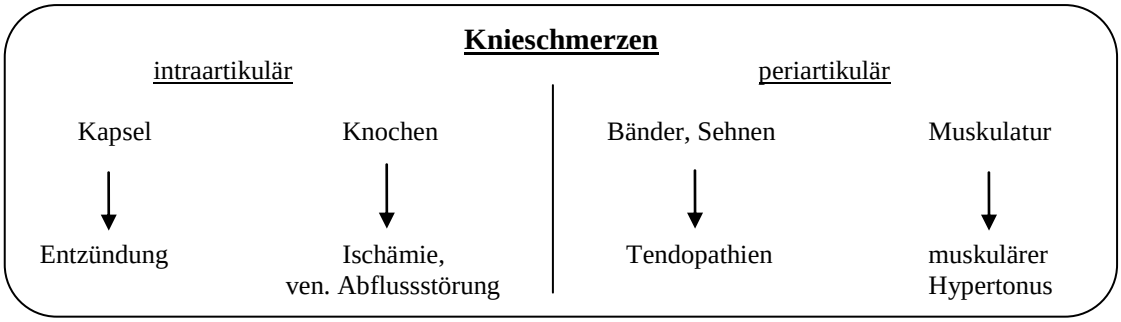


Tabelle E2: Leitsymptom Schmerz am Knie, mit potenzieller Genese (10)

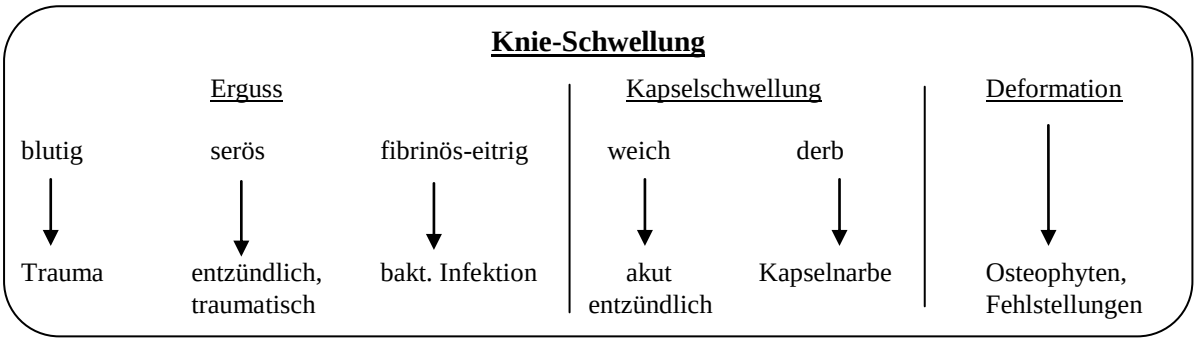


Tabelle E3: Leitsymptom Schwellung am Knie, mit potenzieller Genese (10)

1.5. Ätiologie der Gonarthrose

Aufgrund des unterschiedlichen Ablaufs der Arthrose, fokussiert sich die Forschung oft auf zentrale Ursachen. Im Vergleich besitzt das Handgelenk, trotz höherer Belastungsgrade und Hebel-Kräfte, ein essentiell niedrigeres Risiko für arthrotische Veränderungen als das Knie- oder Hüftgelenk. Gestützt durch die Evolution der Menschenaffen, beschreiben manche Theorien, dass die Biomechanik und Architektur des menschlichen Bewegungsapparats, nicht konvergent zum alltäglichen Habitus sind. Die Hüfte, das Knie und die Wirbelsäule wurden evolutionär konzipiert, um auf vier Extremitäten zu laufen und die Fortbewegung auf Bäumen zu gewährleisten (20).

Die Ätiologie differenziert die primäre von der sekundären Arthrose. Bei der primären Arthrose liegt minderwertiges Knorpelgewebe vor (10). Die Genese ist unbekannt, da direkte Auslöser nicht identifiziert werden können. Daher wird sie auch als idiopathische Arthrose bezeichnet. Die sekundäre Arthrose lässt sich auf eine lokale oder systemische Genese bzw. auf Vorerkrankungen zurückführen (Tab. E4)(27).

Primäre Arthrose	Sekundäre Arthrose	
- nutritionell	- Überbelastungsfaktoren	• Achsenfehler der Beinachse • Gelenkdysplasien • Instabilitäten
- hormonell	- posttraumatisch	
- genetische Disposition	- entzündliche Gelenkprozesse	• Bakterielle Arthritiden • Aseptische Knochennekrose • Rheumatoide Arthritis
- altersabhängig	- kongenital/Malformation	• M. Perthes • Epiphyseolysis capitis femoris • idiop. Hüftkopfnekrose
	- postoperativ (bspw. nach Meniskektomie)	
	- metabolisch	• Rachitis • Hämochromatose • Chondrokalzinose
	- endokrine Defekte	• Hyperparathyreodismus • Hypothyreose • Hyperurikämie/Gicht
	- systemische Erkrankungen	• Osteopathien • neurogen • Kollagenosen • Hämophilie

Tabelle E4: Ätiologie der primären und sekundären Arthrose (10, 13, 27)

1.6. Risikofaktoren der Gonarthrose

Risikofaktoren werden klassisch in endogene und exogene geteilt (Tab. E5).

Endogene Risikofaktoren	**Exogene Risikofaktoren**
- Alter - Geschlecht - Genetik - ethnischer Ursprung - postmenopausale Veränderungen - Biomechanik - Metabolismus	- Makrotraumata - repetitive Mikrotraumata - operative Eingriffe im Gelenk - Lifestyle-Faktoren • Übergewicht/Adipositas • Alkohol, Rauchen • Ernährung

Tabelle E5: Endogene und exogene Risikofaktoren der Gonarthrose (13, 43)

Endogene Risikofaktoren

Endogene Risikofaktoren sind meist nicht beinflussbar. Dabei kann die Genetik eine Rolle spielen. Spector et al. zeigten bei einer Studie an Zwillingen, dass arthrotische Prädispositionen selten einem singulären Gen zugewiesen werden. Die Ausprägung und Entstehung sind von mehreren Genen und diversen Faktoren abhängig (11, 44).

Hormonellen Wirkungen beschreiben Studien einen möglichen positiven Effekt zu. Als Beispiel dient das Estradiol, das Chondrozyten und deren gelenkprotektive Faktoren beeinflusst. Der genaue Mechanismus wird jedoch noch nicht komplett verstanden. Bekannt ist jedoch, dass die postmenopausale Hormonabnahme das Arthroserisiko erhöht und somit Patientenalter und Geschlecht eine essentielle Rolle spielen. Rosner et al. beschreiben einen signifikanten Anstieg der Knochendichte bei höheren Arthrosegraden, der sogar an Knochengewebe vorzufinden ist, das nicht am arthrotischen Gelenk beteiligt ist. Daher wird eine umgekehrt proportionale Beziehung von Arthrose und Osteoporose vermutet (11, 33, 45-48). Andere Studien fokussieren sich auf die Wirkung der Nebenschilddrüse. Zhang et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und Arthrose und beschreiben eine signifikante Korrelation. Es bestehe ein 3fach erhöhtes Risiko bei erhöhtem Parathormon(PTH)-Serumspiegel und gleichzeitigem Vitamin-D-Mangel (33, 48-50).

Auch der ethnische Hintergrund kann in der Hinsicht eine Rolle spielen, dass die Epidemiologie von demografischen Einflüssen abhängt (16).

Biomechanischen Faktoren der Gelenke, die u.a. von der Beinachse, der Muskulatur, der Belastungsintensität und diversen Messgrößen der Gelenkbewegung abhängig sind, lassen sich ebenfalls in die endogenen Risikofaktoren einreihen (11, 43).

Exogene Risikofaktoren

Bei exogenen Risikofaktoren haben vorliegende Komorbiditäten einen prägnanten Einfluss auf die Entwicklung der Arthrose. Prieto-Alhambra et al. berichtet von diversen Nebenerkrankungen, die die Entstehung der Gonarthrose fördern. Beispielsweise ist die IR der Gonarthrose nach bereits diagnostizierter Koxarthrose oder Handarthrose erhöht (17).

Der Lebensstil verkörpert einen der entscheidendsten Faktoren. Übergewicht oder Adipositas ist ein großes Problem in der heutigen Gesellschaft. Die körperliche Belastung wirkt sich dabei besonders negativ auf die Gelenke aus. Durch Studien konnte eine differenzierte Skalierung nach BMI (kg/m^2) aufgeführt werden. Patienten mit einem BMI≥30 kg/m^2 zeigten durchschnittlich am häufigsten eine Gonarthrose auf. Datta et al. wies in einer Tierstudie mit High-fat-Ernährungskuren darauf hin, dass neben der Gelenkbelastung durch erhöhtes Körpergewicht, die metabolischen Effekte durch hohe Blutfettwerte die Arthroseprogression beschleunigen (51). Auch bestimmte Berufe wie Bauarbeiter, Bergleute oder Bodenleger zählen als Risikogruppen. Querschnittstudien ergaben z.B. bei Kohlemienenarbeitern ein 1,9 bis 13fach erhöhtes Risiko, was sich durch körperliche Schwerstarbeit in hockender oder kniender Position begründen ließ (13, 52, 53). Dem regelmäßigen Konsum von Alkohol und Tabak wurden unterschiedliche Einflüsse zugesprochen. So wird in der Literatur beschreiben, dass selbst monatlicher Konsum von Alkohol systemische

Inflammationen fördert (54). Dem Tabakkonsum wird einerseits durch oxydativen Stress und entzündungsfördernden Inhaltsstoffen ein Triggern von inflammatorischen Gelenksprozessen zugesprochen. Andererseits werden systemische Entzündungen durch Inhibierung von Autoimmunreaktionen und Apoptose-Zellen jedoch vermindert. Die Ergebnisse sind jedoch noch unvollständig (54-56).

Traumata wie Frakturen oder Läsionen des Weichteilgewebes am Kniegelenk können eine Gonarthrose zur Folge haben. So wies 2017 Persson et al. auf das Risiko der Gonarthrose, als Folgeerkrankung nach traumatischer Meniskusläsion hin. Dabei war die IR im Vergleich 2-8fach erhöht. Auch nach bei arthroskopischer Meniskektomie wurde das Risiko um 25-50% höher beschrieben, als nach operativer Reinsertation des Meniskus (57). Bei Läsionen an Kollateralbändern, kann eine beschleunigte Knorpeldegeneration am jeweiligen medialen bzw. lateralen Kompartiment, Knochenmarksläsionen und subchondraler Zysten beschrieben werden. Auch bei VKB-Läsionen wird über eine erhöhte Prävalenz diskutiert. Eine operative Sanierung von Bandverletzungen kann somit relevant sein (32, 58-61).

1.7. Diagnostik der Gonarthrose

1.7.1. Anatomische Grundlagen

Das Kniegelenk (lateinisch: Art. genus) (Abb. E11 und E12) setzt sich aus Kniekehlgelenk (Art. femorotibialis) und Kniescheibengelenk (Art. femoropatellaris) zusammen mit Femur, Tibia und Patella als Gelenkpartner. Beide Gelenke liegen in d Gelenkhöhle mit gemeinsamer Gelenkkapsel. Die Fibula ist nicht im Kniegelenk integriert. Das tibiofemorale Gelenk ist eine Kombination zwischen Rad- und Scharniergelenk und durch Roll-Gleit-Bewegungen für den Hauptbewegungsradius verantwortlich. Für den Zusammenhalt und die Stabilität der Gelenkpartner sind aktive (Muskulatur) und passive Strukturen (Bänder, Kapsel, Menisken) verantwortlich. Dorsal des Kniegelenks liegt die Fossa poplitea. In ihr verläuft die Gefäß-Nerven-Straße mit A./V. poplitea und N. tibialis und Lymphknoten.

Das Kniegelenk wird in drei Kompartimente aufgeteilt. Das mediale und laterale femorotibiale Kompartiment, bestehend aus medialer bzw. lateraler Femurkondyle und jeweiligem Tibiaplateau und das retropatellare Kompartiment mit Patella und Patellagleitlager. Als Sesambein ist die Patella in der Sehne des Beinstreckers (M. quadriceps femoris) integriert und verstärkt die Kraftentwicklung durch Verlängerung des Hebelarms (Abb. E12a). Ihre Rückseite ist mit ca. 6mm Knorpel überzogen, der dickste Gelenkknorpel des menschlichen Körpers (62).

Die tibiofemoralen Gelenkflächen besitzen eine ausgeprägte Inkongruenz, die durch den medialen und lateralen Meniskus, als nicht starr verwachsene Faserknorpel, ausgeglichen wird (Abb. E12a, c). Sie sind an der Außenseite verdickt, verjüngen sich zum Median hin und sorgen so für mehr Kontakt zwischen den Gelenkpartnern. Bei Scherbewegungen können sie diskret mobilisiert werden.

Neben diversen Bändern und Retinaculae, die das Gelenk komplett umgreifen und stabilisieren, besitzt das Knie auch Seitenbänder (Lig. collaterale tibiale/mediale bzw. Lig. collaterale fibulare/laterale), die distal an Tibia und Fibula und proximal an den Femurkondylen verwachsen sind (Abb. E12c). In Knieextension limitieren sie die Adduktion bzw. Abduktion und die Rotation in der Transversalebene. In Knieflexion sind Bewegungsausmaße diskret möglich. Als Besonderheit ist zu beachten, dass das mediale Kollateralband mit der medialen Gelenkkapsel und dem Meniskus verbunden ist, was vor allem bei Traumata bedeutsam ist. Das vordere Kreuzband (VKB), das dorsolateral von der proximalen Femurkondyle nach ventromedial zur Tibia verläuft und das hintere Kreuzband (HKB), das dorsomedial von der proximalen Kondyle nach ventrolateral zur Tibia verläuft (Abb. E12c). Beide limitieren die Rotation des Tibiakopfes, sind bei nahezu allen Gelenkstellungen alternierend gespannt und tragen so zu einem wichtigen Part der Gelenkstabilität bei.
Neben vielen Schleimbeuteln (Bursae) besitzt das Kniegelenk einen Receccus suprapatellaris, der Gleitbewegungen der Patella unterstützt und einen Receccus subpopliteus. Sie dienen als Depot der Gelenkflüssigkeit und bei einem Gelenkerguss prall gefüllt (Abb. E12b) (10, 12).

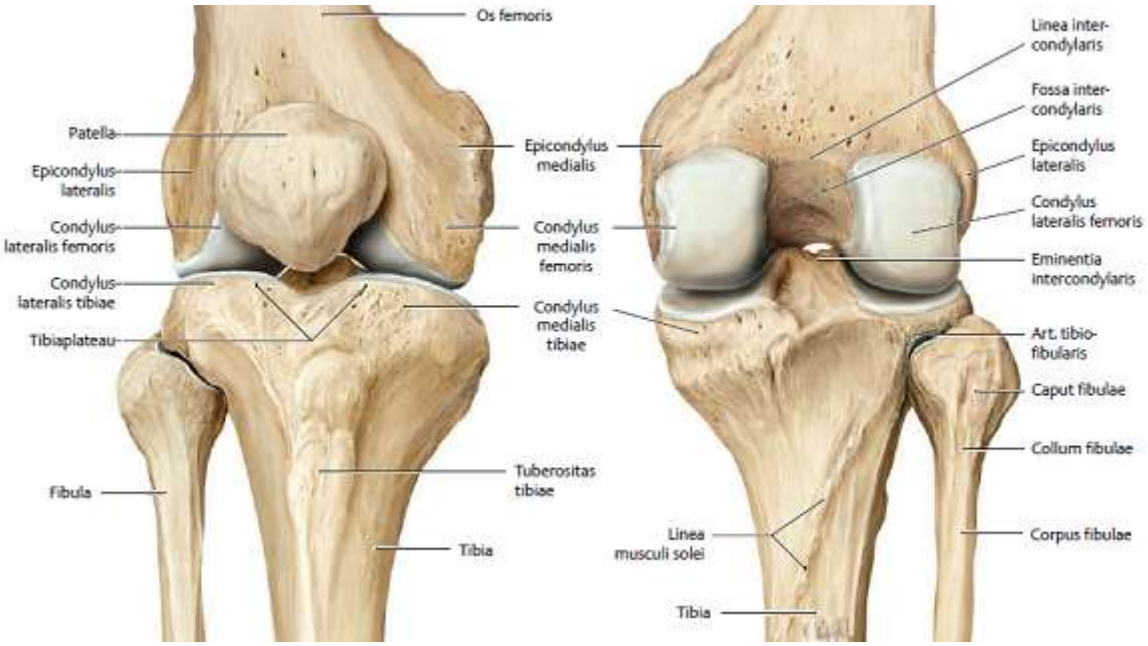


Abbildung E11: Artikuläre Knochen am rechten Kniegelenk (12)

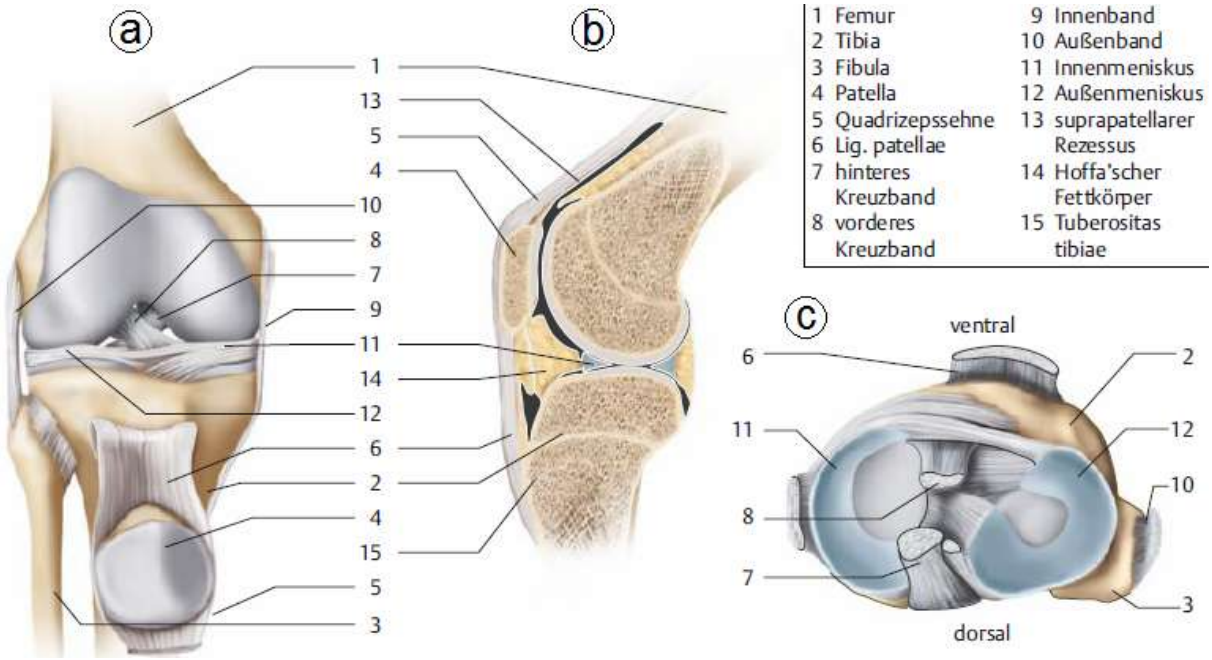


Abbildung E12: Anatomie des rechten Kniegelenkes (63)
a) von ventral; b) Sagittalschnitt; c) aufgeklappt, von kranial

1.7.2. Anamnese, klinische Skalen und körperliche Untersuchung

Das Knie ist das größte Gelenk des Menschen. Oberflächliche Konturen können bereits durch Blickdiagnostik evaluiert werden. Die Diagnostik kann sich jedoch anspruchsvoll gestalten, da eine Vielfalt an Pathologien oder traumatischen Verletzungen eine ähnliche Klinik aufweisen. Sie muss zügig praktikabel, ökonomisch sein und so weit wie möglich vom Untersucher unabhängige Ergebnisse erbringen. Die Arthrose wird meist anhand von Funktionseinschränkungen und Schmerzen auffällig und daher erst bei bereits fortgeschrittener Pathogenese diagnostiziert. Somit ist eine frühzeitige Diagnosestellung ohne bereits bestehendem Knorpelschaden sehr schwer möglich (30).

1.7.2.1. Anamneseerhebung

Die Anamnese stellt den Beginn der Diagnostik dar. Dabei sollten Informationen, wie die Vorgeschichte von akuten und chronischen Erkrankungen, die regelmäßige Medikation, Familien- und Suchtanamnese und alltägliches Verhalten erhoben werden. Die Abklärung von Schmerzen nimmt zusätzlich eine besondere Bedeutung ein, da der Leidensdruck der Patienten meist eine entscheidende OP-Indikation darstellt. Die strukturierte Anamnese ist im klinischen Alltag meist sehr zeitaufwendig. Durch die standardisierte Form können Patienteninformationen jedoch mit einander verglichen und bereits Diagnosen eingegrenzt oder gar ausgeschlossen werden. Jedoch muss das Risiko bedacht werden, dass Divergenzen zwischen fachlichen Befunden und vom Patienten subjektiven Einschätzungen entstehen können (64).

1.7.2.2. Arthrose-Scores und Indizes

Die anfänglichen Anlauf- und Ermüdungsschmerzen der Arthrose entwickeln sich zu Ruhe- und Nachtschmerzen mit Bewegungseinschränkungen. Zur Beurteilung des Ausmaßes der Symptomatik wurden komplexe Scores entwickelt, die bei der Befundung hilfreich sein können. Manche Scores können in die Anamnese integriert werden, andere müssen im Rahmen der körperlichen Untersuchung durchgeführt werden. In Studien zur Gonarthrose wird am häufigsten der WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthrosis Index), der AIMS2-SF (Arthritis Impact Measurement Scale) und der Lequesne-Index aufgeführt (65-68). Laut der AAOS (American Association for Orthopedic Surgeons) und der WHO (World Health Organisation) werden für wissenschaftliche Studien der WOMAC oder der Lequesne-Index empfohlen, da beide eine zuverlässige Aussagekraft besitzen (Tab. E6, E7) (30, 66, 69). Die neueste Leitlinie der DGOOC (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie) empfiehlt zusätzlich den KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score), der eine Erweiterung des WOMAC darstellt und speziell für jüngere und aktivere Patienten entwickelt wurde (70, 71).

Der WOMAC (Tab. E6) kann bei der Kox- und Gonarthrose sowohl prä- als auch postoperativ eingesetzt werden. Er beinhaltet eine Skalierung von 0 und 10. Daraus resultiert eine Punktezahl von 0 bis 240, proportional zum Schweregrad. Er besitzt eine hohe Validität, Reliabilität, Sensitivität und Responsivität. Kritisch zu sehen ist die fehlende Differenzierung und Gewichtung einzelner Kriterien (30, 66, 72-75).

WOMAC A 5 Fragen zum Schmerz	WOMAC B 2 Fragen zur Beweglichkeit	WOMAC C 17 Fragen zu Funktionen
- beim Gehen - beim Treppensteigen - nachts - in Ruhe - bei Anstrengung	- bestehende Morgensteifigkeit - Steifigkeit später am Tag	- Treppensteigen - Aufstehen - Stehen - zum Boden beugen - Gehen auf ebenen Boden - Ein-/Austeigen aus dem Auto - Einkaufen - Socken an-/ausziehen - Aufstehen aus dem Bett/ Badewanne - im Bett liegen - Sitzen - schwere/leichte Haushaltsarbeiten

Tabelle E6: Übersicht zum WOMAC (30)

Der Score nach Lequesne et al. (Tab. E7) ist für anwendbar Kox- und Gonarthrose und beinhaltet eine Skalierung zwischen 0-2. Daraus resultiert eine Punktezahl zwischen 0 und 24, proportional zum Schweregrad. Er vor allem in Europa verwendet und besitzt einen hohen Stellenwert in Outcome-Studien, aufgrund seiner hohen

Spezifität. Kritisch zu sehen ist die geringe Korrelation zwischen Testergebnissen und der radiologischen Graduierung bzw. Schweregrad der Krankheit. Hier überliegt der WOMAC Score (30, 65, 67).

5 Fragen, Schmerzen und Beschwerden	4 Fragen, ALD (Activities of daily living)
- nächtliche Schmerzen bei Bewegung/in Ruhe - Zeit der morgendlichen Steifigkeit >15min - Beschwerden beim Stehen >30min - Schmerzen beim Gehen sofortig/später - Schmerzen beim Sitzen >2h	- Fähigkeit, eigenständig Socken anzuziehen - Fähigkeit, Objekte vom Boden aufzuheben - Fähigkeit des Treppensteigens - Ein- und Aussteigen aus dem Auto
Maximal gehfähige Distanz - Skalierung nach Metern und additiv Benutzung von Gehhilfen	

Tabelle E7: Übersicht zum Lequesne-Score (30)

Die Arthritis-Impact-Measurement-Scale (AIMS2-SF) beinhaltet körperliche, sozialdemografische und emotionale Faktoren und wurde ursprünglich entwickelt, um die Lebensqualität bei vorliegender rheumatoiden Arthritis zu evaluieren. Beinhaltet sind 57 Fragen für körperliche Funktionen, Symptome, Arbeitsalltag, Sozialaspekte und Emotionen. Kritik findet sie im Bezug auf die überdurchschnittliche Länge und der damit schlechten Anwendbarkeit im klinischen Alltag (68, 76, 77).

Der Knee-Injury-and-Osteoarthritis-Outcome-Score (KOOS) wurde entwickelt, um kurz- und langfristige Konsequenzen von Knieverletzungen zu evaluieren. Er beinhaltet 42 Fragen zu Schmerzen, diversen Symptomen, Alltagsaktivitäten, sportlichen Aktivitäten und Lebensqualität. Er stellt eine Erweiterung des WOMAC dar und richtet sich mehr an aktive, jüngere Patienten. Es existiert auch ein KOOS-Score für Kinder und Jugendliche (71, 78).

Das Knee-Society-Scoring-System (KSS) bewertet Symptome und Beweglichkeit im Bezug auf morphologische Faktoren und erfasst als einziger auch Bandinstabilitäten und Bewegungsradien, die oft entscheidend für die Therapie sind. Aufgeteilt ist er in einen Subscore, der Schmerzen, Freiheitsgrade, Achsendeviationen und Kniestabilität bewertet und einen Subscore, der die Gehfähigkeit, das Treppensteigen und die Verwendung von Hilfsmitteln integriert. Pro Subscore können 100 mögliche Punkte erreicht werden (69, 70, 79, 80). Kritisch zu sehen ist die geringe Korrelation der einzelnen Subscores und Parametern untereinander und eine schlechte Sensibilität für Veränderungen im Krankheitsverlauf (81).

Der Short-Form-Health-36-Score (SF-36) beinhaltet 36 Fragen, in acht Einzelthemen (Vitalität, körperliche Funktionen, Schmerzen, Gesundheitswahrnehmung, Rolle des Körpers, Rolle der Psyche, soziale Funktionen, Wohlbefinden) (72, 81, 82) und bewertet krankheitsunspezifisch den psychodiagnostischen Hintergrund.

In Kliniken wird zur Skalierung von Schmerzen oft eine Visuelle-Analog-Skala (VAS) verwendet. Patienten können auf einer Skala von 0 und 10 ihre Schmerzen angeben, wobei 0 auf absolute Beschwerdefreiheit und 10 auf stärkste Schmerzen hinweist. So kann die Symptomatik quantifiziert und retrospektiv verglichen werden, was dem Patienten erleichtert Gefühle darzustellen und bei gemeinsamer Erhebung nachweislich die Compliance erhöht (83, 84).

1.7.2.3. Körperliche Untersuchung

Fortgeführt wird die Diagnostik durch die körperliche Untersuchung. Diese wird bilateral erhoben. Oft kann ein symmetrischer Befall Hinweise auf eine primäre Gonarthrose geben (10). Sie teilt sich auf in Inspektion, Palpation und Messung der Freiheitsgrade (Range of motion, ROM) (Tab. E8, E9) (1).

Inspektion: ➢ Hautzustand, Narben ➢ Beinachse (koronare und sagittale Ebene) ➢ Bein- und Kniekonturen ➢ Gangart ➢ Schwellung, Rötung, Gelenkerguss ➢ Muskelatrophien ➢ Raumforderungen
Palpation: ➢ Verhärtungen, Fluktuationen, Gelenkerguss ➢ Temperatur ➢ Hypästhesien, Parästhesien ➢ Druckdolenz ➢ Durchblutung

Tabelle E8: Inspektion und Palpation bei der körperlichen Untersuchung (1, 63, 85)

Kniegelenk in Streckung und neutraler Rotation:	
➢ Flexion/Extension	120°-150° / 0° / 0°-10°
➢ Innenrotation/Außenrotation	0° / 0° / 0°
➢ Abduktion/Adduktion	0° / 0° / 0°
Kniegelenk in 90° Flexion:	
➢ Innenrotation/Außenrotation	10° / 0° / 30-40°

Tabelle E9: Freiheitsgrade (ROM) des Kniegelenks, Neutral-Null-Methode (1, 12)

Bei Untersuchung der ROM muss zwischen aktiver und passiver Bewegung differenziert werden. Dabei können schmerzbedingte oder funktionelle Limitierungen bei aktiv durchgeführten Bewegungen auf muskuläre Genese hinweisen und bei

passiven Bewegungen auf knöcherne oder weichteilige Defekte hinweisen (86). Die Knieflexion kann dabei mit der Gelenkspalthöhe korrelieren (87).

Anschließend kann die Prüfung des Kraftgrades folgen, bei der die Extremität gegen Widerstand bewegt wird, um muskuläre Defizite oder Atrophien zu diagnostizieren. Der Kraftgrad wird durch die MRC-Muscle-Scale des Medical-Research-Council in sechs Grade, 0/5 bis 5/5, skaliert (88).

Darauf folgen Funktionstests am Kniegelenk. Diese sind standardisiert, wissenschaftlich validiert und erlauben eine schematische Überprüfung einzelner Teilgebiete des Kniegelenks. Dabei ist die akkurate und regelkonforme Durchführung zu beachten, um die gewünschte Sensitivität und Spezifität zu erreichen (86, 89). Differenzialdiagnostisch können somit Pathologien mit ähnlicher Symptomatik befundet werden. Gerard et al. (MEDLINE 1970-2000) und Ockert et al. (MEDLINE und Cochrane 1966-2008) bewerteten durch Meta-Analysen die Sensitivität und Spezifität einiger Funktionstests (Tab. E10) (89, 90).

Funktionstest	anat. Struktur	Sensitivität	Spezifität
Vordere Schublade	VKB	22-70% (80-91%)	97%
Lachmann-Test	VKB	80-99% (85%)	(95%)
Pivot shift	VKB	95-98% (98%)	98%
Hintere Schublade	HKB	51-100%	99%
Quadriceps active test	HKB	54-98%	97-100%
Valgus-Stress-Test	med. Kollateralband	86-96%	k.a.
Varus-Stress-Test	lat. Kollateralband	25%	k.a.
McMurray	Meniskus	16-58%	77-95%
Apley Grind Test	Meniskus	13-38%	80-90%
Gelenkspalt-Druckschmerz	Meniskus	62-66%	59-63%
Thessaly	Meniskus	94-98%	95-99%
Steinmann-I-Zeichen	Meniskus	k.a.	k.a.
Steinmann-II-Zeichen	Meniskus	k.a.	k.a.
Böhler- Zeichen	Meniskus	k.a.	k.a.
Zohlen-Zeichen	Patella	k.a.	k.a.
Tanzende Patella	Gelenkerguss	k.a.	k.a.
Bulge sign	Gelenkerguss	k.a.	k.a.
Patella-Apprehension-Test	Patella	k.a.	k.a.

Tabelle E10: Funktionstests am Knie mit Sensitivität und Spezifität (86, 89, 90), (Zahlen in Klammern sind unter Anästhesie befundet)

Die Verschiebung der Patella innerhalb der Frontalebene, kann Aufschluss auf einen reaktiven Gelenkerguss, eine Retropatellararthrose und eine Luxationsneigung geben.

Bandverletzungen gehören zu den exogenen Risikofaktoren der Gonarthrose. Daher werden das vordere Kreuzband (VKB), hintere Kreuzband (HKB) und

Kollateralbänder auf Rupturen und Überdehnungen geprüft. Eine erhöhte Laxizität verursacht einen höheren intraartikulären Spielraum, der zu vermehrtem Knorpelabrieb führen kann. Eine erhöhte Fähigkeit der Varisierung des Kniegelenks kann ein Zeichen für ein defektes VKB, HKB oder eine defekte dorsomediale Kapsel sein. Umgekehrt kann eine erhöhte Fähigkeit der Valgisierung ein Zeichen einer defekten dorsolateralen Kapsel, einer VKB- oder HKB-Läsion, als auch einer Ruptur oder Überdehnung des Tr. iliotibialis sein (86).

Müller et al. beschreiben Auswirkungen auf die Tibia bei kombinierter Verletzung von Gelenkkapsel und Bandstrukturen. Da nur selten rein isolierte Kreuzbandrisse auftreten, lässt die Beurteilung von medialer/lateraler Aufklappbarkeit und Anschlagcharakteristik beim Lachman-Test Rückschlüsse auf Kreuzband-Rupturen, sowie auf die Involvierung von Kapsel-Band-Strukturen zu. Da die Kreuzbänder als zentrale Stabilitätspfeiler dienen, führen Rupturen zu Translationsinstabiltäten, mit rotatorischer Komponente des Tibiakopfes, was zu vermehrtem Knorpelabrieb führt. Rotationsinstabilitäten werden in vier Richtungen definiert (86):

anteriore Rotationsinstabilität	→	dorsomediale Kapsel + Innenband + VKB
anterolaterale Rotationsinstabilität	→	dorsolaterale Kapsel + Außenband +Tr. iliotibialis
posteromediale Rotationsinstabilität	→	dorsomediale Kapsel + Innenband + HKB
posterolaterale Rotationsinstabilität	→	dorsolaterale Kapsel + Außenband + HKB

Meniskusschäden können zu Alterationen der Biomechanik führen. Überbelastungen von Knorpel und subchondralem Knochen steigert das Risiko einer Gonarthrose im jeweiligen Kompartiment (91, 92). Daher müssen v.a. bei jungen Patienten mögliche Meniskusläsionen abgeklärt werden. Ein druckdolenter Gelenkspalt kann dabei für Meniskusschäden, als auch für Distorsionen und Gelenkknorpelschäden sprechen. Die klinische Untersuchung am Außenmeniskus weist eine hohe Spezifität auf, ist jedoch weniger sensitiv als am Innenmeniskus.
Ein Gelenkerguss spricht für kombinierte Verletzungen, ist jedoch unspezifisch (90).

1.7.3. Radiologische Diagnostik

Die klinische Vorbefundung der Gonarthrose ermöglicht Diagnosen einzugrenzen. Anschließende Bildgebungen sichern die Verdachtsdiagnose. Weitere technische Untersuchungen sind meist nicht mehr entscheidend für die Diagnosefindung (30). Die radiologische Diagnostik dient auch der Indikationsstellung, der Planung von operativen Maßnahmen und der Einschätzung der Ätiologie und Prognose (10).

1.7.3.1. Konventionelle Röntgendiagnostik

Als radiologischer Goldstandard wird das konventionelle Röntgen verwendet, da es schnell und ökonomisch ist und eine niedrige Strahlenbelastung aufweist. Letztere beträgt beim Röntgenbild des Knies 0,1mSv. Zum Vergleich beträgt sie bei einem CT-Thorax ca. 10mSV und bei einem CT-Abdomen ca. 20mSv (93). Die methodische Stärke des Röntgens liegt bei der guten Darstellung von begrenzenden Knochenstrukturen und sekundärer Knochenveränderungen (3). Je nach Fokus kann aus einer Vielzahl an standardisierten Projektionsstellungen gewählt werden.

In der Routinediagnostik hat sich das Röntgen in zwei Ebenen bewährt. Als erste Ebene versteht sich die a.p.-Aufnahme in Rückenlage, mit gestrecktem Bein. Der Strahlengang ist auf die Patella zentriert und verläuft von vorne nach hinten. Sie wird zur Befundung des Gelenkspalts und der Konturen verwendet. Die zweite Ebene ist mit seitlichem Strahlengang und 30° Knieflexion. Sie dient zur Befundung der Höhe und des Ausrichtungswinkels der Patella zur Trochlea und der Femurkondylen.

Das tangentiale Röntgenbild nach Merchant (Rückenlage mit 45°-Knieflexion, Zentralstrahl durch den Recessus retropatellaris) und die Patella-Défilé-Aufnahme (tangentiale Aufnahme von kranial nach kaudal, bei 30°-, 45°-, 60°-Knieflexion) evaluieren das patellofemorale Gleitlager und Trochleadysplasien durch Messung des Sulkuswinkels.

Die sog. Tunnelaufnahme nach Frik (Rückenlage mit 45°-Knieflexion, Zentralstrahl auf den Gelenkspalt) ermöglicht den überlagerungsfreien Einblick in die Notch (Fossa intercondylaris) zur Beurteilung der Femurkondylen und Eminentia intercondylaris. Die Beinachse wird durch die Ganzbeinaufnahme a.p. (vom Femurkopf bis zur Malleolengabel) im Stehen dargestellt. Belastungs- und Stressaufnahmen können mit Krafteinleitung oder in fixierter vorderer/hinterer Schublade angefertigt werden, um Torsionen oder Verschiebungen des Tibiaplateaus zu befunden (Abb. E13) (1, 3, 94, 95).

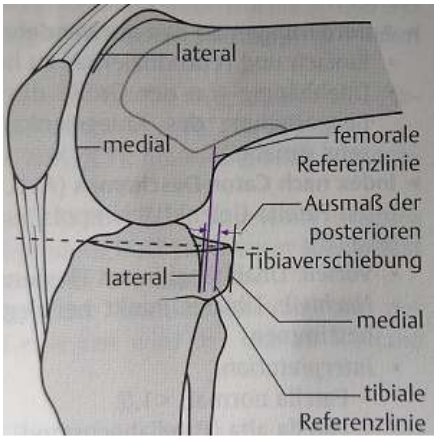


Abbildung E13:
Stressaufnahme bei hinterer Schublade mit 90°-Flexion (1)

Die Befundung von Röntgenaufnahmen ist durch die radiologischen Zeichen der Arthrose geprägt (Tab. E11, Abb. E14). Durch den Vergleich mit Standardreferenzen, kann eine Stadieneinteilung vorgenommen werden. Sie können jedoch bei der Verlaufskontrolle der Gonarthrose durch die Vielzahl der Projektionsstellungen und durch die befundenden Personen sehr fehleranfällig sein. Aus diesem Anlass wurden standardisierte Methoden entwickelt, die reproduzierbar sind.

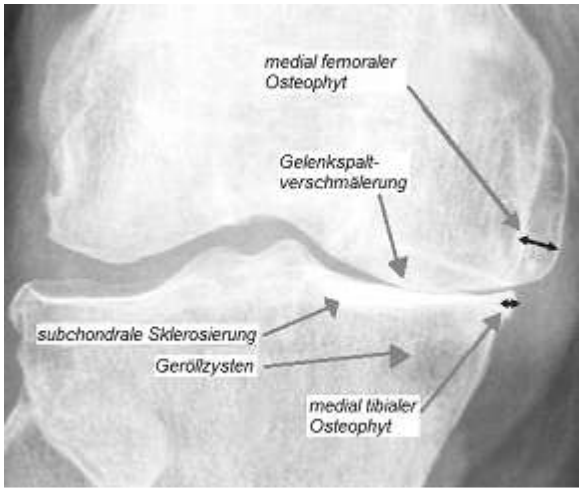


Abbildung E14:
Radiologische Arthrosezeichen am Röntgenbild des Knies (7)

- Gelenkspaltverschmälerung
- Osteophyten
- Subchondrale Sklerosierung
- Geröllzysten
- Deformation der Gelenkpartner
- Achsenfehlstellung

Tabelle E11: Radiologische Zeichen der Arthrose (1, 2)

Dadurch soll erleichtert werden systeminhärente Veränderungen nicht fälschlicherweise als Verlaufs- oder Therapieveränderungen zu interpretieren (30).

Der Befund einer Gelenkspaltverschmälerung (joint space narrowing) spricht bereits für einen makroskopischen Knorpelverlust. Physiologisch beträgt sie 0,1-0,15mm (95, 96). Aufgrund der physiologischen Knieausrichtung ist die Gelenkspaltweite medial etwa 1mm geringer als lateral (3). Buckland-Wright et al. definieren eine Gelenkspalthöhe von 3mm als leichte, zwischen 1,5 und 3mm als moderate und unter 1,5mm als gravierende Gelenkspaltverschmälerung. In der aktuellen Literatur herrscht darüber jedoch keine Einigkeit (2, 97-99). Eingeteilt werden sie am tibio- und patellofemoralen Kompartiment in lateral, medial oder kombiniert (100, 101). Boegard et al. untersuchten das patellofemorale Gelenk mit Patella-Défilé-Aufnahmen und sprachen Gelenkspalthöhen <5mm mit hoher Spezifität Knorpelschäden zu (87, 102).

Osteophyten gelten als Zeichen der Arthroseprogredienz. Ihnen wird eine hohe Korrelation zum Patientenalter zugesprochen. Analysen des Metabolismus und der Größenveränderung ergaben, dass sie aktive und inaktive Phasen besitzen. Röntgenologisch können sie leicht mit Sehnenansatzverkalkungen oder Fibroostosen verwechselt werden. (30, 87, 103). Meist werden sie ab einer Größe von ≥2mm definiert. Die Osteoarthritis-Research-Society (OARS) teilen sie von Grad 0-3 ein und differenzieren bei der Lokalisation zwischen tibial, femoral, kombiniert tibiofemoral, patellar oder kombiniert patellofemoral. Die aktuelle Literatur zeigt jedoch keine einheitliche Einteilung. Es konnte eine Korrelation zwischen Osteophytengröße und Gelenksdestruktion erbracht werden (95, 100-102). Altman et al. beschreibt eine Sensitivität von 83% und Spezifität von 93% für die Diagnosestellung der Gonarthrose bei kombiniertem Nachweis von Osteophyten und Knieschmerzen (22).

Ein weiteres radiologisches Zeichen der progressiven Arthrose beschreibt die subchondrale Sklerosierung. Als Adaptierung auf chronische Überlastung, wird das Gewebe der subchondralen Knochenplatte verdichtet, was zum Verlust der filigranen Vernetzung der Knochentextur führt. In der Wissenschaft wird dieser erneut vermehrte Aufmerksamkeit gewidmet, seit Hinweise darauf hindeuten, dass sie nicht als reine Folgeerscheinung auftritt, sondern als präarthrotischer Faktor Einfluss auf die Prognose haben kann (3, 30, 104, 105).

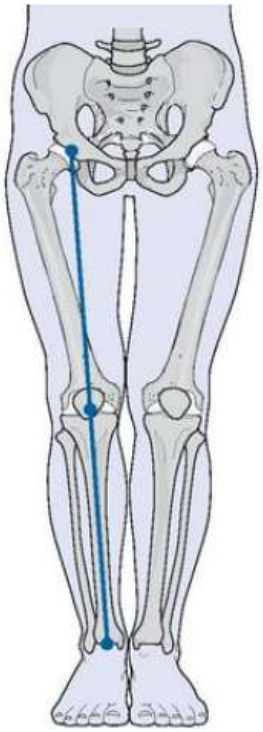


Abbildung E15: Mikulicz-Linie (5)

Stark geschädigte Knorpel- und Knochenareale können Geröllzysten ausbilden. Takada et al. beschrieben bei präoperativ angefertigten CT-Bildgebungen in 49,0% der Fälle Geröllzysten, die sich 7-10 Jahre nach operativer Sanierung nicht mehr ausgebildet hatten (36, 37).

Deformierungen der Gelenkpartner treten bei späten Arthrosestadien gehäuft auf. Dabei spielt, neben Entrundungen der Gelenkkonturen, auch die Knieausrichtung (Alignment) eine entscheidende Rolle. Eine Varusstellung der Beinachse erhöht die Belastung auf das mediale, eine Valgusstellung auf das laterale Kompartiment (1, 106). Daher gelten initiale Deviationen als präarthrotische Deformitäten, die in allen drei Dimensionen auftreten können. Verschiebungen entlang der Sagittalachse, innerhalb der Transversal-ebene, definieren das Genu re- bzw. procurvatum. Rotationen an der Longitudinalachse innerhalb der Transversal-ebene, definieren die Außen- und Innentorsion. Als Genu varum/valgum bezeichnet man Verschiebungen innerhalb der Transversal-ebene, entlang der Horizontalachse. Letztere bewegen sich von der sog. Mikulicz-Linie weg (Abb. E15). Sie verkörpert die mechanische Tragachse des Beines und verläuft vom Zentrum des Hüftkopfes zum Zentrum des oberen Sprunggelenks, physiologisch 4 ± 2mm medial vom Kniegelenkzentrum. Die horizontale Gelenklinie ist physiologisch um 3°±3° von der Transversalebene nach medial gekippt. Somit entsteht der sog. mechanische, laterale, distale Femurwinkel

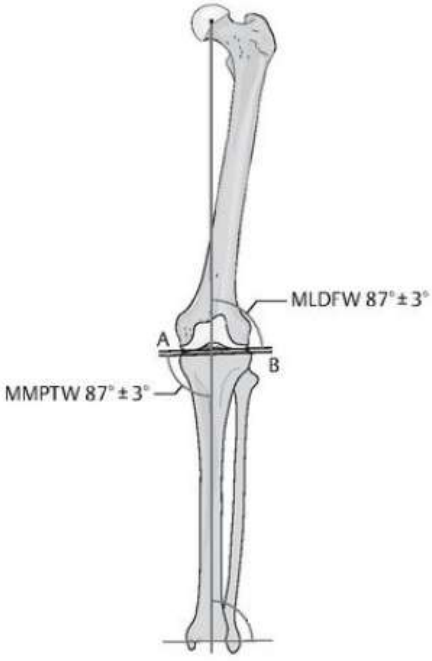


Abbildung E16: Mechanische Femur- und Tibiaachse, mit MMPTW und MLDFW (4)

(MLDFW) bzw. der mechanische, mediale, proximale Tibiawinkel (MMPTW), die beide physiologisch 87°±3° betragen (Abb. E16). Mit deren Hilfe kann analysiert werden, ob die abgekippte Gelenklinie vom Femur oder der Tibia ausgeht. Die Abkippung der Tibia nach medial/lateral definiert den sog. coronal tibial slope (= MMPTW). Der Winkel zwischen Tibiakopf und Tibialängsachse definiert die Abkippung nach anterior/posterior − der posterior tibial slope. Durch die präoperative Berechnung dieser Winkel wird das optimale Alignments des Gelenks festgelegt. Daher sind sie maßgeblich entscheidend für den Erfolg in der Endoprothetik (85, 107, 108).

Einteilung nach Kellgren-Lawrence

In der Literatur wird die Einteilung der Arthrose am häufigsten nach Kellgren-Lawrence (K/L) verwendet (Tab. E12). Sie ist seit 1961 von der WHO als Skala akzeptiert und kann bei Kox-, Hand- und Gonarthrose angewandt werden. Basierend auf den radiologischen Arthrosezeichen, kann sie für die initiale Diagnostik und zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden (Abb. E17)(3, 13, 28, 29, 45, 87, 95, 109).

Grade	Definition
1 (doubtful)	Mögliche Osteophyten, fragliche Gelenkspaltverschmälerung
2 (minimal)	Definitive Osteophyten, mögliche Gelenkspaltverschmälerung
3 (moderate)	Multiple Osteophyten, definitive Gelenkspaltverschmälerung
4 (severe)	Ausgeprägte Osteophyten und subchondrale Sklerose, starke Gelenkspaltverschmälerung

Tabelle E12: Klassifikationen nach Kellgren-Lawrence (95)

Folgende Kriterien sind jedoch bei der K/L-Einteilung kritisch anzusehen. Es existieren keine genauen Definitionen, ab wann eine Gelenkspaltverschmälerung, subchondrale Sklerosierung oder Osteophyten als solche charakterisiert sind. Auch lässt sich aufgrund des nicht generalisierten Ablaufs der Gonarthrose, keine zeitliche Korrelation beschreiben. Die Einstufung der morphologischen Veränderungen ist daher einer subjektiven Komponente ausgesetzt, wodurch eine relevante Interreader-Variabilität entsteht und Ergebnisse verfälscht werden können (29, 95). Das Patellofemoralgelenk ist nicht integriert (87). Osteophytäre Anbauten sind obligatorisch, obwohl sie oft erst in späten Stadien auftreten. Die Einteilung lässt sich nur aufwendig an neu erforschte Faktoren adaptieren (101, 110).

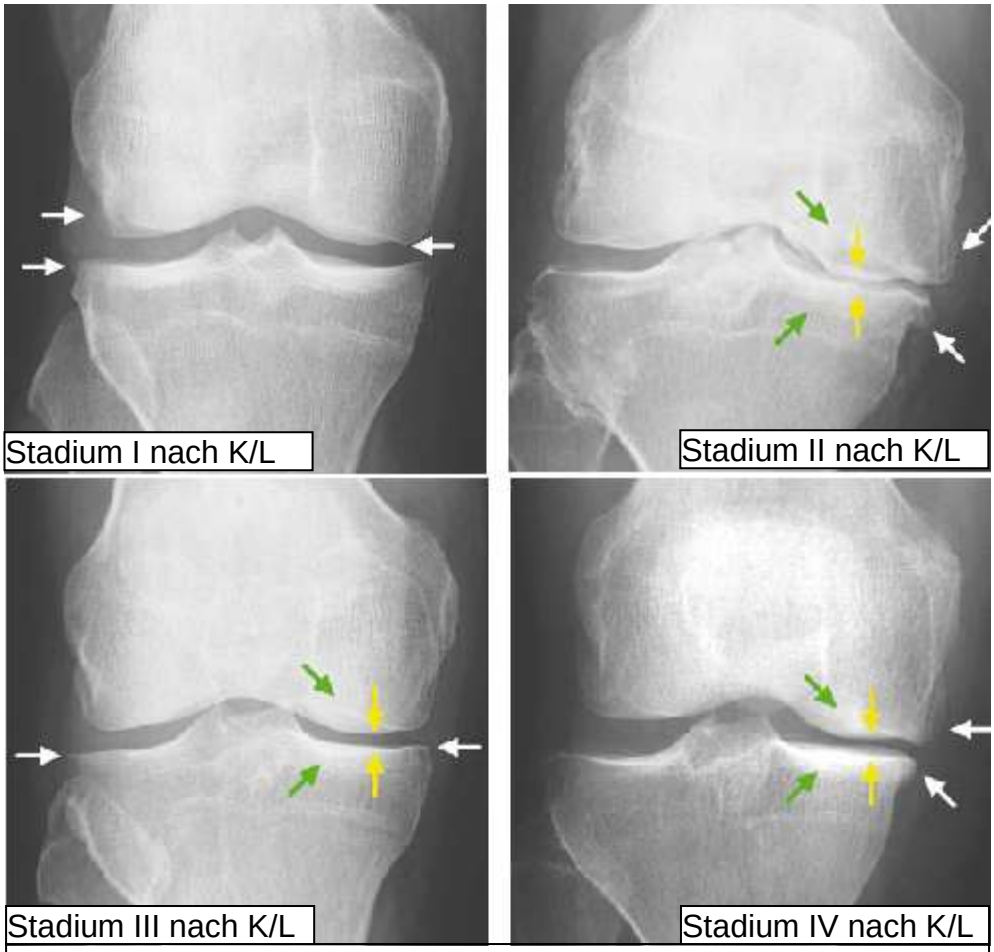


Abbildung E17:

Stadium I: beginnende subchondrale Sklerosierung, Osteophyten (weiße Pfeile)
Stadium II: Osteophyten (weiße Pfeile), Gelenkspaltverschmälerung (gelbe Pfeile) Subchondrale Sklerose (grüne Pfeile)
Stadium III: Osteophyten (weiße Pfeile), Gelenkspaltverschmälerung (gelbe Pfeile) Subchondrale Sklerose (grüne Pfeile), Deformität des med. Femurs
Stadium IV: Osteophyten (weiße Pfeile), Gelenkspaltverschmälerung (gelbe Pfeile) Subchondrale Sklerose (grüne Pfeile), Deformität des med. Femurs

Einteilung nach Ahlbäck

Die S2k-Leitlinie empfiehlt auch die Klassifikation nach Ahlbäck (Tab. E13) (70). Ihr Schwerpunkt sind Knorpeldestruktionen und stellt die Beziehung zwischen Knochen-Attritionen und Gelenkspaltverschmälerung dar. So sollen Belastungskonditionen dargestellt werden. Sie kann gut an die Einteilung nach K/L adaptiert werden, beschreibt jedoch auch nur das tibiofemorale Gelenk (87, 97, 111, 112).

Grade	Definition
I	Gelenkspaltverschmälerung (< 3mm)
II	Gelenkspalt kaum oder gar nicht vorhanden
III	Geringe Knochen Attritionen (0 - 5mm)
IV	Moderate Knochen Attritionen (5 - 15mm)
V	Ernsthafte Knochen Attritionen (> 15mm)

Tabelle E13: Klassifikationen nach Ahlbäck (87)

Einteilung nach Jäger und Wirth

Eine besonders häufig in Deutschland angewandte Klassifikation, ist die nach Jäger und Wirth (Tab. E14) (27):

Stadium	Definition
I	Initiale Gonarthrose mit angedeuteten Ausziehungen der Eminentia intercondylaris und den gelenkseitigen Patellapolen
II	Mäßige Gonarthrose mit Ausziehungen auch an den Tibiakonsolen, mäßiger Verschmälerung des Gelenkspaltes und beginnender Abflachung der Femurkondylen. Mäßige subchondrale Sklerosierung
III	Mittelgradige Gonarthrose mit hälftiger Verschmälerung des Gelenkspaltes, deutlicher Entrundung der Femurkondylen, osteophytärer Randwulstbildung an den Tibiakonsolen, der Eminentia intercondylaris, den Innenkanten der Femurkondylen und den gelenkseitigen Patellapolen. Ausgeprägte subchondrale Sklerosierung
IV	Ausgeprägte Gonarthrose. Gelenkdestruktion mit ausgeprägter Verschmälerung bis Aufhebung des Gelenkspaltes und unruhiger Randkontur. Zystische Veränderungen an Tibiakopf, Femurkondylen und Patella. Subluxationsstellung des Femurs gegenüber der Tibia

Tabelle E14: Klassifikationen Jäger und Wirth (113)

Das konventionelle Röntgen kann für die initiale Diagnostik gut verwendet werden. Seine Grenzen sind jedoch bei knöchernen Strukturen gesetzt. Daher ist es zur Verlaufsbeurteilung nicht geeignet, da viele strukturelle Veränderungen nicht erfasst werden. Sekundäre Veränderungen am Knochen stellen sich meist erst bei bereits fortgerittenen Stadien dar. Kartilaginäre Dezimierungen sind nur indirekt über die Gelenkspaltverschmälerung skalierbar. Auffächerung oder Höhenminderung der Menisci, die ebenfalls den Gelenkspalt vermindern können, werden nicht erkannt (3, 95, 114). Guermazi et al. empfiehlt sogar das konventionelle Röntgen aus der Standarddiagnostik zu verbannen (115).

1.7.3.2. Magnetresonanztomografische Diagnostik

In Anbetracht des breiten Spektrums arthrotischer Veränderungen steigen die Anforderungen auf eine hohe Erfassungsbandbreite und intensive Knorpeldiagnostik. Auch sollten diagnostische Mittel der weiteren Behandlung dienen können (3). Hinsichtlich klinischer und tierexperimenteller Studien konnte gezeigt werden, dass frühzeitige operative Sanierungen des Gelenkknorpels, einer verzögerten konservativen bzw. operativen Therapie überlegen ist (116-118). Hierfür kann auf die Magnetresonanztomographie zurückgegriffen werden, die neben der Befundung der Gelenkdegeneration auch für Beurteilungen von Schäden an Menisci, Bändern und ossären Veränderungen gebräuchlich ist. Eine Strahlenbelastung ist nicht gegeben.

Das MRT ermöglicht die Befundung vom Knochenmark, Knochenmarködemen oder Knochenmarkläsion (bone bruise, bone marrow lesion). Dies beschreibt eine Kombination aus Ödem, Einblutung, Fibrosierung und Nekrosen, ist die Folge von Überbelastung unterschiedlicher Ätiologien und kann nur durch das MRT dargestellt werden. Assoziiert mit fluktuierenden Schmerzen und dem erhöhten Risiko für Knorpelverlust, etabliert es sich auch oft als Vorform subchondraler Zysten (27, 95).

Durch diverse Sequenzen stehen der Befundung mit dem MRT diverse Methoden zur Verfügung. Die T2-gewichtete, fettgesättigte Sequenz erzielt eine gute Abgrenzbarkeit zwischen Knorpel und Gelenkflüssigkeit, durch die intrakartilaginäre Veränderungen erschlossen werden können. Die T1-gewichtete, fettunterdrückte oder wasseranregende Sequenz erlaubt eine sehr gute Darstellung der Knorpeldicke (Abb. E18) (95).

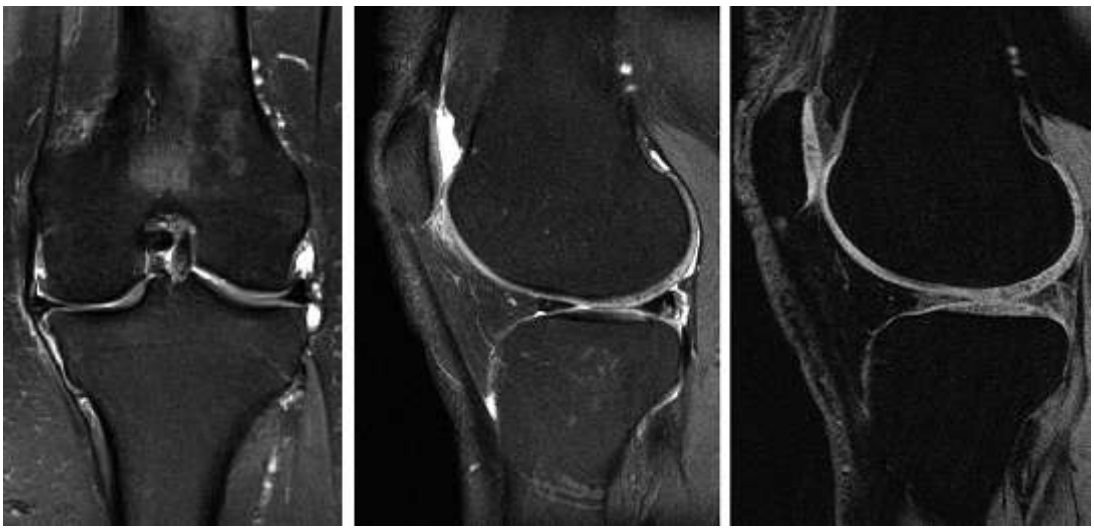


Abbildung E18: T2-gewichtete fettgesättigte Turbospinecho-Sequenz (links, mitte), T1-gewichtete, wasseranregende Gradientenecho-Sequenz zur Differenzierung von Gewebe (rechts) (95)

Das MRT-basierte Grading baut meist auf der Klassifikation nach Outerbridge auf (Tab. E1, E15, Abb. E8) (3). Eine weitere Einteilung ist die nach Vallotton (Tab. E16) (8).

Grad	MRT-Befund
I	Fokale Veränderung der Signalintesität
II	< 50% der Knorpeldicke aufgefasert/erodiert
III	Knorpeldefekte mit Ausdünnung um > 50%
IV	Knorpeldefekte bis auf den Knochen

Tabelle E15: MRT-basierte Befundung nach Outerbridge (3)

Grad	MRT-Befund
I	Oberfläche intakt, Hypo-/Hyperintenseität
II	Leichte Oberflächenirregulariät mit fokalem Dickenverlust > 50%
III	Schwere Oberflächenirregulariät mit fokalem Dickenverlust < 50%; Dickenverlust von 100%, Knochen intakt
IV	Begleitende Knochenreaktion

Tabelle E16: MRT-basierte Befundung nach Vallotton (8)

Die MRT-unterstützte Befundung hat besonders im klinischen Bereich einen hohen Nutzen. Die diagnostische Validität konnte durch viele Studien bewiesen werden (119-121). Im Bezug auf Knorpeldiagnostik beschreiben manche Studien sogar eine Gleichgewichtigkeit von MRT- und arthroskopischen Befunden (3, 122). Sequenzen wie die 3D-Spoiled-Gradient-Recalled-Echo-Sequenz (3D-SPGR-Sequenz) oder die T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz besitzen eine hohe räumliche Auflösung und weisen eine hohe Sensitivität für Knorpelläsionen auf. Nachteile ist die verminderte Darstellung für Knochen und Menisken (3, 95, 123). Viele experimentelle Studien schreiben höheren Feldstärken, wie mit 3Tesla (3T-MRT), eine höhere Signalausbeute und bessere Kontrast-Rausch-Verhältnisse zu. Hierdurch können neuartige, hoch-sensitive Parameter, wie die Knorpelvolumenmessung erhoben werden (124, 125). Als Nachteil können sog. Trunkationsartefakte aufgeführt werden, die nur schwer von Knorpelarrosionen zu unterscheiden sind. Kritisch zu sehen ist der finanzielle und zeitliche Aufwand von MRT-Bildgebungen. Es bleibt daher schwierig ein dezidiertes Grading zu entwickeln, das die Sicherheit gewährleistet alle arthrotischen Schäden auszumachen (3, 115, 126, 127).

1.7.4. Weitere diagnostische Mittel

1.7.4.1. Labortechnische Untersuchungen

Aus dem Blutserum gewonnene Laborwerte wie die BSG, die Leukozytenzahl, die aP, das CRP, die Elektrophorese und andere akute-Phase-Proteine sind in der nicht-reaktiven Phase der Arthrose meist unauffällig (10, 30).

Synovialflüssigkeit kann durch Parameter wie Aussehen, Viskosität, Zahl und Art der Zellen und Kristallen von entzündlicher oder infektiöser Genese abgegrenzt werden. Es muss jedoch das Infektionsrisiko durch die Punktion beachtet werden (30).

Seit mehreren Dekaden wird in der Forschung versucht Biomarker zu finden, die bei der Arthrose zur Früherkennung, Verlaufskontrolle oder als prognostisches Mittel erhoben werden kann. Ansätze hierfür bauten auf Proteinen vom anabolen (Kollagen-Peptide, XYLT1, Chondroitinsulfat, GAG-Strukturen) oder katabolen Knorpelstoffwechsel (Aggrekan, Knorpelkollagen, Matrixglykoproteine) auf. Trotz aufwendiger Studien waren die Ergebnisse nicht zufriedenstellend (70, 128, 129).

1.7.4.2. Nuklearmedizinische Szintigrafie

Die Szintigrafie des subchondralen Knochenstoffwechsels kann theoretisch zur Prognostik verwendet werden, ist jedoch nicht ausreichend erforscht. Differentialdiagnostisch kann es systemische, entzündliche oder rheumatische Krankheiten ausschließen (13, 30).

1.7.4.3. ACR-Kriterien

Das American College of Rheumatology (ACR) entwickleten Klassifikationskriterien für Hüft-, Knie- und Handarthrose auf, die in epidemiologischen Studien und klinisch geeignet sind. Selbst ohne Bildgebung besteht mit hoher Sensitivität und Spezifität die Möglichkeit der Diagnosestellung der Arthrose (Tab. E17) (22, 109, 130).

Klinische Befunde	Klinische und Röntgenbefunde	Klinische und Laborbefunde
Knieschmerzen und min. 3 der folgenden Parameter (Sensitivität 95%, Spezifität 69%) oder Knieschmerzen und min. 4 der folgenden Parameter (Sensitivität 84%, Spezifität 89%)	Knieschmerzen und min. einer der folgenden Parameter (Sensitivität 91%, Spezifität 86%)	Knieschmerzen und min. 5 der folgenden Parameter (Sensitivität 92%, Spezifität 75%)
- Alter > 50 LJ. - Steifigkeit < 30min - Krepitationen - Druckdolenz am Knochen - Vergröberung der Knochenkonturen - keine tastbare Überwärmung	- Alter > 50 LJ. - Steifigkeit < 30min - Krepitationen und Osteophyten	- Alter > 50 LJ. - Steifigkeit < 30min - Krepitationen - Druckdolenz am Knochen - Vergröberung der Kniekonturen - keine tastbare Überwärmung - BSG < 40mm/1.Std - Rheumafaktor < 1:40 - Zeichen des Gelenkergusses

Tabelle E17: ACR-Klassifikation zur Diagnosestellung der Gonarthrose (30)

1.7.4.4. Sonografie

Die Sonografie beschreibt ein kostengünstiges und zügig anwendbares Mittel, um entzündliche Veränderungen wie Ergüsse oder Synovialitiden bei aktivierter Arthrose zu erheben. Die Sensitivität wird in der Literatur als hoch beschrieben, ist jedoch sehr abhängig vom Untersucher. Durch die Doppler-Funktion können inflammatorisch bedingte, erhöhte vaskuläre Aktivitäten erhoben werden. Ohne histologische Evidenz ist dies jedoch skeptisch zu betrachten (13, 60).

1.7.4.5. Arthroskopische Diagnostik

Die Arthroskopie (ASK) kann diagnostisch verwendet werden. Im Gegensatz zur radiologischen Untersuchung ermöglicht sie bereits in frühen Stadien der Arthrose den Nachweis von Knorpelarrosionen (34). Da sich die Studienlage jedoch nicht über die Vorteile einig ist (127). Daher bleiben rein diagnostische ASKs die Ausnahme.

1.8. Therapie der Gonarthrose

Die Behandlung der Gonarthrose erfordert ein kompliziertes, multifaktorielles Management. Aktuell ist keine Heilung möglich, da viele Fassetten noch unzureichend erforscht sind. Durch schmerzbedingte Schonhaltungen können weitere Gelenke überlastet werden, was zu sekundären Arthrosen führt (10, 13). Die Therapie gestaltet sich daher symptomorientiert. Dabei steht die Verbesserung der Lebensqualität und Erhaltung der Mobilität im Vordergrund. Bei Versagen der konservativen Therapie wird auf operative Maßnahmen zurückgegriffen (Tab. E18) (10, 70, 131).

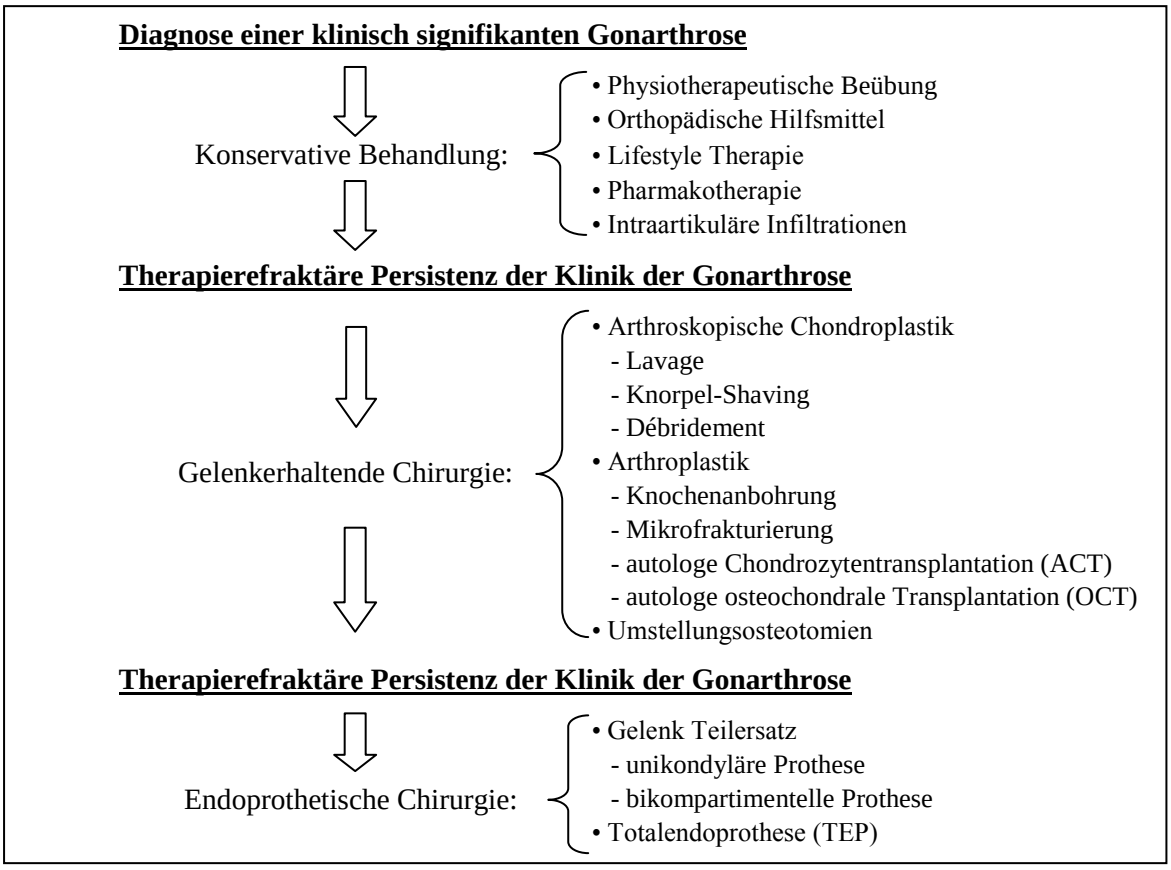


Tabelle E18: Der Therapie-Algorithmus der Gonarthrose (13)

1.8.1. Konservative Therapie

Ziel der konservativen Therapie ist die Verlangsamung der Krankheitsprogression durch Entlastung des Gelenks, Verhinderung reaktiv entzündlicher Episoden und Dezimierung von Leitsymptomen wie Bewegungseinschränkungen, Schmerzen und Schwellungen (10). Die Gewichtigkeit von präventivem Handeln wurde bereits früh entdeckt. Hierbei spielt jedoch die Compliance eine essentielle Rolle (132).

1.8.1.1. Nicht-pharmakologische Therapie

Ein Bestandteil der konservativen Therapie beschreibt die sog. Lifestyle-Intervention mit biopsychosozialem Aspekt. Durch Bewegungstherapie und Diäten und Meidung von Risikofaktoren wird der Muskelaufbau gefördert und eine mögliche Gewichtsreduktion mit dem primären Zielwert BMI ≤25kg/m^2 initiiert. Die aktuelle Leitlinie der DGOOC und die AAOS empfehlen gelenkschonendes Training zur Verbesserung des Gelenkspiels und der Vorbeugung von Kontrakturen (70, 131, 133, 134). Dabei sind Belastungen mit hohem Gewicht v.a. bei fortgeschrittener Arthrose kontrainduziert. Meta-Analysen über Sportarten wie Nordic Walking, Aerobic, Wassergymnastik und Fahrrad fahren konnten Verbesserungen in Symptomatik und funktionaler Beweglichkeit aufzeigen (133, 135-138). Das Muskelgewebe kann sowohl aktiv Leistung erbringen, als auch eine passiv stützende Funktion erbringen. Die Muskelstärke und Reflexe stellen eine Schutzfunktion des Kniegelenks dar, die im Alter abnehmen kann. Das Kniegelenk als Zentrum der Beinachse ist hohen Hebelkräften ausgesetzt und gilt als biomechanische Schwachstelle der unteren Extremität (20, 89). Die Kapazität der Quadrizeps-Muskulatur mit dem Risiko assoziiert, bei Volumen- und Kraftreduktion den Gelenkraum zu verengen, was Knorpelverschleiß fördert (139). Bis heute konnte jedoch noch keine genaue Standardisierung von Übungsschemata, Dosierungen oder Bewegungsabläufen dargelegt werden (136, 137, 140).

Physiotherapie, Ergotherapie, lokale Hydro-, Wärme- und Kältetherapie und manuelle Therapie können durch das neuromuskuläre System den Muskeltonus senken und die Durchblutung und den Metabolismus fördern. (13, 140-142). Studien beschreiben Schmerzlinderungen und Mobilitätssteigerung durch entlastende Knieorthesen, transcutane elektrische Nervenstimulation (TENS) (136, 143).

Auch der psychoemotionale Aspekt spielt bei der Arthrose eine Rolle. Meta-Analysen ergaben, dass eigeninitiatives Trainieren sich positiv auf Schmerzen und Psychosomatik auswirkt. Bei Patienten mit Arthrose greift die Theorie des sog. Avoidance-models (Vermeidungs-Modell). Es stellt einen Teufelskreis dar, bei dem initiale Schmerzen zu verminderter, körperlicher Aktivität und somit zu vermehrter, muskulärer Schwäche und Funktionseinschränkungen führt. Es resultieren stärkere Schmerzen (144, 145). Daher sollte mit der Kräftigung der Muskulatur begonnen werden, bevor der Leidensdruck zu hoch ist.

Schock-absorbierende Schuheinlagen oder Unterarmgehstützen können zur Entlastung verwendet werden (13, 27, 146, 147). Achsendeformitäten können durch Schuhranderhöhungen in bis zu 15% der Fällen korrigiert werden (142, 143).

Zu betonen ist jedoch, dass o.g. Maßnahmen nicht für die aktivierte Arthrose zählen. Da die akute Form als orthopädischer Notfall gilt, ist absolute Ruhigstellung sowie

Kühlung mit analgetischer, antiphlogistischer und antiexsudativer Medikation indiziert, um Komplikationen wie eine Zentralisierung der Entzündung zu vermeiden. Bei Bedarf kann das Kniegelenk punktiert werden (27, 148).

Eine präventive Wirkung durch spezielle Ernährung wird von Studien selten empfohlen, da die Versuchsreihen meist keine schlüssigen Resultate ergaben (149). Man vermutet jedoch positive Effekte durch ω6-Fettsäuren und der daraus synthetisierten Eicosatetraensäure, einem Vorgängerproteinkomplex von antiinflammatorisch wirkenden Prostaglandinen (33, 150-152). Auch der Substitution von Cholecalciferol konnte eine protektive Wirkung zugeschrieben werden (49).

1.8.1.2. Pharmakologische Therapie

Die medikamentöse Therapie der Gonarthrose sieht allgemein Opioid- und Nicht-Opioid-Analgetika, Antiphlogistika, Injektionstherapien und sog. Symptomatic Slow-Acting Drugs (SYSADOA) vor (Abb. E19). Dabei empfiehlt die aktuelle Leitlinie mit Nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR's) zu beginnen (13, 70). Der Wirkmechanismus beruht auf der Inhibition der Cyclooxygenase (COX-I und COX-II) und verhindert somit die Biosynthese der teils schmerzsensiblen und entzündungsfördernden Eicosanoide (Prostaglandine, Thromboxan, Leukotrine) (153). NSAR's können als kurz wirksam oder retardiert appliziert werden (148). Da nicht alle Subtypen dieser Gewebshormone und deren organspezifische Wirkungen bekannt sind, wird vorerst die topische Anwendung (tNSAR's) empfohlen, um unerwünschte Nebenwirkungen (UAWs) zu dezimieren. Besonders bei Patienten ≥60.LJ. darf erst nach kardiovaskulärer, nephrologischer und gastrointestinaler Risikoabwägung, die Therapie mit oralen NSAR's erwogen werden. Dabei ist eine Dauerbehandlung kontrainduziert. (70, 133, 140). Bei kardiovaskulären Risikoprofilen, wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie oder Raucheranamnese, empfiehlt die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) die Anwendung nur nach strenger Indikation und bei aktuellen oder gehabten Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Anwendung von COX-II-Hemmer und Diclofenac sogar zu unterlassen. Alternativ werden Naproxen oder schwache Opioide empfohlen. Zur Vorbeugung von gastrointestinalen Komplikationen, wie Ulzera oder Gastritiden, sollten NSARs nicht kombiniert angewendet werden und Patienten ≥60.LJ. zusätzlich Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) erhalten. Da letztere jedoch nicht im Dünn- und Dickdarm wirken, gilt der protektiver Effekt als eingeschränkt. Für eine analgetische Langzeitbehandlung empfiehlt die European League of Arthritis and Rheumatism (EULAR) nicht-saure COX-Hemmer wie Paracetamol (70, 154). Myotonolytika können eingesetzt werden, um den Muskeltonus zu senken (27).
Opioide, die laut Studienlage eine erhöhte Sturzneigung mit Schwindel, eine erhöhte Mortalität und kardiovaskulär negative Effekte aufweisen, sollten daher nur in

Extremsituationen oder ggf. zur postoperativen Behandlung, jedoch in niedriger Dosierung und nur kurzzeitig Anwendung finden (70, 140).

Die Substitution von SYSADOA, wie Glucosamine oder Chondroitin-Sulfate, die vom Körper zum Aufbau der Knorpelmatrix synthetisiert werden, ergaben hinsichtlich Schmerzlinderung oder Reduktion von Gelenksteifigkeit nicht eindeutige Ergebnisse (155-159). Daher spricht sich die AAOS gegen die Verwendung dieser Substanzen aus, im Gegensatz zur DGOOC, die den Einsatz von Glucosaminen bei NSAR-Unverträglichkeiten vorsieht (70, 133). Die Wirksamkeit intraartikulärer Kortikosteroid-Infiltrationen ist v.a. bei Symptomatik der anfänglichen Arthrose hoch und kann zur Schmerzlinderung verabreicht werden (70, 140). Bei Bedarf kann mit einem Lokalanästhetikum kombiniert werden (27). Die DGOOC distanziert sich von der Meinung der AAOS, die von Hyaluronat abrät und beruft sich auf die teils bessere analgetische Wirkung als bei NSAR's und Paracetamol (70, 133, 160, 161).

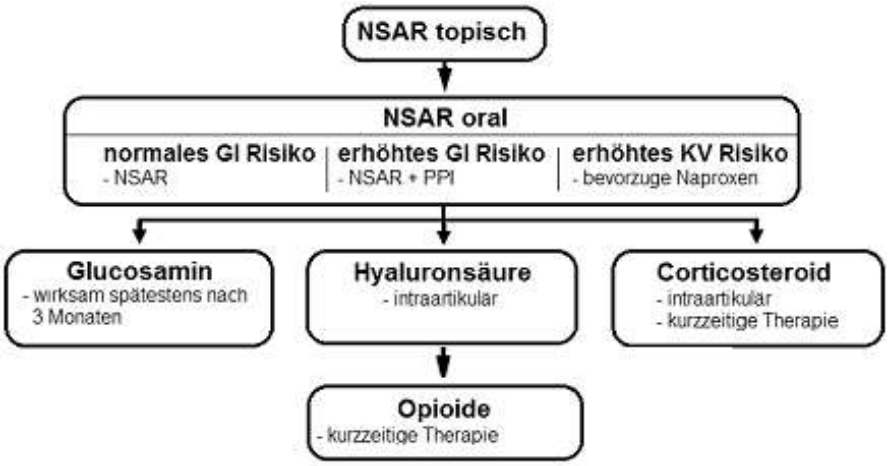


Abbildung E19: Die Pharmakotherapie der symptomatischen Gonarthrose (70)

Für organische Schwefelverbindungen, wie Dimethylsulfoxid (DMSO) und Methylsulfonylmethan (Dimethylsulfon, MSM), die theoretisch antiphlogistisch und analgetisch wirken, wurde keine abschließende Bewertung erbracht (162).
Eine neuartige Therapie ist die intraartikuläre Injektion von sog. Plättchen-reichem-Plasma (PRP, Platelet-Rich-Plasma). Als autologes Serumderivat ist es reich an Wachstums-, Tansformationsfaktoren und bioaktiven Proteine, denen regenerative und entzündungshemmende Eigenschaften zugeschrieben werden. Aufgrund der fehlenden Datenlage, kann über dieses Behandlungsverfahren noch keine abschließende Aussage getroffen werden (133, 163, 164).
Ein Effekt von Antikörper-Therapien gegen TNF-α oder antiinflammatorischen Interleukinen, die bei der rheumatoiden Arthritis etabliert sind, werden bei der Arthrose noch kontrovers diskutiert (13, 165, 166).

1.8.2. Operative Therapie

Die operative Behandlung der Arthrose wird bereits seit mehreren Jahrzehnten beschrieben und erfolgreich umgesetzt. Dennoch gibt es bis heute keine exakten Standards für die Indikationsstellung (167). Definitionsgemäß sind operative Maßnahmen indiziert, wenn alle konservativen Maßnahmen ausgeschöpft sind, die Symptomatik sich als therapieresistent erweist und die Mobilität nicht ausreichend wiederhergestellt ist (13, 154). Im Gegensatz zur konservativen Behandlung bergen invasive Eingriffe potenziell mehr Risiken und Komplikationen wie Infektionen, Wundheilungsstörungen, Gewebe-, Gefäß- und Nervenverletzungen, Blutungen, Thrombembolien und spezifische Komplikationen, die je nach Eingriff variieren. Laut Gesetzgebung (§630c,e BGB) müssen diese in die Indikationsstellung integriert und durch Aufklärungsgespräche mit dem Patienten kommuniziert werden (70, 168).

1.8.2.1. Arthroskopische Therapiemaßnahmen (ASK)

Intraartikuläre Eingriffe am Knie werden fast nur noch endoskopisch durchgeführt. Vorteile dieser minimal-invasiven Methode sind geringe Komplikations- und Infektionsraten (<0,1%) und geringe operativ initiierte Gewebstraumata. Bei der arthroskopischen Chondroplastik mit Shaving und Débridement, wird oberflächlich aufgerauter oder fragmentierter Knorpel geglättet und Kanten abgerundet, um weitere Schäden durch Scherkräfte zu verringern. Anwendung findet die ASK meist bei Knorpelschäden der Stufe 2-3 nach Outerbridge (Abb. E20, Tab. E1). Mit einer sog. Lavage wird im Anschluss das Gelenk gespült, um abgeschilferte Knorpelteile, freie Gelenkkörper, aber auch Entzündungsmediatoren zu eliminieren. Während des Eingriffs können simultan Meniskusläsionen reseziert sowie Osteophyten abgetragen werden. Durch Entfernung der Gelenkschleimhaut (Synovialektomie) kann die Progression einer aktivierten Arthrose unterbrochen werden. Die herkömmliche ASK bringt jedoch meist nur kurzzeitigen Profit und wird daher nur in Kombination mit Meniskektomie oder Entfernung von Arthrolithen empfohlen (10, 13, 70, 166).

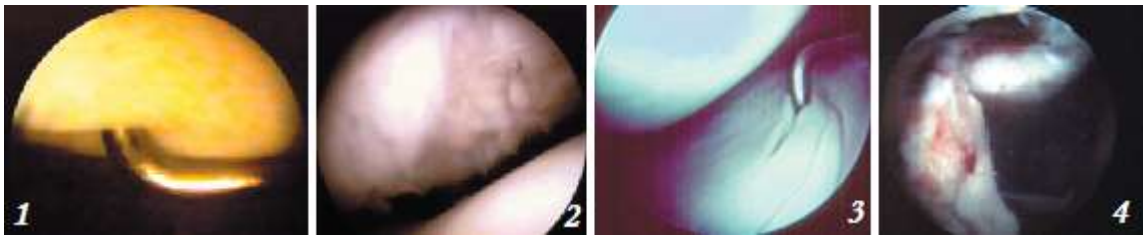


Abbildung E20: Knorpelschäden nach Outerbridge als ASK-Befund (34)
Grad 1: Knorpelerweichung, ohne sichtbare Schäden
Grad 2: oberflächliche Auffaserungen
Grad 3: kleine Vollschichtdefekte mit tiefen Rissen
Grad 4: großflächige Vollschichtdefekte, Schlifffurchen)

Weitere arthroskopisch durchgeführte Techniken sind Knorpelregenerations- oder Knorpelersatztechniken. Sie werden aufgrund der hohen, mit dem Patientenalter korrelierenden Versagensrate, nur noch in den Anfangsstadien empfohlen (70).
Dazu gehören die sog. Arthroskopisch-markraumeröffnende-Verfahren (MEV), die sich in die Abrasionsarthroplastik, die Mikrofrakturierung und die Pridie-Bohrung aufgliedern. Anwendung finden sie speziell bei Patienten mittleren Alters (<50LJ.) oder bei singulären, vollschichtigen Knorpeldefekten bis ca. 2cm^2. Durch Eröffnung des subchondralen Knochenmarks an defekten Knorpelarealen, werden Einblutungen und das Einsprossen von Gefäßen angeregt. Die Intension hinter dieser Technik ist eine Regeneration und Bildung von Ersatzknorpelgewebe mit Hilfe von Blutstammzellen zu initiieren (13, 166, 169).
Die autologe, osteochondrale Transplantation (OCT), die bei Defekten <1cm^2 angewandt wird, die autologe Chondrozytentransplantationen (ACT), die bei Defekten <3cm^2 durchgeführt wird und die autologe mesenchymale Stammzelltransplantationen sind Verfahren, bei denen Defekte durch Knorpel- bzw. Knochen-Knorpel-Biopsien oder Knochenmark-Stammzellen (MSZ) regeneriert werden. In Studien ergaben diese bessere Ergebnisse als die MEVs (166, 169, 170).

1.8.2.2. Umstellungsosteotomien

Beinachsendeformitäten können vermehrt Belastung auf Kompartimente ausüben. Bei initialer Existenz gelten sie als Risikofaktor. Bei arthrotischer Genese fördern sie die bereits existente Knorpeldegeneration. Kniegelenksnahe Osteotomien korrigieren die Beinachse und verhindern durch Verlagerung der Traglinie und Verbesserung der Gelenkmechanik weitere Schäden. Grundsätzlich können Umstellung in allen drei Ebenen durchgeführt werden, am häufigsten wird jedoch in Frontalebene korrigiert (10, 13, 166). Eine typische Indikation ist die unikompartimentelle Varus-/Valgusgonarthrose. Sie wird durch eine Tibiakopf- oder Femurosteotomie mit eingebrachtem Keil bewirkt, die meist aus autologem Knochen besteht (wedge bone graft) und durch eine winkelstabile Plattenverschraubung stabilisiert. Besonders bei Patienten <50LJ., die einen noch suffizienten Bandapparat aufweisen, wird in 90% der Fälle eine Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung erreicht (171, 172). Kontraindikationen sind hohes Alter (≥65LJ.), fortgeschrittene Arthrosestadien (St. III, IV nach Jäger/Wirth), starke Extensions- oder Flexionsdefizite und Achsenabweichungen von ≥15° (27).Bei Umstellungsosteotomien muss die Indikationsstellung streng bewertet werden, da die Erfolgsquote einer späteren Prothesen-Implantation dadurch erheblich sinken kann (173).

1.8.2.3. Endoprothetischer Kniegelenkersatz

Mit knapp 90% stellt die Gonarthrose noch vor der rheumatoiden Arthritis die Hauptursache für die Indikation einer Arthroplastik dar (174). Der Ursprung der Knie-Endoprothetik geht in Deutschland auf das erste Modell der Totalendoprothese von 1890 zurück, das damalig aus Elfenbein angefertigt wurde (175). Durch Entwicklung neuartiger Techniken und Materialien, wurde der Kniegelenksersatz besonders in den letzten 30 Jahren zu einem etablierten und erfolgreichen Verfahren, das aus der heutigen Therapie der Gonarthrose nicht mehr wegzudenken ist. Die endoprothetische Sanierung ist meist indiziert bei fortgeschrittenen Arthrosestadien, einem osteonekrotischen Geschehen oder wenn konservative Therapiemaßnahmen kontrainduziert oder sich für mindestens 6 Monate als insuffizient beweisen (10, 27, 70, 167, 176). Die Neuimplantation der Totalendoprothese (TEP) hat sich lt. Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung in den Jahren 2003-2008 von rund 71.000/Jahr auf 146.000/Jahr verdoppelt und sie steigt jährlich um ca. 15.000 (177).
In der Knie-Endoprothetik unterscheidet man den unikompartimentellen Gelenkersatz, der entweder das mediale/laterale femorotibiale oder patellofemorale Kompartiment ersetzt, die bikompartimentelle TEP, die das mediale und laterale femorotibiale Kompartiment kombiniert ersetzt, und die trikompartimentelle TEP, die eine bikompartimentelle TEP und einen patellofemoralen Gelenkersatz kombiniert (Abb. E21 und E22) (27, 70, 178).

Die Gonarthrose betrifft alle drei Kompartimente des Kniegelenks. Da die Ausprägung jedoch meist nicht einheitlich verläuft, muss bei der Endoprothetik abgewogen werden, welche Areale ein Gelenkersatz benötigen.

Die unikompartimentelle Prothese des femorotibialen Gelenks, auch unikondyläre Kniearthroplastik (UKA) genannt, beschreibt eine Schlittenprothese am medialen oder lateralen Kompartiment (Abb. E21). Die Indikation ist ein weitgehend intakter Bandapparat mit aktiver und passiver Gelenkstabilität. Diese Variante erhalten meist jüngere, aktive Patienten. Der Vorteil dieser ist, dass nur ein Oberflächenersatz implantiert wird und die natürliche Kinematik des Knies erhalten bleibt. Zusätzlich werden andere arthrotische Areale wie bspw. die Notch, entlastet. Die minimal-invasive Implantationstechnik erlaubt kurze Liegezeiten, eine schnelle postoperative Rehabilitation und daher eine verringerte Mortalität. Diesen Vorteilen stehen jedoch höhere Revisionsraten gegenüber, die folglich mit einer TEP versorgt werden müssen. Aufgrund der strengen Selektionskriterien dieser Technik, betrug 1994 der Anteil der UKAs in Deutschland noch 20%, verringerte sich in den letzten Jahren jedoch auf etwa 7% (27, 70, 176, 179-183). Der singuläre unikompartimentelle, patellofemorale Ersatz bei vorwiegend retropatellarer Arthrose, wird heutzutage kaum noch durchgeführt, da sich dies wissenschaftlich nicht bewährt hat (70, 178).

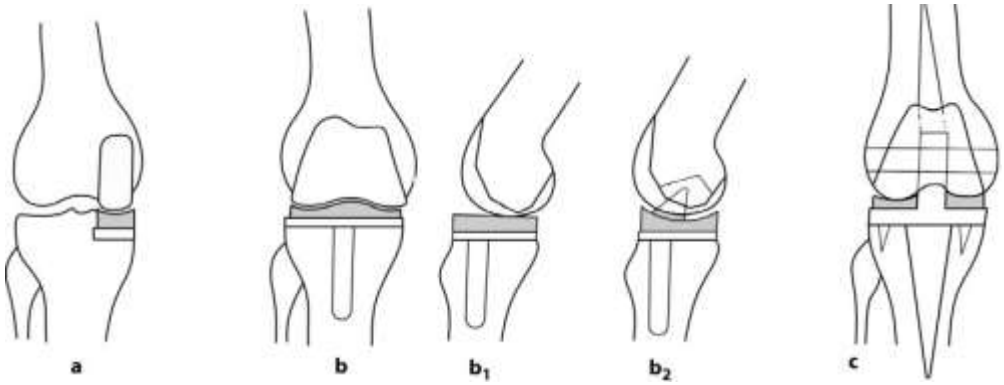


Abbildung E21: Prothesentypen der Knieendoprothetik (178)
a) unikondyläre Schlittenprothese (ungekoppelt)
b) bikondyläre TEP; ungekoppelt (b_1); teilgekoppelt (b_2)
c) gekoppelte, achsgeführte TEP

Für die bi- oder trikompartimentelle Knie-TEP sind schwere Pangonarthrosen (Grad 3 oder 4 nach K/L), ausgeprägte Bandinstabilitäten, deutliche Fehlstellungen und Kontrakturen die klassischen Indikationen. Sie findet auch Anwendung bei Versagen von Primärversorgungen mit UAKs oder bei Insuffizienzen von operativen Eingriffen ohne endoprothetischen Ersatz (27). Häufig müssen auch Ermüdungs- oder Stressfrakturen des Tibiaplateaus bei hochgradiger Arthrose endoprothetisch versorgt werden (184).
In der Endoprothetik des Knies hat sich, im Gegensatz zur Hüfte, ausschließlich die Kombination der Gleitpaarung aus Metall und Polyethylen (PE) etabliert. Dies lässt sich durch die Gelenkmorphologie und Biomechanik begründen.
Dabei werden Tibiabasisplatte, Femurkomponente und die evtl. eingebrachte Schaftverlängerung aus Metall verwendet. Sie bestehen meist entweder aus einer Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierung, die eine hohe Maximal- und Abriebfestigkeit besitzt, oder aus einer Titan-Aluminium-Vanadium-Legierung, die eine hohe Korrosionsbeständigkeit und Gewebeverträglichkeit, aufweist. Dies ist entscheidend bei Patienten mit Metallallergien.
Die PE-Komponenten bestehen aus UHMWPE (ultra high molecule weight polyethylen) und befinden sich an der Gelenkoberfläche des Tibiaplateaus und der Patella. Der wichtigste Faktor der Materialermüdung bei der Knie-TEP besteht nicht wie bei der Hüft-TEP im Abrieb, sondern in Materialbrüchen, die durch Grenzspannungen entstehen.
Die Verankerung der Komponenten erfolgt meist mit Knochenzement, aber auch zementfrei, durch Verklemmung am Knochen. Bei letzteren sind verlängerte Prothesenstiele notwendig, um die Grenzflächenbelastung auf eine ausreichend große Knochenfläche zu übertragen (178, 185).
Beim Prothesendesign unterscheidet man zwischen der ungekoppelten, teilgekoppelten und gekoppelten/achsgeführten TEP (Abb. E21, E22). Bei der

ungekoppelten Prothese (Oberflächenersatzprothese), werden nur die Gelenkflächen ersetzt und die Gelenkführung erfolgt durch den erhaltenen Bandkapselapparat. Dabei wird das VKB generell reseziert, das HKB kann erhalten bleiben. Die teilgekoppelte Prothese ersetzt auch Teile des Bandkapselapparats, wie z.B. das HKB, und limitiert durch einen interkondylären oder posterioren Zapfen die Rotationsfähigkeit im Kniegelenk. Die gekoppelte Prothese ist bei enormen Instabilitäten und starken Achsabweichungen indiziert, bei der die Gelenkführung nicht mehr gewährleistet ist und in festgelegten Achsen übernommen werden muss. Meist besitzt sie nur noch einen Freiheitsgrad und wird daher nur in Sonderfällen implantiert, da sie hohe Funktionseinschränkungen generiert (178, 186-188).
Der Spielraum einer Knieprothese kann ebenfalls durch die Oberflächenarchitektur der Komponenten festgelegt werden (round-on-round, round-on-flat, curved-on-curved, flat-on-flat). Mit einem verschiebbaren Einsatz auf der Tibiabasisplatte (mobile bearings) kann ein höherer Gelenkspielraum gewährt werden, was vom Patienten als natürlicher empfunden wird („forgiving design“) (178, 186).

Abbildung E22: Röntgen-Aufnahmen von Knie-TEPs mit Schaft
1: gekoppelt (a.p.), 2: gekoppelt (seitlich)
3: teilgekoppelt (a.p.), 4: teilgekoppelt (seitlich)

Durch Prothesenversorgung kann in etwa 90% der Fälle Schmerzfreiheit erreicht werden. Dabei müssen Faktoren wie Achsabweichung, Knochenverlust und Kontrakturen während der Prothesenimplantation ausgeglichen werden. Um auch bei jahrelang zurückliegenden Eingriffen ein zufriedenstellendes Follow-up zu gewährleisten, müssen einerseits ausreichende Freiheitsgrade, ein gutes Weichteil-Balancing zur Egalisierung von Weichteilspannungen, stabile Gelenkverhältnisse und ein korrektes Alignment der Prothese erreicht werden. Anderseits muss auch eine hinreichende Standzeit, die den Erhalt der Prothese ohne Revision darstellt, gesichert sein. Laut aktueller Studien können Lockerungsraten durch Erhöhung des

intraartikulären Spielraums, v.a. von Rotationsbewegungen, deutlich gesenkt werden. Gründe für Prothesenrevisionen sind u.a. aseptische Lockerungen (31%), Infektionen (23%), PE-Abnutzungen (16%), Schmerzen, Problemen mit der Patellaprothese (14%), periprothetischen Frakturen (<1%) oder Weichteil-Impingements. Risikofaktoren stellen das Patientenalter, Geschlecht, die Aktivität im Alltag und die Prothesenverankerung dar. Bei aktiveren Patienten ist das Risiko der aseptischen Lockerung erhöht. Die durchschnittliche Revisionsrate wird mit ca. 5% beschrieben. Die Standzeit von ungekoppelten TEPs ist mit der von gekoppelten TEPs vergleichbar und beträgt ca. 10-15 Jahre. Die Überlebenszeit (ÜZ) wurde stetig gesteigert. Dabei liegt die 10-Jahres-ÜZ bei ≥90% und die 12-Jahres-ÜZ bei 80%. Zum Vergleich ist bei UKAs die Überlebens- und Standzeit leicht geringer. Ein weiterer Sachverhalt, der noch kontrovers diskutiert wird, ist der obligatorische Einsatz eines patellofemoralen Ersatzes, der neben latenten Infektionen eine der Hauptursachen schmerzbedingter Frührevisionen ist. Obgleich dieser in den USA standardmäßig durchgeführt wird, hat sich dies in Deutschland noch nicht durchgesetzt (70, 178, 180, 185, 188-195).

Nach erreichter Standzeit ist eine Revision mit Ex- und Reimplantation einer neuen Prothese obligatorisch. Dabei liegt oft eine hohe Diskrepanz zwischen dem teils beschädigten anatomischen Halteapparat und der einzubringenden Prothese vor. Der Verlust von Knochensubstanz, der durch Explantation der Komponenten, Osteolysen und durch Entfernung von Knochenzementresten entsteht, ist erfolgsentscheidend. Für eine stabile Osteointegration der Prothese sind die präoperative Quantifizierung und der intraoperative Umgang mit ossären Defekten maßgeblich. Neue Techniken und Strategien zur Adaptierung des Prothesenlagers haben in den letzten Jahren den Prothesenwechsel signifikant verbessert. Durch Bone-Grafting können ossäre Defektzonen und zystische Knochenveränderungen mit Spongiosaplastiken oder Knochenmehl aufgefüllt werden. Zur Stabilisierung des Halteapparats kann ein Tantal-Konus zur Überbrückung eingepresst werden. Metaphysendefekte können mit metallischen Augmenten oder Wedges-Blockimplantaten saniert werden. Vorteile dieser Techniken sind u.a. die gewebeschonende Durchführung und die hohe Stabilität nach Implantation. Nachteile sind mögliche Progressionen der Knochendestruktion und das erhöhte Frakturrisiko, das durch intraossäre Spannungen beim Einbringen entsteht. In Follow-up-Studien konnten 88% der Fälle eine gute bis sehr gute Wiederherstellung der Gelenksfunktion und Verbesserungen in Knie-Scores aufweisen. Jedoch bestehen in der Literatur noch kaum Ergebnisse (196-199).

Bei Versagen endoprothetischer Revisionsmaßnahmen, initial unbeherrschbaren Knochen- oder Weichteildefekten oder Kontraindikationen für eine Prothesenimplantation oder Revision muss die Versteifung des Gelenks (Arthrodese)

als Ultima ratio in Erwägung gezogen werden. Zu den Kontraindikationen einer Implantation zählen (27, 70, 200, 201):

- gelenknahe, tumoröse Veränderungen
- chronische Infektionen
- akut inflammatorisches Geschehen
- Osteoporose höheren Grades
- Frakturen mit essentiellen pseudoarthrotischen Defekten
- Adipositas per magna
- spezielle Metallallergien

Um den Erfolg der endoprothetischen Therapie zu gewährleisten, muss eine suffiziente postoperative Behandlung erfolgen. Sie beeinflusst die Defektheilung und die Adaptierung vom Gewebe. Dabei kann die komplette Ausheilung, v.a. von bradytrophem Gewebe, teilweise über 2 Jahre benötigen. Trotz neuester Prothesentechnik, ist der Reibungsquotient künstlicher Gelenke etwa 30-mal höher als der von natürlichen Gelenken. Frühzeitiger Funktions- und Muskelaufbau ist daher essentiell. Die Extension/Flexion sollte postoperativ, aktiv und passiv, intensiv beübt werden, um Kontrakturen entgegen zu wirken. Dabei ist die Knieflexion >90° zu vermeiden. Entzündliche und schmerzhafte Zustände sollten analgetisch und antiphlogistisch therapiert werden. Mit gezielter, eiweißreicher Nutrition wird der Heilungsprozess gefördert. Neben Thrombembolie-Prophylaxen, intra- und postoperativen Kontrollbildgebungen, kann durch regelmäßige Überprüfung der peripheren Durchblutung, Motorik und Sensorik (pDMS) die Komplikationsrate verringert werden (10, 70, 178, 202).
Die endoprothetische Versorgung hat in Deutschland einen sehr hohen Stellenwert erreicht. Laut Meta-Analysen konnte durch endoprothetische Maßnahmen ein durchschnittlicher Funktionsgewinn von 33-51% erreicht werden. Manche Studien beschreiben operativ therapierten Arthrose-Patienten eine geringere Mortalität zu, als nicht operativ versorgten Patienten (182, 183, 189, 203).

1.9. Die Gonarthrose als Berufskrankheit

Durch das Bundesministerium für Arbeit und Soziales wurde die Gonarthrose zur Berufskrankheit Nr. 2112 als „Tätigkeit im Knien oder vergleichbarer Kniebelastung mit einer Einwirkungsdauer von ≥13.000 Std im Arbeitsleben“ definiert. Durch Abstützen des Körpergewichts auf Knie bzw. Fuß in einem Winkel von etwa 90° zwischen Ober- und Unterschenkel vorgegeben, werden ebenfalls Berufsgruppen und berufliche Tätigkeiten vorgestellt, die ein erhöhtes Risiko besitzen (204, 205). Zur Anerkennung als Berufskrankheit sollte eine Gradierung von mindestens Stufe 3 oder 4 nach Vallotton erreicht sein (95).

2. Methodik und Material

2.1. Herleitung der Aufgabenstellung

2.1.1. Aktueller wissenschaftlicher Kenntnisstand

Durch Arthrose wird vermutlich bei zu hoher Belastung des Gelenks inklusive des subchondralen Knochens eine Umstrukturierung getriggert. Die Überbelastung begünstigt Mikrofrakturierungen an der subchondralen Knochenplatte, erhöht den Knochenumsatz und reduziert die Knochendichte. Dadurch wird der kalzifizierte Knorpel vaskularisiert und die enchondrale Ossifikation reaktiviert. Dieser sich stetig wiederholende Vorgang der Knorpelreduktion, kann zu weiteren Mikroschäden des subchondralen Knochengewebes und zu einem positiven Rückkopplungsmechanismus führen, der potenziell eine komplette Knorpeldegeneration initiiert (206).

Bislang befindet sich die Forschung jedoch in einer frühen Phase, inwieweit morphologische Alterationen in der Knochengestaltung und periartikuläre Knochenveränderungen mit der Progression der Arthrose assoziiert sind. Tatsächlich konnte der Einfluss solcher biomechanischer Faktoren noch nicht detailliert bewiesen werden. Die exakte Ablaufkaskade, die beschreibt wie, wann und wo genau sich die Strukturen verändern, ist immer noch unklar. Es besteht offensichtlich deutlicher Bedarf zur Klärung der morphologischen Pathogenese der subchondralen Knochensubstanz.

2.1.2. Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit untersucht mit Hilfe der Kombination aus experimentellen Belastungstests an Leichenkniegelenken, präzisen nummerischen Analysen und Bildgebungen am mikrostrukturellen Knochen- und Knorpelgewebe inwiefern simulierte Gelenkbelastungen zu einem verstärkten mechanischen Stress in der subchondralen Knochenstruktur bzw. speziell an der subchondralen Knochenplatte führen. Durch die ermittelten Daten können Belastungsschemata visualisiert und quantifiziert werden. Damit lässt sich die Kausalität des biomechanischen Belastungsablaufs am Kniegelenk analysieren und auswerten. Das Outcome unserer Studie wird das Verständnis der intraartikulären Belastungsverteilung und deren Beitrag zur Pathophysiologie der Gonarthrose verbessern.

2.2. Studiendesign und Aufteilung

Der experimentelle Teil der vorliegenden Arbeit, ist in zwei Abschnitte aufgeteilt. Im ersten Abschnitt, dem radiologisch-experimentellen Part, wurden mit Hilfe von ultrahochauflösenden microCT- und XtremeCT- Bildgebungen die Affinität und Interaktionen von Kontrastmittel im Knochen- und Knorpelgewebe ausgewertet. Dabei wurden verschiedene Verdünnungsgrade der Kontrastmittellösung untersucht. Das Ziel des radiologischen Parts war eine optimale Anwendung von Kontrastmittel am Knochen- und Knorpelgewebe zu erlangen, um möglichst hochwertige Ergebnisse bei den biomechanischen Experimenten zu erlangen.
Die der vorliegenden Promotionsarbeit zu Grunde liegenden biomechanischen Experimente beinhalten sowohl virtuelle, softwaregestützte als auch reelle, mechanische Belastungssimulationen mit einer ElectroPuls-Maschine. Es wurden progressiv axiale Kompressionen am Tibiaplateau und am distalen Femur durchgeführt. Der angewandte Kontaktdruck auf die Knorpelschicht wurde mit Drucksensoren gemessen und evaluiert. Durch eine Serie aus hochauflösenden prä- und postexperimentellen Bildgebungen mit dem XtremeCT wurden anschließend Finite-Elemente-Modelle der Knie-Präparate angefertigt. Somit konnten unter Zonen identifiziert werden, in denen der subchondrale Knochen unter hohem mechanischem Stress steht.

2.3. Radiologischer Part

2.3.1. Material der radiologischen Experimente

Die Proben des radiologischen Experimente wurden aus Anteilen von überschüssigem Gelenkmaterial angefertigt, die im Rahmen einer Knie-TEP-Implantation bei einem Patienten (♂, 56 Jahre, 179cm, 87kg) der orthopädischen Klinik Großhadern der LMU München, mittels Knochensäge reseziert wurden. Aus den Gelenkflächen der distalen Femurkondylen und der proximalen Tibiaplateaus extrahierten wir mit Hilfe eines Diamant-Kernbohrers unter konstanter Spülung mit Kochsalzlösung jeweils vier tibiale und femorale Knochen-Knorpel-Stanzen (Durchmesser: 8mm, Höhe: 7,5mm-12,9mm) (Abb. M1; M5). Dabei wurden ausschließlich makroskopisch unbeschädigte Knorpelareale gewählt. Die Stanz-Proben wurden eng nebeneinander entnommen, um starke Abweichungen im Gewebe zu vermeiden und sie gut miteinander vergleichen zu können. Dabei betrug das Verhältnis von Knorpel zu Knochen in den analysierten Stanzen ca. 1:2 (Abb. M5). Da die Ergebnisse der radiologischen Experimente im biomechanischen Part an potenziell arthrotischen Leichen-Präparaten angewandt wurden und die

Kontrastmittel-Aufnahme bei arthrotisch aufgefasertem Knorpelgewebe höher ist als bei intaktem, wurden jeweils bei zwei der Tibia- und Femur-Stanzen in Form eines oberflächlichen standardisierten Konus künstlich geschädigt (Tab. M1). Dadurch konnten gezielt Unterschiede der Kontrastmittelaufnahme zwischen intaktem und beschädigtem Gewebe evaluiert werden.

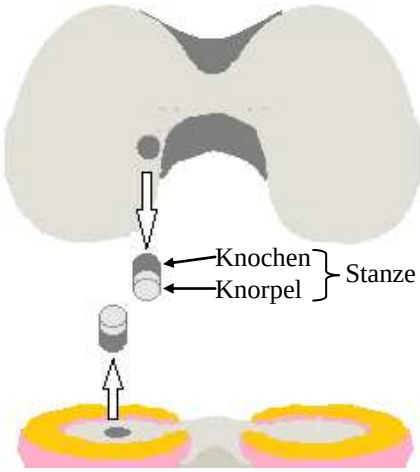


Abbildung M1:
Skizze der Extrahierung von Knochen-Knorpel-Stanzen

Abbildung M2:
µCT-Applikator

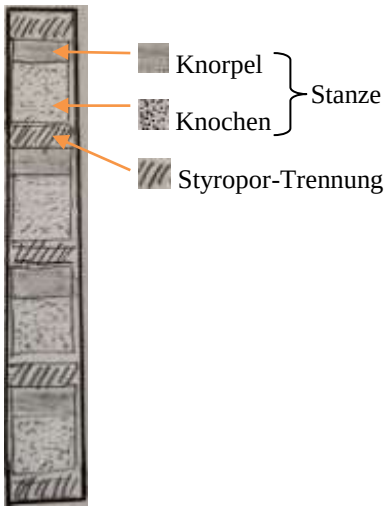


Abbildung M3:
Skizzierter Längsschnitt des µCT-Applikators
(4 Stanz-Proben gestapelt)

2.3.2. Methodik der radiologischen Experimente

Die radiologischen Experimente lassen sich in zwei Abschnitte aufteilen. Im ersten Abschnitt wurden Bildgebungen mit dem microCT durchgeführt und eine Bandbreite untersucht. Im zweiten Abschnitt wurde das xCT verwendet und unter Verwendung einer schmaleren Bandbreite von Kontrastmittel-Konzentrationen.

2.3.2.1. Kontrastmittel (KM)

Als Kontrastmittel (KM) gebrauchten wir Dotarem® von *GUERBET*. Aufgrund seiner paramagnetischen Wirkung wird es klinisch und in Studien klassischerweise beim MRT, selten auch beim CT verwendet. Für die Anwendung von Dotarem® am micro- oder XtremeCT liegen aktuell keine wissenschaftlichen Ergebnisse vor (207-209). Generell ist die Verwendung von Kontrastmittel bei ultrahochauflösenden Bildgebungen wie micro- oder XtremeCT noch wenig erforscht (209-212).
Dotarem® (Gadoteratemeglumine) enthält als Wirkstoff Gadolinium(Gd)-DOTA. Gadolinium ist ein chemisches Element der Lanthanoide und definiert ein Metall der seltenen Erden (213). Dotarem® gilt als nicht-organspezifisch. Aufgrund von

mehreren ungepaarten Elektronen auf der Außenseite des Chelatkomplex-Moleküls, entsteht eine hohe molekulare Hydrophilie. Daher lagert es sich ausschließlich im Extrazellularraum an und interagiert hervorragend mit den ebenfalls stark hydrophilen Proteoglykanen der Extrazallularmatrix des Knorpelgewebes (Abb. E4). Durch seine paramagnetischen Wechselwirkungen besitzt es kontrasterhöhende Effekte, die in unserer Studie gewünscht waren, um suffizient zwischen Knochen- und Knorpelgewebe unterscheiden zu können (214-218).

2.3.2.2. Mikro-Computertomografische Bildgebung (microCT, µCT)

Zur Untersuchung der Aufnahme und Anreicherung von Dotarem® in den Knochen-Knorpel-Stanzen, verwendeten wir verschiedene Konzentrationsverhältnisse von KM und steriler, isotonischer Kochsalzlösung (NaCl (aq)). Die Konzentrationen bei der microCT-Bildgebung betrugen 1:1, 1:15, 1:20, 1:30. Die Stanz-Proben wurden vor der Durchleuchtung jeweils für 24h in die KM-NaCl-Lösung eingelegt, jeweils eine intakte und eine beschädigte Stanz-Probe mit der gleichen Konzentration (Tab. M1). Zwischen tibialen und femoralen Stanzen wurde hierbei nicht unterschieden.

Proben-nr	Stanzen	Zustand	KM-Konzentration	Probengröße
1	Tibia	Intakt	1 : 30	9mm
2	Tibia	beschädigt	1 : 30	11mm
3	Tibia	Intakt	1 : 15	9,8mm
4	Tibia	beschädigt	1 : 15	12,9mm
5	Femur	Intakt	1 : 1	9,3mm
6	Femur	beschädigt	1 : 1	7,5mm
7	Femur	Intakt	1 : 20	9,5mm
8	Femur	beschädigt	1 : 20	7,7mm

Tabelle M1: Details der Knochen-Knorpel-Proben bei der Bildgebung mit dem µCT

Das microCT (µCT) definiert einen Computertomographen (130kV, 120 µA) der Firma *SCANCO MEDICAL.* Auflösung und Schichtdicke werden in Größe eines Voxels („dreidimensionales“ Pixel) bestimmt und erlauben Durchleuchtungen im Bereich von 11-62µm. Dadurch kann Knochen- und Knorpelgewebe ultrahochauflösend dargestellt werden. Die Scan-Daten besitzen eine 16-bit-Grauskala und eignen sich vor allem für Skalierungen, auch in dreidimensionaler Form. Der Scan-Bereich entspricht dem zylindrischen µCT-Applikator (Maße: Höhe 6cm, Durchmesser 1cm) (Abb. M2) (219, 220).
Den Scan führten wir mit 20-25µm Voxel-Größe, bei 130kVp und 120µA durch.

Für die Durchleuchtung wurden im Applikator jeweils vier Knochen-Knorpel-Stanzen übereinander gestapelt (Abb. M3). Um eine gegenseitige Beeinflussung durch

Vaporisation des aufgenommenen KMs und eine Überstrahlung durch Kumulierung zu vermeiden, wurden die einzelnen Proben im Applikator durch Styropor-Trennungen voneinander isoliert (Abb. M3). Die Durchleuchtungszeit und das anschließende Processing des µCT beliefen sich pro Bildgebung auf ca. 29Std.

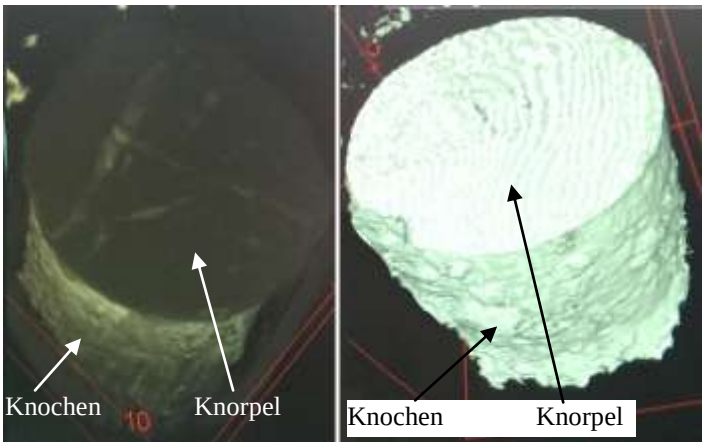


Abbildung M4:
Dreidimensionale Darstellung der µCT-Bildgebung einer Knochen-Knorpel-Stanze

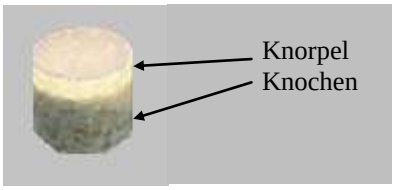


Abbildung M5:
Knochen-Knorpel-Stanze

Die gewonnenen Daten wurden mit dem Programm ImageJ® analysiert und virtuell bearbeitet. Dies ist eine in JAVA geschriebene, plattformübergreifende Bildverarbeitungssoftware des *National Institutes of Health*, die über eine enorme Anzahl an Bearbeitungsmöglichkeiten durch Erweiterungen (Plug-Ins) verfügt (221-223). Mit Hilfe von orthogonalen Berechnungen können Schnittbildgebungen zwei- oder drei-dimensional dargestellt werden (Abb. M4, M6). Der sog. „Gauß-Filter“ (sigma=0,8) wurde angewandt, um Rausch-Artefakte zu unterdrücken und Gewebe besser unterscheiden zu können (224).
Durch virtuelles Anfärben (Thresholding, vom engl. „threshold“ Grenzwert) können einzelne Voxels des Gewebes, je nach definiertem Threshold-Wert, hervorgehoben werden. Der eingestellte Threshold-Wert richtet sich dabei nach dem Dichtewert des Gewebes. Ein geringer Threshold-Wert färbt das Gewebe mit geringer Dichte und umgekehrt (Abb. M6). Ein entscheidender Aspekt ist die Möglichkeit, neben einzelnen Dichtewerten, auch breite Dichtewert-Bereiche kumulativ darzustellen. Dadurch können Gewebearten, wie bspw. das gesamte Knochengewebe, isoliert abgebildet werden (Abb. M6, M7).
Da die Stanz-Proben eine hohe morphologische Äquivalenz zueinander aufweisen und der Threshold-Wert maßgeblich von der Qualität der Bildgebung abhängig ist, kann bei direktem Vergleich des Threshold-Mittelwerts der einzelnen Gewebearten der Stanzen auf die Darstellungsqualität bei KM-Anwendung geschlossen werden.

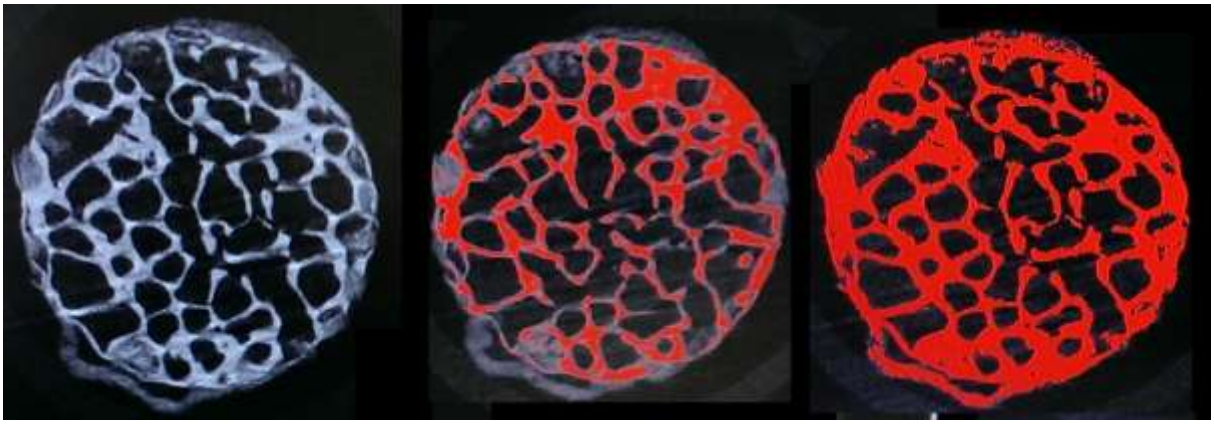


Abbildung M6:
Querschnitt einer Knochen-Knorpel-Stanze im µCT auf Höhe des Knochengewebes
(Links: ohne Threshold; Mitte: Threshold-Bereich auf hoch-dichtem Knochen; Rechts: Threshold-Bereich auf dem gesamten Knochengewebe)

2.3.2.3. Xtreme-Computertomografische Bildgebung (XtremeCT, xCT)

Nach der Auswertung der µCT-Bildgebungen erfolgte eine kontrastmittelgesteuerte XtremeCT-Durchleuchtung der Stanz-Proben, bereitgestellt durch die radiologische Praxis Dr.med.Radspieler, München. Da das xCT für die biomechanischen Experimente verwendet wurde, mussten die Techniken und die Ergebnisse der µCT- und xCT-Bildgebungen miteinander verglichen werden. Um des Weiteren die Adaptierung von KM an das zu untersuchende Gewebe zu verbessern, wurde eine schmalere Bandbreite der KM-Konzentrationen untersucht. Die Verhältnisse von KM : NaCl betrugen nun 1:1, 1:5, 1:10, 1:15. Um Unterschiede zwischen der µCT- und xCT-Bildgebung zu detektieren, verwendeten wir bei den Proben 3, 4, 5 und 6 die gleiche KM-Konzentration wie beim µCT (Tab. M2).

Proben-nr	Stanzen	Zustand	KM-Konzentration
1	Tibia	Intakt	1 : 5
2	Tibia	beschädigt	1 : 5
3	Tibia	Intakt	1 : 15
4	Tibia	beschädigt	1 : 15
5	Femur	Intakt	1 : 1
6	Femur	beschädigt	1 : 1
7	Femur	Intakt	1 : 10
8	Femur	beschädigt	1 : 10

Tabelle M2: Details der Knochen-Knorpel-Proben bei der Bildgebung mit dem xCT

Das XtremeCT® beschreibt eine sog. high-resolution-peripheral-quantitative-Computertomographie (HR-pQCT) der Firma *SCANCO MEDICAL.* Es wurde entwickelt, um Follow-up Messungen mit leistungsstarker true-3D-evaluation-

software durchzuführen. Diese sind v.a. auf Untersuchungen der Mikrostruktur des Knochengewebes ausgelegt, wodurch Zusammenhänge zwischen kortikalen und trabekulären Dichte- und Struktur-Charakteristika erschlossen werden können. Die Größe der Voxel kann zwischen Werten von 30-270µm isotrop gewählt werden (im Vergleich: ein klinisches CT hat eine Auflösung bzw. Schicht-Dicke von 1-5mm). Daraus ergibt sich eine sehr aussagekräftige und hochauflösende Darstellung. Der Scanbereich beträgt 126 x 126 x 150mm (225-227).
Den Scan führten wir mit 68µm Voxel-Größe, bei 60kVp und 901µA durch.
Um Verschiebungen der Proben oder Artefakte während der Durchleuchtung zu vermeiden, ließen wir eine zylindrische Halterung aus transparentem und strahlungsdurchlässigem PVC maßanfertigen (Abb. M8, M10, M12). Die Proben wurden in mit Kochsalzlösung gefüllten Kunststoff-Röhrchen gegeben (Abb. M9), so dass keine Luftartefakte entstanden und wurden durch eine konstruierte Styropor-Halterung fixiert (Abb. M10). Die Öffnungen der Röhrchen zeigten in Richtung des distalen Endes der Halterung und waren auf gleicher Höhe positioniert. Zur Orientierung fügten wir einen dünnen Nagel aus Metall in das Styropor. Der Scan-Bereich wurde softwaregesteuert auf den Bereich der Röhrchen limitiert, um die gesamte Scanqualität darauf zu fokussieren. Die Durchleuchtungszeit und das anschließende Processing des xCT beliefen sich auf ca. 46Std.

Anschließend führten wir durch ImageJ® erneut das Thresholding an den xCT-Bildgebungen durch (Abb. M7) und werteten die Gesamtergebnisse aus.

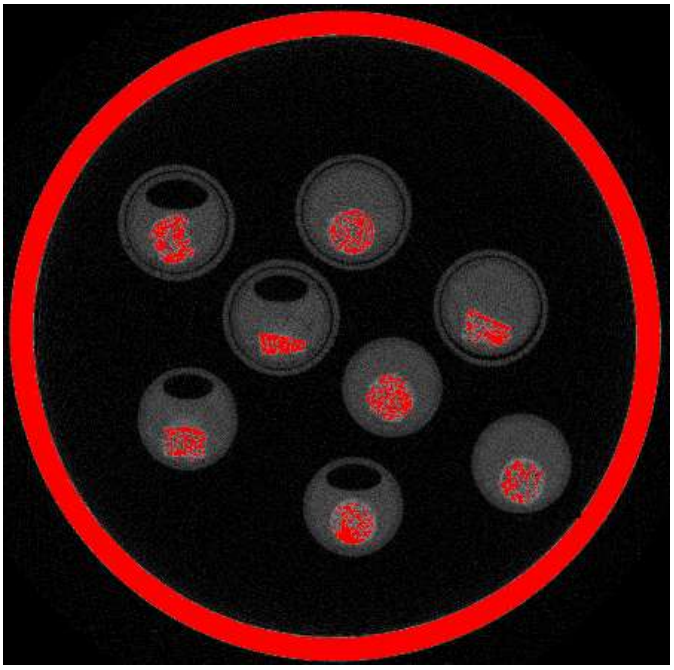


Abbildung M7:
Querschnitt des PVC-Zylinders mit Knochen-Knorpel-Stanzen in Kunststoff-Röhrchen unter dem xCT (Threshold-Bereich auf minder-dichtem Knochengewebe)

Abbildung: M8
PVC-Zylinder mit Röhrchen im xCT

Abbildung: M9
Probe mit NaCl (aq) in Kunststoff-Röhrchen

Abbildung: M10
Styropor-Halterung im PVC-Zylinder

2.3.3. Statistische Analysen des radiologischen Parts

Für die eine übersichtlichere Darstellung wurden für Teile der Ergebnisse Microsoft Office Excel® verwendet. Die statistische Verarbeitung der Boxplots wurde mit dem Programm R angefertigt. Der radiologische Part diente als Vorbereitung der Promotionsarbeit zu Grunde liegenden biomechanischen Experimente. Somit wurden Mittelwerte und Standardabweichungen direkt in die Ergebnisse integriert, jedoch Signifikanzen vernachlässigt, da die Ergebnisse methodisch und mit fachspezifischer Zuverlässigkeit evaluiert werden mussten.

2.4. Biomechanischer Part

2.4.1. Material der biomechanischen Experimente

Als biomechanische Experimente führten wir Belastungssimulationen durch, um den Einfluss auf subchondrales Knochengewebe von mechanischen Kräften auf die Gelenkfläche zu untersuchen. Um die Mikrostruktur des Knochengewebes ohne Beeinflussungen von Heilungsprozessen, die in vivo auftreten würden, untersuchen zu können wählten wir sechs Leichen-Präparate, jeweils Tibia und Femur aus drei menschlichen Knien (Tab. M3). Das Material wurde uns vom Institut für Rechtsmedizin der LMU München zur Verfügung gestellt und bestand aus Beinteilstücken, vom mittleren Oberschenkel bis zur mittleren Unterschenkel. Die Haut war inklusive des subkutanen Fettgewebes bis zum Muskelgewebe entfernt.
Die Experimente wurden am Tibiaplateau und an der Femurkondyle durchgeführt.

Leichenknie	Gelenkpartner	Alter	Geschlecht	Körpergröße	Körpergewicht	BMI
KG05/13 (Knie links)	Tibia Femur	82 Jahre	♀	154cm	80kg	33,7
1214/12 (Knie rechts)	Tibia Femur	76 Jahre	♂	179cm	82kg	25,6
1774/12 (Knie links)	Tibia Femur	45 Jahre	♂	174cm	64kg	21,1

Tabelle M3: Demographische Details der Präparate des biomechanischen Parts

Radiologisch wiesen alle Präparate arthrotische Veränderungen auf. Das Präparat 1214/12 hatte mit einem Chondromalazie-Stadium 4° die stärkste Ausprägung. Präparat KG05/13 besaß des Weiteren starke osteoporotische Veränderungen und ein stark aufgeweichtes Knochenmarks auf. Beim Knie 1774/12 waren die geringsten degenerativen Veränderungen ersichtlich.

2.4.2. Methodik der biomechanischen Experimente

2.4.2.1. Prä-experimentelle Methodik

Vor Präparation führten wir bei allen Knie-Präparaten eine hrMRT (high-resolution-Magnetresonanztomographie) mit T2-Wichtung und fettgesättigter Sequenz durch. Mit Hilfe dieser konnten wir initiale arthrotische Veränderungen feststellen und dienten als Referenz-Bilder.

Anschließend resezierten wir Kapsel, Bänder und alle weichteiligen Strukturen, so dass nur das Knochen- und Knorpelgewebe übrig blieb. Die Femur- und Tibiaschäfte wurden gekürzt, die Fibula und Patella entfernt. Somit lagen drei Tibiae und drei Femora isoliert vor. Bei der Präparation hielten wir uns an die Abmessung von longitudinal 10cm, horizontal 12cm und sagittal 15cm, entsprechend des Scan-Bereichs des xCT. Zwischen den Arbeitsschritten wurden die Präparate stets eingefroren. Die Gewebedehydratation wurde vernachlässigt (228).

Nach Präparation führten wir erneut eine hrMRT-Bildgebung durch, um zusätzliche Referenzbilder vom Knochen- und Knorpelgewebe ohne Beeinflussung von Weichteilgewebe zu erhalten (229, 230). Zur Vermeidung von Artefakten durch Lufteinschlüssen bei den Scans fertigten wir strahlungsdurchlässige Styropor-Schalen nach Maß für jedes Präparat an (Abb. M11) und füllten diese mit Kochsalzlösung auf. Es wurde stets in anatomisch korrekter Position gescannt.

Abbildung M11:
Styropor-Halterungen für hrMRT-Bildgebung

Abbildung M12:
PVC-Zylinder für xCT-Bildgebung mit Styropor-Fixierung

Nun führten wir prä-experimentelle xCT-Bildgebungen an den sechs Präparaten durch, mit dem KM-Konzentrationsverhältnis 1:15 als Ergebnis der radiologischen Experimente, um durch die späteren Belastungstests entstandene strukturelle Veränderungen exakt zu detektieren und im Verlauf mit post-experimentellen Bildgebungen vergleichen zu können. Das xCT wählten wir für Durchleuchtungen mit Fokus auf die Mikrostruktur von Knochengewebe, da die Auflösung von klinischen MRTs oder CTs auf 0,5mm begrenzt sind. In Anbetracht der Knorpeldicke des Kniegelenks, die nur etwa 2mm bis 6mm beträgt, wäre diese Auflösung für diesen experimentellen Forschungsansatz unzureichend (210-212, 219, 220, 224, 228, 231-233). Hier war es uns in Kooperation mit dem Radiologischen Departement des Universitätsklinikums Innsbruck möglich, das weiterentwickelte xCT-II (2.Generation) der Firma *SCANCO MEDICAL* zu verwenden (227). Bei der kontrastmittelgesteuerten Durchleuchtung hielten wir uns an die Ergebnisreihe der radiologischen Experimente und legten die Präparate für 24h ein (Konzentrationsverhältnis von Dotarem 1:15 NaCl-Lösung). Hierbei fertigten wir eine neue Fixierung aus hochfestem Styropor mit distaler und proximaler Abdeckung an und konnten somit zwei paarige Gelenkpartner in anatomisch korrekter Stellung in die PVC-Halterung integrieren (Abb. M12).

Im Anschluss führten wir erneut das Thresholding der xCT-Bilder durch, dessen Daten für eine sog. virtuelle Segmentierung benötigt wurde. Letzteres fungiert wie ein softwaregesteuertes Raster und erlaubt eine akkurate virtuelle Isolierung von Geweben einer Art (z.B. Knorpelgewebe). Die Segmentierung wird benötigt, um die Architektur eines Finite-Elemente-Modells zu definieren (219, 224, 231, 234, 235).

Dabei wurde die „Breite“ des Rasters direkt durch den Threshold-Bereich festgelegt und anhand dessen alle Voxels, die im definierten Bereich lagen, softwaregesteuert in Grau-Skalen dargestellt. Einzelne Segmentierungen bzw. Gewebearten konnten durch anschließende Anwendung spezifischer Software-Codes aneinander angelagert und zu einer Abbildung des gesamten Präparats zusammengefügt werden. Durch diesen Vorgang ließen sich auch Voxels, die Artefakte oder Zellreste verkörperten eliminieren.

2.4.2.2. Aufbau und Durchführung der experimentellen Belastungstests

Das Belastungschema der Experimente lehnten wir an die physiologische Gangart an. Hierbei musste bedacht werden, dass die Kraft punktuell auf das jeweilige Präparat einwirkte und die belastete Fläche eine nicht-plane Oberfläche verkörperte. Um Rotationsfreiheitsgrade und Translationsverschiebungen bei der Druckbelastung zu vermeiden, musste jedes Präparat in eine zylindrische Vorrichtung gespannt werden, die wir unterhalb des Aktuators der Maschine an die Basisplatte schraubten und axial auf die zu belastende Oberfläche ausgerichteten (Abb. M14, M15) (228, 230, 236, 237). Die Fixierung erreichten wir durch eine an die Vorrichtung adaptierte Einbettung der Präparate mit Polyurethan (PUR), einem Kunststoffharz, das bei Kombination von flüssigem Isocyanat und Polyol durch Additionspolymerisation entsteht (Abb. M13, M15). Dieses flüssige Zweiphasensystem härtet durch exotherme Reaktion aus (238-240). Zuvor wurden die Knochenschäfte gesäubert und entfettet, um das Greifen des Kunststoffes sicher zu stellen. Die Höhe der Einbettung belief sich je nach Größe der Gelenkpartner auf 2-5cm.

Abbildung M13:
Präparate mit PUR eingebettet neben zylindrischer Vorrichtung der Basisplatte

Abbildung M14:
ElectroPuls-Maschine
(Holz-Probe in der Vorrichtung)

Für die Belastungstests verwendeten wir eine *INSTRON* ElectroPuls™ E10000 Maschine (Abb. M14, M15). Mit diesem System können dynamische und statische Simulationen vollzogen werden. Der ausführende Aktuator kann lineare Kräfte bis 10kN (0,5% Genauigkeit) und Torsionskräfte bis 100Nm (0,5% Genauigkeit) und mit einer Frequenz von bis zu 100Hz übertragen (241). Zur Kraftübersetzung schraubten wir bei Tibia-Präparaten einen konvexen Metall-Aufsatz (horizontaler Durchmesser: 4,5cm) und bei Femurkondylen eine plane Metallplatte auf den Aktuator(Abb. M15).

Für die Messungen verwendeten wir ein System der Firma *TEKSCAN* aus #4000-Sensor-Folien® und I-Scan®-System (Abb. M15). Dies wird in der Literatur oft zur Visualisierung und Quantifizierung von Druck und mechanischen Stress verwendet. Die Matrix der Folien besitzt eine Abmessung von 33x27,9x0,1mm mit 572 Sensoren. Die Druck-Empfindlichkeit beläuft sich bis auf 1.500psi (=10.342,5 kPa oder 103,4 bar) (242-245). Um einen Abrieb der Sensoroberfläche zu verhindern, wurde die Kontaktfläche mit einer Teflon-Schicht beklebt. Teflon (Polytetrafluorethylen, PTFE) besitzt einen sehr niedrigen Reibungskoeffizienten und kann somit bei Messungen angewandt werden, ohne Ergebnisse zu beeinflussen (246, 247).

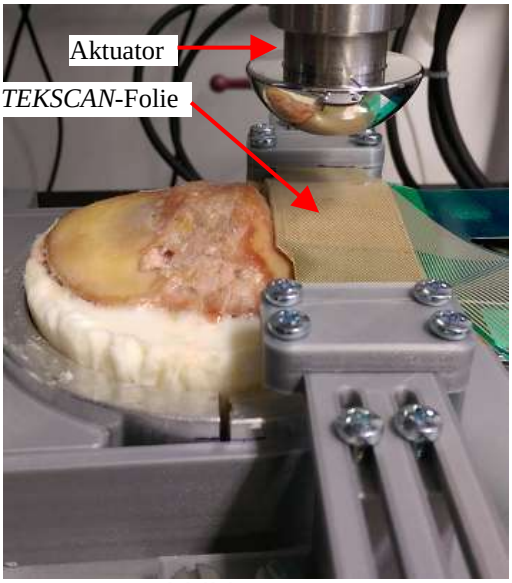


Abbildung M15:
Tibia mit Sensorfolie fixiert in der Plattform, unter dem Aktuator

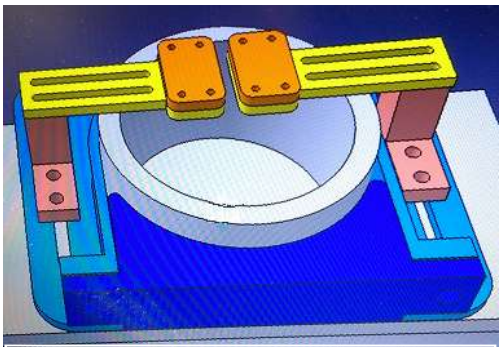


Abbildung M16:
Plattform-Design zur Befestigung der Sensor-Folien

Zur Adaptierung der Sensorfolien an die Präparate designten wir eine Plattform, die wir mit 3D-Druck angefertigten (Abb. M16) und konnte an die Basisplatte der Maschine geschraubt werden ohne die Simulation zu beeinflussen(Abb. M15).

Zur Optimierung der Messgenauigkeit führten wir vor Testbeginn stets Kalibrierungen der Folien und Messapparatur durch und standardisierten die Position der Kontaktfläche des Aktuators auf den Sensorfolien (248).

Für die Entwicklung eines geeigneten Protokolls für die Belastungstests führten wir initial diverse Methoden und Arten von statischen und zyklischen Belastungen auf einer Holz-Probe (Abb. M14) durch. Holz definiert die gleiche Dichte bzw. Härte wie trabekulärer Knochen.

Laut Literatur können Aktivitäten wie Gehen oder Treppen steigen ein einzelnes Kniegelenk physiologisch mit einer Gesamtkraft belasten, die dem Körpergewicht oder einem vielfachen dessen entspricht (229, 249-251). Die physiologische Kräfteverteilung beim tibiofemoralen Gelenk wirkt dabei zu 60-90% auf das mediale Kompartiment ein. Auch die Gelenkkontaktpunktgeschwindigkeit ist am medialen Kompartiment höher als am lateralen (249-252).

Bei einem Durchschnittsgewicht von 74,33kg ± 8,06 (Tab. M3) der Präparat-Donatoren, wählten wir 600N als Maximallast. Um den Kontakt des Aktuators zur Auflagefläche der Präparate zu garantieren, wurde beim Kalibrieren der ElectroPuls-Maschine ein Auflagedruck (Preload) von 15N (0,5% Genauigkeit) als digitale Null-Position eingestellt (230). Als Belastungsmittelpunkt wählten wir das Zentrum der medialen Facies articularis tibiae bzw. den distalen Höhepunkt der medialen Femurkondyle.

Prä-Test: Abschätzung Konditionen der Präparate (statische Belastung)		
Beginn	Positionierung + Kalibrierung + Einstellung der Preload (15N)	
Schritt 1	Erhöhung der Last auf 600 N	300 Sek.
Schritt 2	Stabilisierung der Last auf 600 N	20 Sek.
Schritt 3	Reduktion der Last auf digitalen Null-Wert	20 Sek.
Ende	Rückstellung des Aktuators	20 Sek.

Zyklische Belastung und Druckaufnahme (3600 Zyklen)			
Phase I	*Auflage der Sensorfolie*		
	Beginn	Positionierung + Kalibrierung + Einstellung der Preload (15N)	
	Schritt 1	Erhöhung der Last auf 307,5 N	180 Sek.
	Schritt 2	Stabilisierung der Last auf 307,5 N	20 Sek.
	Schritt 3	Zyklische Belastung zwischen 15-600N	5 Zyklen bei 1 Hz
	Schritt 4	Reduktion der Last auf digitalen Null-Wert	10 Sek.
	Ende	Rückstellung des Aktuators	20 Sek.
	Abnahme der Sensorfolie		
Phase II	Beginn	Positionierung + Kalibrierung + Einstellung der Preload (15N)	
	Schritt 1	Erhöhung der Last auf 307,5 N	180 Sek.
	Schritt 2	Stabilisierung der Last auf 307,5 N	20 Sek.
	Schritt 3	Zyklische Belastung zwischen 15-600N	990 Zyklen bei 1Hz
	Schritt 4	Reduktion der Last auf digitalen Null-Wert	10 Sek.
	Ende	Rückstellung des Aktuators	20 Sek.
Phase III	siehe Phase I		
Phase IV	siehe Phase II, jedoch mit 2595 Zyklen		
Phase V	siehe Phase I		

Tabelle M4: Protokoll der Simulation mit statischem Prä-Test und zyklischem Belastungstest (0,5% Genauigkeit)

In jeder Simulation prüften wir initial durch einen statischen Prä-Test die Maximallast von 600N, um bei Überlastung des Präparats den Test abbrechen zu können. Darauf folgte die zyklische Belastung zwischen 15N (Preload) und 600N mit einer Zyklusamplitude um 307,5N und Frequenz von 1Hz (1 Zyklus/Sek.). Die Gesamtzahl der Zyklen pro Simulation betrug 3600 und wurde auf fünf Phasen aufgeteilt (Tab. M4). Dies entspricht in etwa der Belastung von normalem Gehen in einer Stunde. Die Hauptphasen wurden auf 990 Zyklen in Phase II und 2595 Zyklen in Phase IV aufgeteilt. Um die stetige Abnutzung der Sensorfolie pro Ablauf zu vermeiden und die Qualität der Messung konstant zu halten, wurden die Folie für nur fünf Zyklen in den Phasen I, III und V angebracht. Auch wurde sie nach jeder Simulation ersetzt (229, 230, 253-256).

Vor Durchführung der eigentlichen Belastungstests (Tab. M4) führten wir vorerst am Präparat KG5/13-Tibia einen Probelauf durch, um die mechanischen Belastungen am morphologisch strukturlabilsten Präparat zu testen. Hierfür verwendeten wir denselben Versuchsaufbau, jedoch mit halbierter Maximallast von 300N. Somit ergab sich bei den zyklischen Belastungen eine Zyklusamplitude um 157,5N (Tab. M5).

Prä-Test: Abschätzung Konditionen der Präparate (statische Belastung)		
Beginn	Positionierung + Kalibrierung + Einstellung der Preload (15N)	
Schritt 1	Erhöhung der Last auf 300 N	300 Sek.
Schritt 2	Stabilisierung der Last auf 300 N	20 Sek.
Schritt 3	Reduktion der Last auf digitalen Null-Wert	20 Sek.
Ende	Rückstellung des Aktuators	20 Sek.

Zyklische Belastung und Druckaufnahme (3600 Zyklen)			
Phase I	*Auflage der Sensorfolie*		
	Beginn	Positionierung + Kalibrierung + Einstellung der Preload (15N)	
	Schritt 1	Erhöhung der Last auf 157,5 N	180 Sek.
	Schritt 2	Stabilisierung der Last auf 157,5 N	20 Sek.
	Schritt 3	Zyklische Belastung zwischen 15-300N	5 Zyklen bei 1 Hz
	Schritt 4	Reduktion der Last auf digitalen Null-Wert	10 Sek.
	Ende	Rückstellung des Aktuators	20 Sek.
	Abnahme der Sensorfolie		
Phase II	Beginn	Positionierung + Kalibrierung + Einstellung der Preload (15N)	
	Schritt 1	Erhöhung der Last auf 307,5 N	180 Sek.
	Schritt 2	Stabilisierung der Last auf 307,5 N	20 Sek.
	Schritt 3	Zyklische Belastung zwischen 15-600N	990 Zyklen bei 1Hz
	Schritt 4	Reduktion der Last auf digitalen Null-Wert	10 Sek.
	Ende	Rückstellung des Aktuators	20 Sek.
Phase III	siehe Phase I		
Phase IV	siehe Phase II, jedoch mit 2595 Zyklen		
Phase V	siehe Phase I		

Tabelle M5: Protokoll des Probelaufs am Präparat: Tibia (KG05/13), mit statischem Prä-Test und zyklischem Belastungstest (0,5% Genauigkeit)

Nach Abschluss des Probelaufs mit dem Präparat KG5/13-Tibia führten wir erneut kontrastmittelgesteuerte xCT-Bildgebungen mit anschließendem Thresholding und Segmentierung durch, um die Mikrostruktur des subchondralen Knochengewebes und deren Reaktion auf den mechanischen Stress zu untersuchen. Nach Feststellung der gewünschten Mikrofrakturierungen durch den Probelauf führten wir die Belastungstests anhand des eigentlichen Belastungs-Protokolls an allen Präparaten durch (Tab. M4).

2.4.2.3. Post-experimentelle Methodik

Nach Abschluss der Simulationen führten wir an allen Präparaten die kontrastmittelgesteuerte, post-experimentelle xCT-Bildgebung durch.

Um Unterschied der prä-experimentellen xCT-Bilddaten jeden Präparats zu denen der post-experimentellen Bildgebung detektieren zu können mussten diese deckungsgleich zueinander angeordnet werden. Hierfür verwendeten wir die von *KITWARE Inc.* entwickelte Software ParaView®, die mit einem sog. Visualization-Toolkit programmiert wurde. Sie wird vor allem zur wissenschaftlichen Datenanalyse und dreidimensionalen Visualisierung und Bildbearbeitung verwendet. Besonders eignet sie sich auch für Darstellungen von Finite-Elemente--Modellen (257-260).
Somit konnten die prä- und postexperimentellen xCT-Bildgebungen eingelesen und die räumliche Anordnung durch Werte an X-, Y- und Z-Koordinatenachse angezeigt werden. Mit Rotationen und Verschiebungen entlang der Achsen wurden bei jedem Präparat räumliche Divergenzen zwischen post-experimentellen und prä-experimentellen xCT-Bildgebungen ausgeglichen, so dass diese kongruent waren. Diese Deckungsgleichheit ermöglichte es gezielt Veränderungen in der morphologischen Struktur des jeweiligen Präparats, die durch die Belastungstests initiiert wurden festzustellen.
Zur Beschleunigung des Rechenaufwands legten wir vor dem Einlesen in ParaView® zunächst eine Kopie jeder Bildgebung an, um diese anschließend durch Verringerung der Voxel-Auflösung zu vergröbern (coarsening). Die erschlossenen Koordinaten-Werte wurden dann auf die hochauflösenden Bilddaten projiziert.

Zur Verhinderung von entstandenen Artefakten am Rand der nun kongruenten Bilddaten, wurden sämtliche Bilddaten auf die relevanten Abschnitte geschnitten (cropping) und auf die Präparate zentriert.

Nun wurden erneut das Thresholding und die Segmentierung an jedem Präparat durchgeführt, um im Anschluss zur Anfertigung des Finite-Elemente-Modells die einzelnen, analysierten Gewebeabschnitte kumulativ zusammen fügen, so dass hieraus das jeweilig vollständige Präparat resultierte (Abb. M17).

2.4.2.4. Finite-Elemente-Modell und virtuelle Belastungssimulationen

Das Finite-Elemente-Modell (FE-Modell oder FEM) ist ein numerisches, quantitatives Verfahren, bei dem Festigkeits- und Verformungsgegebenheiten durch Simulationen näherungsweise quantifiziert werden. Digitale Finite-Elemente-Modelle werden in der Biomechanik verwendet, um die mechanischen Eigenschaften von Gewebe zu untersuchen. Ein Gesamtkörper wird architektonisch in einzelne Elemente einfacher geometrischer Struktur aufgeteilt, mit deren Hilfe ein Kräftefluss generiert und das physikalische Verhalten folglich kalkuliert wird (261-264). Die Berechnung und Erstellung des Modells basiert auf PYTHON und FORTRAN Codes, die auf ein Grundgerüst interpoliert werden. Diese Art hat sich bereits bei vielen Studien etabliert (219, 224, 234, 265). Bei akkurater Datenerhebung, an denen die Codes angewendet werden, besitzt das FEM aufgrund der Beziehung zwischen Volumenanteil und Mechanik eine hohe Fehler-Sensitivität (219, 231).

Die Anfertigung kann als micro- und macro-FEM durchgeführt werden. Beim micro-modeling sind die Elemente hoch-differenziert und die Modellarchitektur sehr detailliert aufgebaut. Daher muss bei Analysen eines micro-FEM ein enorm hoher rechnerischer und zeitlicher Aufwand betrieben werden, da die Anzahl der einzelnen Elemente um mehrere Zehnerpotenzen höher ist als beim macro-FEM. Beim macro-modeling wird meist nicht zwischen einzelnen Knotenpunkten und einzelnen geometrischen Elementen unterschieden, da diese als eine gesamte Einheit definiert werden. Das macro-FEM wird meist angewandt, um die Rechenleistung und den Arbeitsaufwand zu reduzieren (219, 220, 224, 231, 233, 234).

Als Quelle der FEMs dienten u.a. sämtliche Datenerhebungen der prä- und post-experimentellen xCT-Bildgebungen, der *TEKSCAN*-Sensor-Folien, des Thresholdings, der Segmentierungen und der Koordinaten der deckungsgleichen Anordnungen. Wir kreierten ein sog. Voxel-FEM (VM), eine Unterart des micro-FEM, dessen Architektur gebildet wird, indem jedes Voxel einer xCT-Bildgebung in ein tetraedrisches Element konvertiert wird. Durch die radiologisch hohe Auflösung (0,068mm/Voxel) konnte die Architektur der Modelle mit hoher Detaillierung und Differenzierung gestaltet werden. Jedes der FE-Modelle besaß 100.000.000 einzelne Tetraeder-Elemente mit jeweils vier Knotenpunkten (219, 220, 234, 254).

Zur Untersuchung des mechanischen Stresses und der angewandten Verformungskräfte der experimentellen Belastungstests mussten bei der Entwicklung der FEMs Belastungen in Form von Gewebekompressionen virtuell simuliert werden – die sog. FE-Simulationen. Sie stellen virtuelle Belastungstests dar. Zusätzlich können bei Durchführung dieser Simulationen diverse Gewebeeigenschaften virtuell verändert werden. Die morphologischen Präparatgrenzen dienen somit als „leere

Hülle“ und Gegebenheiten wie bspw. die Elastizität/Steifigkeit des Präparatgewebes können individuell verändert werden.
Mit Hilfe dieser Methodik der FE-Simulation konnte der Kräftefluss durch Vektoren (Tensoren) generiert und am Modellgerüst der Präparate angewendet werden. Die Elastizität des Knorpelgewebes wurde als Variable eingesetzt.

Im Detail zu beschreiben wurde bei jeder Bildgebung zunächst der Gauß-Filter (Abb. M17(a)) angewendet. Anschließend wurden auf Grundlage der Bilddaten und Threshold-Werte das Knochen- (b) und Knorpelgewebe (c) isoliert. Bei dieser Segmentierung der Gewebearten entstanden einzelne Bilder, deren Darstellungen von anderen „Geweberesten“ überlagert waren. Knorpel wurde bspw. durch dichteäquivalentes Fettgewebe und Knochenmark überdeckt, was zu einem „Rauschen“ („noisy Cartilage“) in den Bilddaten führte. Daher waren zusätzliche Feinabstufungen erforderlich, um isolierte Knorpelmaterie zu erhalten. Hierzu wurden zunächst die äußeren Umrisse des Präparatknochens begrenzt und morphologische Algorithmen verwendet, um die Darstellung bis zu den knöchernen Grenzen mit virtueller Materie zu füllen (Abb. M17(d)). Durch Anwendung von sog. Booleschen Variablen (binäre Addition, Subtraktion) konnten anschließend die segmentierten Gewebearten zusammen gefügt werden, was zu einem Knochenmodell führte, das aus Knochenschale und innerem trabekulären Knochennetzwerk bestand. Durch weitere Umformungen der Booleschen Variablen konnte das „Rauschen“ des Knorpelgewebes (Abb. M17(c)) zu einer Addition von äußerem und innerem Knochen geformt werden(Abb. M17(b+d)). Einzelne Voxels bei denen eine Überschneidung zwischen Knochen-Voxels und „Rauschen“ auftrat, wurden somit eliminiert. Die final zusammengesetzte Darstellung (Abb. M17(f)) enthielt sowohl Knochengewebe, als auch Gewebe innerhalb des Trabekelnetzwerks und der Knorpelschicht in jeweils einzelnen, differenzierten Graustufen. Nun wurden an den gelenkfernen Grenzen der Präparat-Darstellung virtuelle Einbettungen mit isotropischen Konditionen simuliert, um bei Ablauf der FE-Simulationen die Testbedingungen und Präparatgrenzen zu limitieren (Abb. M17(g), weiße Fläche). Dieser wurde eine weitere Graustufe zugewiesen. Abschließend wurde alles zusammengefügt (Abb. M17(h)) (266-270).

Nun wurden die FE-Simulationen generiert, um den Kräftefluss auf die virtuellen Präparate einwirken zu lassen. Der Ablauf dieser FE-Simulationen konnte auf zwei Wegen kalkuliert werden. Einerseits konnten die der einwirkenden Kräfte der Simulation durch die Rohdaten der *TEKSCAN*-Sensorfolien berechnet und so die Vektoren kreiert werden. Andererseits konnte durch die Gewebeverdrängung, die in den xCT-Bildern dargestellt war, das Belastungsschema „rückwärts“ berechnet werden (219, 224, 233, 235)

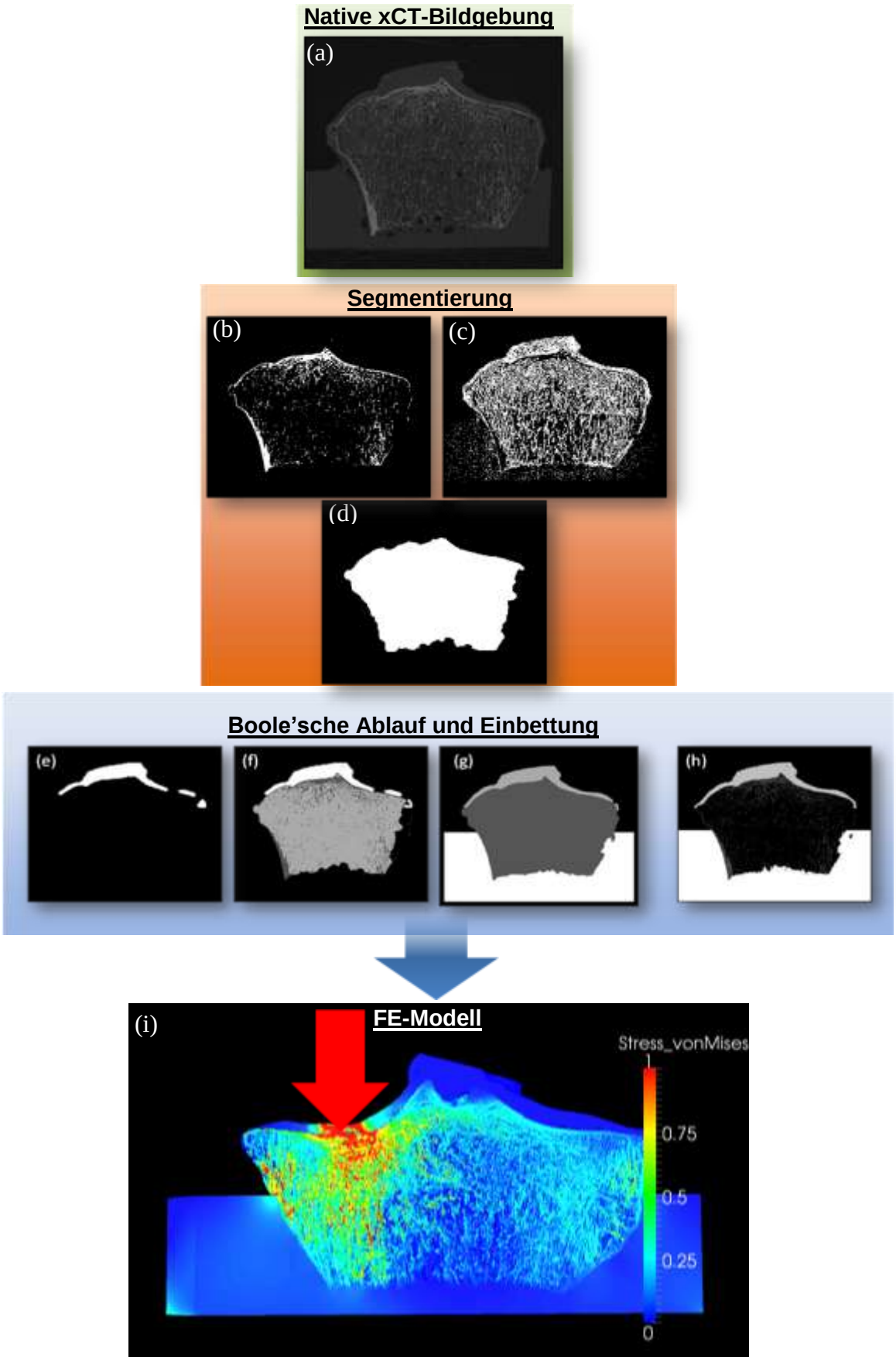


Abbildung M17 (a-i): Entstehung und Analysen eines FE-Modell am Bsp. des Tibia-Präparats KG05/13. Gewebespannungen nach „von Mises“

(a) nativer xtremeCT Scan; (b-d) Segmentierung; (e-h) Boole'sche Ablauf und Einbettung; (i) interpoliertes FE-Modell (roter Pfeil zeigt Belastungsrichtung)

Um eine Standardisierung zu gewährleisten, wiesen wir heterogenen Gewebeelastizitäten eine homogene Isotropie zu. Basierend auf ihrer Graustufe wurden hierbei für jede Teilregion der Präparate, transversale isotrope Eigenschaften verwendet, um die Kraftübertragung auf die Gelenkoberfläche zu berechnen. Dies bedeutet, dass jeder Vektor in alle Richtungen die gleichen physikalischen Eigenschaften besaß. Hierbei verwendeten wir wissenschaftlich etablierte Werte. Bei jeweiliger Gewebeelastizität und Gewebeverdrängung veränderten Strukturen unter Komprimierung ihre Form durch Expansion in horizontaler Ebene. Das Ausmaß ließ sich durch die Poisson's ratio abschätzen. Diese war bei Knochengewebe bei 0,3 und bei Knorpelgewebe auf 0,45. Für die Simulation der Knorpelelastizität setzten wir ein lineares Elastizitäts-Modul ein – das Young's-Modul. Für Knochengewebe war dieses Modul auf 19.000MPa und für die virtuelle Einbettung auf 3.000MPa konstant definiert. Um differenzierte Auswirkungen vom Knorpelgewebe durch resultierende Knochengewebespannungen in Form von Degeneration zu bewerten, wurde die Elastizität des Knorpels für jede Simulation als Variable verändert. Diesem Elastizitäts-Modul wurden alternierend Werte von 5, 10, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 1000 und 2000 MPa zugewiesen. Somit wurden pro Präparat zehn Simulationen verrichtet. Die Knorpelmorphologie der Spenderpräparate oder vorhandene Schäden des Knorpelgewebes hatten dabei keinen Einfluss. Um falsch-niedrige Werte durch „Ausweichen" der Modelle zu vermeiden, wurden die unteren Knotenpunkte der Einbettungsschicht-Elemente vollständig fixiert. Um hochwertige Ergebnisse für das Detektieren von internen Knochenspannungen zu erhalten wurden diese mit einem parallelen Element-for-Element-Solver (parFE) berechnet und als FE-Modell von Mises (Abb. M17(i)) illustriert. Für die Kalkulation dieser immens hohen Datenmenge, wurde uns ein Linux-Cluster des Leipniz-Rechenzentrum (LRZ) zur Verfügung gestellt. Für sämtliche getestete Einstellungen der Gewebeelastizität verwendeten wir von uns eigens entwickelte Nachbearbeitungs-Tools. Diese ermöglichten die Berechnung von Spitzenspannungen im Knochengewebe und resultierende Korrelationen zwischen Knochendichte, innerer Knochengewebespannung in Abhängigkeit zur Knorpelelastizität (219, 224, 230, 236, 237, 271-274).

2.4.3. Statistische Analysen des biomechanischen Parts

Für die Gewährleistung einer übersichtlicheren Darstellung wurden für Teile der Ergebnisse Microsoft Office Excel® verwendet. Bei den Rohdaten der *TEKSCAN*-Sensor-Folien wurden Mittelwert und Standardabweichung angewendet und die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) durch den einseitigen T-Test analysiert, um somit eine direkte Korrelation zu bestimmen. Werte ab $p < 0,05$ als statistisch signifikant und ab $p < 0,01$ als statistisch sehr signifikant gewertet (275).
Die statistischen Analysen wurden in sämtliche Ergebnisse integriert.

3. Ergebnisse

3.1. Radiologischer Part

Ziel der radiologischen Experimente war ein Konzentrationsverhältnis von Dotarem® und NaCl (aq) zu erhalten, das bei den biomechanischen Experimenten zu hochwertigen Bilddaten und der Möglichkeit einer akkuraten Differenzierung zwischen Knochen-, Knorpel-, und Weichteilgewebe führte und diese gewährleistete. Aufgrund der sehr ähnlichen technischen Eigenschaften von µCT und xCT kann die Methodik der jeweiligen Bildgebungs-Technik gut aneinander adaptiert werden.
Eine übersichtliche Kurzfassung über die gesamte Methodik der radiologischen Experimente ist in Abb. ER1 zusammengefasst.

1. Extrahierung von vier Paaren Knochen-Knorpel-Stanzen, jeweils eine intakte und eine beschädigte
2. Anwendung von KM mit den Konzentrationsverhältnissen 1:1 ; 1:15 ; 1:20 ; 1:30
3. µCT-Bildgebung der Stanzen
4. Bestimmung der unteren Threshold-Mittelwerte für Knochen- und Knorpelgewebe und Auswertung
5. Vorselektieren der ergebnisstärksten KM-Konzentrationen und Anwendung eines schmaleren Bereichs von KM- Konzentrationen
6. Anwendung von KM mit den Konzentrationsverhältnissen 1:1 ; 1:5 ; 1:10 ; 1:15
7. xCT-Bildgebung der Stanzen
8. Bestimmung der unteren Threshold-Mittelwerte für Knochen- und Knorpelgewebe und Auswertung
9. Erhebung des optimalen KM-Konzentrationsverhältnisses als Ergebnis der radiologischen Experimente

Abbildung ER1: Zusammenfassung der gesamten Methodik des radiologischen Parts

3.1.1. Auswertung der µCT-Bildgebung

Die Knorpel-Knochen-Stanzen besaßen eine Höhe zwischen 7,5mm und 12,9mm (Tab. M1). Diese ergaben im µCT zwischen 244 und 445 Schichten (Slices). Ausgeschlossen wurden Slices, die gleichzeitig Knochen- und Knorpelgewebe beinhalteten, da sich dort die Strahlung überlagerte und somit die Threshold-Werte verfälschte. Außerdem wurden Slices am distalen knöchernen Ende der Proben ausgeschlossen, da hier durch die Extrahierung mit dem Bohrkopf oder durch die Schnittführung der Knie-TEP-Knochensäge die trabekuläre Struktur verdichtet war

und falsch-hohe Threshold-Werte resultierten. An jeder Stanze analysierten wir am knöchernen Abschnitt zehn gleichmäßig verteilte Slices und berechneten daraus den Threshold-Mittelwert (Boxpl. 1, Tab. ER1). Da der Knorpelanteil meist nur ein Drittel der gesamten Stanze ausmachte, analysierten wir hier fünf Slices.

Mit ImageJ® wurden die Threshold-Werte über eine Skala eingestellt, die den jeweiligen Dichte-Wert bzw. Bereich farbig hervorhebt (Abb. ER2). Dieser ist abhängig vom jeweiligen Gewebe und seiner Dichte und wird durch die Software zwischen 1 (Werte für Luft) und 32.767 (härteste Substanz der Probe) definiert. Knochen besitzt physiologisch eine höhere Dichte als Knorpel. Daher musste für das Knochengewebe nur der untere, minder dichte Threshold-Wert bestimmt werden, da der obere Wert mit 32.767 bereits festgelegt war. Für Knorpelgewebe musste der untere und obere Wert bestimmt werden.

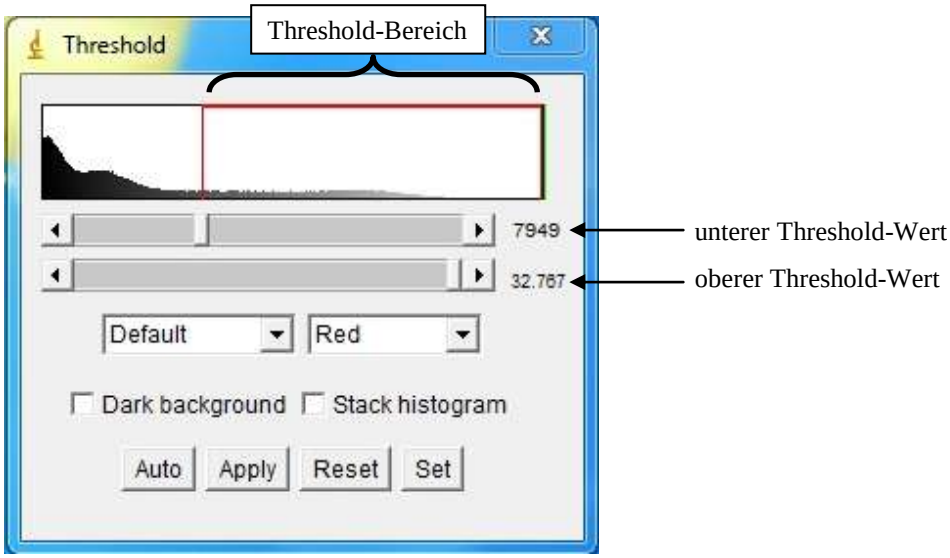
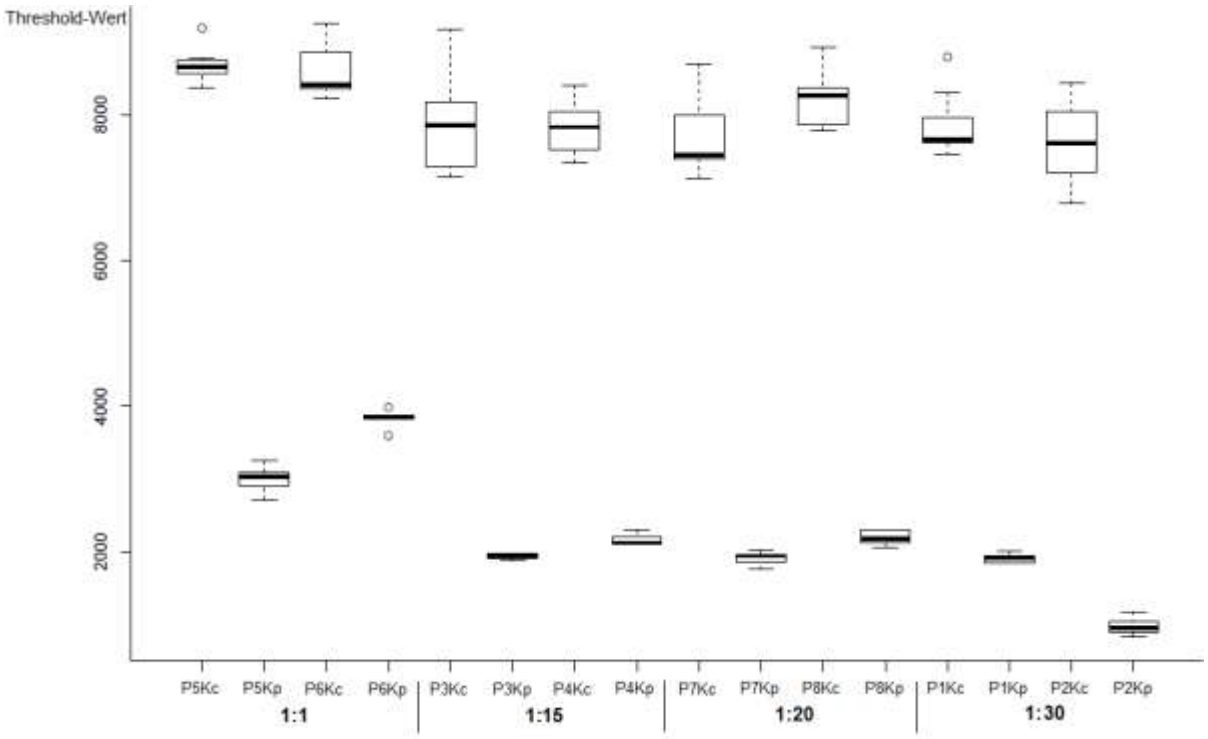


Abbildung ER2 : Threshold-Skala zur Definierung des Threshold-Bereichs am Bsp. von Knochengewebe

In manchen Fällen konnte sich der Threshold-Bereich des Knorpelgewebes mit dem des Knochengewebes überschneiden, wenn partiell Knorpel dichter als Knochen war. Dies ließ sich mit partiell osteoporotisch verringerter Knochendichte, sowie mit durch Kalzifizierung verhärtetem Knorpelgewebe begründen. Die zu erzielende KM-Konzentration musste mit dem Ergebnis gewählt werden, dass Darstellungen des minder-dichten Knochen- und Knorpelgewebes durch KM verstärkt wurde, da hochdichtes Gewebe bereits ohne Verstärkung eine gute Darstellungsqualität besitzt. Aus diesen Gründen war die Analyse der unteren Threshold-Werte von Bedeutung. Die analysierten und berechneten unteren Threshold-Mittelwerte sind in Tab. ER1 zusammengefasst. Im Boxpl. 1 wurden die kompletten Datensätze der unteren Threshold-Werte integriert.

Proben-Nr., Gewebe	Zustand	KM-Konzentration	unterer Threshold-Mittelwert	Größe
Probe 5, Knochen	intakt	1:1	8.674,6 ± 214	9,3mm
Probe 5, Knorpel			2.997,2 ± 180	
Probe 6, Knochen	beschädigt		8.570,7 ± 325	7,5mm
Probe 6, Knorpel			3.830 ± 126	
Probe 3, Knochen	intakt	1:15	7.895,2 ± 586	9,8mm
Probe 3, Knorpel			1935,8 ± 39	
Probe 4, Knochen	beschädigt		7.851,2 ± 336	12,9mm
Probe 4, Knorpel			2.178,6 ± 71	
Probe 7, Knochen	intakt	1:20	7.670,4 ± 466	9,5mm
Probe 7, Knorpel			1.906,8 ± 90	
Probe 8, Knochen	beschädigt		8.235,4 ± 345	7,7mm
Probe 8, Knorpel			2.194,2 ± 95	
Probe 1, Knochen	intakt	1:30	7.849,3 ± 390	9,0mm
Probe 1, Knorpel			1.909,8 ± 63	
Probe 2, Knochen	beschädigt		7.652,1 ± 478	11,0mm
Probe 2, Knorpel			982,8 ± 119	

Tabelle ER1: Details und Thresholding-Werte der µCT-Bildgebung



Boxplot 1: untere Threshold-Werte der µCT-Bilder im Bezug zur KM-Konzentration der beschädigten/intakten Proben (P= Probe, Kc= Knochen, Kp =Knorpel)

Je mehr Information eine Bildgebung erbringt, desto besser ist die Qualität. Daher sprechen global hohe Threshold-Werte einer Bildgebung auch für eine hohe Darstellungsqualität und umgekehrt, da sie mehr Bildinformationen enthalten.

Zur Erlangung der optimalen KM-Konzentration sind jedoch auch andere Faktoren entscheidend und wurden daher als Prämissen vorausgesetzt (Abb. ER3):
Erstens sollte bei höherer KM-Konzentration sich auch ein global höherer Threshold-Mittelwert einstellen und umgekehrt, da das KM als Verstärker wirkt und Dichteinformationen dargestellt werden. Zweitens sollte bei Stanzen-Paaren mit dem selben KM-Konzentrationsverhältnis der Knorpel der beschädigten Stanze eine höhere KM-Anreicherung als der einer intakten aufweisen, da intakter Knorpel eine höhere Barriere-Funktion besitzt und somit weniger KM aufnimmt. Umgekehrt sollte der Knochenanteil intakter Stanzen eine höhere KM-Anreicherung aufweisen, als der der beschädigten, da der intakte Knorpelanteil weniger KM aufnimmt und somit der Knochenanteil mehr anreichert. Diese beiden Faktoren spiegeln sich durch höhere Threshold-Mittelwerte beim Knorpelanteil beschädigter Stanzen und beim Knochenanteil intakter Stanzen wider. Drittens sollte eine gute Differenzierung der Gewebearten durch eine möglichst hohe Diskrepanz zwischen Knorpel- und Knochen-Threshold-Mittelwerten erreicht werden (Tab. ER2).
Zusammengefasst besteht somit das Ziel möglichst hohe Threshold-Mittelwerte, unter Voraussetzung der obligatorischen drei Prämissen zu erhalten (Abb. ER3).

1. Threshold-Werte korrelieren mit der KM-Konzentration
2. Stanzen-Paare mit Anwendung der selben KM-Konzentration:
   Thr.-Wert (Knorpel, beschädigt) > Thr.-Wert (Knorpel, intakt)
   Thr.-Wert (Knochen, beschädigt) < Thr.-Wert (Knochen, intakt)
3. hohe Diskrepanz zwischen Knochen- und Knorpel-Threshold-Werten jeweiliger Proben

Abbildung ER3: Prämissen zur Auswertung der radiologischen Experimente

Proben-Nr.	**Stanzen**	**Zustand**	**Threshold-Differenz** (von Knochen- zu Knorpelwerten)	**KM-Konzentration**
5	Femur	Intakt	5677,4	1 : 1
6	Femur	beschädigt	4740,7	
3	Tibia	Intakt	5959,4	1 : 15
4	Tibia	beschädigt	5672,6	
7	Femur	Intakt	5763,6	1 : 20
8	Femur	beschädigt	6041,2	
1	Tibia	Intakt	5939,5	1 : 30
2	Tibia	beschädigt	6669,3	

Tabelle ER2: Diskrepanz der Threshold-Werte von Knochen- und Knorpelgewebe der µCT-Bildgebung

Bei Betrachtung der Threshold-Mittelwerte (Boxpl. 1, Tab. ER1) zeigen diese die beschriebene Tendenz, dass hohe KM-Konzentrationen im Vergleich auch hohe Threshold-Werte von Knochen und Knorpel generieren. Im Boxplot nehmen diese von 1:1 bis 1:30 ab. Bei beschädigten Proben war die KM-Anreicherung im Knorpelanteil höher, als bei intakten bzw. die Anreicherung im Knochenanteil der intakten Proben höher, als bei den beschädigten. Somit wurde die erste und zweite Prämisse eingehalten. Ausnahmen waren der Knochenanteil von Probe 8, der höhere Werte aufwies als bei Probe 7 und der Knorpelanteil von Probe 2, der niedrigere Werte aufwies als bei Probe 1. Dies war auf eine erhöhte Schädigung des Gewebes durch die Stanzen-Extrahierung zurückzuführen. Somit können Probe 2 und 8 als Ausreißer definiert werden, da sie nicht die obligatorischen Prämissen erfüllten.

Im Vergleich besaßen die Proben des KM-Verhältnisses von 1:1 und 1:15 die favorisierten Werte:
Mit 2997,2 < 3830,0 bei den Proben 5 und 6 und 1935,8 < 2178,6 bei den Proben 3 und 4, war die verstärkte KM-Anreicherung des Knorpelgewebes der geschädigten Proben gegeben.
Mit 8674,6 > 8570,7 bei Probe 5 und 6 und 7895,2 > 7851,2 bei Probe 3 und 4 war die verringerte KM-Anreicherung des Knochengewebes der beschädigten Probe gegeben (Tab. ER1). Die Proben-Paare der KM-Konzentration 1:1 und 1:15 besaßen, mit Ausnahme von Probe 2 und 8, die als Ausreißer vernachlässigt wurden auch die höchsten Threshold-Werte und die höchste Diskrepanz zwischen Knochen- und Knorpelgewebe. Somit wurden hier auch die gewünschten Prämissen erfüllt (Abb. ER3, Tab. ER1, ER3, Boxpl. 1) und für die weitere xCT-Bildgebung verwendet.

Proben-Nr. , (KM-Konzentrationen)	Thr.-Wert in Korrelation zur KM-Konz.	Höherer Thr.-Wert Knorpel (beschädigt) / Knorpel (intakt)	Höherer Thr.-Wert Knochen (intakt) / Knochen (beschädigt)	Diskrepanz Knochen- / Knorpel-Thr.-Wert
Probe 5 (1:1)	✓	✓	✓	5677,4
Probe 6 (1:1)	✓			4740,7
Probe 3 (1:15)	✓	✓	✓	5959,4
Probe 4 (1:15)	✓			5672,6
Probe 7 (1:20)	✓	✓	×	5703,6
Probe 8 (1:20)	×			6041,2
Probe 1 (1:30)	✓	×	✓	5939,5
Probe 2 (1:30)	✓			6669,3

Tabelle ER3: Zusammenfassung des Algorithmus der Auswertung inkl. der Prämissen der µCT-Bildgebungen

3.1.2. Auswertung der xCT-Bildgebung

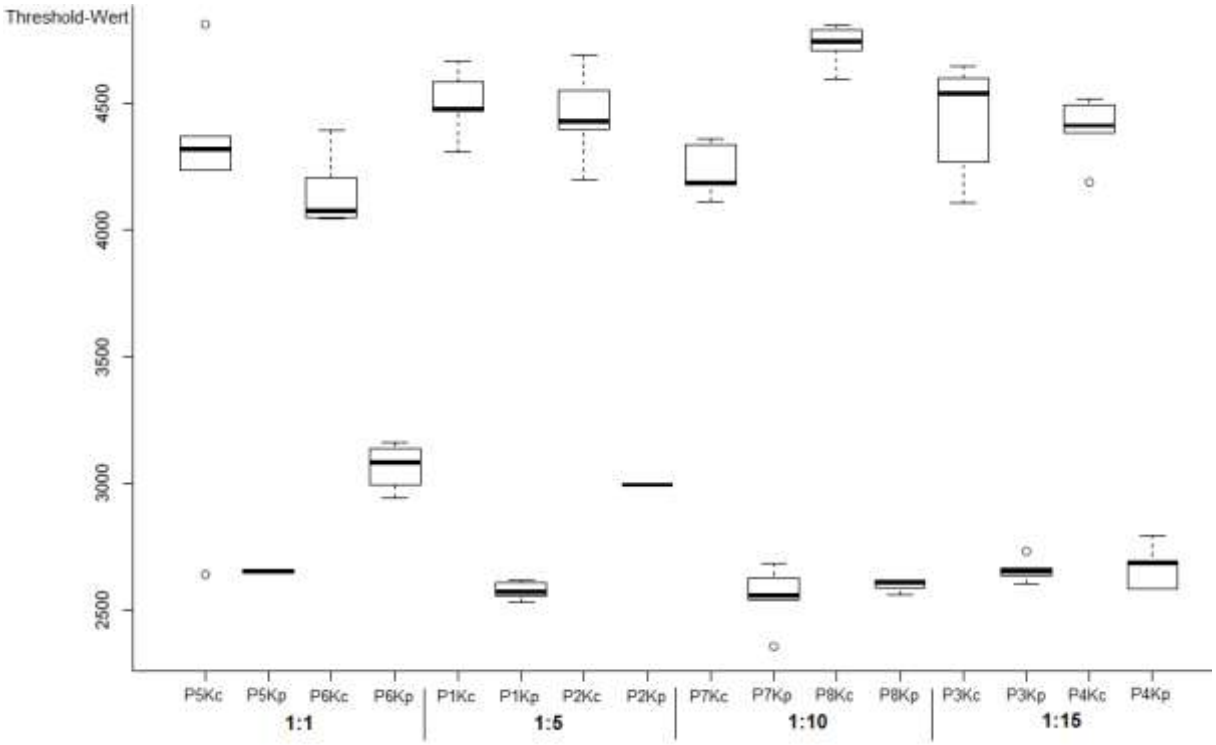
Die Auswertung der xCT-Bildgebung gestaltete sich sehr ähnlich zum µCT. Es musste jedoch ein größerer Scan-Bereich eingestellt werden, da die gesamten Röhrchen inklusive der Knorpel-Knochen-Stanzen gescannt wurden. Aus diesem Grund und aufgrund der breiteren Schichtdicke des xCT war die Zahl der Slices verringert und betrug zwischen 55 und 130. Daher analysierten wir über jede Probe gleichmäßig verteilt jeweils fünf Slices aus knöchernen und knorpeligen Anteil. Auch hier wurden Slices, die gleichzeitig Knochen- und Knorpelgewebe enthielten und solche am distalen Ende ausgeschlossen. Da die Auflösung beim xCT niedriger als im µCT war und geringere Bildinformationen besaß, waren die anschließend erhobenen Threshold-Werte global niedriger. In Tab. ER4 sind die Mittelwerte zusammengefasst, im Boxpl. 2 wurden alle unteren Threshold-Werte integriert.

Proben-Nr., Gewebe	Zustand	KM-Konzentration	unterer Threshold-Mittelwert	Größe
Probe 5, Knochen	intakt	1:1	4.411,6 ± 206	9,3mm
Probe 5, Knorpel			2.651,8 ± 7	
Probe 6, Knochen	beschädigt		4.154,2 ± 132	7,5mm
Probe 6, Knorpel			3.067,75 ± 82	
Probe 3, Knochen	intakt	1:15	4.432,6 ± 209	9,8mm
Probe 3, Knorpel			2.657,6 ± 43	
Probe 4, Knochen	beschädigt		4.398,6 ± 116	12,9mm
Probe 4, Knorpel			2.668,2 ± 78	
Probe 7, Knochen	intakt	1:10	4.235 ± 96	9,5mm
Probe 7, Knorpel			2.553,2 ± 111	
Probe 8, Knochen	beschädigt		4.729,8 ± 76	7,7mm
Probe 8, Knorpel			2.598,2 ± 22	
Probe 1, Knochen	intakt	1:5	4.501,4 ± 121	9,0mm
Probe 1, Knorpel			2.577,4 ± 32	
Probe 2, Knochen	beschädigt		4.453,8 ± 164	11,0mm
Probe 2, Knorpel			2.995 ± 0	

Tabelle ER4: Details und Thresholding-Werte der xCT-Bildgebung

Bei der Auswertung der xCT-Bilder sollten, wie beim µCT, möglichst hohe Threshold-Mittelwerte resultieren und die obligatorischen Prämissen (Abb. ER3) erfüllt werden.
Bei Betrachtung der Threshold-Mittelwerte (Boxpl. 2, Tab. ER4) nehmen die Werte von 1:1 bis 1:15 ab. Auch war die KM-Anreicherung im Knorpelanteil bei

beschädigten Proben höher als bei intakten und im Knochenanteil der intakten Proben höher, als bei beschädigten. Die ersten zwei Prämissen wurden somit eingehalten. Lediglich der Knochenanteil von Probe 8 wies höhere Werte als der von Probe 7 auf. Wie bereits bei der Auswertung der µCT-Bildgebung beschrieben, führten wir dies auf die Beschädigung des Knochens durch die Stanzen-Extrahierung zurück. Probe 8 konnte somit als Ausreißer definiert werden.



Boxplot 2: untere Threshold-Werte der xCT-Bilder im Bezug zur KM-Konzentration der beschädigten/intakten Proben (P= Probe, Kc= Knochen, Kp =Knorpel)

Proben-Nr.	**Stanzen**	**Zustand**	**Threshold-Differenz** (von Knochen- zu Knorpelwerten)	**KM-Konzentration**
5	Femur	Intakt	1759,8	1:1
6	Femur	beschädigt	1086,45	
1	Tibia	Intakt	1924	1:5
2	Tibia	beschädigt	1458,8	
7	Femur	Intakt	1681,8	1:10
8	Femur	beschädigt	2131,6	
3	Tibia	Intakt	1775	1:15
4	Tibia	beschädigt	1730,4	

Tabelle ER5: Diskrepanz der Threshold-Mittelwerte des Knochen- und Knorpelgewebes der xCT-Bildgebung

Im Vergleich besaßen die Proben des KM-Verhältnisses von 1:5 und 1:15 die favorisierten Werte. Die Threshold-Werte der Proben 1 und 2 beschrieben mit 2577,4

< 2995,0 und bei Probe 3 und 4 mit 2657,6 < 2668,2 eine höhere KM-Anreicherung des Knorpelgewebes der geschädigten Proben. Die Threshold-Werten der Proben 1 und 2 beschrieben mit 4806,2 > 4432,6 und bei Probe 3 und 4 mit 4453,8 > 4398,6 eine verringerte KM-Anreicherung des Knochengewebes der beschädigten Proben. Mit Ausnahme von Probe 8, die als Ausreißer vernachlässigt wurde, besaß das Proben-Paar der KM-Konzentration 1:15 gegeben die höchste Diskrepanz der Threshold-Werte zwischen dem Knochen- und Knorpelanteil und einen global hohen Threshold-Wert unter Erfüllung der obligatorischen Prämissen (Abb. ER3, Tab. ER4, ER6, Boxpl. 2).

Proben-Nr. , (KM-Konzentrationen)	Thr.-Wert in Korrelation zur KM-Konz.	Höherer Thr.-Wert Knorpel (beschädigt) / Knorpel (intakt)	Höherer Thr.-Wert Knochen (intakt) / Knochen (beschädigt)	Diskrepanz Knochen- / Knorpel-Thr.-Wert
Probe 5 (1:1)	×	✓	✓	1759,8
Probe 6 (1:1)	×			1086,5
Probe 3 (1:15)	✓	✓	✓	1796,2
Probe 4 (1:15)	✓			1730,4
Probe 7 (1:10)	×	✓	×	1681,8
Probe 8 (1:10)	×			2131,6
Probe 1 (1:5)	✓	✓	✓	2228,8
Probe 2 (1:5)	✓			1437,6

Tabelle ER6: Zusammenfassung des Algorithmus der Auswertung inkl. der Prämissen der xCT-Bildgebungen

Aufgebaut auf die Gesamtergebnisse wendeten wir für die Bildgebungen der biomechanischen Experimente das KM-Konzentrationsverhältnis 1:15 an.

3.2. Biomechanischer Part

Ziel der biomechanischen Experimente war es durch Anwendung der Methodik (Abb. EB1) ein Finite-Elemente-Modell zu kreieren, durch das die Kräfteverteilung und das Gleichgewicht im Kniegelenk als dynamische Einheit verstanden und reproduziert werden kann. Mit progressiv axialen Kompressionen an Tibiaplateaus und Femurkondylen wurde ein der menschlichen Physiologie angeglichenes Modell simuliert, an dem wir Kräfte direkt bestimmen und auswerten konnten. Wir identifizierten Areale des subchondralen Knochengewebes, an denen hoher mechanischer Stress entsteht. In der heutigen Fachliteratur wird die Aufmerksamkeit der Destruktion subchondralen Knochens oft nur als subchondrale Sklerosierung in Folge von arthrotischer Degeneration gewidmet (3, 10, 30, 34). Daher erschloss sich

der Zweck der Generierung eines Modells zur Untersuchung der Kausalität von subchondralen Mikrofrakturierungen und mechanischem Stress an der subchondralen Knochenplatte (104, 105, 264, 276-280). Somit werden morphologische Schwachstellen und Auffälligkeiten am Kniegelenk detektiert und biomechanisch begründet.

Prä- experimentelle Methodik:

1. hrMRT-Bildgebung der unbearbeiteten Präparate
2. Präparation und Resektion aller Weichteil- und Bandstrukturen
3. hrMRT-Bildgebung nach Präparation
4. xCT-Bildgebung der sechs Präparate unter Verwendung von Kontrastmittel
5. Thresholding der xCT-Bildgebungen
6. Segmentierung der Bildgebungen

Methodik der experimentellen Belastungstests:

1. Vorbereitungen der Belastungs-Tests:
   - Einbettung und Adaptierung der Präparate an die Vorrichtung der ElectroPuls-Maschine
   - Konstruktion der Plattform und Adaptierung der *TEKSCAN*-Sensor-Folien
   - Entwicklung des Belastungs-Protokolls und Probelauf-Protokolls
2. Durchführung des Probelaufs am Präparat: KG5/13-Tibia
3. Evaluation des Probelaufs durch xCT-Bildgebung, Thresholding, Segmentierung und Auswertung der *TEKSCAN*-Daten (numerisch und grafisch)
4. Durchführung des eigentlichen Belastungs-Test an allen sechs Präparaten

Post-experimentelle Methodik:

1. xCT-Bildgebungen der sechs Präparate mit Verwendung von Kontrastmittel
2. Thresholding der xCT-Bildgebungen
3. Deckungsgleiche Anordnung der jeweiligen sechs prä- und post-experimentellen Bildgebungen durch Rotation und Verschiebung
4. Zuschneiden der kongruenten Bildgebungen
5. Segmentierung der Bildgebungen
6. Auswertung der *TEKSCAN*-Daten (numerisch und grafisch)

Anfertigung des Finite-Elemente-Modell

1. Integration der Daten der Bildgebungen, Segmentierungen, der deckungsgleichen Anordnung und der *TEKSCAN*-Daten

Abbildung EB1: Überblick der Methodik des biomechanischen Parts

3.2.1. Auswertung der prä-experimentellen Methodik

Nach Durchleuchtung mit dem hrMRT und Präparation scannten wir die sechs Kniepräparate mit dem xCT und führten ein Thresholding durch. Da diese Daten zur

Anfertigung des FE-Modells dienten, mussten diverse Gewebe erfasst und die Threshold-Werte akkurat abgestuft werden, um initial eine exakte Differenzierung der Areale zu gewährleisten. Wir teilten das Thresholding in hoch-dichten kortikalen Knochen, minder-dichten kortikalen Knochen, hoch-dichten trabekulären Knochen, minder-dichten trabekulären Knochen und Gelenkknorpel auf und kreierten anschließend die Mittelwerte (Tab. EB1). Ungleich zum radiologischen Part wurden hier obere und untere Threshold-Werte erhoben, da ein exakter Bereich für jedes Gewebe benötigt wurde. Die Standardabweichung war daher vernachlässigbar.

Gewebeart	**unterer Threshold-Mittelwert**	**oberer Threshold-Mittelwert**
Tibia-Präparate		
Gelenkknorpel	1843	3686
minder-dichter trabekulärer Knochen	3686	6020
hoch-dichter trabekulärer Knochen	6020	6823
minder-dichter kortikaler Knochen	6823	7372
hoch-dichter kortikaler Knochen	7372	8109
Femur-Präparate		
Gelenkknorpel	1824	4376
minder-dichter trabekulärer Knochen	4376	6200
hoch-dichter trabekulärer Knochen	6200	6747
minder-dichter kortikaler Knochen	6747	7476
hoch-dichter kortikaler Knochen	7476	8096

Tabelle EB1: Threshold-Mittelwerte der prä-experimentellen xCT-Bildgebung

Mit Hilfe dieser Threshold-Mittelwerte führten wir die virtuelle Segmentierung durch und erhielten isolierte Gewebeareale der jeweiligen Präparate (Abb. EB2).

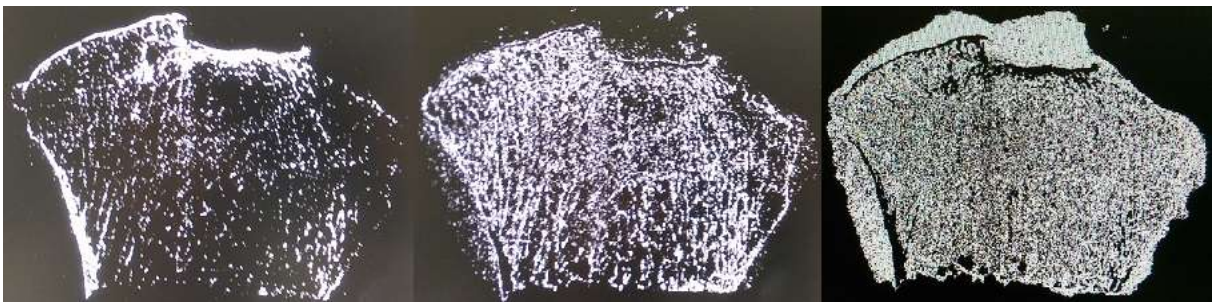


Abbildung EB2:
prä-experimentelle Segmentierung und Isolierung der Gewebeareale am Bsp. eines Tibia Präparats (Ansicht: von ventral, oben ist distal)
(links: kortikales Knochengewebe; Mitte: trabekuläres Knochengewebe; rechts: Knorpelgewebe)

3.2.2. Auswertung der experimentellen Belastungstests

Der mechanische Stress, der durch die angewandten Belastungsschemata auf das Gewebe ausgeübt wurde, konnte durch die Software der *TEKSCAN* Sensorfolien in Druckamplituden dargestellt werden (siehe Diagr. EB1-14). Messungen wurden in Phase-I, -III und -V durchgeführt (Tab. M4, M5). Die Belastungszyklen wiesen eine Frequenz von 1Hz auf. Die Diagramme wurden in Relation von gemessenem Druck (SI-Einheit: MPa) und verstrichener Zeit (SI-Einheit: Sek.) aufgebaut. Die Messfrequenz lag bei 0,025Sek. Somit wurden 200 Einzelmessungen pro Phase bzw. 600 Messungen pro Präparat vollzogen. Aufgrund der hohen Anzahl in der Folie integrierten Sensoren, konnte eine ausführliche Daten in numerischer und grafischer Form erbracht werden (Tab. EB2-15, Abb. EB3).

Die Kontaktfläche von Aktuator und Präparat betrug je nach Impression des Gewebes bis zu 2cm^2. Da die Folien pro 1,61mm^2 Fläche einen Sensor besaßen, die Kraft des Aktuators jedoch auf einen nicht-planen Körper einwirkte, entstand eine ungleichmäßige Druckverteilung. Auf manche Sensoren wirkte mehr Druck ein als auf andere, manche Sensoren hatten sogar keinen Kontakt zum Aktuator. Daher unterschieden wir bei der numerischen Erhebung der Messdaten zwischen dem Kontaktdruck (contact pressure (CP)), der den durchschnittlichen Druck der gesamten Oberfläche mit sämtlichen Sensoren pro Zeiteinheit anzeigte und den Kontaktdruckspitzen (peak contact pressure (PCP)), die die Messungen einzelner Sensoren wiedergaben, die pro Zeiteinheit den höchsten Druck aufwiesen. Besonders bei unregelmäßiger Oberfläche konnten diese zwei Parameter stark voneinander variieren. Daher verwendeten wir sie zur Bewertung der Gleichmäßigkeit der Druckübersetzung, um sowohl ausgeglichene als auch unausgeglichene Druckverteilungen zu detektieren. Messungen wurden erst ab einem Schwellenwert über 0,02246MPa (≙3,645 Gramm pro Sensor) ausgewertet, da wie bereits beschrieben manche Sensoren temporär oder konstant keinen Kontakt zum Aktuator besaßen und somit falsch niedrige Mittelwerte resultiert hätten. Die grafische Erhebung zeigte die unterschiedlichen Belastungszonen mit jeweiliger Belastungsintensität simultan zum Ablauf der statischen und zyklischen Belastung (Abb. EB3). Hiermit konnte die gewünschte Druckverteilung kontrolliert werden.

Beim Probelauf am Präparat KG05/13_Tibia (Tab. M4) verliefen die Amplituden der zyklischen Belastungen um den Wert von 157,5N. Beim Erreichen der Maximallast von 300N stellten sich die Spitzen (Peaks) als obere Umschlagpunkte dar und die unteren Umschlagpunkte beim Erreichen der digitalen Null-Position, dem Preload von 15N. Die Verteilung und Intensität der Belastung ist wie folgt dargestellt (Diagr. EB1, EB2; Tab. EB2, EB3). Im folgenden Textverlauf wurden die Diagramme beschrieben und anschließend im Diskussionsabschnitt einzeln interpretiert.

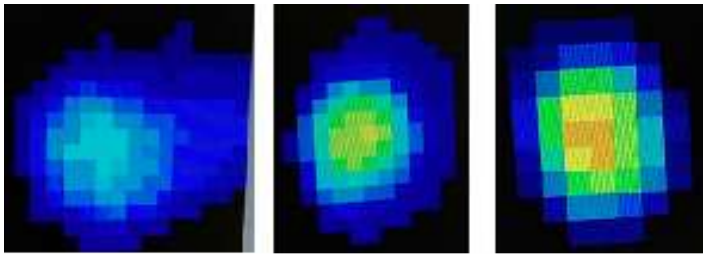


Abbildung EB3:
Grafische Darstellung des zyklischen Belastungsschemas am Bsp. des Probelaufs am Präparat KG05/13_Tibia (von links nach rechts: geringe bis hohe Belastung in einem Zyklus)

Präparat: KG05/13-Tibia				
	Zyklus	Phase I	Phase III	Phase V
	1	1,59	1,31	3,09
	2	1,58	1,33	3,09
	3	1,58	1,32	3,11
	4	1,58	1,32	3,12
	5	1,59	1,32	3,11
Mittelwert		1,584	1,32	3,104
Standardabweichung		±0,004898979	±0,006324555	±0,012
T-Test		8,32919E-07	2,51309E-10	2,80966E-09

Tabelle EB2: Maximalwerte des CP beim Probelauf (300N) ; Präparat KG05/13_Tibia

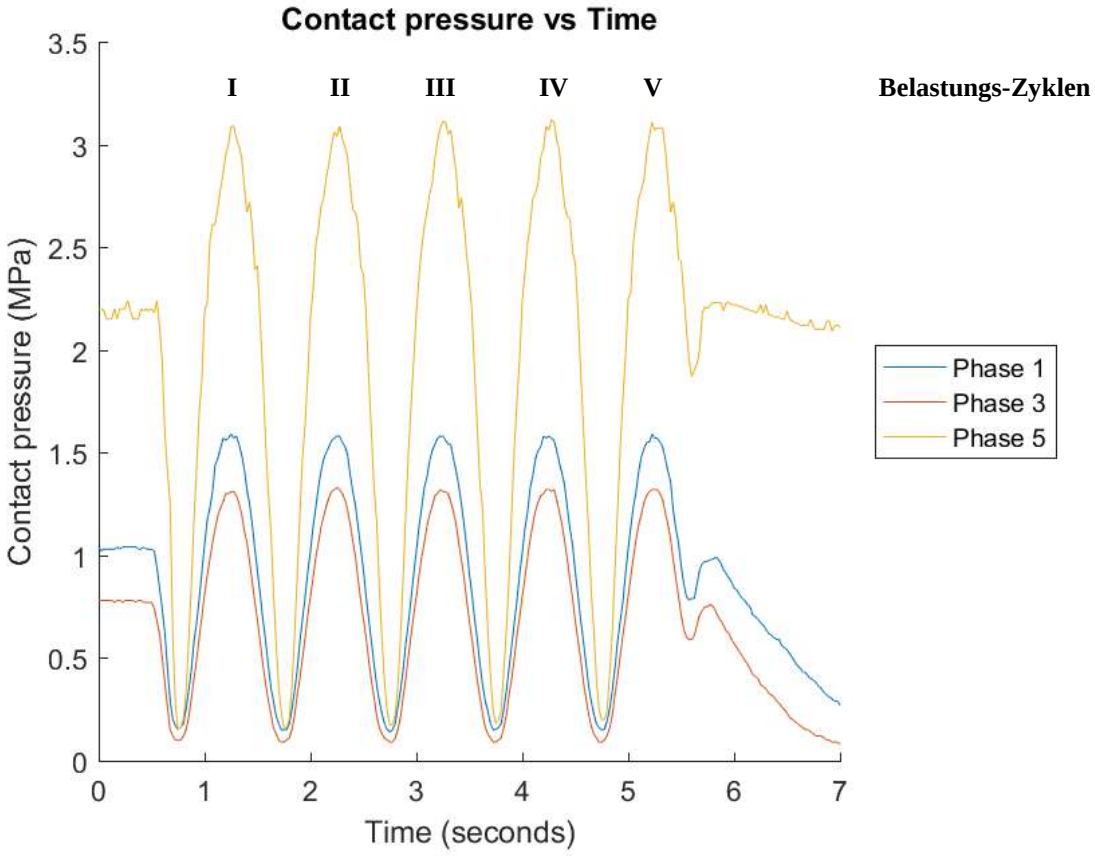


Diagramm EB1: CP beim Probelauf (300N) am Präparat KG05/13_Tibia

Präparat: KG05/13-Tibia				
	Zyklus	Phase I	Phase III	Phase V
	1	5,88	4,79	10,14
	2	5,86	4,81	10,14
	3	5,88	4,83	10,11
	4	5,84	4,83	10,18
	5	5,89	4,83	10,18
Mittelwert		5,87	4,818	10,15
Standardabweichung		±0,017888544	±0,016	±0,026832816
T-Test		1,31628E-07	2,51309E-10	1,94694E-09

Tabelle EB3: Maximalwerte des PCP beim Probelauf (300N) ; Präparat KG05/13_Tibia

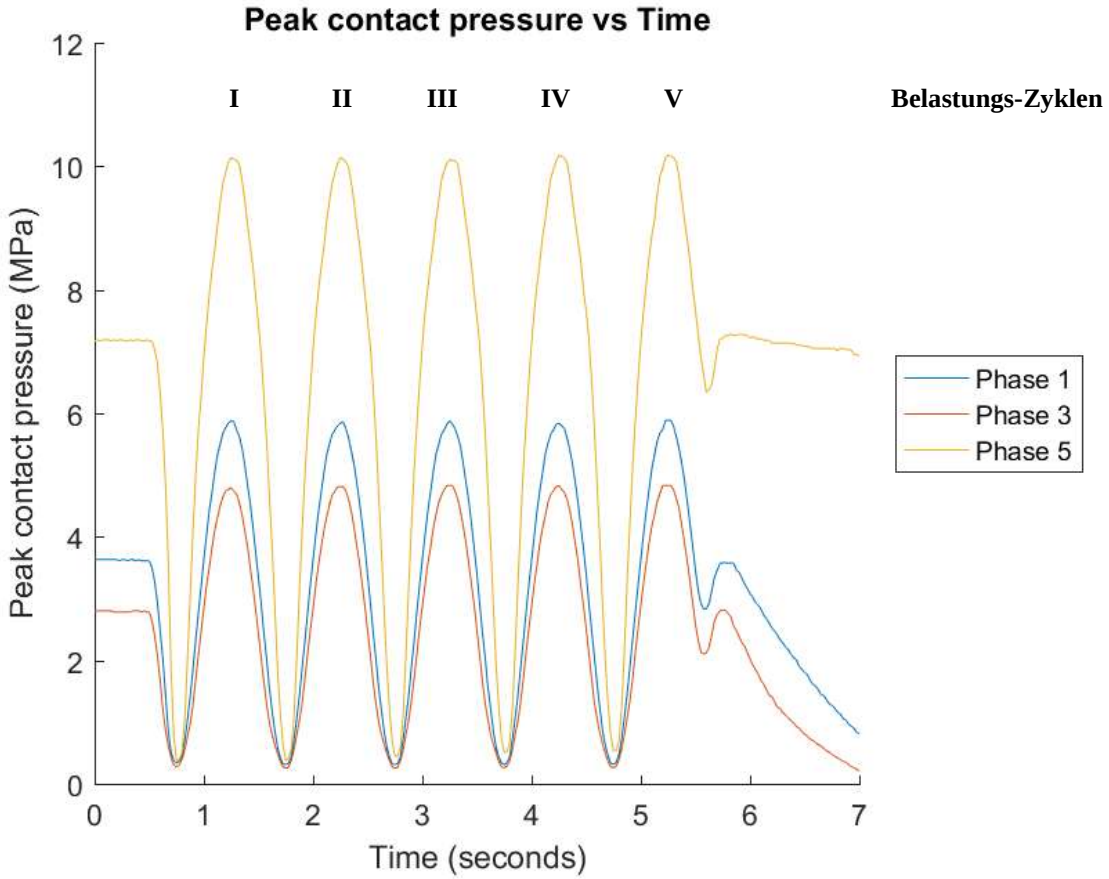


Diagramm EB2: PCP beim Probelauf am Präparat KG05/13_Tibia

Die Diagramme des Probelaufs am Präparat KG05/13_Tibia (Diagr. EB1, EB2) zeigen sowohl beim CP als auch beim PCP, dass Phase-I höhere Druckwerte als Phase-III erreichte. Am Ende des Belastungstests werden in Phase-V die höchsten Druckamplituden erreicht. Dabei lässt sich beim PCP ein geringer Zuwachs der Werte vom 1.Zyklus zum 5.Zyklus beobachten.

Nach Abschluss des Probelaufs führten wir die Belastungstests an allen sechs Präparaten anhand des eigentlichen Belastungsprotokolls (Tab. M5) durch. Dabei verliefen die Amplituden der zyklischen Belastungen um den Wert von 307,5N. Beim Erreichen der Maximallast von 600N stellten sich die Spitzen (Peaks) als obere Umschlagpunkte dar und die unteren Umschlagpunkte beim Erreichen der digitalen Null-Position, dem Preload von 15N.

Präparat: 1214/12-Tibia			
Zyklus	Phase I	Phase III	Phase V
1		2,64	2,1
2		2,64	2,1
3		2,65	2,1
4		2,65	2,1
5		2,66	2,11
Mittelwert		2,648	2,102
Standardabweichung		±0,007483315	±0,004
T-Test		2,4301E-09	

Tabelle EB4: Maximalwerte des CP beim Belastungstest ; Präparat 1214/12_Tibia

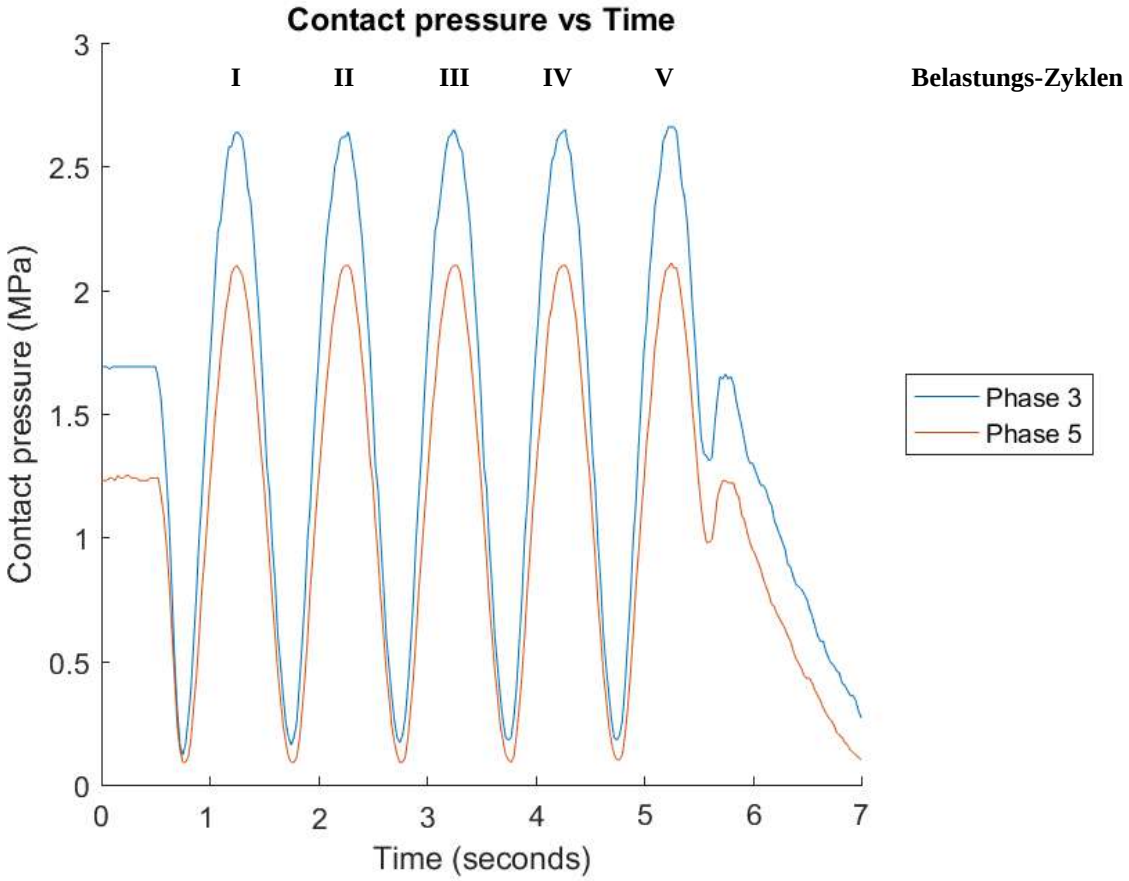


Diagramm EB3: CP beim Belastungstest am Präparat 1214/12_Tibia

Präparat: 1214/12-Tibia				
	Zyklus	Phase I	Phase III	Phase V
	1		7,39	5,62
	2		7,43	5,62
	3		7,43	5,62
	4		7,45	5,64
	5		7,51	5,68
Mittelwert			7,442	5,636
Standardabweichung			±0,039191836	±0,023323808
T-Test			5,19682E-09	

Tabelle EB5: Maximalwerte des PCP beim Belastungstest ; Präparat 1214/12_Tibia

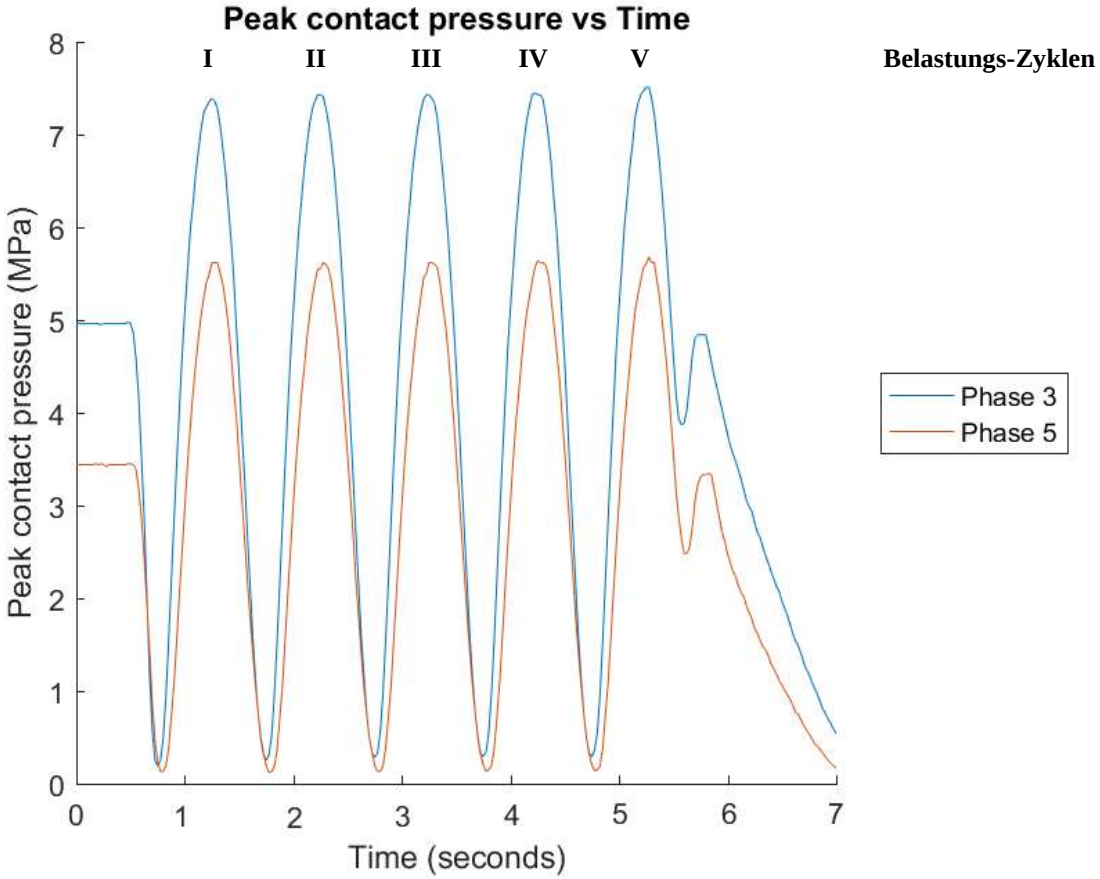


Diagramm EB4: PCP beim Belastungstest am Präparat 1214/12_Tibia

Beim Belastungstest am Präparat 1214/12_Tibia fiel uns ein technischer Fehler auf, der bei der Dokumentation der Messdaten durch die Software entstanden war. Daher mussten die Werte von Phase-I verworfen werden.

Die Diagramme (Diagr. EB3, EB4) zeigen sowohl beim CP als auch beim PCP, dass die Amplituden von Phase-III niedrigere Werte erreichten als in Phase-V. Dabei lässt sich beim CP und PCP ein geringer Zuwachs der Werte vom 1.Zyklus zu 5.Zyklus beobachten.

Präparat: 1214/12-Femur				
	Zyklus	Phase I	Phase III	Phase V
	1	4,98	3,89	3,1
	2	4,92	3,89	3,11
	3	4,92	3,91	3,14
	4	4,89	3,85	3,14
	5	4,85	3,85	3,15
Mittelwert		4,912	3,878	3,128
Standardabweichung		±0,042614552	±0,024	±0,019390719
T-Test		3,17156E-07	2,31336E-06	4,85294E-07

Tabelle EB6: Maximalwerte des CP beim Belastungstest ; Präparat 1214/12_Femur

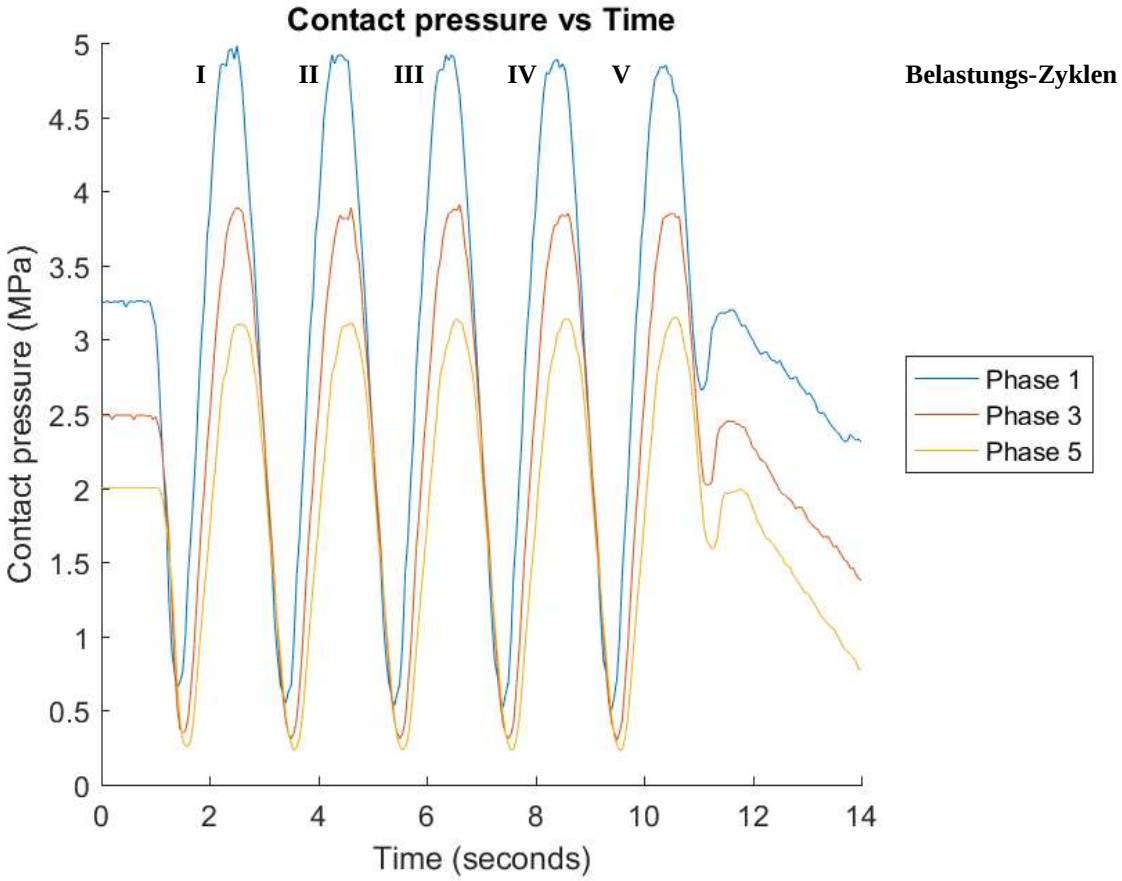


Diagramm EB5: CP beim Belastungstest am Präparat 1214/12_Femur

Präparat: 1214/12-Femur			
Zyklus	Phase I	Phase III	Phase V
1	13,38	10,11	7,71
2	13,47	10,11	7,79
3	13,61	10,17	7,83
4	13,59	10,17	7,83
5	13,61	10,17	7,89
Mittelwert	13,532	10,146	7,81
Standardabweichung	±0,092173749	±0,029393877	±0,059329588
T-Test	5,08703E-08	2,84732E-08	1,20491E-09

Tabelle EB7: Maximalwerte des PCP beim Belastungstest ; Präparat 1214/12_Femur

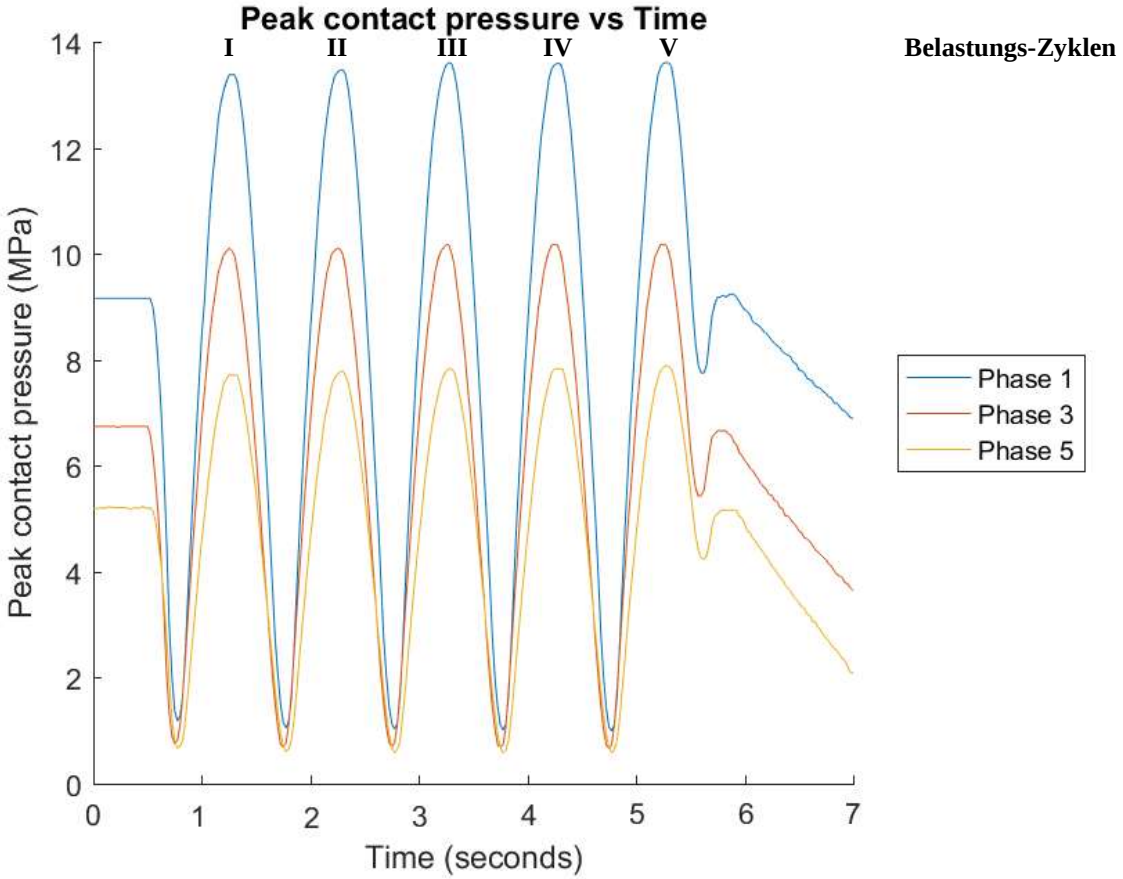


Diagramm EB6: PCP beim Belastungstest am Präparat 1214/12_Femur

Die Diagramme des Belastungstest am Präparat 1214/12_Femur (Diagr. EB5, EB6) zeigen sowohl beim CP als auch beim PCP, dass die Amplituden von Phase-I bis Phase-V stetig sinken. Dabei lässt sich beim PCP ein geringer Zuwachs der Werte vom 1.Zyklus zu 5.Zyklus beobachten.

Präparat: 1774/12-Femur				
	Zyklus	Phase I	Phase III	Phase V
	1	6,84	4,28	3,36
	2	6,85	4,28	3,37
	3	6,87	4,25	3,38
	4	6,88	4,27	3,38
	5	6,85	4,32	3,38
Mittelwert		6,858	4,28	3,374
Standardabweichung		±0,014696938	±0,022803509	±0,008
T-Test		1,01953E-08	1,89596E-07	2,75283E-11

Tabelle EB8: Maximalwerte des CP beim Belastungstest ; Präparat 1774/12_Femur

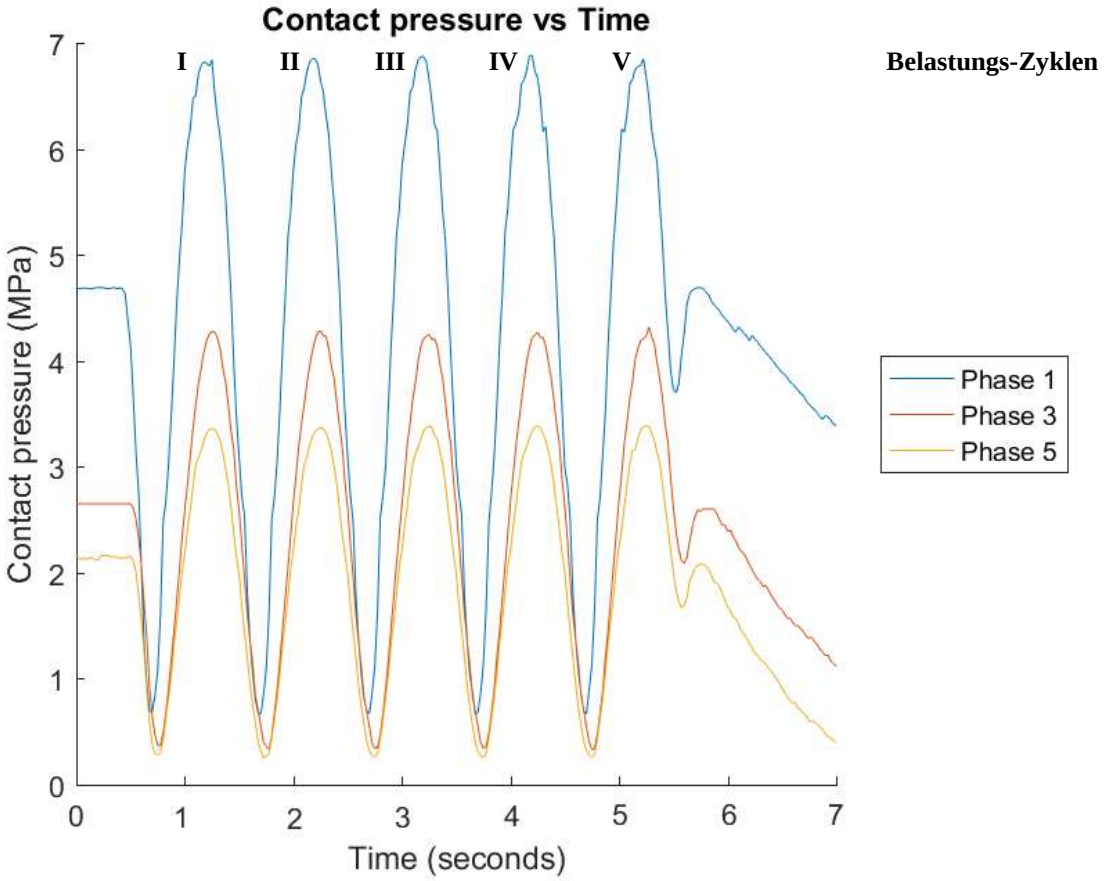


Diagramm EB7: CP beim Belastungstest am Präparat 1774/12_Femur

Präparat: 1774/12-Femur				
	Zyklus	Phase I	Phase III	Phase V
	1	18,25	9,32	7,05
	2	18,28	9,34	7,05
	3	18,33	9,34	7,06
	4	18,35	9,45	7,12
	5	18,35	9,47	7,06
Mittelwert		18,312	9,384	7,068
Standardabweichung		±0,040199502	±0,062801274	±0,026381812
T-Test		1,18339E-10	8,96707E-08	2,46004E-11

Tabelle EB9: Maximalwerte des PCP beim Belastungstest ; Präparat 1774/12_Femur

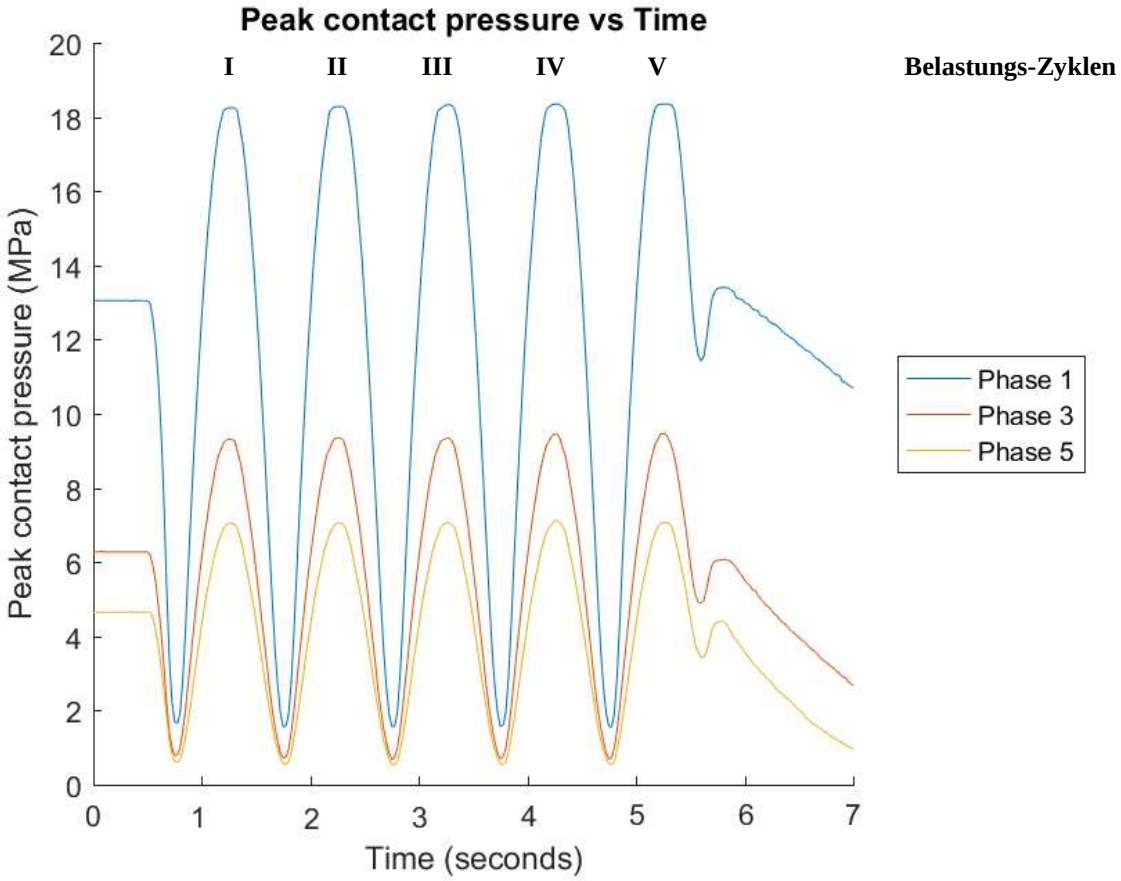


Diagramm EB8: PCP beim Belastungstest am Präparat 1774/12_Femur

Die Diagramme des Belastungstest am Präparat 1774/12_Femur (Diagr. EB7, EB8) zeigen sowohl beim CP als auch beim PCP, dass die Amplituden von Phase-I bis Phase-V stetig sinken. Dabei lässt sich in Phase I und III beim PCP ein geringer Zuwachs der Werte vom 1.Zyklus zu 5.Zyklus beobachten.

Präparat: 1774/12-Tibia				
	Zyklus	Phase I	Phase III	Phase V
	1	4,31	3,23	2,32
	2	4,43	3,27	2,36
	3	4,41	3,28	2,36
	4	4,43	3,35	2,37
	5	4,45	3,29	2,38
Mittelwert		4,406	3,284	2,358
Standardabweichung		±0,049638695	±0,038781439	±0,020396078
T-Test		3,96757E-07	2,81907E-07	1,7107E-08

Tabelle EB10: Maximalwerte des CP beim Belastungstest ; Präparat 1774/12_Tibia

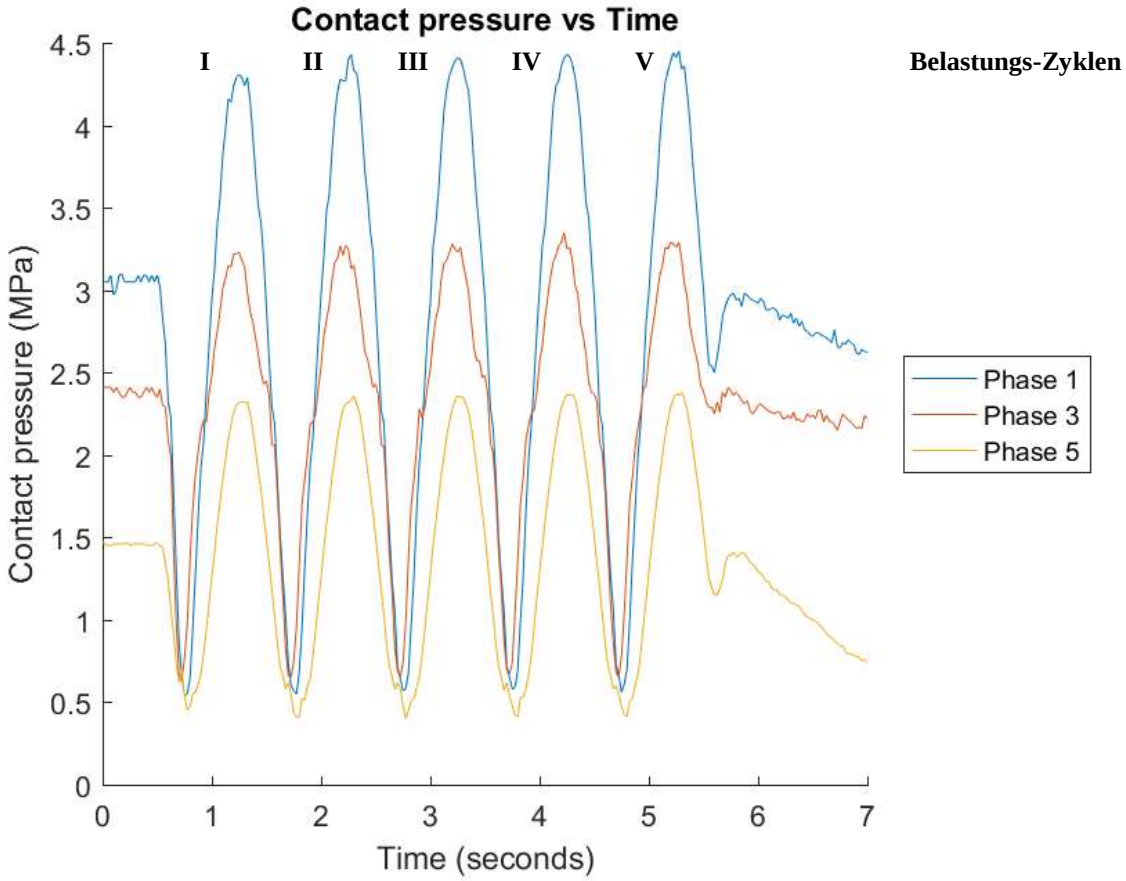


Diagramm EB9 : CP beim Belastungstest am Präparat 1774/12_Tibia

Präparat: 1774/12-Tibia				
	Zyklus	Phase I	Phase III	Phase V
	1	14,27	14,79	7,73
	2	14,36	14,84	7,71
	3	14,53	14,86	7,71
	4	14,6	14,96	7,75
	5	14,65	15,01	7,81
Mittelwert		14,482	14,892	7,742
Standardabweichung		±0,144416066	±0,080845532	±0,037094474
T-Test		0,000405063	1,2233E-09	4,26251E-08

Tabelle EB11: Maximalwerte der PCP beim Belastungstest ; Präparat 1774/12_Tibia

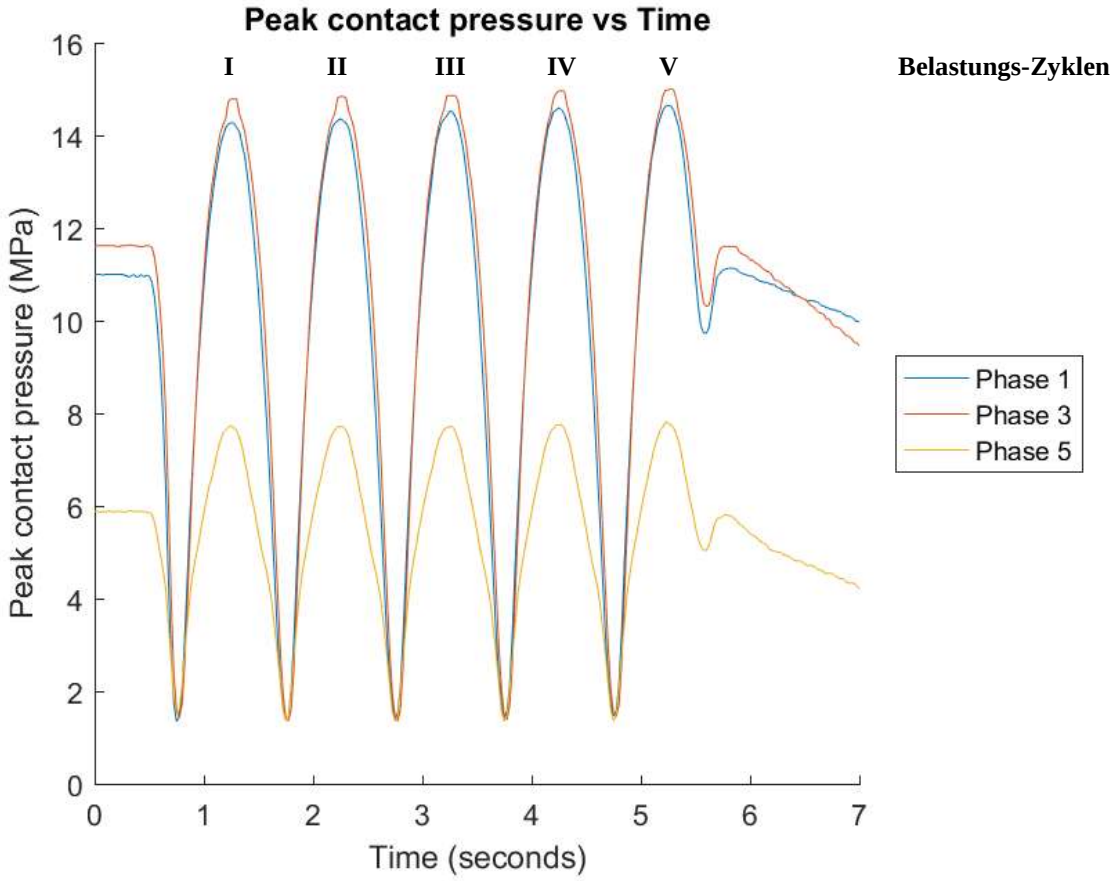


Diagramm EB10 : PCP beim Belastungstest am Präparat 1774/12_Tibia

Die Diagramme des Belastungstest am Präparat 1774/12_Tibia (Diagr. EB9, EB10) zeigen beim CP, dass die Amplituden von Phase-I bis Phase-V stetig sinken. Beim PCP besitzt Phase-III die höchsten Druckwerte, danach Phase-I und anschließend Phase-V. Dabei lässt sich in jeder Phase des CP als auch des PCP ein geringer Zuwachs der Werte vom 1.Zyklus zu 5.Zyklus beobachten.

Präparat: KG05/13-Femur				
	Zyklus	Phase I	Phase III	Phase V
	1	3,28	3,08	3,00
	2	3,3	3,07	3,01
	3	3,33	3,1	3,01
	4	3,35	3,15	3,01
	5	3,36	3,1	3,01
Mittelwert		3,324	3,1	3,008
Standardabweichung		±0,030066593	±0,027568098	±0,004
T-Test		1,86052E-05	0,002222308	2,05615E-05

Tabelle EB12: Maximalwerte des CP beim Belastungstest ; Präparat KG05/13_Femur

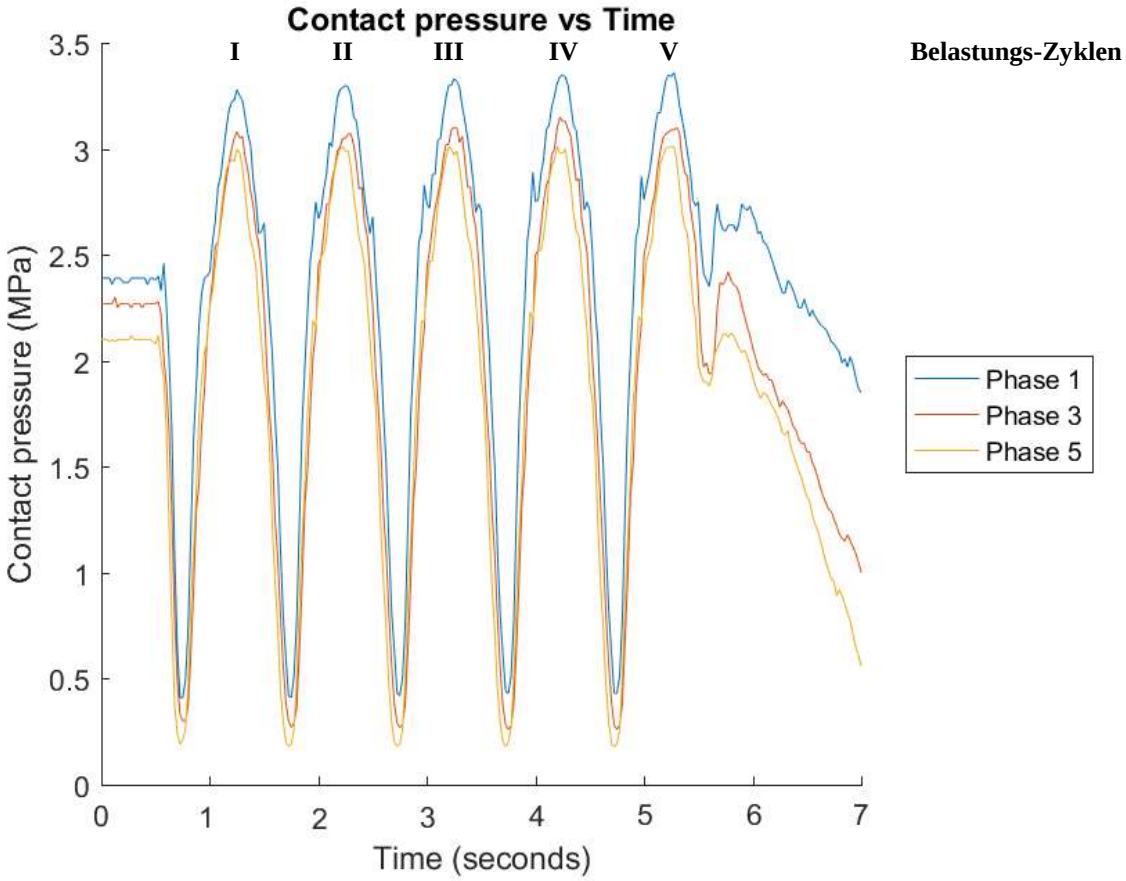


Diagramm EB11: CP beim Belastungstest am Präparat KG05/13_Femur

Präparat: KG05/13-Femur				
	Zyklus	Phase I	Phase III	Phase V
	1	14,79	10,91	11,13
	2	14,89	10,97	11,13
	3	14,93	11,06	11,11
	4	15,01	11,08	11,11
	5	15,15	11,15	11,15
Mittelwert		14,954	11,034	11,126
Standardabweichung		±0,120929732	±0,084522186	±0,01496663
T-Test		7,13607E-09	0,092993048	3,19489E-07

Tabelle EB13: Maximalwerte der PCP beim Belastungstest ; Präparat KG05/13_Femur

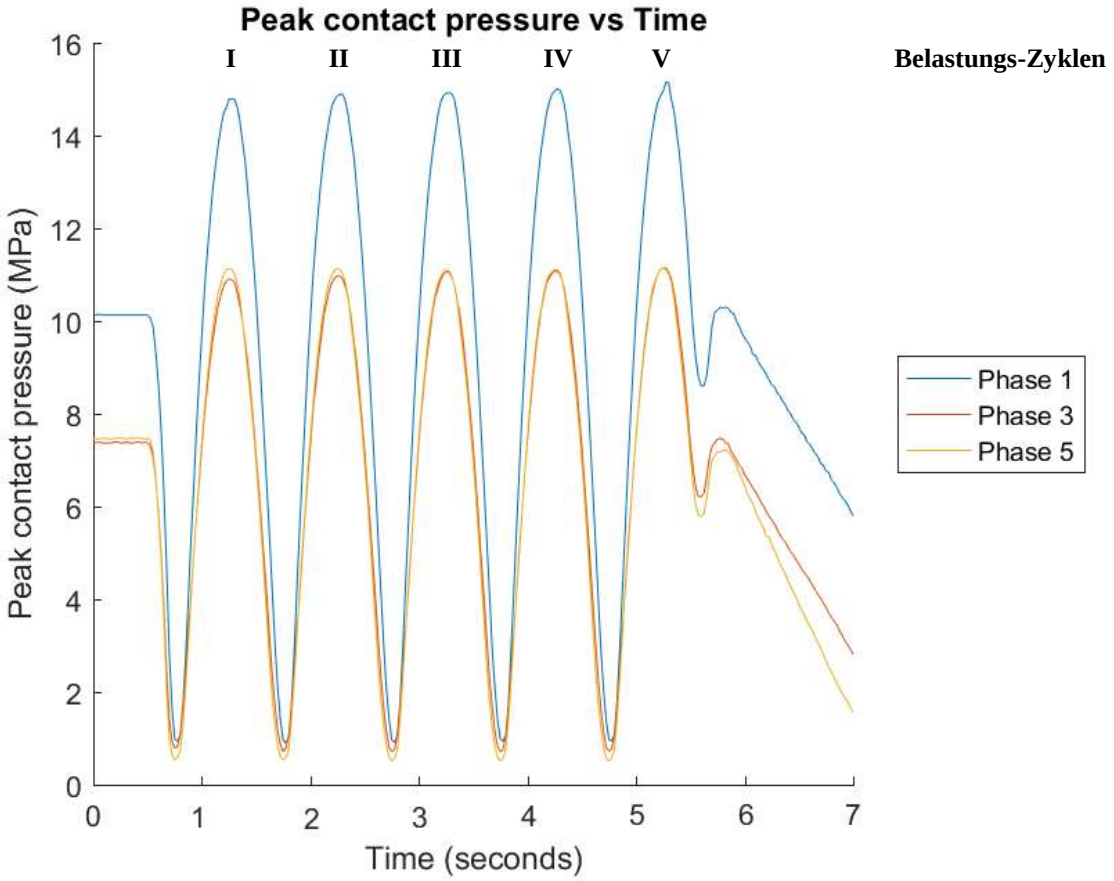


Diagramm EB12: PCP beim Belastungstest am Präparat KG05/13_Femur

Die Diagramme des Belastungstest am Präparat KG05/13_Femur (Diagr. EB11, EB12) zeigen beim CP, dass die Amplituden von Phase-I bis Phase-V stetig sinken. Beim PCP hat die Phase-I die höchsten Druckwerte, Phase-III und Phase-V haben nahezu gleiche Werte. Dabei lässt sich sowohl beim CP als auch beim PCP ein geringer Zuwachs der Werte vom 1.Zyklus zu 5.Zyklus beobachten.

Präparat: KG05/13-Tibia				
	Zyklus	Phase I	Phase III	Phase V
	1	4,79	4,4	4,55
	2	4,79	4,3	4,45
	3	4,73	4,3	4,51
	4	4,76	4,32	4,48
	5	4,71	4,33	4,41
Mittelwert		4,756	4,33	4,48
Standardabweichung		±0,032	±0,036878178	±0,048166378
T-Test		2,67642E-05	0,001937857	0,000206685

Tabelle EB14: Maximalwerte des CP beim Belastungstest (600N); Präparat KG05/13_Tibia

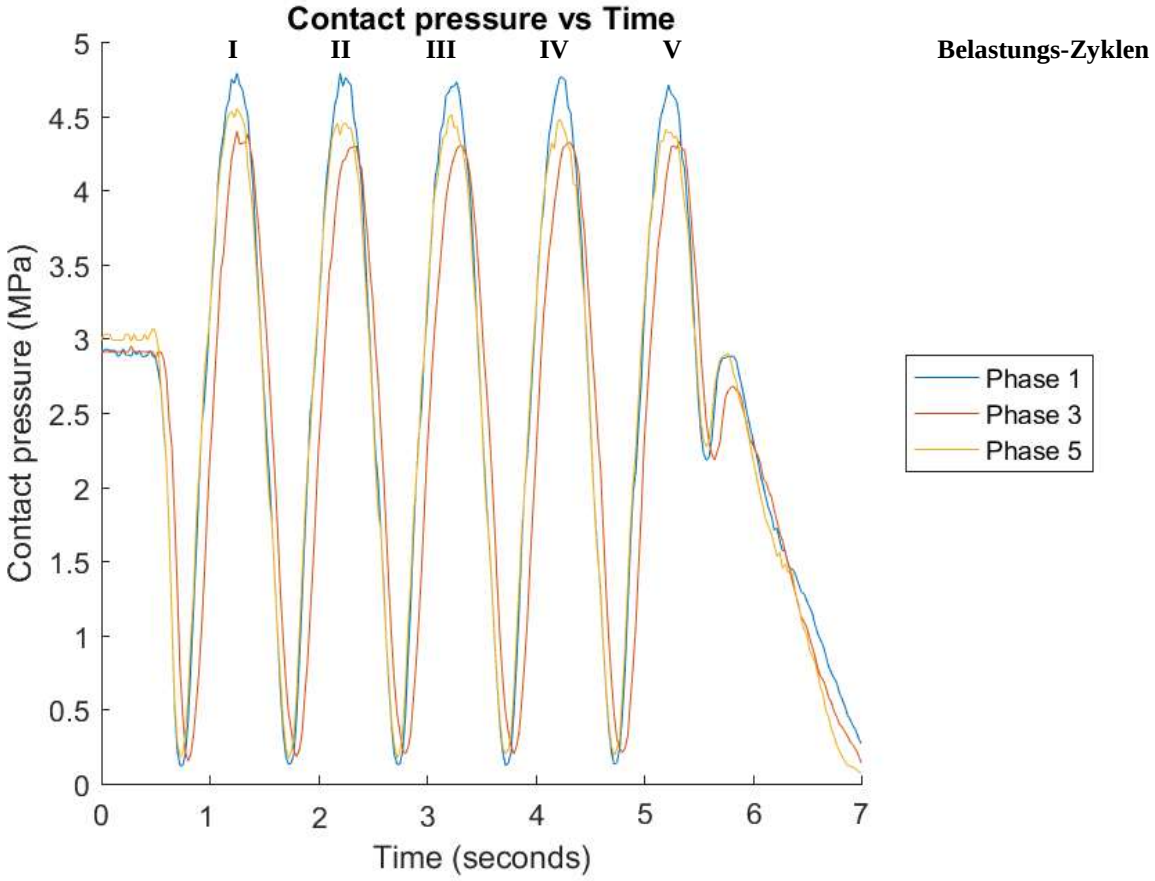


Diagramm EB13: CP beim Belastungstest (600N) am Präparat KG05/13_Tibia

Präparat: KG05/13-Tibia				
	Zyklus	Phase I	Phase III	Phase V
	1	14,36	13,96	15,26
	2	14,36	13,98	15,33
	3	14,13	13,98	15,28
	4	14,06	14,01	15,23
	5	13,96	14,03	15,18
Mittelwert		14,174	13,992	15,256
Standardabweichung		±0,161195533	±0,024819347	±0,050039984
T-Test		0,118560422	3,63032E-06	6,362E-05

Tabelle EB15: Maximalwerte der PCP beim Belastungstest ; Präparat KG05/13_Tibia

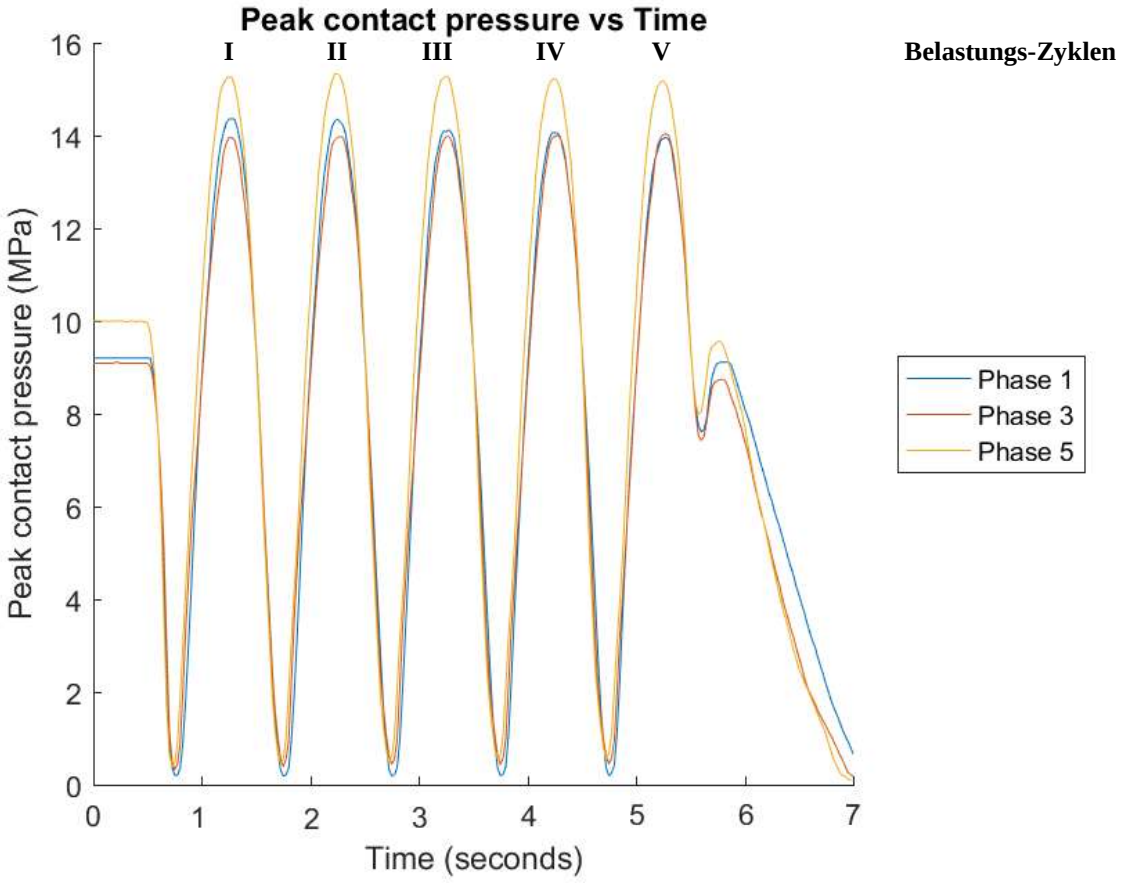


Diagramm EB14 : PCP beim Belastungstest (600N) am Präparat KG05/13_Tibia

Die Diagramme des Kurvenverlaufs des Belastungstest am Präparat KG05/13_Tibia (Diagr. EB13, EB14) zeigen beim CP, dass Phase-I die höchsten Druckwerten, jedoch Phase-V höhere Druckwerte als Phase-III aufweist. Beim PCP fällt auf, dass Phase-V die höchsten Druckwerte besitzt, danach Phase-I und anschließend Phase-III. Sowohl beim CP als auch beim PCP lässt sich bei fast jeder Phase eine geringe Abnahme der Werte vom 1.Zyklus zu 5.Zyklus beobachten.

In Tab. EB16 und EB17 wurden kumulativ alle Messungen sämtlicher Phasen statistisch in Korrelation gebracht. Fortschritte bzw. Veränderungen von Phase-I zu Phase-III gliederten wir als T-Test in der Tabelle unter Phase-I ein, Veränderungen von Phase-III zu Phase-V in der Tabelle unter Phase-III und Veränderungen von Phase-I zu Phase-V in der Tabelle unter Phase-V eingegliedert.
Bei Phase-I ergab sich ein CP-Mittelwert von 4,86 ± 1,05 MPa, bei Phase III von 3,59 ± 0,62 MPa und bei Phase-V von 3,08 ± 0,77 MPa.
Der PCP-Mittelwert beschrieb sich in Phase-I mit 14,83 ± 1,64 MPa, in Phase-III mit 11,15 ± 2,58 MPa und bei Phase-V mit 9,11 ± 3,21 MPa.
Bei Auswertung des T-Tests sämtlicher Daten zeigte sich bei $p < 0,01$ mit hoher Signifikanz eine Korrelation zwischen Kräfteeinwirkung, Druckübertragungen und Gewebeveränderungen von Phase-I bis Phase-V.

Alle Präparate, gesamt			
	Phase I	Phase III	Phase V
Mittelwert	4,861333333	3,586666667	3,075
Standardabweichung	±1,047367281	±0,623491958	±0,767544787
T-Test	1,18018E-08	2,16778E-07	6,13663E-09

Tabelle EB16: Statistische Werte der kumulierten CP-Peaks jeder einzelnen Phase

Alle Präparate, gesamt			
	Phase I	Phase III	Phase V
Mittelwert	14,831	11,14833333	9,106333333
Standardabweichung	±1,640163305	±2,581654616	±3,205365796
T-Test	1,07324E-06	0,000254719	5,71761E-09

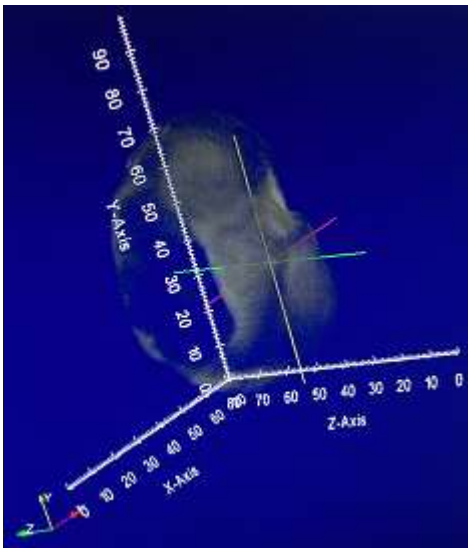
Tabelle EB17: Statistische Werte der kumulierten PCP-Peaks jeder einzelnen Phase

3.2.3. Auswertung der post-experimentellen Methodik

Nach den experimentellen Belastungstests scannten wir die sechs Präparate erneut mit dem xCT und führten ein Thresholding durch. Da die Kräfte der Belastungstests auf die Gelenkfläche der Präparate einwirkten, betrafen die morphologischen Veränderungen nur gelenkbeteiligte bzw. gelenknahe Strukturen. Somit musste das Thresholding der post-experimentellen xCT-Bildgebung ausschließlich bei veränderten Strukturen angewandt werden. Dies betraf das kortikale Knochengewebe, das trabekuläre Knochengewebe und das Knorpelgewebe (Tab. EB18). Anschließend führten wir die Segmentierung durch (Abb. EB5)

Gewebeart	**unterer Threshold-Mittelwert**	**oberer Threshold-Mittelwert**
Tibia-Präparate		
Knorpel	1602	3611
trabekulärer Knochen	3611	6206
kortikaler Knochen	6206	8219
Femur-Präparate		
Knorpel	1401	3703
trabekulärer Knochen	3703	6200
kortikaler Knochen	6200	8009

Tabelle EB18: Threshold-Mittelwerte der post-experimentellen xCT-Bildgebung



AbbildungEB4:
Tibia-Präparate (von distal) mit ParaView® deckungsgleich angeordnet

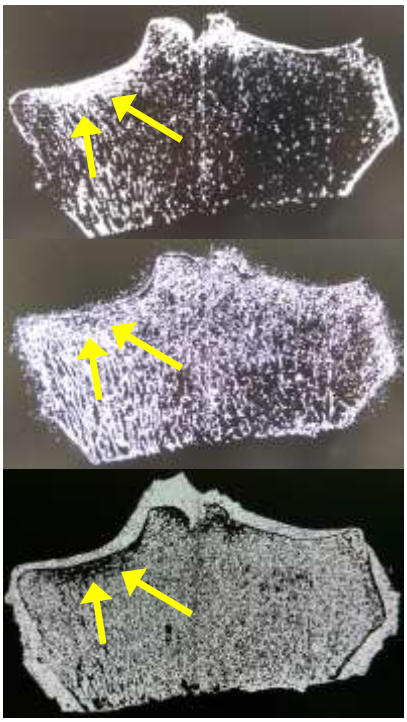


Abbildung EB5:
post-exp. virtuelle Segmentierung und Isolierung der Gewebearten am Bsp. eines Tibia Präparats
(Koronarer Schnitt, oben ist proximal)
oben: kortikales Knochengewebe,
mittig: trabekuläres Knochengewebe,
unten: Knorpelgewebe
Pfeile: Gewebeverdichtung durch Belastungstest

Im Anschluss brachten wir die prä- und post-experimentellen Bildgebungen von jedem Präparat in kongruente Position. Mit ParaView wurden die post-experimentellen Bild-Daten entlang der Koordinatenachsen verschoben und rotiert, bis sie mit den prä-experimentellen Bildern „übereinander“ lagen (Abb. EB4).

3.2.4. Anfertigung des Finite-Elemente-Modells (FEM) und Auswertung der virtuellen Belastungssimulationen (FE-Simulation)

Zur Anfertigung des FE-Modells dienten sämtliche Datenauswertungen als Quelle. Einerseits wurden die prä- und post-experimentellen xCT-Bildgebungen, die Daten des Thresholdings mit zugehöriger Segmentierung und die Koordinaten der deckungsgleichen Anordnungen zur Generierung der Präparat-Architektur verwendet. Andererseits wurden die der TEKSCAN- Daten mit CP und PCP und die prä- und post-experimentellen xCT-Bilddaten mit den Gewebeelastizitäten, Isotropien, spezifischen Gewebeeigenwerten, der Poisson's ratios und dem Young's modulus interpoliert. Damit wurden der mechanische Stress des Knochengewebes auf die virtuellen Belastungstest der FE-Simulation berechnet. Morphologische Veränderungen, die bei den realen Simulationen resultierten konnten mit den Ergebnissen der virtuellen FE-Simulationen ineinander greifen.

Berechnungen der Knochengewebespannung, dem Gewebeversagen am Knochengewebe und das Vorherrschen von Korrelationen zwischen Knochendichte und Knorpelelastizität können wie folgt dargestellt werden:
Die Knochengewebespannung bzw. Knochengewebespannungs-Spitzen und das Gewebe-Versagen am Knochengewebe als untersuchte Größen (y) gestalten sich als lineare Gleichungen mit $C_{1\text{-}3}$ als steigungsdefinierende Konstanten, C_0 als Achsenabschnitt und die Knorpelelastizität (Young's E-Modul, E_{cart}) als Variable (x) (x-Werte: 5, 10, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 1000 und 2000 MPa). R^2 beschreibt das Mittel der Signifikanz (Tab. EB19). Zusätzlich wurde das Verhältnis von Knochenvolumen zu Totalvolumen (BV/TV-ratio) als Referenzwert angegeben.

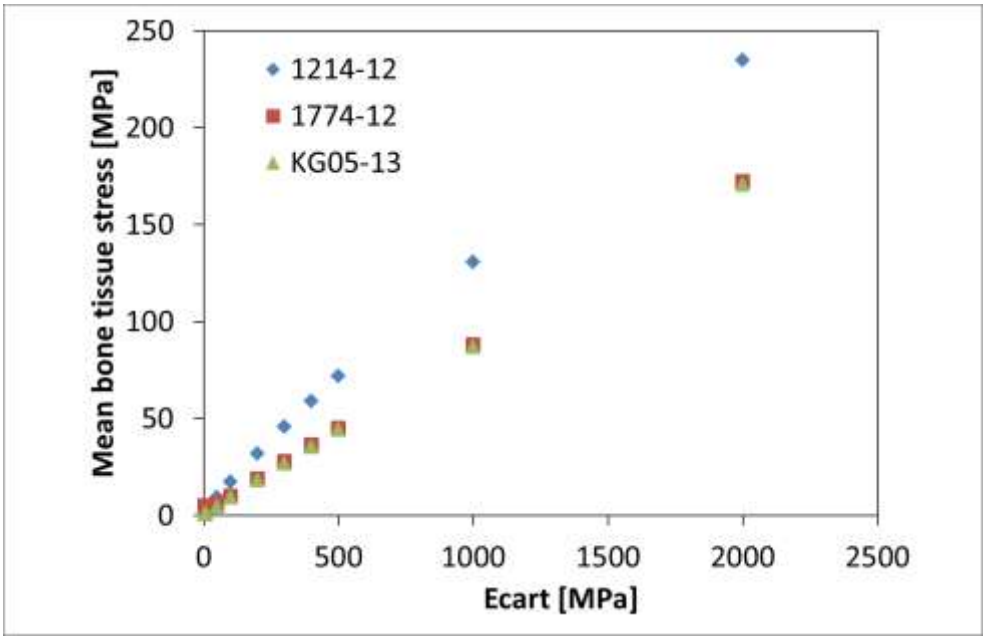


Diagramm EB15: Mittelwerte der Knochengewebespannung einzelner Präparate pro Elastizitäts-Modul des Knorpels (E_{cart})

$y=C_1x+C_0$

Präparat	BV/TV	C_1	C_0	R^2
1214/12	0.3252098	0.1171	7.0616	0.9948
1714/12	0.29269955	0.0849	2.7335	0.9997
KG05/13	0.34410626	0.0853	0.9902	0.9999
Mittelwert	0.32067187	0.0958	3.5951	0.999

Tabelle EB19: Arithmetisches Mittel der Knochengewebespannung (y)

Die Gegenüberstellung von Knorpelelastizität (x-Achse, Diagr. EB15, EB16) zum Mittelwert der Knochengewebespannung (y-Achse, Diagr. EB15, EB16) offenbart bei den Kurvenverläufen eine direkte Proportionalität. Die drei Kurven besitzen eine ähnliche Steigung und Achsenabschnitt (Diagr. EB15). Das arithmetische Mittel der Signifikanz war < 0,01 (Tab. EB19).

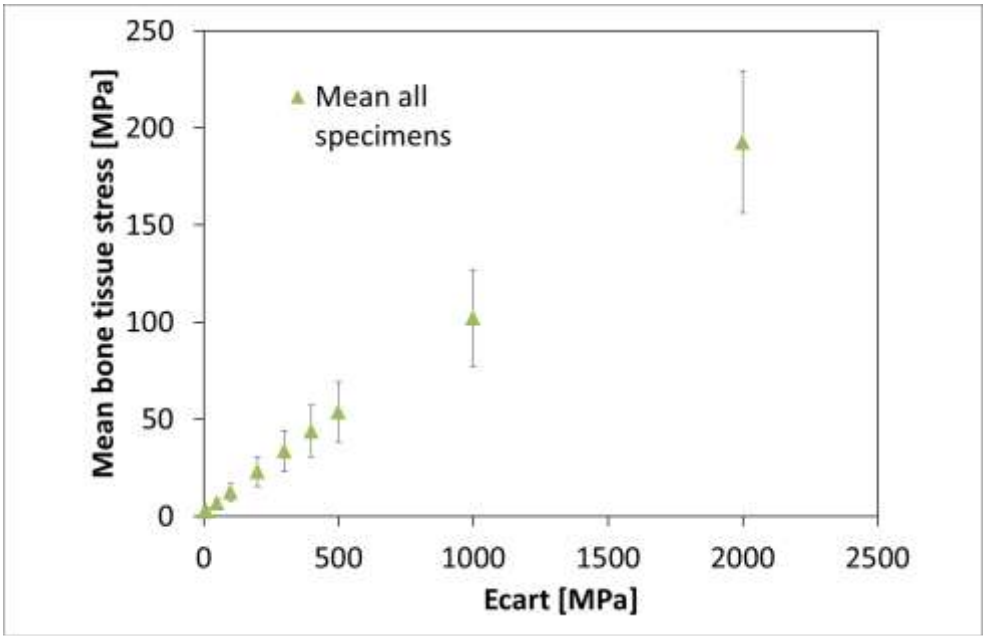


Diagramm EB16: Mittelwert Knochengewebespannung aller Präparate pro Elastizitäts-Modul des Knorpels (E_{cart})

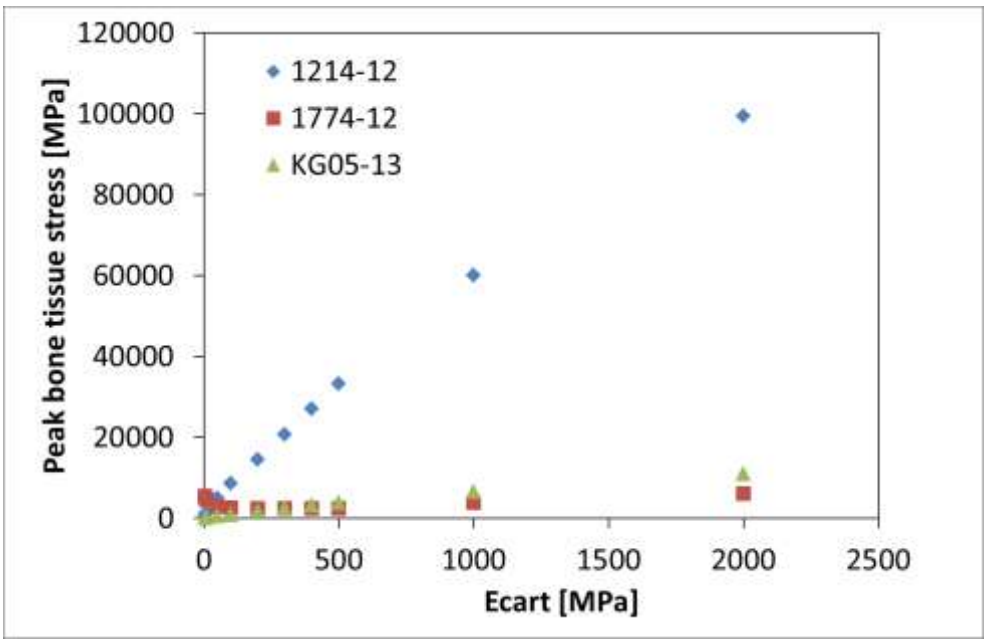


Diagramm EB17: Knochengewebespannungs-Spitzen einzelner Präparate pro Elastizitäts-Modul des Knorpels (E_{cart})

$y=C_1x+C_0$

Präparat	BV/TV	C_1	C_0	R^2
1214/12	0.3252098	49.844	4339.8	0.9874
1714/12	0.29269955	1.1071	3037.9	0.2473
KG05/13	0.34410626	5.4927	577.14	0.9823
Mittelwert	0.32067187	18.815	2651.6	0.9919

Tabelle EB20: Knochengewebespannungs-Spitzen (y)

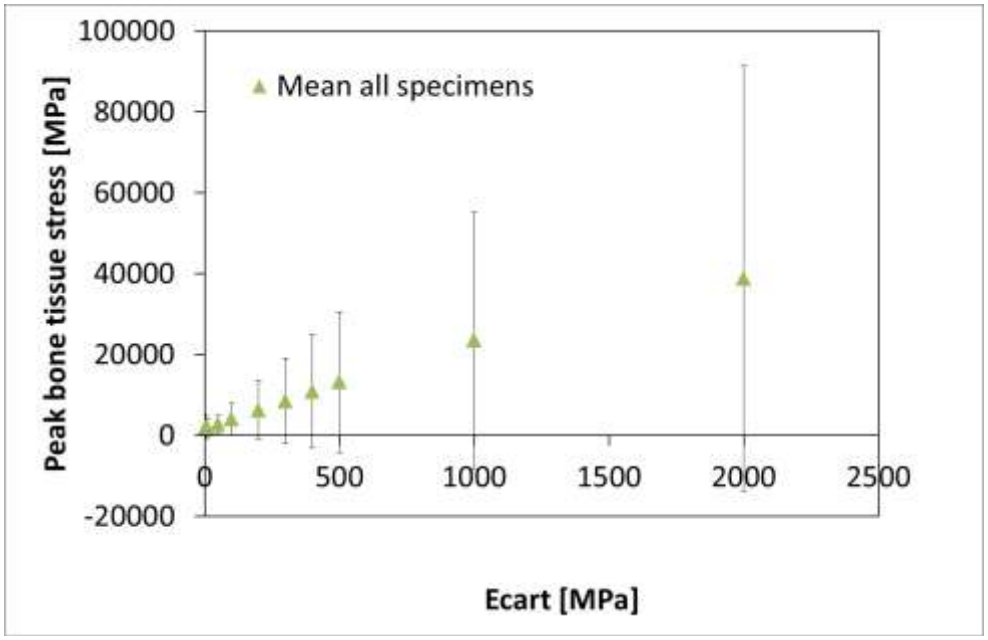


Diagramm EB18: Knochengewebespannungs-Spitzen aller Präparate pro Elastizitäts-Modul des Knorpels (E_{cart})

Die Gegenüberstellung von Knorpelelastizität (x-Achse, Diagr. EB17, EB18) zu den Knochengewebespannungs-Spitzen (y-Achse, Diagr. EB17, EB18) offenbart bei den Kurvenverläufen eine direkte Proportionalität jedoch mit einer Divergenz in der Steigung. Die Achsenabschnitte beschreiben sich ähnlich (Diagr. EB17). Das arithmetische Mittel der Signifikanz war <0,01 (Tab. EB20).

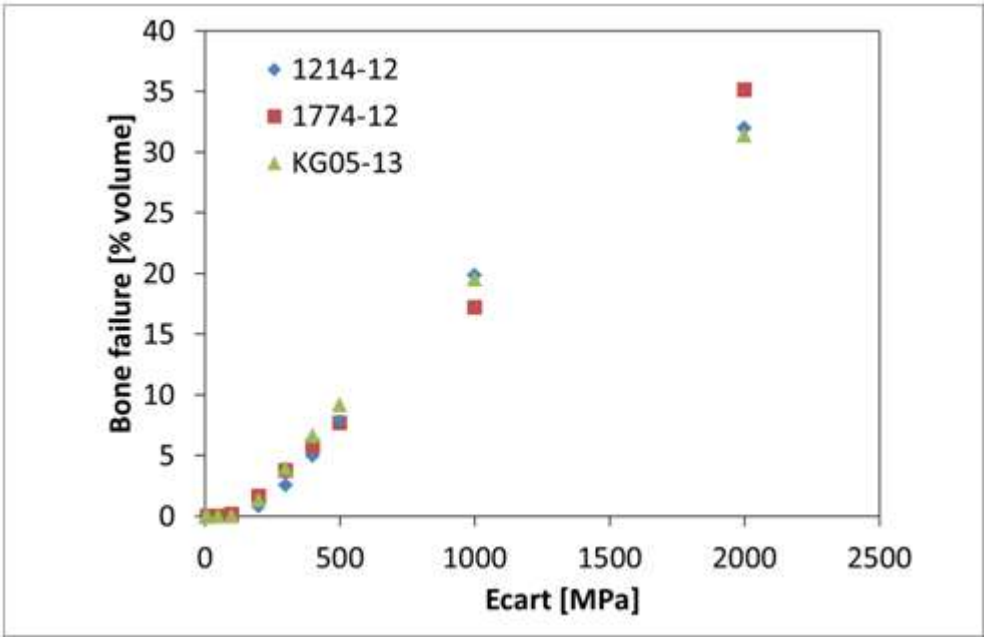


Diagramm EB19: Gewebe-Versagen des Knochengewebes einzelner Präparate pro Elastizitäts-Modul des Knorpels (E_{cart})

$y=C_3x^3+C_2x^2+C_1x+C_0$

Präparat	BV/TV	C_3	C_2	C_1	C_0	R^2
1214/12	0.3252098	-1.00E-08	3.00E-05	0.0036	-0.2683	0.9986
1714/12	0.29269955	-1.00E-08	3.00E-05	0.0059	-0.1966	0.9998
KG05/13	0.34410626	-6.00E-09	1.00E-05	0.012	-0.5929	0.9968
Mittelwert	0.32067187	-7.00E-09	2.00E-05	0.0091	-0.4427	0.9983

Tabelle EB21: Gewebe-Versagen am Knochengewebe in %Volumen (y)

Die Gegenüberstellung von Knorpelelastizität (x-Achse, Diagr. EB19, EB20) zum Gewebe-Versagen am Knochengewebe (y-Achse, Diagr. EB19, EB20) offenbart bei den Kurvenverläufen Umschlagpunkte. Dies weist auf eine Änderung der Steigung während des Verlaufs hin. Das Gewebeversagen steigt bei niedrigem Elastizitäts-Modul an und nimmt bei Erhöhung des Moduls ab. Man spricht hier von einer nicht-linearen, kubischen Regression (Diagr. EB20). Die Achsenabschnitte beschreiben sich ähnlich (Diagr. EB19). Das arithmetische Mittel der Signifikanz war <0,01 (Tab. EB21).

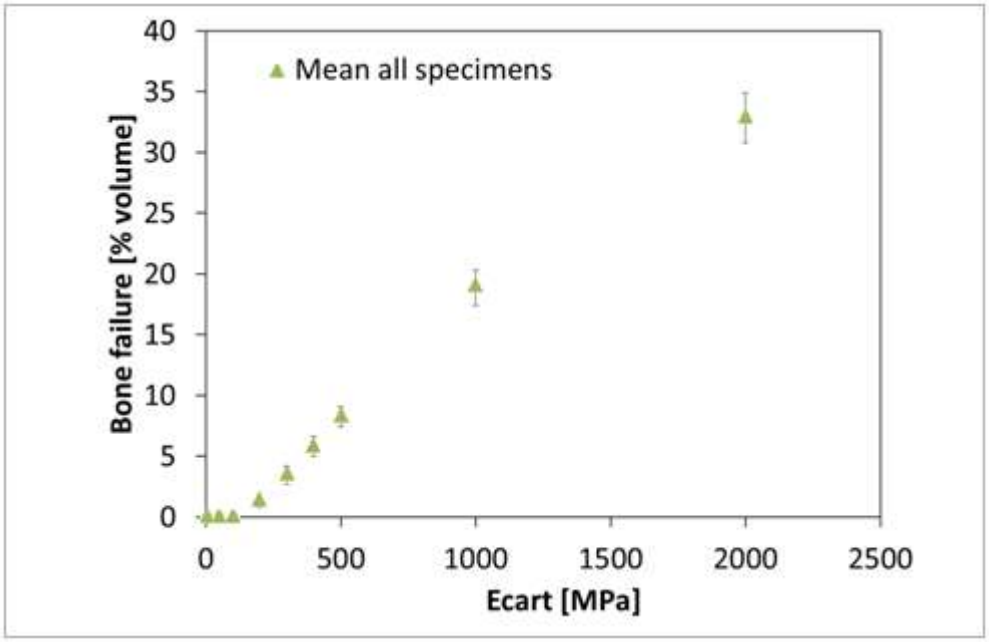


Diagramm EB20: Gewebe-Versagen des Knochengewebes aller Präparate pro Elastizitäts-Modul des Knorpels (E_{cart})

Durch Zusammenführung der Bildgebungsdaten und der Daten der Auswertung der FE-Simulation, wurden die einzelnen Stresswerte den zugehörigen Voxels zugeordnet und das FE-Modell erstellt und anschließend illustriert (Abb. M17).

4. Diskussion

4.1. Die osteochondrale Einheit

4.1.1. Aufbau und Morphologie

Gonarthrose entsteht aus dem Zusammenspiel diverser Einflüssen auf das gesamte Kniegelenk. Die Wechselwirkungen des Kräfteflusses zwischen Knorpel- und Knochengewebe scheint essentielle Auswirkungen auf degenerative Veränderungen zu haben. Bereits ab den 70er Jahren wurden Veränderungen am subchondralen Knochengewebe entdeckt und diesen eine entscheidende Rolle zur Initiation und Progression von Knorpeldegenerationen zugesprochen (281, 282).
Während ihrer gesamten Lebensdauer sind Chondrozyten und subchondrale Knochenzellen akuten oder chronischen Stress ausgesetzt. Eine ausgewogene Belastung ist hierbei essentiell für die Aufrechterhaltung der Gelenkhomöostase, da sowohl Überlastung als auch Immobilisation zum Verlust von Proteoglykanen führen (3, 6, 10, 12, 20, 26, 27, 30, 34-37, 62, 91, 92, 104, 105, 283).

Gelenkknorpel und subchondrales Knochengewebe bilden eine eng zusammen hängende, funktionelle Verbinung, die sog. "osteochondrale Einheit". Diese Symbiose ist ein wesentlicher Faktor zur Aufrechterhaltung der Homöostase. Beide Schichten sind dynamisch belastbare Strukturen, die komplementäre Rollen in der Tragfähigkeit spielen.
Zwischen nicht-kalzifiziertem und kalzifiziertem Knorpel verläuft als Grenze die sog. "Wasserlinie" (tidemark). Sie verkörpert das Mineralisierungszentrum von verkalktem Knorpel und definiert den allmählichen Übergang der Knorpelregionen (Abb. E7). Durch Mikrokanäle sind Knorpel und Knochen miteinander verbunden. Durch eine sog. Crossover-Kommunikation findet Informationsaustausch über statt. Oft wird die Ebene des kalzifizierten Knorpels, die ein Relikt der enchondralen Ossifikation darstellt, als Schnittstelle betrachtet. Bei Betrachtung der Pathogenese der Arthrose fällt bei Faktoren wie Proliferation und Hypertrophie der Chondrozyten in tiefen Knorpelschichten, Osteoklasteninfiltration oder auch Neovaskularisation vom Knochen, die durch den VGEF (Vascular endothelial growth factor) der Chondrozyten getriggert wird, eine gewisse Äquivalenz zum Ablauf der enchondralen Ossifikation auf. Trotz intensiver Forschung sind viele Punkte noch unklar (232, 284-289).

4.1.2. Biomechanik der osteochondralen Einheit

Subchondrales Knochengewebe ist eine hochkomplexe Struktur, bestehend aus der kuppelförmigen subchondralen Knochenplatte und dem darunter befindlichen

trabekulärer Knochen. Wie Knorpelgewebe zählt es zu den adaptiven Geweben. Bei Betrachtung seiner Biomechanik stützt es den überlagernden Gelenkknorpel, schützt ihn vor Druckspitzen und verteilt mechanische Belastungen durch graduellen Übergang in Spannung und Dehnung. Ist subchondraler Knochen versteift oder porös kann er nur insuffizient Energie aufnehmen. Dies führt zu sekundärer Schädigung und Degeneration (232, 285, 290-292). Auch initiale Läsionen am Knochengewebe, bspw. Knochenödeme, Zysten oder Enostosen, können den Gelenkknorpel sekundär verändern (264, 276-279, 293). Die Forschung an Tiermodellen hat erwiesen, dass bei einer traumatisch induzierten Überdehnung von Ligamenten bereits Mikroschäden an der subchondralen Knochenplatte entstehen und der Knorpelmetabolismus beeinträchtigt wird, vergleichbar den Prozessen bei Arthrose. In anderen Studien wurde beschrieben, dass Meniskusläsionen oder Kreuzband-Resektionen lange vor einer arthrotischen Degeneration des Gelenkknorpels zu subchondralem Remodeling und Sklerosierung führen (104, 105, 152, 264, 291, 294-300). Bruyere et al. konnten eine signifikante Korrelation der Gelenkspaltverringerung bei initial objektivierter subchondraler Sklerosierung nachweisen. Die sekundär verursachte Zunahme der Steifigkeit des subchondralen Knochengewebes verringert die Fähigkeit des Knorpels Energie zu absorbieren, was zu einer Minderung dessen Dicke führt (3, 264, 280)

Umgekehrt betrachtet wird bei Verlust von Gelenkknorpel die Belastung des subchondralen Knochens wesentlich erhöht. Es resultieren ossäre Mikroschäden und folglich eine Verdünnung der subchondralen Knochenplatte. Im späteren Verlauf wird neben dieser auch die tidemark durch Reparaturmechanismen bzw. Remodeling verdichtet, was der Pathogenese der subchondralen Sklerosierung entspricht (232, 285, 290-292).

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass Arthrose zu einer subchondralen Knochenverdichtung führt, jedoch auch eine subchondrale Knochenverdichtung Arthrose verursachen kann. Daher wird aktuell intensiv nach subchondralen Gewebeveränderungen als wesentlicher (prä-)arthrotischer Faktor geforscht (104, 105, 264, 276-279, 301).

Sämtliche Veränderungen des Gelenkes, die ein Knochen-Remodeling bewirken, können einen Verlust der Gewebeelastizität verursachen und die Substanz der subchondralen Knochenplatte bzw. des Gelenkknorpels reduzieren (232, 290). Allgemein kann ein Remodeling das Knochengewebe auf drei Ebenen verändern: Form, Architektur, zelluläre bzw. molekulare Struktur (232). Um die exakte Pathogenese besser zu verstehen, muss sich die Forschung auf die gegenseitige Beeinflussung und Beziehung beider Gewebe konzentrieren (302).

4.2. Mikrofrakturierung des subchondralen Knochens

Der Zusammenhang von Ursache und Wirkung zwischen arthrotischer Knorpeldegeneration und subchondraler Sklerose scheint essentiell zu sein. Aktuell ist dieser jedoch noch wenig beforscht (285). Aufgrund der beschriebenen morphologischen und biomechanischen Interaktionen der osteochondralen Einheit rückt die Thematik der Mikroläsionen, konkret Mikrofrakturen, am subchondralen Knochen jedoch immer mehr in den Fokus.
Diese meist den trabekulären Knochen betreffenden Mikroläsionen entstehen durch Überlastung des Gelenks. Sie können sich sowohl nach proximal als auch nach distal ausbreiten und somit die subchondrale Platte als auch den verkalkten Knorpel schädigen. Durch Neovaskularisierungen können in den sich bildenden Rissen bzw. Spalten der Mikrofrakturen Gefäße einwachsen, die als Kommunikationsstraßen fungieren. Sie dienen als „Ansatzstelle“ des Knochen-Remodelings, ein entscheidender Faktor des pathologischen Verlaufs. Die Entstehungsrichtung der Mikrofrakturen ist dabei für die pathologische Potenz von hoher Bedeutung. Aufgeteilt werden die Läsionen in diffuse und in lineare, meist longitudinale Mikrofrakturierungen, die interstitiell verlaufen. Lineare Mikrofrakturierungen führen zur Apoptose von Osteozyten und verschlechtern somit entscheidend die Biomechanik des Gelenks. Bei diffusen Mikrofrakturierungen trifft dies jedoch nicht zu. Somit spielen lineare Risse eine essentielle Rolle für die Initiierung und Progression der Arthrose (206, 285, 291, 303-307).

4.3. Interpretation der TEKSCAN Datenerhebungen

Für die Pathogenese der Arthrose scheinen also Entstehung, Verlauf, Ausmaß und vor allem biomechanische Folgen der Mikrofakturen entscheidend. Die von uns durchgeführte prä- und postexperimentelle Bildgebung zeigte deutlich, welche Präparate bereits initial arthrotische Veränderungen aufwiesen und in welchen Arealen konkret Mikrofrakturen durch die Belastungstests entstanden. Dadurch konnten wir die Folgen des mechanischen Stresses bei sämtlichen Knochengewebestrukturen analysieren.

Die Messungen mit den *TEKSCAN* Sensorfolien dienten bei uns primär nur als Datenquelle der darauf folgenden FE-Simulationen und nicht für eine zusätzliche Hypothesenstellung. Daher wurden die erhobenen Parameter eingegrenzt, da sonst der Rahmen unserer Experimente gesprengt worden wäre. Eine vollständige Auswertung aller möglichen Parameter von Experimenten dieser Art, inklusive einer eigenständigen Hypothesenstellung, kann durch künftige Studien erhoben werden.

Das Schema unserer experimentellen Belastungstests wurde an die menschliche Gangart angelehnt. Jedoch muss darauf hingewiesen werden, dass bei etablierten Belastungsdesigns manche Faktoren nicht exakt physiologisch umgesetzt werden können. Die Belastung wurde ausschließlich auf das mediale Kompartiment ausgeübt und spiegelt möglicherweise nicht die physiologische Belastungsrichtung und Position wider. Die Inkongruenz zwischen den Präparaten und den künstlichen Belastungsaufsätzen wurde indirekt durch Erhöhung der Kontaktfläche der aufgebrachten Belastung untersucht. Dies basierte auf der Annahme, dass erhöhte radiale Fehlanpassungen zwischen konkaven Tibiaplateaus oder konvexen Femurkondylen und konvexen Metallaufsatz oder planen Metallplatte die Kontaktfläche progressiv reduzierten würden.
Die Elastizität wurde für alle künstlichen Materialien als linear angenommen und daher die biostrukturellen Auswirkungen nicht berücksichtigt.
Die Anzahl an Proben wurde bewusst gering gewählt, um die Daten akkurat und vollständig erheben zu können.
Aufgrund des enorm hohen Aufwands unseres Experimentdesigns stellt es in der heutigen biomechanischen Wissenschaft das erste dar, das ein FE-Modell dieser Art und die daraus resultierenden Untersuchungen an der Knochenmikrostruktur periartikulärer Regionen ermöglicht.

4.3.1. Allgemeiner Ablauf der Belastungstests

Bei unseren Experimenten spielte die Linearität der Stressantwort bei kartilaginärer Belastung eine wichtige Rolle. Zyklische sinusförmige Kompressionen können generell bei Belastung eine lineare, jedoch bei Entlastung eine nicht-lineare Stressantwort auslösen. Entscheidende Faktoren sind u.a. Elastizität, Relaxation, Destruktion, spezifische Gewebeeigenschaften, Ausdehnung und Steifigkeit des Gewebes (219, 224, 230, 236, 237, 272, 308).

Zu Beginn der Belastungstests werden sowohl das Knorpel-, als auch das Knochengewebe zunehmend komprimiert. Anschließend kollabierte das Gewebe und wird weiter verdrängt. Da Knorpelgewebe eine prägnant höhere Elastizität aufweist als Knochengewebe, spielt die Gewebe-Relaxation beim Knorpel eine wichtige Rolle. Knochengewebe weist bei stetiger Komprimierung ein höheres Potenzial zu kollabieren auf als das Knorpelgewebe, wodurch Mikrofrakturen entstehen. Durch diese Ermüdungsbrüche (fatigue) verliert das Knochengewebe initial an Steifigkeit. Darauf folgt eine Phase, in der bei weiterer Belastung das mikrofrakturierte Gewebe komprimiert wird, sich erneut verdichtet und daher an Steifigkeit erneut zunimmt. Generell findet dieser alternierende Ablauf von Mikrofrakturierung und Gewebeverdichtung in aufeinander folgenden Kaskaden statt, woraufhin die

Steifigkeit immer mehr ansteigt. Dieser spiralenförmige Prozess läuft in vivo klassischerweise bei Entstehung der subchondralen Sklerose ab. Hier muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass Heilungs- und Stoffwechselprozesse bzw. das Geweberemodeling, die in vivo stattfinden würden, in unseren Simulationen mit Leichenpräparaten nicht berücksichtigt wurden. Je nach Gewebe oder Präparat erfolgte die Kaskade unterschiedlich stark/schnell und war von dem bereits initialen Arthrosegrad und der Intensität der Belastung abhängig.

Die Auswirkungen der Belastungstests korrelierten logischerweise mit dem Verlauf der Druckamplituden. Anfänglich stiegen die Druckwerte durch Komprimierung des Gewebes an. Durch Vergrößerung der Kontaktfläche des Aktuators auf dem Gewebe entstand zunehmend eine höhere Druckverteilung auf das Präparat, woraufhin sich der Druck auf sämtliche Sensoren verteilte und die Druckwerte einzelner Sensoren sich verringerten. Durch Kollabieren des Gewebes sanken anschließend die Druckwerte weiter. Durch erneute Komprimierung des destruierten Gewebes stiegen sie infolge der zunehmenden Steifigkeit wieder an.
Zusammengefasst sinken bei Flächenvergrößerung und Gewebedestruktion die Druckamplituden ab und bei Komprimierung bzw. Verdichtung des Gewebes bis hin zur Destruktion steigen sie an – eine Kaskade, dessen Ablauf mit den Druckmessungen kongruent ist.

4.3.2. Interpretation der Druck- und Kurvenverläufe der Belastungstests

Betrachtet man die Kurvenverläufe sinken die Druckwerte meist von Phase-I bis Phase-V. Die Abnahme der Amplitude ist von Phase-I auf Phase-III größer, als von Phase-III auf Phase-V (Diagr. EB5-9; Tab. EB6-10). Hier muss beachtet werden, dass zwischen den jeweils fünf Belastungszyklen der Phase-I und –III, 990 Belastungszyklen der Phase-II durchgeführt wurden. Dies bedeutet, dass zwischen den Messungen der Phase-I und –III eine hohe Belastung durch die Phase-II angewendet wird. Dasselbe gilt für Phase-III und –V zwischen denen 2595 Belastungszyklen der Phase-IV stattfinden.
Bei manchen Präparaten lief das oben beschriebene Kaskadenschema schneller ab. Dann besaßen Phase-III und/oder Phase-V höhere Druckwerte als Phase-I (Diagr. EB1, EB2, EB13, EB14; Tab. EB2, EB3, EB14, EB15). Begründen lässt sich dies durch eine zügigere Destruktion und eine dadurch schnellere Erhöhung der Steifigkeit. Auch Innerhalb der fünf Belastungs-Zyklen lässt sich ein Anstieg bzw. Absinken der Druckwerte bereits von einem Zyklus zum nächsten beobachten.

Die individuelle Ablaufgeschwindigkeit des Kaskadenschemas mit Gewebekomprimierung und Gewebedestruktion lässt sich, besonders im Vergleich mit sämtlichen anderen Präparaten, gut an den CP- und PCP-Diagrammen des

Tibia-Präparats KG05/13 veranschaulichen (Diagr. EB1, EB2). Da dieses Präparat den Probelauf und zusätzlich den eigentlichen Belastungstest durchlief, wurde es zunächst mit 300N Maximallast und anschließend mit 600N Maximallast belastet. Zusätzlich besaßen, wie anfänglich beschrieben, die Präparate des Spenders KG05/13 starke osteoporotische Veränderungen.
Im Probelauf nahmen die Amplituden sowohl beim CP als auch beim PCP von Phase-I zu Phase-III ab und bei Phase-V stark zu (Diagr. EB1, EB2). Somit stiegen die Druckwerte aufgrund von Verdichtung des destruierten Gewebes besonders während Phase IV an. Beim eigentlichen Belastungstest zeigten vor allem die CP-Kurvenverläufe der Phasen-I, -III, und -V sehr ähnliche Werte. Dies lässt sich damit erklären, dass der Verdichtungsgrad des Knochens durch die Belastungszyklen des Probelaufs bereits so hoch war, dass selbst nach allen Belastungszyklen mit der Maximallast von 600N, das Gewebe nicht weiter verdichtet werden konnte. Aus dem selben Grund waren die Kurvenverläufe der einzelnen Phasen des PCPs sehr ähnlich, da durch die gleichmäßige Verdichtung auch eine gleichmäßige Kontaktoberfläche entstand und sich die Druckwerte von Phase-I bis-V kaum noch veränderten.
Gleiches gilt für das Femur-Präparat KG05/13. Sowohl die Mikrofrakturierungen des Knochens, als auch die Kompression des destruierten Gewebes mit Zunahme der Steifigkeit wurden zügig erreicht. Daher besaß Phase-V der CPs und PCPs eine verhältnismäßig hohe Amplitude (Diagr. EB11, EB12).

Zum Vergleich verlief die beschriebene Kaskade bei den Tibia- und Femur-Präparaten der Spender 1214/12 und 1774/12 langsamer ab als bei den KG05/13-Präparaten. Dies lässt sich anhand der CP-Kurvenverläufe erkennen, deren Amplituden von Phase-I bis -V sinken (Diagr. EB3, EB5, EB7, EB9). Mit Ausnahme des Präparats 1774/12_Tibia, das in Phase-III überdurchschnittlich hohe Werte aufweist (Diagr. EB10), zeigen sämtliche PCP-Werte einen Amplitudenverlust von Phase-I zu -III und Phase-III zu -V (Diagr. EB4, EB6, EB8). Die hohen PCP-Werte der Phase-III des Präparats 1774/12_Tibia können sich daraus erklären, dass während der Verformung des Präparatgewebes Unregelmäßigkeiten in der Oberfläche entstehen und somit nur wenige Sensoren Kontakt haben und überdurchschnittlich belastet werden. Diese Kausalität zeigt sich auch durch die erneut niedrige PCP-Amplitude der Phase V und den moderaten Verlauf der Phase-III und -V der CP-Kurven.

4.4. Interpretation der FE-Simulationen und des FE-Modells

Unsere Experimente beschreiben erstmalig die Anwendung einer speziellen Methodik, mit der sich messen lässt, wie sich Elastizität bzw. Steifigkeit des Knorpels quantitativ auf die subchondrale Knochenspannung auswirkt.
Die Anfertigung von FE-Simulationen als Bausteine eines FE-Modells erfordert enorme Rechnerkapazitäten mit großen Computersystem-Cluster und hohen Datenspeicherfunktionen. Jedes unserer Modelle besteht aus rund 100 Millionen einzelner Elemente und benötigte daher Rechenzeiten von etwa 1000 Minuten pro Erstellung eines Simulationsdurchlaufs. Durch die angefertigten 30 FE-Simulationen ergibt sich somit eine kumulative CPU-Zeit (reale Rechenzeit der Prozessoren-Cluster) von 500 Stunden. In Anbetracht dieser hohen Kalkulationszeit pro FE-Modell fertigten wir ausschließlich Modelle der drei Tibia-Präparate an, da anderenfalls der Rahmen der vorliegenden Arbeit gesprengt würde.
Darüber hinaus hatten unsere Proben im Durchschnitt eine geringe Ratio von BV/TV (0,32 ± 0,03), sodass es schwierig ist, konkrete Beziehungen zwischen BV/TV und Gewebeversagen/Spitzenbelastungen herzustellen. Jedoch beobachteten wir, dass bei unserer Modellreihe der Anteil von Elementen mit Gewebeversagen, bei Zunahme der Knorpelsteifigkeit nicht zum BV/TV korrelierte. Dies deutet darauf hin, dass BV/TV, ergo der Anteil an massiver Knochensubstanz, nicht allein der einzige Faktor sein kann, der diese Beziehung beeinflusst. Die Anfertigung weiterer Modelle und die Erhebung von Korrelationen der BV/TV Ratio bleibt weiteren Forschungen vorbehalten.
Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde bei unseren Modellen das Verhältnis BMI/Alter, die Verwendung des Gelenks während der Lebensdauer des Spenders oder der initiale Arthrosegrad nicht berücksichtigt.
Da unsere FE-Modelle linear elastisch berechnet wurden, hängen die Spannungen im Knochengewebe linear von der Eingangsbelastung ab.
Durch die Anwendung eines Element-for-Element-Solver Systems war es für uns möglich die FE-Simulationen in einem sehr feinen Raster anzuwenden. Hier konnten unsere Berechnungen auf jeden einzelnen Vektor interpoliert werden und daher jedes einzelne Voxel (68µm) quantifiziert werden. Somit erlaubte die angewandte Methodik eine immense Datenerhebung und erzielte hochwertige und akkurate Ergebnisse, die die Auswirkungen von degenerativer Knorpelversteifung auf subchondrale Knochenspannungen zeigten.
Durch Interpretation der linearen und kubischen Gleichungen der FE-Simulationen, wurden auch konkrete Aussagen über den Gewebestress und das Gewebeversagen am subchondralen Knochengewebe getroffen werden. Bei Spitzenspannung kann der Anteil der Elemente selektiert werden, die zu Mikrofrakturierungen bzw. Gewebeversagen führen. Dabei zeigte sich bei zunehmender Knorpelsteifigkeit auch

eine Zunahme des Anteils von ossären Elementen mit Gewebeversagen. Dies impliziert, dass ein degenerierter Knorpel zu höheren subchondralen Knochenspannungen und erhöhten Mikrofrakturierungen führt.
Bei der Degeneration der osteochondralen Einheit spielt neben der Elastizität/Steifigkeit des Knorpelgewebes natürlich auch die Dichte bzw. Qualität des Knochens eine entscheidende Rolle. Die Knorpel-Degeneration konnte durch den Grad der Versteifung der Knorpelschicht, als Variable simuliert werden. Der Grad der Degeneration wurde durch Erhöhung des Elastizitäts-Moduls des Knorpels E_{cart} (E-Modul/Young-Modul) erreicht. Dies bedeutet, je höher die E_{cart}-Werte sind, desto steifer ist das Knorpelgewebe. Geometrische Veränderungen, die bei einer Arthrose auftreten können − bspw. das Ausdünnen des Knorpels oder Gewebedefekte – wurden nicht berücksichtigt.

Betrachtet man nun konkret bei den einzelnen Präparaten die Kurvenverläufe der Knochengewebespannungs-Spitzen bzw. die der Knochengewebespannungs-Mittelwerte, (Diagr. EB15, EB17) fällt auf, dass hierbei trotz gleicher Interpolation Unterschiede resultieren. Wie bereits bei Methodik und Material beschrieben, besaß das Präparat 1214/12 die höchste Knochenqualität. Dies zeichnete sich auch bei den FE-Simulationen ab, bei denen dieses Präparat die höchsten Spannungswerte am Knochengewebe besaß. Vergleicht man nun die Kurvenverläufe der einzelnen Präparate, zeigt sich, dass das Präparat 1214/12 im gesamten Verlauf die höchsten Druckwerte besitzt, jedoch im Verlauf des Gewebeversagens (Diagr. EB20) erst bei E_{cart}-Werten zwischen 1000-2000MPa die höchsten Werte aufweist. Dies lässt den Schluss zu, dass bei einer hohen Knochendichte erst bei höherer Knorpel-Steifigkeit die Degeneration des Knochengewebes ansteigt und anschließend bei maximaler Steifigkeit wieder abnimmt.
Umgekehrt verhält es sich bei Präparat KG05/13, das die geringste Knochenqualität aufwies. Trotz geringen Knochengewebespannungs-Werten (Diagr. EB15, EB17) kollabiert der Knochen bereits bei niedrigen E_{cart}-Werten (Diagr. EB20). Ebenfalls nehmen die Werte im anschließenden Verlauf ab.
Bei Betrachtung der Kurve des Präparats 1774/12, das im Vergleich zu den anderen Präparaten eine mittlere Knochenqualität aufweist, zeigt sich auch ein „mittlerer“ Kurvenverlauf. Bei niedrigen E_{cart}-Werten kollabiert das Knochengewebe früher als beim Präparat 1214/12, jedoch später als beim Präparat KG05/13 (Diagr. EB20). Bei E_{cart}-Werten von 2000MPa besitzt es die höchsten Werte des Gewebeversagens, da hier der Knochen noch nicht so versteift ist wie bei KG05/13, jedoch eine höhere Steifigkeit besitzt als beim Präparat 1214/12.
Generell lässt sich sagen, dass Gewebeversagen abhängig von der Knorpeldegeneration bzw. Knorpelelastizität ist und dass je schneller subchondrales Knochengewebe durch Mikrofrakturen kollabiert, desto schneller ersteht eine höhere

Knochensteifigkeit, da weniger Gewebe kollabieren kann. Hierbei sind die Werte der Gewebespannung des Knochens am höchsten.

Diese Kausalität ließ sich ebenfalls aus den TEKSCAN-Daten bei den Belastungstests aufzeigen. Auch wenn hierbei zyklische Belastungen angewendet wurden und die Gegenüberstellung von Kontaktdruck (MPa) im Bezug zur Zeit (Sek.) erfolgte, zeigt sich im Transfer zwischen der Interpretation der realen Belastungstests (TEKSCAN-Daten) mit denen der virtuellen Belastungstests (FE-Simulationen), ein bereits beschriebener Kaskadenverlauf des sklerosierenden und somit versteifenden subchondralen Knochengewebes bei Verlust der Knorpelelastizität. Dies stützt die Schlussfolgerung, dass eine subchondrale Sklerose sowohl im Verlauf des arthrotischen Prozesses auftreten kann, als auch bei bereits präarthrotischem Verlust der Knorpelelastizität (30, 91, 92, 104, 105, 127, 206, 291, 300, 303, 309-320).

Die virtuelle Belastung am FE-Modell wird mit Stress nach „von Mises“ visualisiert (Abb. D1), indem jedem Voxel eine Druckverteilung zugeordnet wird. Dabei sind die Grade des Gewebedrucks farblich illustriert. Der blaue Farbton steht hiermit für die geringsten Druckparameter gegen null bis hin zum roten Farbton, der für die höchsten angewendeten Druckparameter steht.
Bei Betrachtung des Modells fällt ein Schema der Belastungsverteilung auf. Die Kontaktfläche der Druck-Implementierung ist die physiologische kartilaginäre Gelenkfläche des Tibiaplateaus, welches physiologisch durch die Femurkondylen belastet wird. Somit entsteht an dieser Stelle auch der höchste Gewebestress (Abb. D1 rot). Die Stressweiterleitung verläuft von hier ab in die Peripherie. Dabei fällt auf, dass der Gewebestress sich hauptsächlich vom Plateau ab distal in die Tiefe ausbreitet und nur gering in horizontaler Richtung zum restlichen Gelenkknorpel. Der subchondrale Knochen nimmt dabei viel Energie auf bzw. leitet ihn weiter, was sich in diffusen Arealen mit vielen hohen und mittleren Druckbereichen bzw. Druckspitzen widerspiegelt (Abb. D1 gelb bis rot). Diese diffuse Verteilung reicht 2-3cm distal zur Gelenkfläche. Hier ergeben sich Stresswerte zwischen 0,6 und 1 nach von Mises.
Die Auswertung dieser Werte lässt sich mit dem bereits beschriebenen Anteil des durch Mikrofrakturierung entstehenden Knochenzelluntergangs (bone failure fraction) parallel setzen, welcher bei weiterer Belastung zu Gewebeversteifung führt. Bei steifem subchondralem Knochengewebe kann Energie nur insuffizient aufgenommen werden. Somit entsteht statt einer akkuraten Verteilung lediglich eine direkte Weiterleitung der Energie in Richtung der Knochenperipherie. In der Literatur wird sogar beschrieben, dass diese Energie erneut zurück zum Gelenkknorpel gelangen kann. Die Energie kehrt somit zurück zum Ursprungsort der Gelenkbelastung. Dies schädigt den Knorpel, induziert eine Hypertrophie von Chondrozyten und mobilisierte Abbauprozesse durch katabole Proteinasen und beschleunigt degenerative Veränderungen des Gewebes (232, 285, 290, 292, 300, 311-320).

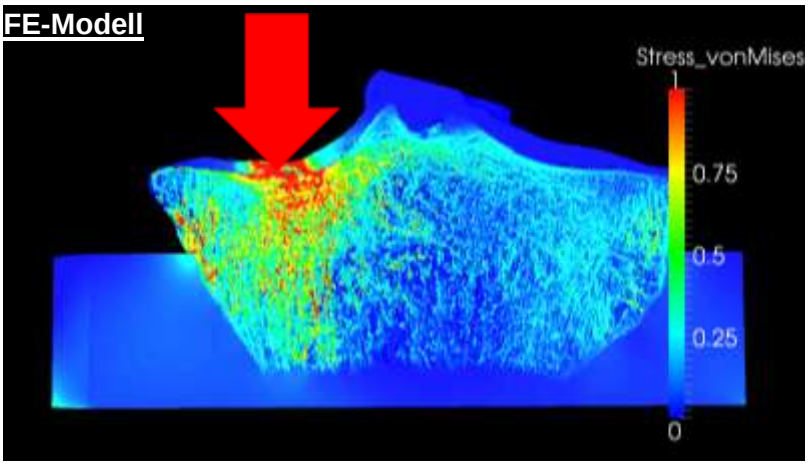


Abbildung D1: Illustration eines FE-Modells nach „von Mises“ am Beispiel des Tibia-Präparats KG05/13 (Pfeil als Belastungsrichtung)

Aus den Ergebnissen unserer biomechanischen Experimente, dem Kräftefluss am Finite-Elemente-Modell und der aktuellen wissenschaftlichen Studienlage, kann man zusammenfassend schlussfolgern, dass dem Körper bestimmte Mechanismen zur Verteilung des Kräfteflusses bei Belastung periartikulärer Strukturen zur Verfügung stehen. Dabei läuft u.a. ein alternierendes Kaskadenschema von Mikrofrakturierung und Gewebeverdichtung ab, wodurch versucht wird eine Umstrukturierung des Kräfteflusses zu erreichen.

Die durch Mikrofrakturierungen entstehende kurzfristige Druckabnahme auf das Gewebe erzeugt morphologisch einen „Puffer“, der eine Adaptierung auf Drucküberlastung darstellt. Dabei spielt das Remodeling der Knochenstruktur ebenfalls eine prägnante Rolle. Diese Kompensationsmechanismen können jedoch nur einen gewissen Grad einnehmen und sind in ihrem Ausmaßselbstlimitierend. Sobald diese erschöpft sind, entstehen sekundäre Veränderungen und weitere Gewebedegenerationen. Auch breitet sich die Belastung erneut in Richtung des Gelenks aus und triggert eine Arthrose. Ob subchondrale Sklerosierung durch Arthrose ausgelöst wird oder umgekehrt, ist somit kein Gegensatz, sondern in beide Richtungen vertretbar. Dabei wirkt sich arrodierter Gelenkknorpel beschleunigend auf die Kaskade der subchondralen Sklerose aus und sklerosiertes und somit steiferes subchondrales Knochengewebe führt als beschleunigender Faktor zu Gelenkdegenerationen (30, 91, 92, 104, 105, 127, 206, 291, 300, 303, 309-320).

Mit dem FE-Modell können die verschiedensten Methodiken und Simulationen diverser Gewebebelastungen angewendet werden.
Durch weitere Verfeinerungen der Methodik, einschließlich dem Einsatz von Knocheneigenschaften als Variable, der Einbeziehung nicht-linearer Gewebeeigenschaften, sowie der Simulationen von Knochen-Remodeling ließen sich vorliegende Ergebnisse durch weitere Forschung erweitern enden, um zukünftig

weitere Einblicke in die Pathogenese des arthrotischen Prozesses und seine Beziehung zur osteochondralen Einheit gewinnen. Auch anatomische Variationen wie bspw. Varianten der Oberflächenbeschaffenheit der Gelenkfläche von Tibia und Femur und deren Bedeutung für die Entwicklung von Gonarthrose könnten durch FE-Modelle akkurat beforscht werden (321).

4.5. Folgen vom Kräftefluss an der osteochondralen Einheit

Trotz intensiver Beforschung und zahlreicher Hypothesen ist die Pathogenese der Arthrose noch längst nicht entschlüsselt. Obwohl vieles für einen heterogenen Verlauf der Arthrose spricht, findet sich in aktuellen Leitlinie und Therapieempfehlungen nur eine geringe Bandbreite. Dabei hängt der Therapieerfolg wesentlich von der dominierenden Pathologie ab. Patienten erhalten meist eine generalisierte Therapie, die hauptsächlich symptomorientiert ist und die Progression verzögern soll. Wünschenswert wäre allerdings ein gezielt in da Krankheitsgeschehen eingreifender Therapieansatz. Aufgrund der weiten Verbreitung der Gonarthrose und dem Mangel an solchen effektiven Therapien sollte dringend nach wirksamen krankheitsmodifizierenden Behandlungen geforscht werden. Die vorliegende Arbeit erweitert das Verständnis für die genauen biomechanischen Abläufe im Kniegelenk und weist auf die Bedeutung der gesamten osteochondralen Einheit hin.
Neuartige Therapieansätze sollten sich nicht ausschließend auf die Knorpelhomöostase konzentrieren, sondern vielmehr auch einen Schutz des subchondralen Knochengewebes gewährleisten. Über eine initiale Prävention herrscht derzeit noch große Unwissenheit und hoher Nachholbedarf. Die frühe Behandlung eines Ungleichgewichts des Knochen-Knorpel-Interface besäße jedoch den maßgeblichen Vorteil, in den Metabolismus einzugreifen, bevor irreversible Knorpeldegenerationen und gravierender Substanzverlust entstehen. Durch Verringerung oder gar der Verhinderung von Energieflüssen, die bei Gelenkbelastung am Knorpelgewebe Gewebestress verursachen, ließen sich Knorpeldegeneration, Untergang von Knorpel- und Knochengewebe mit subchondraler Sklerosierung verringern. Der klassische Ablauf und die Progression der Gelenkarthrose wäre aufzuhalten und möglicherweise sogar reversibel.

Manche der aktuellen Forschungsansätze, gehen in Richtung hormoneller Interventionen oder Inhibierung der Osteoklasten-Aktivität mit ihrem negativen Einfluss auf die Morphologie der osteochondralen Einheit haben. Sog. Disease Modifying Msteoarthritis Drugs (DMOADs) können hier greifen, wurden jedoch noch nicht ausreichend in die offiziellen Leitlinien integriert. Ein entscheidender

Gesichtspunkte hierbei ist, dass manche Maßnahmen nur in bestimmten Phasen der Arthrose anwendbar und förderlich sind (33, 48, 315-317, 322-324). Beispiele geben manche Studiendesigns, die die Wirkung von TGFβ (Transforming Growth Factor Beta) untersuchen und dessen Einfluss auf die Homöostase von Gelenkknorpel und subchondralem Knochen. Bei Inhibierung dieses Wachstumsfaktors konnte eine Verzögerung des arthrotischen Progresses nachgewiesen werden (325, 326). Auch die β_2-adrenerge Signaltransduktion wird in Zusammenhang mit Strukturverlust gebracht (327). Manche Therapie-Designs zielen hierbei auf die Remineralisierung oder die Verhinderung von Abbau der Knochensubstanz der subchondralen Knochenplatte durch Inhibierung von Osteoklastenaktivität. Dabei spielen hormonelle Systeme, u.a. Parathormon und Östrogen, aber auch Mediatoren wie Calcitonin, Kathepsin-K, Bisphosphonate und Liganden von Tumornekrosefaktor(TNF)-Rezeptoren wie bspw. RANKL (Receptor Activator of NF-κB Ligand) zentrale Rollen (33, 314-316, 328-330).

Durch die Entwicklung neuer Methodiken wie unserem hier demonstrierten biomechanischen Modell des Knies, könnten lokale Eigenschaften der osteochondralen Einheit besser verstanden bzw. neu definiert werden. Hieraus ließen sich neuartige Therapieansätze entwickeln. Aktuell werden Prothesendesigns hochfrequent adaptiert und verändert, um die funktionellen Divergenzen zwischen der Endoprothetik und dem natürlichen Kniegelenk zu minimieren. Dennoch bleiben nach wie vor Ungleichgewichte bestehen. FE-Modelle, wie in dieser Arbeit entwickelt, könnten einen wichtigen Beitrag leisten, die periartikulären Strukturen des Kniegelenkes auf hohem Niveau zu erfassen. Durch exakte Erkenntnisse über das Kräftegleichgewicht am Kniegelenk und die Detektion prädestinierter Lokalisationen der Gonarthrose könnten FE-Modelle zu einer vielversprechenden Lösung beitragen. Darüber hinaus ließen sich anhand solcher Daten kritische Regionen für Stabilität und Funktionalität am gesamten Gelenk definieren und darauf basierend neuartige Prothesen entwickeln (331-335).

5. Zusammenfassung

Die Pathologie der Arthrose besitzt eine enorme sozialgesellschaftliche Bedeutung (13). Das Risiko im Laufe des Lebens an Gonarthrose zu erkranken, beträgt für Männer 40% und für Frauen 47% (11). Ab dem 65.LJ. bestehen praktisch bei jedem Menschen Gelenkdegenerationen, über dem 75.LJ liegt die Prävalenz nahe bei 100% (10, 11, 17, 18, 20-22). Der betriebswirtschaftliche Verlust durch temporäre Arbeitsunfähigkeit und die Therapiekosten, die zuletzt 2004 in Deutschland volkswirtschaftlich bei 7 Milliarden Euro dokumentiert sind, sind immens (12, 15).

Arthrose stellt die häufigste Indikation für Knie- und Hüftgelenksersatz dar. Der Begriff Arthrose beschreibt einen multifaktoriellen Prozess, der das gesamte Gelenk betrifft. Bei verletztem hyalinem Gelenkknorpel ist der menschliche Körper bestrebt, Reparaturmechanismen einzuleiten. Durch Synthese und Umbau der Gewebematrix wird versucht, dem Verlust von Gelenkfläche entgegen zu wirken. Da Knorpelgewebe jedoch nahezu komplett gefäß- und nervenfrei ist, kann untergegangenes Gewebe nicht mehr ersetzt werden. Der arthrotische Verlauf ist von vielen extrinsischen und intrinsischen Faktoren abhängig, die trotz intensiven Beforschens bis heute nicht vollständig verstanden sind (10, 11, 13, 16, 20, 23, 27, 32, 43-47, 49-56, 58-61).

Als weltweit häufigste degenerative Gelenkerkrankung fehlt bei der Gonarthrose oft die eindeutige Korrelation zwischen Symptomatik und diagnostischen Befunden. Dies lässt im klinischen Alltag noch immer Fehlinterpretationen und Fehlbehandlungen zu. Präventive Maßnahmen zur initialen Vermeidung des irreversiblen Verlaufs werden zu selten oder insuffizient angewandt (10, 12, 13, 20, 27-30, 39-42, 64).

Die Überbelastung des Gelenks ist der zentralste Faktor im Krankheitsgeschehen der Arthrose. Dabei spielt die intraartikuläre Überleitung von Kräften auf den Knorpel und die subchondrale Knochenplatte eine entscheidende Rolle. Subchondrales Knochengewebe ist eine hochkomplexe Struktur und zählt zu den adaptiven Geweben. Bei Betrachtung seiner Biomechanik stützt es den überlagernden Gelenkknorpel, schützt ihn vor Druckspitzen und verteilt mechanische Belastungen durch graduellen Übergang in Spannung und Dehnung. Ist subchondraler Knochen versteift oder porös kann er nur insuffizient Energie aufnehmen. Dies führt zu sekundärer Schädigung und Degeneration. Als Genese wird vermutet, dass durch chronische Überlastung eine Umstrukturierung (Remodeling) am subchondralen Knochen getriggert wird. Diese begünstigt Mikrofrakturierungen am subchondralen Knochen, erhöht den Knochenumsatz und führt zum Verlust der filigranen Vernetzung der Knochentextur und folglich der Knochendicke. Die fortschreitende Reduktion der Knochendicke kann zu weiteren Mikroschäden und einem positiven

Rückkopplungsmechanismen führen und eine progressive Knorpeldegeneration initiieren. Der eminente Einfluss von Mikrofrakturierungen, der hier raus resultierende Komprimierung von Gewebe und die ablaufenden Kaskaden von Schädigung und Reparaturmechanismen durch die letztendlich subchondrale Sklerosierung und Destruktion von Gelenkknorpel, sind bis heute noch sehr unerforscht. Diese beschriebenen Prozesse sind jedoch essentiell, um die genaue Pathogenese der Arthrose und präarthrotische Faktoren zu klären (3, 30, 91, 92, 104, 105, 206).
Auch inwieweit Alterationen in der Knochensubstanz und periartikuläre Veränderungen am Knochengewebe mit der Progression der Arthrose assoziiert sind, ist bisher erst ansatzweise erforscht. Daher ist es Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit, Verständnis zu schaffen für Ursache und Wirkung von Mikrofrakturen an der subchondralen Knochenplatte, sowie Schlüsse aus dem Zusammenspiel zwischen Knorpelveränderungen und dem biomechanischen Interface der gesamten osteochondralen Einheit am Kniegelenk zu ziehen. Dies ließe sich Rückschlüsse über die Initiierung und Progression der Gonarthrose zu.
Durch präzise Analysen und Bildgebungen konnte eine biomechanische Kaskade beschrieben werden, die aufzeigt wie, wann, wo und warum sich subchondrales Knochengewebe bei Belastung und resultierendem mechanischen Stress verändert. Aufgrund des hohen Aufwands unserer Experimentreihen, verkörpert das entwickelte Finite-Elemente-Modell ein Design, das bezogen auf die Knochenmikrostruktur von periartikulären Gewebe, in der heutigen Wissenschaft das erste Modell des Kniegelenks dieser Art verkörpert.

Der experimentelle Teil der vorliegenden Arbeit, ist in einen radiologisch-experimentellen Part und einem biomechanischen Part aufgeteilt. Bei den radiologischen Experimenten wurden mit Hilfe von ultrahochauflösenden microCT- und XtremeCT- Bildgebungen die Affinität und Interaktionen des Kontrastmittels Dotarem® im artikulären Knochen- und Knorpelgewebe ausgewertet. Bislang ist eine derartige Anwendung von Kontrastmittel mit ultrahochauflösenden Bildgebungen in der heutigen Literatur noch nicht beschrieben. Ziel dieser Experimente (Abb. ER1) war es ein Konzentrationsverhältnis von Kontrastmittel und NaCl(aq) zu erhalten, das für die biomechanischen Experimente hochwertige Bilddaten und eine akkurate Differenzierung zwischen Knochen-, Knorpel-, und Weichteilgewebe gewährleistet. Gelenkknorpel ist mit stark wasserbindenden (hydrophilen) Proteoglykanen und Kollagenfibrillen aufgebaut. Da Dotarem® eine stark hydrophile Struktur aufweist und sich ausschließlich im Extrazellularraum anlagert, interagiert es hervorragend mit den Proteoglykanen der Extrazallularmatrix des Knorpelgewebes. Des Weiteren weist es durch paramagnetische Wechselwirkungen kontrasterhöhende Effekte auf, womit suffizient zwischen den einzelnen Gewebearten und Arealen unterschieden werden konnte. Nach Anfertigung einer eigens konstruierten Scan-Vorrichtung analysierten

wir tibiale und femorale Knochen-Knorpel-Stanzen mit ultrahochauflösenden microCT- (20-25µm Schichtdicke) sowie zusätzlichen xtremeCT-Bildgebungen (68µm Schichtdicke), und werteten verschiedene Konzentrationsverhältnisse aus (Tab. ER1 und ER4). Dabei fügten wir vier Stanzen oberflächliche Beschädigungen zu, um arthrotisch arrodiertes Gewebe zu simulieren. Vier weitere Stanzen beließen wir intakt. Eine softwaregesteuerte virtuelle Anfärbung des Gewebes und die anschließende Gradierung von Dichtewerten des Gewebes, ermöglichte eine genaue Differenzierung von Gewebearten. Nach Abschluss der Auswertungen ergab sich als optimale Ratio ein Konzentrationsverhältnis von 1:15 (KM:NaCl), das nachfolgend im biomechanisch experimentellen Part angewandt werden konnte.

Es folgte der biomechanisch-experimentelle Part, der in drei Abschnitte – prä-experimentelle, experimentelle und post-experimentelle Methodik − aufgeteilt wurde. Hierfür verwendeten wir sechs Leichen-Präparate − jeweils ein Tibia- und Femur-Paar aus drei menschlichen Knien (Tab. M3). Ziel der biomechanischen Experimente (Abb. EB1) war es, ein Finite-Elemente-Modell zu designen, durch das die Kräfteverteilung und das Gleichgewicht im Kniegelenk als dynamische Einheit verstanden und reproduziert werden konnte. Durch initiale hrMRT-Bildgebungen ohne Kontrastmittel wurden Referenzbilder vor Verarbeitung und Präparation der Knie angefertigt. Nach anatomischer Präparation der Kniegelenke wurden prä-experimentelle, kontrastmittelgesteuerte xtremeCT-Durchleuchtungen durchgeführt. Es folgte die Modifikation dieser Bilddaten inklusive Quantifizierung (Thresholding) der Gewebe-Dichte jedes einzelnen Präparats und anschließender virtueller Gewebe-Segmentierung. Dabei wurde eine Graduierung zwischen hoch-dichtem kortikalem Knochen, minder-dichtem kortikalem Knochen, hoch-dichtem trabekulärem Knochen, minder-dichtem trabekulärem Knochen und Gelenkknorpel erstellt. Nun folgten die experimentellen Belastungstests. Hierfür konstruierten wir eine 3D-Plattform, um die Präparate in eine *INSTRON* ElectroPuls^{TM} E10000 Maschine zu integrieren. Um Rotationsfreiheitsgrade und Translationsverschiebungen bei der Druckbelastung zu vermeiden, wurden die Präparate in einem Polyurethan-Kunstharz (PUR) eingebettet. Für den Ablauf der experimentellen Belastungstests entwarfen wir ein Belastungsprotokoll, das durch statische und zyklische Belastungen, sowie durch Druckamplituden und der Belastungsfrequenz die physiologische Gangart imitierte. Hierfür wurde als Referenzwert unter anderem der Median des Körpergewichts der Präparat-Donatoren verwendet. Dabei wurde jedes der 12 Präparate mit 3600 Zyklen belastet. Das Übersetzen von Belastungsdruck auf die Präparate entwickelte mechanischen Stress am Gewebe, der mit *TEKSCAN* #4000-Sensor-Folien® und einem I-Scan®-System quantifiziert wurde, um so dass numerische und grafische Analysen durchführen zu können. Anschließend folgte die postexperimentelle Methodik. Diese

beinhaltete erneute xtremeCT-Durchleuchtungen, Modifikation dieser Bilddaten inklusive der Graduierung nach Gewebe-Dichte (Thresholding) und anschließender virtueller Gewebe-Segmentierung. Somit waren unsere post-experimentellen Analysen exakt an die prä-experimentellen Analysen angelehnt, um konkrete Veränderungen detektieren und differenzieren zu können.
Durch die angewandten mechanischen Belastungstests wurden statische und zyklische Kraft in mechanischen Stress übersetzt, der auf das Gewebe ausgeübt wurde. Dieser konnte softwaregestützt in Graphen mit Druckamplituden aufgezeichnet und umgewandelt werden. Dabei wurden der gemessene Druck und die verstrichene Zeit in Relation gesetzt. Die Messdaten wurden aufgeteilt in Kontaktdruck (contact pressure), der den durchschnittlichen Druck der gesamten Präparatoberfläche pro Zeiteinheit anzeigt und in Kontaktdruckspitzen (peak contact pressure), die die Messung einzelner Sensoren wiederspiegelten, die pro Zeiteinheit den höchsten Druck aufwiesen. Falsch-hohe und falsch-niedrige Ausreißer haben wir durch ein Schwellenwert-Raster eliminiert. Bei der Auswertung des Kräfteflusses am Präparat waren die entscheidenden Faktoren die Elastizität, Relaxation und Destruktion des artikulären Gewebes sowie die jeweiligen spezifischen Gewebeeigenschaften und die jeweilige Ausdehnung bzw. Steifigkeit derer. Dabei zeigte sich ein gewisses Kaskaden-ähnliches Schema, bei dem sich zu Beginn der Belastungstests sowohl das Knorpel-, als auch das Knochengewebe zunehmend komprimierte, anschließend kollabierte und im weiteren Verlauf verdrängt wurde. Da Knochengewebe eine geringere Elastizität als Knorpelgewebe aufweist, bestand hier ein höheres Potenzial zur Destruktion, wodurch Ermüdungsbrüche (fatigue) in Form von Mikrofrakturen entstanden. Auf diesen Verlust an Steifigkeit folgte anschließend durch weitere Komprimierung des Gewebes eine Zunahme der Steifigkeit. Generell kann dieser alternierende Ablauf von Mikrofrakturierung und Gewebeverdichtung zu einem fort dauernden Anstieg an Gewebesteifigkeit führen. Ein spiralförmiger Prozess, der klassischerweise in vivo zur subchondralen Sklerose führt.

Nach der Datenauswertung der Belastungstests folgte die Anfertigung der (Voxel-)micro-Finite-Elemente-Modelle. Die Modellarchitektur bestand jeweils aus 100.000.000 Tetraedern. Jeder Tetraeder bestand aus sechs Vektoren (Tensoren) und vier Knotenpunkten. Hieran konnten Kräfte implementiert werden und der mechanische Stress und die Verformungskräfte bei Belastung am Kniegelenk untersucht werden. Sämtliche prä- und postexperimentelle Daten, Bildgebungen und Auswertungen dienten kumulativ als Quelle der FE-Modelle. Die entstandenen morphologischen Veränderungen der Präparate, die durch die Belastungstests entstanden wurden detektiert, indem unter anderem sämtliche prä- und postexperimentelle Bildgebungen durch ein Toolkit deckungsgleich „übereinander“ gelegt wurden. Zur Integrierung dieser Daten in das FE-Modell dienten virtuelle

Simulationen − die sog. FE-Simulationen – die die zuvor durchgeführten realen Belastungstests virtuell imitierten.
Bei Degeneration der osteochondralen Einheit spielt neben der Elastizität/Steifigkeit des Knorpelgewebes physiologisch auch die Dichte bzw. Qualität des Knochens eine entscheidende Rolle. Die Knorpel-Degeneration wurde durch den Grad der Versteifung der Knorpelschicht als Variable simuliert. Der Grad der Degeneration wurde durch Erhöhung eines Elastizitäts-Moduls des Knorpels (E-Modul/Young-Modul) erreicht. Für jedes Präparat wendeten wir jeweils 10 verschiedene Elastizitäts-Moduls, ergo 10 verschiedene Degenerationsgrade an. Durch Interpretation der linearen und kubischen Gleichungen der FE-Simulationen konnten des Weiteren Aussagen über den Gewebestress und das Gewebeversagen am subchondralen Knochengewebe getroffen werden. Bei Spitzenspannungen kann der Anteil der Elemente direkt ermittelt werden, der bei Belastungen zu Mikrofrakturierungen bzw. Gewebeversagen führte. Dabei zeigte sich bei zunehmender Knorpelsteifigkeit auch eine Zunahme des Anteils von ossären Elementen mit Gewebeversagen (fatigue). Dies weist darauf hin, dass ein degenerierter Knorpel höhere subchondrale Knochenspannungen und vermehrt Mikrofrakturierungen zur Folge hat. Diese Kausalität zeigte ebenfalls die Auswertung der TEKSCAN-Daten bei unseren Belastungstests.
Führt man nun die Datenauswertung der realen Belastungstests (TEKSCAN-Daten) mit den Daten der virtuellen Belastungstests (FE-Simulationen) zusammen, zeigt sich auch hier der bereits beschriebene Kaskadenverlauf des sklerosierenden, versteifenden subchondralen Knochengewebes bei Elastizität-Verlusts des Knorpelgewebes. Die Theorie des sklerosierenden und somit versteifenden subchondralen Knochengewebes bei Elastizität-Verlusts des Knorpelgewebes, lässt sich damit festigen. Somit kann subchondrale Sklerose bereits manifester Arthrose, jedoch auch präarthrotisch durch verringerte Elastizität von Knorpelgewebe, das noch keine Chondromalazie aufweist, vorliegen. Arrodierter Gelenkknorpel beschleunigt hierbei die Kaskade der subchondralen Sklerose und sklerosiertes subchondrales Knochengewebe die Gelenkdegeneration. Ob subchondrale Sklerosierung durch Arthrose ausgelöst wird oder umgekehrt, ist somit kein Gegensatz, sondern in beide Richtungen vertretbar.

Die virtuelle Belastung am FE-Modell wurde mit „Stress von Mises“ visualisiert, indem jedem Tetraeder eine Druckverteilung zugeordnet wurde (Abb. D1). Die Kontaktfläche der Druck-Implementierung verkörperte die Gelenkfläche des Tibiaplateaus, die auch physiologisch durch die Femurkondylen belastet wird. An der Kontaktfläche des Tibiaplateaus entsteht der größte Gewebestress. Es zeigte sich, dass die anschließende Weiterleitung des Stresses von hier ab in die Peripherie verläuft. Hierbei fiel ein gewisses Schema der Belastungsverteilung auf. Der

Gewebestress breitete sich nach der Kontaktfläche hauptsächlich vom Plateau ab distal in die Tiefe aus und nur gering in horizontaler Richtung zum restlichen Gelenkknorpel. Der subchondrale Knochen nahm hierbei viel Energie auf bzw. leitete diese weiter, was sich in Arealen mit diffus hohen und mittleren Druckbereichen bzw. Druckspitzen widerspiegelt. Die Auswertung der Stresswerte lässt sich mit dem quantitativen Knochenzelluntergang durch Mikrofrakturierungen, der bone failure fraction, gleich setzen, der bei weiterer Belastung zu Gewebeversteifung führt. Bei versteiftem subchondralem Knochengewebe ist die Aufnahme von Energie nur insuffizient. Somit entsteht anstatt einer akkuraten Umverteilung der Energie nur eine Weiterleitung nach distal in Richtung Knochenperipherie. In der Literatur wird sogar beschrieben, dass durch die ineffiziente Energie-Aufnahme diese Energie wieder zum Ursprungsort, dem Gelenkknorpel kreist. Dies schädigt den Knorpel zusätzlich und beschleunigt degenerative Veränderungen des Gewebes.
Generell gilt, dass der Körper durch Mikrofrakturierungen morphologisch einen Puffer bei Drucküberlastung erzeugt, indem hierbei kurzfristig der Druck auf artikuläres Gewebe abnimmt. Auch das Remodeling des Knochengewebes − Veränderung der Form, Architektur oder zellulären bzw. molekularen Struktur – nimmt ebenfalls eine prägnante Rolle ein. Diese Kompensationsmechanismen sind vom Körper jedoch nur bis zu einem gewissen Grad möglich und daher selbstlimitierend. Sobald sämtliche Kompensationsmaßnahmen erschöpft sind, breitet sich die Belastung erneut in Richtung des Gelenks aus und triggert eine Arthrose.

Die aktuelle Forschung stützt zunehmend die Auffassung einer starken Heterogenität der Pathogenese der Gonarthrose. Trotz hoher Divergenzen in Art und Verlauf der Pathogenese beschreiben aktuelle Leitlinien und Therapieempfehlungen eine geringe Bandbreite an Variationen. Patienten erhalten meist eine generalisierte Therapie, die hauptsächlich symptomorientiert ist und den Aufschub der Progression zum Ziel hat. Auch aktuelle Therapiemöglichkeiten durch die Endoprothetik besitzen nach wie vor viele Faktoren, die zu wenig an den Patienten adaptiert werden können und daher ein Ungleichgewicht des Gelenks zur Folge haben. Hier können FE-Modelle, wie in dieser Arbeit verwendet, große Fortschritte bringen. Periartikuläre Strukturen des Patientengelenks könnten akkurat untersucht und Regionen mit Instabilität oder Dysfunktion detektiert werden. Prothesendesigns, die auf Daten von FE-Modellen aufgebaut sind, wären somit spezifisch auf Patienten individualisierbar und können eine höhere Compliance und somit längere Standzeit aufweisen, womit operative Gelenkrevisionen durch Lockerungen verhindert werden können.

Aufgrund der weiten Verbreitung der Gonarthrose und dem Mangel an effektiven Therapien werden aktuell auch krankheitsmodifizierende Behandlungen beforscht. Die vorliegende Arbeit erweitert das Verständnis für die genauen biomechanischen Abläufe am Kniegelenk und weist auf die Bedeutung des Kräfteflusses an der

osteochondralen Einheit hin. Neuartige Therapieansätze sollten daher sich nicht ausschließlich auf die Knorpelhomöostase fokussieren, sondern auch das subchondralen Knochengewebe integrieren – als gesamte osteochondrale Einheit. Auch bei der Präventionstherapie der Arthrose herrscht derzeit noch große Unwissenheit und hoher Nachholbedarf. Die frühe Behandlung vom Knochen-Knorpel-Interface-Ungleichgewicht besitzt den maßgeblichen Vorteil, in den Metabolismus einzugreifen, bevor irreversible Knorpeldegenerationen und gravierender Substanzverlust durch eine manifeste Arthrose entstehen. Die Verringerung oder gar Verhinderung von Energieflüssen, die bei Gelenkbelastung das Knorpelgewebe mit Gewebestress infiltrieren, würden einer Degeneration und dem Untergang von Knorpelgewebe bzw. der subchondralen Sklerose entgegen wirken. Der Verlauf und die Progression der Gelenkarthrose wären so aufzuhalten und reversibel.

Seit vielen Dekaden wird die Gonarthrose bereits beforscht. Das Umsetzen dieser Erkenntnisse und die Adaptierung von Therapiemaßnahmen sind jedoch alles andere als zufriedenstellend. Die Möglichkeit den Verlauf und die Pathophysiologie der Gonarthrose zu verändern und damit irreversible Veränderungen zu verhindern, sollte ein Anstoß sein weitere Untersuchungen des subchondralen Knochengewebes durchzuführen.

Die Humanmedizin war in Bezug auf Diagnostik und Therapie noch nie so nah an der Möglichkeit, diese Krankheit kurativ behandeln zu können. Weitere Forschung hat die Aufgabe an die neuesten Erkenntnisse anzuknüpfen und die Expertise erfolgreich zu erweitern.

Literaturverzeichnis

1. Imhoff AB, Linke RD, Baumgartner R. Checkliste Orthopädie. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2011. XVI, 661 S. : .
2. Ravaud P, Giraudeau B, Auleley GR, Drape JL, Rousselin B, Paolozzi L, et al. Variability in knee radiographing: implication for definition of radiological progression in medial knee osteoarthritis. Annals of the rheumatic diseases. 1998;57(10)p. Citate 624-9.
3. von Engelhardt L, Jerosch J. Bildgebende Diagnostik der Arthrose im klinischen Alltag. 2015p. Citate.
4. Galla M, Lobenhoffer P. Achsenfehlstellungen - Knie: © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York; 2007.
5. Lobenhoffer P. Kniegelenknahe Osteotomien. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2014. 290 S. : .
6. Welsch U, Deller T, Kummer W. Lehrbuch Histologie. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2014. X, 699 S. : .
7. Moon YW, Kim JG, Han JH, Do KH, Seo JG, Lim HC. Factors Correlated with the Reducibility of Varus Deformity in Knee Osteoarthritis: An Analysis Using Navigation Guided TKA. Clinics in Orthopedic Surgery. 2013;5(1)p. Citate 36-43.
8. Vallotton JA, Meuli RA, Leyvraz PF, Landry M. Comparison between magnetic resonance imaging and arthroscopy in the diagnosis of patellar cartilage lesions. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. 1995;3(3)p. Citate 157-62.
9. Kellgren JH. Osteoarthrosis in Patients and Populations. British Medical Journal. 1961;2(5243)p. Citate 1-6.
10. Niethard FU, Pfeil J, Biberthaler P. Orthopädie und Unfallchirurgie. Stuttgart: Thieme; 2014. 670 Seiten.
11. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2014;28(1)p. Citate 5-15.
12. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus - LernAtlas der Anatomie. Stuttgart ; New York: Thieme; 2014. 1 Online-Ressource : .
13. Michael JWP, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee. Deutsches Arzteblatt International. 2010;107(9)p. Citate 152-62.
14. Müters JHCLS. Faktenblatt zu GEDA 2012:
Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012« Website - RObert Koch Institut2012 [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Arthrose.pdf?__blob=publicationFile.
15. Ma VY, Chan L, Carruthers KJ. Incidence, Prevalence, Costs, and Impact on Disability of Common Conditions Requiring Rehabilitation in the United States: Stroke, Spinal Cord Injury, Traumatic Brain Injury, Multiple Sclerosis, Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, Limb Loss, and Back Pain. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2014;95(5)p. Citate 986-95.e1.
16. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(7)p. Citate 1323-30.
17. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(9)p. Citate 1659-64.

18. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. Arthritis and rheumatism. 1995;38(8)p. Citate 1134-41.
19. Rahman MM, Cibere J, Goldsmith CH, Anis AH, Kopec JA. Osteoarthritis incidence and trends in administrative health records from British Columbia, Canada. The Journal of rheumatology. 2014;41(6)p. Citate 1147-54.
20. Felson DT. An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. Radiologic Clinics of North America. 2004;42(1)p. Citate 1-9.
21. McAlindon T, Cooper C, Kirwan J, Dieppe P. Knee pain and disability in the community. Rheumatology. 1992;31(3)p. Citate 189-92.
22. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis and rheumatism. 1986;29(8)p. Citate 1039-49.
23. Ulfig N. Kurzlehrbuch Histologie. Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag; 2015. 1 Online-Ressource : .
24. Xia B, Chen D, Zhang J, Hu S, Jin H, Tong P. Osteoarthritis Pathogenesis: A Review of Molecular Mechanisms. Calcified tissue international. 2014;95(6)p. Citate 495-505.
25. Souza RB, Kumar D, Calixto N, Singh J, Schooler J, Subburaj K, et al. Response of knee cartilage T1rho and T2 relaxation times to in vivo mechanical loading in individuals with and without knee osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage. 2014;22(10)p. Citate 1367-76.
26. Outerbridge RE. The etiology of chondromalacia patellae. The Journal of bone and joint surgery British volume. 1961;43-bp. Citate 752-7.
27. Imhoff AB, Linke RD, Baumgartner R. Checkliste Orthopädie. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2014. 682 S. : .
28. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. Annals of the rheumatic diseases. 1957;16(4)p. Citate 494-502.
29. Schiphof D, Boers M, Bierma-Zeinstra SMA. Differences in descriptions of Kellgren and Lawrence grades of knee osteoarthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2008;67(7)p. Citate 1034.
30. Zacher J, Gursche A. Diagnostik der Arthrose. Der Orthopade. 2001;30(11)p. Citate 841-7.
31. Loukov D, Karampatos S, Maly MR, Bowdish DME. Monocyte activation is elevated in women with knee-osteoarthritis and associated with inflammation, BMI and pain. Osteoarthritis and cartilage. 2017p. Citate.
32. Clements KM, Price JS, Chambers MG, Visco DM, Poole AR, Mason RM. Gene deletion of either interleukin-1β, interleukin-1β–converting enzyme, inducible nitric oxide synthase, or stromelysin 1 accelerates the development of knee osteoarthritis in mice after surgical transection of the medial collateral ligament and partial medial meniscectomy. Arthritis & Rheumatology. 2003;48(12)p. Citate 3452-63.
33. Martel-Pelletier J, Wildi LM, Pelletier J-P. Future therapeutics for osteoarthritis. Bone. 2012;51(2)p. Citate 297-311.
34. Bös L, Ellermann A. Arthroskopische diagnostik und klassifikation von knorpelschäden. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin. 2003;54(6)p. Citate 181-3.
35. Milgram JW. Morphologic alterations of the subchondral bone in advanced degenerative arthritis. Clinical orthopaedics and related research. 1983(173)p. Citate 293-312.
36. Takada R, Jinno T, Miyatake K, Yamauchi Y, Koga D, Yagishita K, et al. Longitudinal morphological change of acetabular subchondral bone cyst after total hip arthroplasty in developmental dysplasia of the hip. European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology. 2018p. Citate.

37. Chen Y, Wang T, Guan M, Zhao W, Leung FK, Pan H, et al. Bone turnover and articular cartilage differences localized to subchondral cysts in knees with advanced osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage. 2015;23(12)p. Citate 2174-83.
38. Chiba K, Burghardt AJ, Osaki M, Majumdar S. Three-dimensional analysis of subchondral cysts in hip osteoarthritis: an ex vivo HR-pQCT study. Bone. 2014;66p. Citate 140-5.
39. Ficklscherer A. Basics Orthopädie und Traumatologie. München ; Jena: Elsevier, Urban & Fischer; 2005. VII, 141 S. : .
40. Debrunner AM, Weiblen C. Orthopädie, orthopädische Chirurgie. Bern: Huber; 2005. 1261 S. : .
41. Hill CL, Gale DG, Chaisson CE, Skinner K, Kazis L, Gale ME, et al. Knee effusions, popliteal cysts, and synovial thickening: association with knee pain in osteoarthritis. The Journal of rheumatology. 2001;28(6)p. Citate 1330-7.
42. Herman AM, Marzo JM. Popliteal cysts: a current review. Orthopedics. 2014;37(8)p. Citate e678-84.
43. Brisson NM, Stratford PW, Maly MR. Relative and absolute test–retest reliabilities of biomechanical risk factors for knee osteoarthritis progression: benchmarks for meaningful change. Osteoarthritis and cartilage. 2017p. Citate.
44. Spector TD, Cicuttini F, Baker J, Loughlin J, Hart D. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. BMJ (Clinical research ed). 1996;312(7036)p. Citate 940-3.
45. Multanen J, Heinonen A, Hakkinen A, Kautiainen H, Kujala UM, Lammentausta E, et al. Bone and cartilage characteristics in postmenopausal women with mild knee radiographic osteoarthritis and those without radiographic osteoarthritis. Journal of musculoskeletal & neuronal interactions. 2015;15(1)p. Citate 69-77.
46. Rosner IA, Malemud CJ, Hassid AI, Goldberg VM, Boja BA, Moskowitz RW. Estradiol and tamoxifen stimulation of lapine articular chondrocyte prostaglandin synthesis. Prostaglandins. 1983;26(1)p. Citate 123-38.
47. Spector TD, Nandra D, Hart DJ, Doyle DV. Is hormone replacement therapy protective for hand and knee osteoarthritis in women?: The Chingford Study. Annals of the rheumatic diseases. 1997;56(7)p. Citate 432-4.
48. Karsdal MA, Bay-Jensen AC, Lories RJ, Abramson S, Spector T, Pastoureau P, et al. The coupling of bone and cartilage turnover in osteoarthritis: opportunities for bone antiresorptives and anabolics as potential treatments? Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(2)p. Citate 336-48.
49. Zhang FF, Driban JB, Lo GH, Price LL, Booth S, Eaton CB, et al. Vitamin D deficiency is associated with progression of knee osteoarthritis. The Journal of nutrition. 2014;144(12)p. Citate 2002-8.
50. Chen X, Macica CM, Nasiri A, Broadus AE. Regulation of articular chondrocyte proliferation and differentiation by indian hedgehog and parathyroid hormone-related protein in mice. Arthritis and rheumatism. 2008;58(12)p. Citate 3788-97.
51. Datta P, Zhang Y, Parousis A, Sharma A, Rossomacha E, Endisha H, et al. High-fat diet-induced acceleration of osteoarthritis is associated with a distinct and sustained plasma metabolite signature. Scientific Reports. 2017;7(1)p. Citate 8205.
52. Kirkeskov Jensen L, Mikkelsen S, Loft IP, Eenberg W, Bergmann I, Løgager V. Radiographic knee osteoarthritis in floorlayers and carpenters. Scandinavian Journal of Work, Environment & Health. 2000(3)p. Citate 257-62.
53. Greinemann H. Ist die Kniegelenksarthrose nach Berufsbelastung eine Berufskrankheit. Kompaß. 1989;5p. Citate 262-8.
54. Magnusson K, Mathiessen A, Hammer HB, Kvien TK, Slatkowsky-Christensen B, Natvig B, et al. Smoking and alcohol use are associated with structural and inflammatory

hand osteoarthritis features. Scandinavian journal of rheumatology. 2017;46(5)p. Citate 388-95.
55. Di Giuseppe D, Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. Arthritis research & therapy. 2014;16(2)p. Citate R61.
56. Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and rheumatoid arthritis. International journal of molecular sciences. 2014;15(12)p. Citate 22279-95.
57. Persson F, Turkiewicz A, Bergkvist D, Neuman P, Englund M. The Risk of Symptomatic Knee Osteoarthritis after Arthroscopic Meniscus Repair vs Partial Meniscectomy vs the General Population. Osteoarthritis and cartilage. 2017p. Citate.
58. Hoffelner T, Resch H, Moroder P, Atzwanger J, Wiplinger M, Hitzl W, et al. No increased occurrence of osteoarthritis after anterior cruciate ligament reconstruction after isolated anterior cruciate ligament injury in athletes. Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association. 2012;28(4)p. Citate 517-25.
59. Saxby DJ, Bryant AL, Wang X, Modenese L, Gerus P, Konrath JM, et al. Relationships Between Tibiofemoral Contact Forces and Cartilage Morphology at 2 to 3 Years After Single-Bundle Hamstring Anterior Cruciate Ligament Reconstruction and in Healthy Knees. Orthopaedic journal of sports medicine. 2017;5(8)p. Citate 2325967117722506.
60. Guermazi A, Roemer FW, Crema MD, Englund M, Hayashi D. Imaging of non-osteochondral tissues in osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage. 2014;22(10)p. Citate 1590-605.
61. Hovis KK, Alizai H, Tham SC, Souza RB, Nevitt MC, McCulloch CE, et al. Non-traumatic anterior cruciate ligament abnormalities and their relationship to osteoarthritis using morphological grading and cartilage T2 relaxation times: data from the Osteoarthritis Initiative (OAI). Skeletal radiology. 2012;41(11)p. Citate 1435-43.
62. Schünke M. Topografie und Funktion des Bewegungssystems: funktionelle Anatomie: Georg Thieme Verlag; 2014.
63. Füeßl H, Middeke M. Anamnese und klinische Untersuchung. Stuttgart: Thieme; 2014. 529 S. : .
64. Huber J, Dabis E, Zumstein M. Strukturierte Anamnese bei orthopädischen Patienten – Methode, Resultate und diagnostisches Potenzial. Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie. 2014:53-8.
65. Stucki G, Sangha O, Stucki S, Michel BA, Tyndall A, Dick W, et al. Comparison of the WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) osteoarthritis index and a self-report format of the self-administered Lequesne–Algofunctional index in patients with knee and hip osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage. 1998;6(2)p. Citate 79-86.
66. Stucki G, Meier D, Stucki S, Michel BA, Tyndall AG, Dick W, et al. [Evaluation of a German version of WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Arthrosis Index]. Z Rheumatol. 1996;55(1)p. Citate 40-9.
67. Lequesne M. Indices of severity and disease activity for osteoarthritis. Seminars in arthritis and rheumatism. 1991;20(6 Suppl 2)p. Citate 48-54.
68. Rosemann T, Körner T, Wensing M, Schneider A, Szecsenyi J. Evaluation and cultural adaptation of a German version of the AIMS2-SF questionnaire (German AIMS2-SF). Rheumatology $V 44. 2005(9)p. Citate 1190-5.
69. Dieppe PA. Recommended methodology for assessing the progression of osteoarthritis of the hip and knee joints. Osteoarthritis and cartilage. 1995;3(2)p. Citate 73-7.
70. Stöve J. S2k -Leitlinie Gonarthrose: Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie; 2017 [updated 30.11.2017; cited 2018 17.01.2018]. Register-nr. 033

- 004:[Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/033-004l_S2k_Gonarthrose_2018-01.pdf.
71. Roos EM, Toksvig-Larsen S. Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) – validation and comparison to the WOMAC in total knee replacement. Health and Quality of Life Outcomes. 2003;1p. Citate 17-.
72. Angst F, Aeschlimann A, Steiner W, Stucki G. Responsiveness of the WOMAC osteoarthritis index as compared with the SF-36 in patients with osteoarthritis of the legs undergoing a comprehensive rehabilitation intervention. Annals of the rheumatic diseases. 2001;60(9)p. Citate 834-40.
73. Angst F, Ewert T, Lehmann S, Aeschlimann A, Stucki G. The factor subdimensions of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) help to specify hip and knee osteoarthritis. a prospective evaluation and validation study. The Journal of rheumatology. 2005;32(7)p. Citate 1324-30.
74. Bellamy N. WOMAC osteoarthritis index: user guide IX: Nicholas Bellamy; 2008.
75. Witvrouw E, Victor J, Bellemans J, Rock B, Van Lummel R, van der Slikke R, et al. A correlation study of objective functionality and WOMAC in total knee arthroplasty. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy $V 10. 2002(6)p. Citate 347-51.
76. Meenan RF, Gertman PM, Mason JH. Measuring health status in arthritis. The arthritis impact measurement scales. Arthritis and rheumatism. 1980;23(2)p. Citate 146-52.
77. Guillemin F, Coste J, Pouchot J, Ghezail M, Bregeon C, Sany J. The AIMS2-SF: a short form of the Arthritis Impact Measurement Scales 2. French Quality of Life in Rheumatology Group. Arthritis and rheumatism. 1997;40(7)p. Citate 1267-74.
78. Roos EM, Lohmander LS. The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): from joint injury to osteoarthritis. Health and quality of life outcomes. 2003;1(1)p. Citate 64.
79. Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN. Rationale of the Knee Society clinical rating system. Clinical orthopaedics and related research. 1989;248(248)p. Citate 13-4.
80. Scuderi GR, Bourne RB, Noble PC, Benjamin JB, Lonner JH, Scott WN. The New Knee Society Knee Scoring System. Clinical orthopaedics and related research. 2012;470(1)p. Citate 3-19.
81. Lingard EA, Katz JN, Wright RJ, Wright EA, Sledge CB. Validity and responsiveness of the Knee Society Clinical Rating System in comparison with the SF-36 and WOMAC. The Journal of bone and joint surgery American volume. 2001;83-a(12)p. Citate 1856-64.
82. Bullinger M, Kirchberger I. SF-36, Fragebogen zum Gesundheitszustand. Göttingen [u.a.]: Hogrefe; 1998. 1 Testset (Handanweisung (155 S.), 20 Interviewbogen, 1 Diskette (9 cm)).
83. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. Pain. 1983;17(1)p. Citate 45-56.
84. De Ruddere L, Goubert L, Stevens MA, Deveugele M, Craig KD, Crombez G. Health care professionals' reactions to patient pain: impact of knowledge about medical evidence and psychosocial influences. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2014;15(3)p. Citate 262-70.
85. Ruchholtz S, Wirtz DC, Berdel P. Orthopädie und Unfallchirurgie essentials. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2013. 770 S. : .
86. Müller F-J, Schuster C, Weigel B. Klinische Untersuchungstests in Orthopädie und Unfallchirurgie. Berlin [u.a.]: Springer; 2013. VII, 108 S. : .
87. Boegård T, Jonsson K. Radiography in osteoarthritis of the knee. Skeletal Radiology $V 28. 1999(11)p. Citate 605-15.
88. Urban PP, Geber C, Thömke F. Klinisch-neurologische Untersuchungstechniken. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2012. 298 S. : .

89. Malanga GA, Andrus S, Nadler SF, McLean J. Physical examination of the knee: a review of the original test description and scientific validity of common orthopedic tests. Arch Phys Med Rehabil. 2003;84(4)p. Citate 592-603.
90. Ockert B, Haasters F, Polzer H, Grote S, Kessler MA, Mutschler W, et al. [Value of the clinical examination in suspected meniscal injuries. A meta-analysis]. Der Unfallchirurg. 2010;113(4)p. Citate 293-9.
91. Englund M, Guermazi A, Roemer FW, Yang M, Zhang Y, Nevitt MC, et al. Meniscal pathology on MRI increases the risk for both incident and enlarging subchondral bone marrow lesions of the knee: the MOST Study. Annals of the rheumatic diseases. 2010;69(10)p. Citate 1796-802.
92. Lim YZ, Wang Y, Wluka AE, Davies-Tuck ML, Teichtahl A, Urquhart DM, et al. Are biomechanical factors, meniscal pathology, and physical activity risk factors for bone marrow lesions at the knee? A systematic review. Seminars in arthritis and rheumatism. 2013;43(2)p. Citate 187-94.
93. Grupen C. Grundkurs Strahlenschutz. Berlin [u.a.]: Springer; 2008.
94. Gupta KB, Duryea J, Weissman BN. Radiographic evaluation of osteoarthritis. Radiologic Clinics. 2004;42(1)p. Citate 11-41.
95. Horng A. Radiologie der Gonarthrose – konventionelle Röntgendiagnostik und Schnittbildgebung. Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin : ASU. 2015;02-2015p. Citate.
96. Guermazi A, Burstein D, Conaghan P, Eckstein F, Hellio Le Graverand-Gastineau M-P, Keen H, et al. Imaging in Osteoarthritis. Rheumatic Disease Clinics. 2008;34(3)p. Citate 645-87.
97. Ravaud P, Auleley GR, Chastang C, Rousselin B, Paolozzi L, Amor B, et al. Knee joint space width measurement: an experimental study of the influence of radiographic procedure and joint positioning. British journal of rheumatology. 1996;35(8)p. Citate 761-6.
98. Buckland-Wright JC, Macfarlane DG, Jasani MK, Lynch JA. Quantitative microfocal radiographic assessment of osteoarthritis of the knee from weight bearing tunnel and semiflexed standing views. The Journal of rheumatology. 1994;21(9)p. Citate 1734-41.
99. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation--value in comparison with other assessment tests. Scandinavian journal of rheumatology Supplement. 1987;65p. Citate 85-9.
100. Nagaosa Y, Mateus M, Hassan B, Lanyon P, Doherty M. Development of a logically devised line drawing atlas for grading of knee osteoarthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2000;59(8)p. Citate 587-95.
101. Altman RD, Gold GE. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. Osteoarthritis and cartilage. 2007;15p. Citate A1-A56.
102. Boegard T, Rudling O, Petersson IF, Sanfridsson J, Saxne T, Svensson B, et al. Joint-space width in the axial view of the patello-femoral joint. Definitions and comparison with MR imaging. Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987). 1998;39(1)p. Citate 24-31.
103. Freyschmidt J, Liebig J, Saure D. Neue Aspekte zur Belichtungstechnik bei der direkten geometrischen Röntgenvergrößerung: © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York; 1978.
104. Pastoureau PC, Chomel AC, Bonnet J. Evidence of early subchondral bone changes in the meniscectomized guinea pig. A densitometric study using dual-energy X-ray absorptiometry subregional analysis. Osteoarthritis and cartilage. 1999;7(5)p. Citate 466-73.
105. Muraoka T, Hagino H, Okano T, Enokida M, Teshima R. Role of subchondral bone in osteoarthritis development: a comparative study of two strains of guinea pigs with and without spontaneously occurring osteoarthritis. Arthritis and rheumatism. 2007;56(10)p. Citate 3366-74.

106. Sharma L, Song J, Felson DT, Cahue S, Shamiyeh E, Dunlop DD. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. Jama. 2001;286(2)p. Citate 188-95.
107. Nowakowski AM, Kamphausen M, Pagenstert G, Valderrabano V, Muller-Gerbl M. Influence of tibial slope on extension and flexion gaps in total knee arthroplasty: increasing the tibial slope affects both gaps. International orthopaedics. 2014;38(10)p. Citate 2071-7.
108. Driban JB, Stout AC, Duryea J, Lo GH, Harvey WF, Price LL, et al. Coronal tibial slope is associated with accelerated knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. BMC musculoskeletal disorders. 2016;17p. Citate 299.
109. Altman RD, Fries JF, Bloch DA, Carstens J, Cooke TD, Genant H, et al. Radiographic assessment of progression in osteoarthritis. Arthritis and rheumatism. 1987;30(11)p. Citate 1214-25.
110. Croft P, Cooper C, Wickham C, Coggon D. Defining osteoarthritis of the hip for epidemiologic studies. American journal of epidemiology. 1990;132(3)p. Citate 514-22.
111. Petersson IF, Boegård T, Saxne T, Silman AJ, Svensson B. Radiographic osteoarthritis of the knee classified by the Ahlbäck and Kellgren & Lawrence systems for the tibiofemoral joint in people aged 35–54 years with chronic knee pain. Annals of the rheumatic diseases. 1997;56(8)p. Citate 493-6.
112. Ahlback S. Osteoarthrosis of the knee. A radiographic investigation. Acta radiologica: diagnosis. 1968p. Citate Suppl 277:7-72.
113. Jäger M, Bauer R. Praxis der Orthopädie. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 1986. XXII, 1083 S. : .
114. Crema MD, Nevitt MC, Guermazi A, Felson DT, Wang K, Lynch JA, et al. Progression of cartilage damage and meniscal pathology over 30 months is associated with an increase in radiographic tibiofemoral joint space narrowing in persons with knee OA--the MOST study. Osteoarthritis and cartilage. 2014;22(10)p. Citate 1743-7.
115. Guermazi A, Roemer FW, Burstein D, Hayashi D. Why radiography should no longer be considered a surrogate outcome measure for longitudinal assessment of cartilage in knee osteoarthritis. Arthritis research & therapy. 2011;13(6)p. Citate 247.
116. Gaissmaier C, Fritz J, Mollenhauer J, Schneider U, Marlovits S, Anders J, et al. Outcome of clinically overt cartilage injuries without and with biological reconstruction. Dtsch Ärztebl. 2003;100p. Citate A2448-A53.
117. Saris D, Dhert WJ, Verbout A. Joint homeostasis: the discrepancy between old and fresh defects in cartilage repair. Bone & Joint Journal. 2003;85(7)p. Citate 1067-76.
118. Bruns J, Steinhagen J. Der Knorpelschaden als präarthrotische Deformität–Biologische Grundlagen. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin. 2000;51(2)p. Citate 42-7.
119. Disler DG, McCauley TR, Kelman CG, Fuchs MD, Ratner LM, Wirth CR, et al. Fat-suppressed three-dimensional spoiled gradient-echo MR imaging of hyaline cartilage defects in the knee: comparison with standard MR imaging and arthroscopy. AJR American journal of roentgenology. 1996;167(1)p. Citate 127-32.
120. Mathieu L, Bouchard A, Marchaland JP, Potet J, Fraboulet B, Danguy-des-Deserts M, et al. Knee MR-arthrography in assessment of meniscal and chondral lesions. Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR. 2009;95(1)p. Citate 40-7.
121. Nikolaou VS, Chronopoulos E, Savvidou C, Plessas S, Giannoudis P, Efstathopoulos N, et al. MRI efficacy in diagnosing internal lesions of the knee: a retrospective analysis. Journal of trauma management & outcomes. 2008;2(1)p. Citate 4.
122. Broderick LS, Turner DA, Renfrew DL, Schnitzer TJ, Huff JP, Harris C. Severity of articular cartilage abnormality in patients with osteoarthritis: evaluation with fast spin-echo MR vs arthroscopy. AJR American journal of roentgenology. 1994;162(1)p. Citate 99-103.
123. Resnick D, Kang HS, Pretterklieber ML. Internal derangements of joints: Saunders/Elsevier Philadelphia; 2007.

124. Eckstein F, Hudelmaier M, Wirth W, Kiefer B, Jackson R, Yu J, et al. Double echo steady state magnetic resonance imaging of knee articular cartilage at 3 Tesla: a pilot study for the Osteoarthritis Initiative. Annals of the rheumatic diseases. 2006;65(4)p. Citate 433-41.
125. Gold GE, Reeder SB, Yu H, Kornaat P, Shimakawa AS, Johnson JW, et al. Articular cartilage of the knee: rapid three-dimensional MR imaging at 3.0 T with IDEAL balanced steady-state free precession--initial experience. Radiology. 2006;240(2)p. Citate 546-51.
126. Kijowski R, Davis KW, Woods MA, Lindstrom MJ, De Smet AA, Gold GE, et al. Knee joint: comprehensive assessment with 3D isotropic resolution fast spin-echo MR imaging--diagnostic performance compared with that of conventional MR imaging at 3.0 T. Radiology. 2009;252(2)p. Citate 486-95.
127. von Engelhardt LV, Schmitz A, Burian B, Pennekamp PH, Schild HH, Kraft CN, et al. [3-Tesla MRI vs. arthroscopy for diagnostics of degenerative knee cartilage diseases: preliminary clinical results]. Der Orthopade. 2008;37(9)p. Citate 914, 6-22.
128. Caterson B, Hughes CE, Roughley P, Mort JS. Anabolic and catabolic markers of proteoglycan metabolism in osteoarthritis. Acta Orthopaedica Scandinavica. 1995;66(sup266)p. Citate 121-4.
129. McCoy SY, Falgowski KA, Srinivasan PP, Thompson WR, Selva EM, Kirn-Safran CB. Serum xylosyltransferase 1 level increases during early posttraumatic osteoarthritis in mice with high bone forming potential. Bone. 2012;51(2)p. Citate 224-31.
130. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. Arthritis and rheumatism. 1990;33(11)p. Citate 1601-10.
131. Mündermann A, Dyrby CO, Andriacchi TP. Secondary gait changes in patients with medial compartment knee osteoarthritis: Increased load at the ankle, knee, and hip during walking. Arthritis & Rheumatism. 2005;52(9)p. Citate 2835-44.
132. Richter S. Die Arthrosis deformans des Kniegelenkes und ihre Darstellung in der Literatur1966. 37 S.
133. Jevsevar DS. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: Evidence-Based Guideline, 2nd Edition. JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2013;21(9)p. Citate 571-6.
134. Musumeci G, Loreto C, Imbesi R, Trovato FM, Di Giunta A, Lombardo C, et al. Advantages of exercise in rehabilitation, treatment and prevention of altered morphological features in knee osteoarthritis. A narrative review. Histol Histopathol. 2014;29(6)p. Citate 707-19.
135. Gardner JK, Zhang S, Liu H, Klipple G, Stewart C, Milner CE, et al. Effects of toe-in angles on knee biomechanics in cycling of patients with medial knee osteoarthritis. Clinical biomechanics (Bristol, Avon). 2015;30(3)p. Citate 276-82.
136. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, Maglione M, Suttorp MJ, Hilton L, et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. Annals of internal medicine. 2005;143(6)p. Citate 427-38.
137. Bennell KL, Hinman RS. A review of the clinical evidence for exercise in osteoarthritis of the hip and knee. Journal of Science and Medicine in Sport. 2011;14(1)p. Citate 4-9.
138. Jan MH, Lin JJ, Liau JJ, Lin YF, Lin DH. Investigation of clinical effects of high- and low-resistance training for patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Physical therapy. 2008;88(4)p. Citate 427-36.
139. Segal NA, Glass NA, Torner J, Yang M, Felson DT, Sharma L, et al. Quadriceps weakness predicts risk for knee joint space narrowing in women in the MOST cohort. Osteoarthritis and cartilage. 2010;18(6)p. Citate 769-75.
140. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic

and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care & Research. 2012;64(4)p. Citate 465-74.
141. Pollard H, Ward G, Hoskins W, Hardy K. The effect of a manual therapy knee protocol on osteoarthritic knee pain: a randomised controlled trial. The Journal of the Canadian Chiropractic Association. 2008;52(4)p. Citate 229.
142. Bischoff HP, Abdolvahab F. Praxis der konservativen Orthopädie. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2007. XVII, 779 S. : .
143. Kutzner I, Damm P, Heinlein B, Dymke J, Graichen F, Bergmann G. The effect of laterally wedged shoes on the loading of the medial knee compartment-in vivo measurements with instrumented knee implants. Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society. 2011;29(12)p. Citate 1910-5.
144. Holla JF, Sanchez-Ramirez DC, van der Leeden M, Ket JC, Roorda LD, Lems WF, et al. The avoidance model in knee and hip osteoarthritis: a systematic review of the evidence. Journal of behavioral medicine. 2014;37(6)p. Citate 1226-41.
145. Fransen M, McConnell S, Bell M. Exercise for osteoarthritis of the hip or knee. Cochrane Database Syst Rev. 2003(3)p. Citate CD004286.
146. Paterson KL, Kasza J, Bennell KL, Wrigley TV, Metcalf BR, Campbell PK, et al. Moderators and mediators of effects of unloading shoes on knee pain in people with knee osteoarthritis: an exploratory analysis of the SHARK randomised controlled trial. Osteoarthritis and cartilage. 2017p. Citate.
147. Kutzner I, Stephan D, Dymke J, Bender A, Graichen F, Bergmann G. The influence of footwear on knee joint loading during walking--in vivo load measurements with instrumented knee implants. Journal of biomechanics. 2013;46(4)p. Citate 796-800.
148. Puhl W, Bernau A, Böhle E, Brune K, Gerhardt P, Greitemann B, et al. Ambulante Diagnostik und Therapie der Gonarthrose. Z Orthop Ihre Grenzgeb. 2000;138(01)p. Citate 85-93.
149. Hochberg MC. Nutritional supplements for knee osteoarthritis-still no resolution. New England Journal of medicine. 2006;354(8)p. Citate 858-9.
150. Lopez HL. Nutritional interventions to prevent and treat osteoarthritis. Part I: focus on fatty acids and macronutrients. PM&R. 2012;4(5)p. Citate S145-S54.
151. Perea S. Nutritional management of osteoarthritis. Compend Contin Educ Vet. 2012;34(5)p. Citate E4.
152. Humphries JM, Kuliwaba JS, Gibson RJ, Fazzalari NL. In situ fatty acid profile of femoral cancellous subchondral bone in osteoarthritic and fragility fracture females: implications for bone remodelling. Bone. 2012;51(2)p. Citate 218-23.
153. Königshoff M, Brandenburger T. Kurzlehrbuch Biochemie. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2012. 1 Online-Ressource (406 S.) : .
154. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Annals of the rheumatic diseases. 2003;62(12)p. Citate 1145-55.
155. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis. New England Journal of Medicine. 2006;354(8)p. Citate 795-808.
156. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. Jama. 2000;283(11)p. Citate 1469-75.
157. Reginster JY, Neuprez A, Lecart MP, Sarlet N, Bruyere O. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. Rheumatology international. 2012;32(10)p. Citate 2959-67.

158. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2005(2)p. Citate Cd002946.
159. Poolsup N, Suthisisang C, Channark P, Kittikulsuth W. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. The Annals of pharmacotherapy. 2005;39(6)p. Citate 1080-7.
160. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. Osteoarthritis and cartilage. 2011;19(6)p. Citate 611-9.
161. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. Annals of internal medicine. 2015;162(1)p. Citate 46-54.
162. Brien S, Prescott P, Bashir N, Lewith H, Lewith G. Systematic review of the nutritional supplements dimethyl sulfoxide (DMSO) and methylsulfonylmethane (MSM) in the treatment of osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage. 2008;16(11)p. Citate 1277-88.
163. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, Varner KE, Harris JD. Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association. 2016;32(3)p. Citate 495-505.
164. Kon E, Buda R, Filardo G, Di Martino A, Timoncini A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. 2010;18(4)p. Citate 472-9.
165. Auw Yang KG, Raijmakers NJ, van Arkel ER, Caron JJ, Rijk PC, Willems WJ, et al. Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. Osteoarthritis and cartilage. 2008;16(4)p. Citate 498-505.
166. Madry H, Wolfgang Grün U, Knutsen G. MEDIZIN-Übersichtsarbeit-Knorpelrekonstruktion und Gelenkerhalt-Medikamentöse und operative Möglichkeiten. Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe B. 2011;108(40)p. Citate 669.
167. Altman RD, Abadie E, Avouac B, Bouvenot G, Branco J, Bruyere O, et al. Total joint replacement of hip or knee as an outcome measure for structure modifying trials in osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage. 2005;13(1)p. Citate 13-9.
168. Wenzel F, Steinmeister M. Das neue Patientenrechtegesetz. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz. 2015;58(1)p. Citate 23-31.
169. Kohn D, Abermann E. Expertise Knie. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2016. 501 S. : .
170. Marlovits S, Kutscha-Lissberg F, Aldrian S, Resinger C, Singer P, Zeller P, et al. Autologe Chondrozytentransplantation zur Behandlung von Knorpeldefekten des Kniegelenks. Der Radiologe. 2004;44(8)p. Citate 763-72.
171. Hofmann S, Lobenhoffer P, Staubli A. Osteotomies of the knee joint in patients with monocompartmental arthritis. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2009.
172. Birmingham TB, Giffin JR, Chesworth BM, Bryant DM, Litchfield RB, Willits K, et al. Medial opening wedge high tibial osteotomy: a prospective cohort study of gait, radiographic, and patient-reported outcomes. Arthritis and rheumatism. 2009;61(5)p. Citate 648-57.
173. Piedade SR, Pinaroli A, Servien E, Neyret P. TKA outcomes after prior bone and soft tissue knee surgery. Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA. 2013;21(12)p. Citate 2737-43.

174. Robertsson O, Knutson K, Lewold S, Lidgren L. The Swedish Knee Arthroplasty Register 1975-1997: an update with special emphasis on 41,223 knees operated on in 1988-1997. Acta Orthopaedica Scandinavica. 2001;72(5)p. Citate 503-13.
175. Gluck T. Die Invaginationsmethode der Osteo-und Arthroplastik. Berl Klin Wschr. 1890;19(732)p. Citate 303.
176. Hopper GP, Leach WJ. Participation in sporting activities following knee replacement: total versus unicompartmental. Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA. 2008;16(10)p. Citate 973-9.
177. gGmbH BQ. BQS Qualitätsreport. online2008.
178. Kohn D, Rupp S. Alloarthroplastik des Kniegelenkes. Der Orthopade. 1999;28(11)p. Citate 975-95.
179. von Knoch F, Munzinger U. Moderne unikondyläre Kniearthroplastik. Der Orthopade. 2014;43(5)p. Citate 414-24.
180. Foran JR, Brown NM, Della Valle CJ, Berger RA, Galante JO. Long-term survivorship and failure modes of unicompartmental knee arthroplasty. Clinical orthopaedics and related research. 2013;471(1)p. Citate 102-8.
181. Lombardi AV, Jr., Berend KR, Walter CA, Aziz-Jacobo J, Cheney NA. Is recovery faster for mobile-bearing unicompartmental than total knee arthroplasty? Clinical orthopaedics and related research. 2009;467(6)p. Citate 1450-7.
182. Stern SH, Becker MW, Insall JN. Unicondylar knee arthroplasty. An evaluation of selection criteria. Clinical orthopaedics and related research. 1993(286)p. Citate 143-8.
183. Bathis H, Tingart M, Perlick L, Luring C, Anders S, Grifka J. [Total knee arthroplasty and high tibial osteotomy in osteoarthritis--results of a survey in traumatic surgery and orthopedic clinics]. Z Orthop Ihre Grenzgeb. 2005;143(1)p. Citate 19-24.
184. Tey IK, Chong K, Singh I. Stress fracture of the distal tibia secondary to severe knee osteoarthritis: a case report. Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong). 2006;14(2)p. Citate 212-5.
185. Agneskirchner J, Lobenhoffer P. Endoprothetik des Kniegelenks. Der Chirurg. 2003;74(2)p. Citate 153-62.
186. Schunck J, Jerosch J. Knieendoprothetik. Der Orthopade. 2003;32(6)p. Citate 477-83.
187. Fuchs S, Volmer M, Rosenbaum D. Klinisch-funktionelle Ergebnisse von gekoppelten Kniegelenksendoprothesen. Der Unfallchirurg. 2001;104(2)p. Citate 150-7.
188. Bohm P, Holy T. Is there a future for hinged prostheses in primary total knee arthroplasty? A 20-year survivorship analysis of the Blauth prosthesis. The Journal of bone and joint surgery British volume. 1998;80(2)p. Citate 302-9.
189. Lützner J, Hübel U, Kirschner S, Günther K-P, Krummenauer F. Langzeitergebnisse in der Knieendoprothetik. Der Chirurg. 2011;82(7)p. Citate 618-24.
190. Hack J, Mai S, Siebert W. Zehn-Jahres-Ergebnisse nach bikondylärem Kniegelenksersatz mit der kreuzbanderhaltenden Knietotalendoprothese NexGen CR. Z Orthop Unfall. 2015;153(05)p. Citate 508-15.
191. König A, Kirschner S. Langzeitergebnisse in der Knieendoprothetik. Der Orthopade. 2003;32(6)p. Citate 516-26.
192. Longstaff LM, Sloan K, Stamp N, Scaddan M, Beaver R. Good Alignment After Total Knee Arthroplasty Leads to Faster Rehabilitation and Better Function. The Journal of Arthroplasty. 2009;24(4)p. Citate 570-8.
193. Heck DA, Robinson RL, Partridge CM, Lubitz RM, Freund DA. Patient outcomes after knee replacement. Clinical orthopaedics and related research. 1998(356)p. Citate 93-110.
194. van Loon CJ, Wisse MA, de Waal Malefijt MC, Jansen RH, Veth RP. The kinematic total knee arthroplasty. A 10- to 15-year follow-up and survival analysis. Archives of orthopaedic and trauma surgery. 2000;120(1-2)p. Citate 48-52.

195. Murray D, Frost S. Pain in the assessment of total knee replacement. The Journal of bone and joint surgery British volume. 1998;80(3)p. Citate 426-31.
196. Gebauer M, Gehrke T, Jakobs O. Defektrekonstruktion beim Knieendoprothesenwechsel mit Tantal-Konen. Operative Orthopädie und Traumatologie. 2015;27(1)p. Citate 17-23.
197. Graichen H, Strauch M, Scior W, Morgan-Jones R. Revisionsendoprothetik des Kniegelenks. Operative Orthopädie und Traumatologie. 2015;27(1)p. Citate 24-34.
198. Hube R, Pfitzner T, von Roth P, Mayr HO. Defektrekonstruktion in der Knieendoprothetik mit Wedges und Blöcken. Operative Orthopädie und Traumatologie. 2015;27(1)p. Citate 6-16.
199. Rudert M, Holzapfel BM, von Rottkay E, Holzapfel DE, Noeth U. Impaction bone grafting for the reconstruction of large bone defects in revision knee arthroplasty. Operative Orthopädie und Traumatologie. 2015;27(1)p. Citate 35-46.
200. Leadbetter WB, Ragland PS, Mont MA. The appropriate use of patellofemoral arthroplasty: an analysis of reported indications, contraindications, and failures. Clinical Orthopaedics and Related Research®. 2005;436p. Citate 91-9.
201. Tierney WM, Fitzgerald JF, Heck DA, Kennedy JM, Katz BP, Melfi CA, et al. Tricompartmental knee replacement. A comparison of orthopaedic surgeons' self reported performance rates with surgical indications, contraindications, and expected outcomes. Knee Replacement Patient Outcomes Research Team. Clinical orthopaedics and related research. 1994(305)p. Citate 209-17.
202. Musumeci G, Mobasheri A, Trovato FM, Szychlinska MA, Imbesi R, Castrogiovanni P. Post-operative rehabilitation and nutrition in osteoarthritis. F1000Research. 2014;3p. Citate 116.
203. Schrøder HM, Berthelsen A, Hassani G, Hansen EB, Solgaard S. Cementless porous-coated total knee arthroplasty: 10-year results in a consecutive series. The Journal of arthroplasty. 2001;16(5)p. Citate 559-67.
204. Bolm-Audorff UBRDDea. Begutachtungsempfehlung für die Berufskrankheit Nummer 2112 (Gonarthrose): Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV); 2014 [updated 25.01.2018. Available from: http://www.dguv.de/medien/inhalt/versicherung/berufskrankheiten/muskel-skelett/gonarthrose/begutachtung-bk2112-stand-20140627.pdf.
205. Fehse R. BK 2112 Gonarthrose. Trauma und Berufskrankheit. 2010;12(1)p. Citate 38-41.
206. Burr DB, Radin EL. Microfractures and microcracks in subchondral bone: are they relevant to osteoarthrosis? Rheumatic diseases clinics of North America. 2003;29(4)p. Citate 675-85.
207. Stamenkovic B, Stankovic A, Nedovic J, Stojanovic S, Zivkovic V, Milenkovic S, et al. AB0937 The Comparison of Synovial Degree Inflammation between Systemic Sclerosis and Rheumatoid Arthritis by Magnetic Resonance Imaging of Hands. Annals of the rheumatic diseases. 2016;75p. Citate 1222.
208. Guillen-Astete C, Silvestre-Egea G, Villarejo-Botija M, Boteanu A. AB0939 Shoulder Pain According To Time of Onset of Symptoms: An Ultrasonographic Features Comparison. Annals of the rheumatic diseases. 2016;75p. Citate 1222.
209. Angrisani N, Seitz J-M, Meyer-Lindenberg A, Reifenrath J. Rare earth metals as alloying components in magnesium implants for orthopaedic applications. New Features on Magnesium Alloys: InTech; 2012.
210. Hermann K-GA, Ohrndorf S, Werner SG, Finzel S, Backhaus M. Bildgebende Verfahren bei Psoriasisarthritis. Z Rheumatol. 2013;72(8)p. Citate 771-8.
211. Sewerin P, Ostendorf B. Moderne Bildgebung in der Rheumatologie. Arthritis und Rheuma. 2015;35(01)p. Citate 35-42.

212. Dambacher MA, Neff M, Radspieler HR, Rüegsegger P, Qin L. In-vivo bone mineral density and structures in humans: from isotom over densiscan to xtreme-CT. Advanced Bioimaging Technologies in Assessment of the Quality of Bone and Scaffold Materials: Springer; 2007. p. 65-78.
213. Lipin BR, Boynton WV. Geochemistry and mineralogy of rare earth elements. Washington, DC: Mineralogical Soc. of America; 1989. IX, 348 S. : .
214. GmbH MMI. Gelbe Liste Pharmindex. Neu-Isenburg: mmi, Med. Medien-Informations-GmbH
IMP-Kommunikationsges.
MediMedia, Med. Medien-Informations-GmbH; 2017.
215. Kaufels N. MRT-Myokarduntersuchungen zur Vitalität und Perfusion mit P792 im Vergleich zu Gd-DOTA an Schweinen nach Induktion eines akuten Herzinfarktes: Freie Universität Berlin; 2006.
216. Owman H, Tiderius CJ, Ericsson YB, Dahlberg LE. Long-term effect of removal of knee joint loading on cartilage quality evaluated by delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage. Osteoarthritis and cartilage. 2014;22(7)p. Citate 928-32.
217. Bansal P, Stewart R, Entezari V, Snyder B, Grinstaff M. Contrast agent electrostatic attraction rather than repulsion to glycosaminoglycans affords a greater contrast uptake ratio and improved quantitative CT imaging in cartilage. Osteoarthritis and cartilage. 2011;19(8)p. Citate 970-6.
218. Giorgi H, Ammerman J, Briffaux J-P, Fretellier N, Corot C, Bourrinet P. Non-clinical safety assessment of gadoterate meglumine (Dotarem®) in neonatal and juvenile rats. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2015;73(3)p. Citate 960-70.
219. Chevalier Y, Pahr D, Allmer H, Charlebois M, Zysset P. Validation of a voxel-based FE method for prediction of the uniaxial apparent modulus of human trabecular bone using macroscopic mechanical tests and nanoindentation. Journal of biomechanics. 2007;40(15)p. Citate 3333-40.
220. Chevalier Y. Numerical Methodology to Evaluate the Effects of Bone Density and Cement Augmentation on Fixation Stiffness of Bone-Anchoring Devices. J Biomech Eng. 2015;137(9)p. Citate.
221. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. Nature methods. 2012;9(7)p. Citate 671.
222. Schindelin J, Rueden CT, Hiner MC, Eliceiri KW. The ImageJ ecosystem: An open platform for biomedical image analysis. Molecular reproduction and development. 2015;82(7-8)p. Citate 518-29.
223. Rasband W. ImageJ: Image processing and analysis in Java. Astrophysics Source Code Library. 2012p. Citate.
224. Chevalier Y, Pahr D, Zysset PK. The role of cortical shell and trabecular fabric in finite element analysis of the human vertebral body. J Biomech Eng. 2009;131(11)p. Citate 111003.
225. Qin L, Genant HK, Griffith JFS. Advanced Bioimaging Technologies in Assessment of the Quality of Bone and Scaffold Materials. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2007.
226. Medical S. Technische Details des XtremeCT von Scanco Medical 2018 [Available from: http://www.scanco.ch/en/systems-solutions/preclinical/xtremect-preclinical.html.
227. Medical S. Technische Details des XtremeCT II von Scanco Medical 2018 [Available from: http://www.scanco.ch/en/systems-solutions/clinical-microct/xtremect1.html.
228. Donahue TL, Hull ML, Rashid MM, Jacobs CR. A finite element model of the human knee joint for the study of tibio-femoral contact. J Biomech Eng. 2002;124(3)p. Citate 273-80.
229. Chen L. Design and validation of a cadaveric knee joint loading device compatible with magnetic resonance imaging and micro computed tomography 2014.

230. Guerard S, Chevalier Y, Moreschi H, Defontaine M, Calle S, Mitton D. Young's modulus repeatability assessment using cycling compression loading on cancellous bone. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H, Journal of engineering in medicine. 2011;225(11)p. Citate 1113-7.
231. Hara T, Tanck E, Homminga J, Huiskes R. The influence of microcomputed tomography threshold variations on the assessment of structural and mechanical trabecular bone properties. Bone. 2002;31(1)p. Citate 107-9.
232. Weinans H, Siebelt M, Agricola R, Botter SM, Piscaer TM, Waarsing JH. Pathophysiology of peri-articular bone changes in osteoarthritis. Bone. 2012;51(2)p. Citate 190-6.
233. Bevill G, Keaveny TM. Trabecular bone strength predictions using finite element analysis of micro-scale images at limited spatial resolution. Bone. 2009;44(4)p. Citate 579-84.
234. Chevalier Y, Charlebois M, Pahr D, Varga P, Heini P, Schneider E, et al. A patient-specific finite element methodology to predict damage accumulation in vertebral bodies under axial compression, sagittal flexion and combined loads. Computer methods in biomechanics and biomedical engineering. 2008;11(5)p. Citate 477-87.
235. Halonen KS, Mononen ME, Jurvelin JS, Toyras J, Salo J, Korhonen RK. Deformation of articular cartilage during static loading of a knee joint--experimental and finite element analysis. Journal of biomechanics. 2014;47(10)p. Citate 2467-74.
236. Augat P, Link T, Lang TF, Lin JC, Majumdar S, Genant HK. Anisotropy of the elastic modulus of trabecular bone specimens from different anatomical locations. Medical engineering & physics. 1998;20(2)p. Citate 124-31.
237. Jurvelin JS, Buschmann MD, Hunziker EB. Mechanical anisotropy of the human knee articular cartilage in compression. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H, Journal of engineering in medicine. 2003;217(3)p. Citate 215-9.
238. Becker GW, Braun D, Oertel G. Kunststoff Handbuch: Polyurethane: Hanser; 1983.
239. Dieterich D. Polyurethane–nach 50 Jahren immer noch jung. Chemie in unserer Zeit. 1990;24(3)p. Citate 135-42.
240. Domininghaus D-IH. Kunststoffe: Eigenschaften und Anwendungen: Springer-Verlag; 2013.
241. GmbH I. ElectroPuls E10000 Linear-Torsion All-Electric Dynamic Test Instrument 2018 [Available from: http://www.instron.de/de-de/search-results#q=instron%20electropuls%20e10000 http://www.instron.de/-/media/literature-library/products/2014/07/electropuls-e10000-linear-torsion.pdf.
242. Wilharm A, Hurschler C, Dermitas T, Bohnsack M. Use of Tekscan K-scan sensors for retropatellar pressure measurement avoiding errors during implantation and the effects of shear forces on the measurement precision. BioMed research international. 2013;2013p. Citate 829171.
243. Inc. T. Pressure Mapping Sensor 4000 - Datasheet: Tekscan Inc.; 2018 [Available from: https://www.tekscan.com/products-solutions/pressure-mapping-sensors/4000.
244. Inc. T. I-Scan sytem: Tekscan Inc.; 2018 [Available from: https://www.tekscan.com/products-solutions/systems/i-scan-system.
245. Jansson KS, Michalski MP, Smith SD, LaPrade RF, Wijdicks CA. Tekscan pressure sensor output changes in the presence of liquid exposure. Journal of biomechanics. 2013;46(3)p. Citate 612-4.
246. Burris DL, Sawyer WG. A low friction and ultra low wear rate PEEK/PTFE composite. Wear. 2006;261(3)p. Citate 410-8.
247. Friedrich K. Friction and wear of polymer composites: Elsevier; 2012.
248. DeMarco A, Rust D, Bachus K. Measuring contact pressure and contact area in orthopedic applications: Fuji film vs. Tekscan. Trans Orthop Res Soc. 2000;25p. Citate 518.

249. Kutzner I. Die Belastung des Kniegelenks: In-vivo-Messungen mit instrumentierten Knieendoprothesen: Medizinische Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin; 2012.
250. Mundermann A, Dyrby CO, D'Lima DD, Colwell CW, Jr., Andriacchi TP. In vivo knee loading characteristics during activities of daily living as measured by an instrumented total knee replacement. Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society. 2008;26(9)p. Citate 1167-72.
251. Zhao D, Banks SA, Mitchell KH, D'Lima DD, Colwell CW, Fregly BJ. Correlation between the knee adduction torque and medial contact force for a variety of gait patterns. Journal of orthopaedic research. 2007;25(6)p. Citate 789-97.
252. Farrokhi S, Voycheck CA, Gustafson JA, Fitzgerald GK, Tashman S. Knee Joint Contact Mechanics during Downhill Gait and its Relationship with Varus/Valgus Motion and Muscle Strength in Patients with Knee Osteoarthritis. The Knee. 2016;23(1)p. Citate 49-56.
253. Machado J, Viriato N, Marta M, Vaz M. Experimental characterization of the mechanical properties of knee articular cartilages in compression: first approach with swine tissues. Rheumatology and Orthopedic Medicine. 2017;2p. Citate 1-4.
254. Mootanah R, Imhauser CW, Reisse F, Carpanen D, Walker RW, Koff MF, et al. Development and validation of a computational model of the knee joint for the evaluation of surgical treatments for osteoarthritis. Computer methods in biomechanics and biomedical engineering. 2014;17(13)p. Citate 1502-17.
255. Bates NA, Nesbitt RJ, Shearn JT, Myer GD, Hewett TE. Posterior tibial slope angle correlates with peak sagittal and frontal plane knee joint loading during robotic simulations of athletic tasks. The American journal of sports medicine. 2016;44(7)p. Citate 1762-70.
256. D'Lima DD, Townsend CP, Arms SW, Morris BA, Colwell CW. An implantable telemetry device to measure intra-articular tibial forces. Journal of biomechanics. 2005;38(2)p. Citate 299-304.
257. Spahić D, Cardiff P, Flavin R, Karač A, Zenica F. Visualization of human motion using paraview-open source scientific visualization. 2011p. Citate.
258. Lopes D, Martins J, Pires E, editors. Three-dimensional reconstruction of biomechanical structures for finite element analysis. st Workshop on Computational Engineering: Fluid Dynamics, Portugal-UT Austin CFD, Instituto Superior Técnico; 2008: Citeseer.
259. Ribeiro N, Fernandes P, Lopes D, Folgado J, Fernandes P, editors. 3-D Solid and Finite Element Modeling of Biomechanical Structures—A Software Pipeline. 7th EUROMECH Solid Mechanics Conference; 2009.
260. Kitware. Kitware - ParaView 2018 [Available from: https://www.paraview.org/overview/.
261. Wriggers P. Nichtlineare finite-element-methoden: Springer-Verlag; 2013.
262. Müller G, Groth C. FEM für Praktiker: Grundlagen: Basiswissen und Arbeitsbeispiele zu FEMAnwendungen; Lösungen mit dem Programm ANSYS Rev. 9/10; mit zahlrreichen Beispielen auf CD-ROM/Günter Müller/Clemes Groth: expert verlag; 2007.
263. Knothe K, Wessels H. Finite Elemente. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. 1 Online-Ressource (XV, 641 S. 362 Abb).
264. Day J, Ding M, Van Der Linden J, Hvid I, Sumner D, Weinans H. A decreased subchondral trabecular bone tissue elastic modulus is associated with pre-arthritic cartilage damage. Journal of orthopaedic research. 2001;19(5)p. Citate 914-8.
265. Chevalier Y, Santos I, Muller PE, Pietschmann MF. Bone density and anisotropy affect periprosthetic cement and bone stresses after anatomical glenoid replacement: A micro finite element analysis. Journal of biomechanics. 2016;49(9)p. Citate 1724-33.
266. Belytschko T, Liu WK, Moran B, Elkhodary K. Nonlinear Finite Elements for Continua and Structures. New York: John Wiley & Sons, Incorporated; 2013.

267. Feeley I, Hegarty A, Hickey A, Glynn A. Impact of Use of Intramedullary and Extramedullary Guides on Tibial Component Geometry in Total Knee Replacements: A Systematic Review and Meta-Analysis. The journal of knee surgery. 2016;29(6)p. Citate 487-96.
268. Jirásek M. Comparative study on finite elements with embedded discontinuities. Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering. 2000;188(1)p. Citate 307-30.
269. McClenny LD, Imani M, Braga-Neto UM. BoolFilter: an R package for estimation and identification of partially-observed Boolean dynamical systems. BMC bioinformatics. 2017;18(1)p. Citate 519.
270. Wang RS, Saadatpour A, Albert R. Boolean modeling in systems biology: an overview of methodology and applications. Physical biology. 2012;9(5)p. Citate 055001.
271. Zysset P, Curnier A. An alternative model for anisotropic elasticity based on fabric tensors. Mechanics of Materials. 1995;21(4)p. Citate 243-50.
272. Jurvelin JS, Buschmann MD, Hunziker EB. Optical and mechanical determination of Poisson's ratio of adult bovine humeral articular cartilage. Journal of biomechanics. 1997;30(3)p. Citate 235-41.
273. Chandrupatla TR, Belegundu AD. Introduction to Finite Elements in Engineering : International Edition. Harlow: Pearson Education Limited; 2014.
274. Bramanti E, Cervino G, Lauritano F, Fiorillo L, D'Amico C, Sambataro S, et al. FEM and Von Mises Analysis on Prosthetic Crowns Structural Elements: Evaluation of Different Applied Materials. TheScientificWorldJournal. 2017;2017p. Citate 1029574.
275. Achim Bühl P. SPSS 12 Einführung in die moderne Welt der Datenanalyse unter Windows. Pearson Studium.
276. Raynauld J, Martel-Pelletier J, Berthiaume M, Abram F, Choquette D, Haraoui B, et al. Correlation between bone lesion changes and cartilage volume loss in patients with osteoarthritis of the knee as assessed by quantitative magnetic resonance imaging over a 24-month period. Annals of the rheumatic diseases. 2008;67(5)p. Citate 683-8.
277. Roemer FW, Guermazi A, Javaid MK, Lynch JA, Niu J, Zhang Y, et al. Change in MRI-detected subchondral bone marrow lesions is associated with cartilage loss: the MOST Study. A longitudinal multicentre study of knee osteoarthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2009;68(9)p. Citate 1461-5.
278. Atik OS. Is subchondral bone the crucial point for the pathogenesis and the treatment of osteoarthritis? Eklem hastaliklari ve cerrahisi = Joint diseases & related surgery. 2014;25(1)p. Citate 1.
279. Atik OS, Tokgöz N. Do periarticular dense bone islands cause cartilage destruction. Eklem hastaliklari ve cerrahisi = Joint diseases & related surgery. 2013;24(1)p. Citate 39-40.
280. Bruyere O, Dardenne C, Lejeune E, Zegels B, Pahaut A, Richy F, et al. Subchondral tibial bone mineral density predicts future joint space narrowing at the medial femoro-tibial compartment in patients with knee osteoarthritis. Bone. 2003;32(5)p. Citate 541-5.
281. Radin EL, Rose RM. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. Clinical orthopaedics and related research. 1986(213)p. Citate 34-40.
282. Radin EL, Paul IL, Tolkoff MJ. Subchondral bone changes in patients with early degenerative joint disease. Arthritis & Rheumatology. 1970;13(4)p. Citate 400-5.
283. Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis. Best practice & research Clinical rheumatology. 2011;25(6)p. Citate 815-23.
284. Suri S, Walsh DA. Osteochondral alterations in osteoarthritis. Bone. 2012;51(2)p. Citate 204-11.
285. Li G, Yin J, Gao J, Cheng TS, Pavlos NJ, Zhang C, et al. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes. Arthritis research & therapy. 2013;15(6)p. Citate 223-.

286. Pan J, Zhou X, Li W, Novotny JE, Doty SB, Wang L. In situ measurement of transport between subchondral bone and articular cartilage. Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society. 2009;27(10)p. Citate 1347-52.
287. Imhof H, Breitenseher M, Kainberger F, Rand T, Trattnig S. Importance of subchondral bone to articular cartilage in health and disease. Topics in magnetic resonance imaging. 1999;10(3)p. Citate 180.
288. Pan J, Wang B, Li W, Zhou X, Scherr T, Yang Y, et al. Elevated cross-talk between subchondral bone and cartilage in osteoarthritic joints. Bone. 2012;51(2)p. Citate 212-7.
289. Oegema TR, Jr., Carpenter RJ, Hofmeister F, Thompson RC, Jr. The interaction of the zone of calcified cartilage and subchondral bone in osteoarthritis. Microscopy research and technique. 1997;37(4)p. Citate 324-32.
290. Goldring MB, Goldring SR. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. Annals of the New York Academy of Sciences. 2010;1192p. Citate 230-7.
291. Verborgt O, Gibson GJ, Schaffler MB. Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue in vivo. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2000;15(1)p. Citate 60-7.
292. Neogi T, Nevitt M, Niu J, Sharma L, Roemer F, Guermazi A, et al. Subchondral bone attrition may be a reflection of compartment-specific mechanical load: the MOST Study. Annals of the rheumatic diseases. 2010;69(5)p. Citate 841-4.
293. Nakasa T, Adachi N, Kato T, Ochi M. Correlation between subchondral bone plate thickness and cartilage degeneration in osteoarthritis of the ankle. Foot & ankle international. 2014;35(12)p. Citate 1341-9.
294. Bettica P, Cline G, Hart DJ, Meyer J, Spector TD. Evidence for increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis: longitudinal results from the Chingford study. Arthritis and rheumatism. 2002;46(12)p. Citate 3178-84.
295. Buckland-Wright JC, Lynch JA, Dave B. Early radiographic features in patients with anterior cruciate ligament rupture. Annals of the rheumatic diseases. 2000;59(8)p. Citate 641-6.
296. Bailey AJ, Mansell JP. Do subchondral bone changes exacerbate or precede articular cartilage destruction in osteoarthritis of the elderly? Gerontology. 1997;43(5)p. Citate 296-304.
297. Intema F, Hazewinkel HA, Gouwens D, Bijlsma JW, Weinans H, Lafeber FP, et al. In early OA, thinning of the subchondral plate is directly related to cartilage damage: results from a canine ACLT-meniscectomy model. Osteoarthritis and cartilage. 2010;18(5)p. Citate 691-8.
298. Batiste DL, Kirkley A, Laverty S, Thain LM, Spouge AR, Holdsworth DW. Ex vivo characterization of articular cartilage and bone lesions in a rabbit ACL transection model of osteoarthritis using MRI and micro-CT. Osteoarthritis and cartilage. 2004;12(12)p. Citate 986-96.
299. Baro VJ, Bonnevie ED, Lai X, Price C, Burris DL, Wang L. Functional characterization of normal and degraded bovine meniscus: rate-dependent indentation and friction studies. Bone. 2012;51(2)p. Citate 232-40.
300. Goldring MB. Articular cartilage degradation in osteoarthritis. HSS journal : the musculoskeletal journal of Hospital for Special Surgery. 2012;8(1)p. Citate 7-9.
301. Baker-LePain JC, Lane NE. Role of bone architecture and anatomy in osteoarthritis. Bone. 2012;51(2)p. Citate 197-203.
302. Sharma AR, Jagga S, Lee SS, Nam JS. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis. International journal of molecular sciences. 2013;14(10)p. Citate 19805-30.

303. Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. Nature reviews Rheumatology. 2012;8(11)p. Citate 665-73.
304. Herman BC, Cardoso L, Majeska RJ, Jepsen KJ, Schaffler MB. Activation of bone remodeling after fatigue: differential response to linear microcracks and diffuse damage. Bone. 2010;47(4)p. Citate 766-72.
305. Vashishth D, Koontz J, Qiu SJ, Lundin-Cannon D, Yeni YN, Schaffler MB, et al. In vivo diffuse damage in human vertebral trabecular bone. Bone. 2000;26(2)p. Citate 147-52.
306. Vener MJ, Thompson RC, Lewis Jr JL, Oegema TR. Subchondral damage after acute transarticular loading: an in vitro model of joint injury. Journal of Orthopaedic Research. 1992;10(6)p. Citate 759-65.
307. Cardoso L, Herman BC, Verborgt O, Laudier D, Majeska RJ, Schaffler MB. Osteocyte apoptosis controls activation of intracortical resorption in response to bone fatigue. Journal of bone and mineral research. 2009;24(4)p. Citate 597-605.
308. Buschmann MD, Soulhat J, Shirazi-Adl A, Jurvelin JS, Hunziker EB. Confined compression of articular cartilage: linearity in ramp and sinusoidal tests and the importance of interdigitation and incomplete confinement. Journal of biomechanics. 1998;31(2)p. Citate 171-8.
309. Fang J, Gong H, Kong L, Zhu D. Simulation on the internal structure of three-dimensional proximal tibia under different mechanical environments. Biomedical engineering online. 2013;12p. Citate 130.
310. Wilson W, van Donkelaar CC, van Rietbergen R, Huiskes R. The role of computational models in the search for the mechanical behavior and damage mechanisms of articular cartilage. Medical engineering & physics. 2005;27(10)p. Citate 810-26.
311. Huey DJ, Hu JC, Athanasiou KA. Unlike bone, cartilage regeneration remains elusive. Science (New York, NY). 2012;338(6109)p. Citate 917-21.
312. Dempster DW. The contribution of trabecular architecture to cancellous bone quality. Journal of Bone and Mineral Research. 2000;15(1)p. Citate 20-3.
313. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, Köhler D, Zacher J, Stein H, et al. Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: Evaluation of the bone–cartilage interface and subchondral bone marrow. Arthritis & Rheumatism. 2006;54(6)p. Citate 1805-13.
314. Bellido M, Lugo L, Roman-Blas JA, Castañeda S, Calvo E, Largo R, et al. Improving subchondral bone integrity reduces progression of cartilage damage in experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis. Osteoarthritis and cartilage. 2011;19(10)p. Citate 1228-36.
315. Gomoll AH, Madry H, Knutsen G, van Dijk N, Seil R, Brittberg M, et al. The subchondral bone in articular cartilage repair: current problems in the surgical management. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. 2010;18(4)p. Citate 434-47.
316. Gomoll AH, Minas T. The quality of healing: articular cartilage. Wound Repair and Regeneration. 2014;22p. Citate 30-8.
317. Jakobsen RB, Engebretsen L, Slauterbeck JR. An Analysis of the Quality of Cartilage Repair Studies. JBJS. 2005;87(10)p. Citate 2232-9.
318. Kijowski R, Stanton P, Fine J, De Smet A. Subchondral bone marrow edema in patients with degeneration of the articular cartilage of the knee joint. Radiology. 2006;238(3)p. Citate 943-9.
319. Kim HK, Moran ME, Salter RB. The potential for regeneration of articular cartilage in defects created by chondral shaving and subchondral abrasion. An experimental investigation in rabbits. The Journal of bone and joint surgery American volume. 1991;73(9)p. Citate 1301-15.
320. Panseri S, Russo A, Cunha C, Bondi A, Di Martino A, Patella S, et al. Osteochondral tissue engineering approaches for articular cartilage and subchondral bone regeneration. Knee

surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA. 2012;20(6)p. Citate 1182-91.
321. Bredbenner TL, Eliason TD, Potter RS, Mason RL, Havill LM, Nicolella DP. Statistical shape modeling describes variation in tibia and femur surface geometry between Control and Incidence groups from the osteoarthritis initiative database. Journal of biomechanics. 2010;43(9)p. Citate 1780-6.
322. Karsdal MA, Leeming DJ, Dam EB, Henriksen K, Alexandersen P, Pastoureau P, et al. Should subchondral bone turnover be targeted when treating osteoarthritis? Osteoarthritis and cartilage. 2008;16(6)p. Citate 638-46.
323. Castaneda S, Roman-Blas JA, Largo R, Herrero-Beaumont G. Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment. Biochemical pharmacology. 2012;83(3)p. Citate 315-23.
324. Bingham CO, 3rd, Buckland-Wright JC, Garnero P, Cohen SB, Dougados M, Adami S, et al. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. Arthritis and rheumatism. 2006;54(11)p. Citate 3494-507.
325. Zhen G, Cao X. Targeting TGFbeta signaling in subchondral bone and articular cartilage homeostasis. Trends in pharmacological sciences. 2014;35(5)p. Citate 227-36.
326. Zhen G, Wen C, Jia X, Li Y, Crane JL, Mears SC, et al. Inhibition of TGF-beta signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis. Nature medicine. 2013;19(6)p. Citate 704-12.
327. Jiao K, Niu L-N, Li Q-h, Ren G-t, Zhao C-m, Liu Y-d, et al. β2-adrenergic signal transduction plays a detrimental role in subchondral bone loss of temporomandibular joint in osteoarthritis. Scientific Reports. 2015;5p. Citate 12593.
328. Grynpas M, Alpert B, Katz I, Lieberman I, Pritzker K. Subchondral bone in osteoarthritis. Calcified tissue international. 1991;49(1)p. Citate 20-6.
329. Li B, Aspden RM. Composition and mechanical properties of cancellous bone from the femoral head of patients with osteoporosis or osteoarthritis. Journal of Bone and Mineral Research. 1997;12(4)p. Citate 641-51.
330. Le Goff B, Heymann D. Pharmacodynamics of bisphosphonates in arthritis. Expert review of clinical pharmacology. 2011;4(5)p. Citate 633-41.
331. Causero A, Di Benedetto P, Beltrame A, Gisonni R, Cainero V, Pagano M. Design evolution in total knee replacement: which is the future? Acta Bio Medica Atenei Parmensis. 2014;85(2)p. Citate 5-19.
332. Andriacchi T, Galante J, Fermier R. The influence of total knee-replacement design on walking and stair-climbing. JBJS. 1982;64(9)p. Citate 1328-35.
333. Ishikawa M, Kuriyama S, Ito H, Furu M, Nakamura S, Matsuda S. Kinematic alignment produces near-normal knee motion but increases contact stress after total knee arthroplasty: a case study on a single implant design. The Knee. 2015;22(3)p. Citate 206-12.
334. Nunley RM, Nam D, Berend KR, Lombardi AV, Dennis DA, Della Valle CJ, et al. New total knee arthroplasty designs: do young patients notice? Clinical Orthopaedics and Related Research®. 2015;473(1)p. Citate 101-8.
335. Shimmin A, Martinez-Martos S, Owens J, Iorgulescu AD, Banks S. Fluoroscopic motion study confirming the stability of a medial pivot design total knee arthroplasty. The Knee. 2015;22(6)p. Citate 522-6.

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

A./Aa.	Arteria/Arteriae
AAOS	American Academy of Orthopaedic Surgeons
Abb.	Abbildung/Abbildungen
ACR	American College of Rheumatology
ACT	autologe Chondrozytentransplantation
a.e.	am ehesten
a.p.	anterior-posteriorer Strahlengang (meist beim Röntgen)
AM	Außenmeniskus
aP	Alkalische Phosphatase
(aq)	in wässriger Lösung
Art.	Articulatio
ASK	Arthroskopie
bakt.	bakteriell
BMI	Body-Mass-Index
Boxpl.	Boxplot
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
Bsp.	Beispiel
bspw.	beispielsweise
BV/TV	bone volume / total volume (Ratio zwischen Knochenvolumen und Gesamtvolumen)
ca.	circa
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DGOOC	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie
DMSO	Dimethylsulfoxid
evtl.	eventuell
exp.	experimentell
FE	Finite Elemente
FEM	Finite-Elemente-Modell
GAG	Glykosaminoglykane
ggf.	gegebenenfalls
GI	Gastrointestinal
HKB	hinteres Kreuzband
idiop.	Idiopathisch
IM	Innenmeniskus
IR	Inzidenzrate
k.a.	keine Angaben

K/L	Kellgren und Lawrence
KM	Kontrastmittel
Konz.	Konzentration
lat.	lateral
Lig.	Ligamentum
LJ.	Lebensjahr, Lebensjahre
lt.	laut
med.	medial
MEV	markraumeröffnende Verfahren
MSM	Methylsulfonylmethan
min.	mindestens
MRT	Magnetresonanztomographie
µ	Mikro
µCT	microCT, Mikro-Computertomographie
NaCl	Natrium-Chlorid-Lösung (Kochsalzlösung)
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase (nitric oxide synthase)
Nr.	Nummer
o.g.	oben genannt
OCT	autologe osteochondrale Transplantation
PE	Polyethylen
post-exp.	post-experimentell
PPI	Protonenpumpen-Inhibitoren
prä-exp.	prä-experimentell
Sek.	Sekunde/Sekunden
St.	Stadium
Std.	Stunde/Stunden
Syn.	Synonym
Tab.	Tabelle
TEP	Totalendoprothese
Thr.	Threshold
TNF-α	Tumor-Nekrose-Faktor-α
Tr.	Tractus
TVT	tiefe Venenthrombose
UAW	unerwünschte Arzneimittel-Nebenwirkungen
u.a.	unter anderem
ÜZ	Überlebenszeit
V./Vv.	Vena/Venae
v.a.	vor allem
Vegr.	Vergrößerungsverhältnis
ven.	venös

VKB	vorderes Kreuzband
WHO	World Health Organisation
xCT	xtremeCT, Xtreme-Computertomographie
XYLT1	Xylosyltransferase 1
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die zu dem vorliegenden Werk beigetragen haben, das ich mein Leben lang als außerordentlich besondere Erfahrung in meinem Herzen und in sehr guter Erinnerung behalten werde.

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Matthias Pietschmann und Herrn Dr. tech. Dipl.-Ing Yan Chevalier für die hervorragende Betreuung. In zahlreichen Gesprächen und intensiven fachlichen Diskussionen konnte ich auf Hinweise und Tipps gebracht werden, die für ein weiteres Gelingen und voran schreiten essentiell waren. Hierfür war auch die Zusammenarbeit auf einer Ebene sehr wichtig.
Für mich war die Arbeit mit euch an diesem Projekt eine magische Zeit!

Gesondert hervorgehoben werden muss auch das Engagement von Frau Inês Santos M.Sc. und Herrn Dr. Dipl.-Ing. (FH) Matthias Woiczinski die mich bei den Experimenten unterstützten, mit Rat und Tat zur Seite standen und die schier unendlichen Tage Arbeit im Labor für Biomechanik und Experimentelle Orthopädie am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilian-Universität München mit einer Mischung aus Expertise und Spaß versüßten. Auch weitere Mitarbeiter des Labors wie Herr Christoph Thorwächter und Frau Bärbel Schmitt, müssen dankend erwähnt werden.

Zum Abschluss gedenke ich dankend meinem radiologischen Kollegen
Herrn Dr. med. Helmut Radspieler (†), der uns am Fortschreiten unseres radiologischen Parts essentiell geholfen hat, indem er uns kollegial und freundlicherweise seine radiologische Praxis in München für Bildgebungen sowie seine Hilfe zur Verfügung gestellt hat.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Rawas Ulf, geboren am 19.08.1986 in München, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„**Die biomechanische Rolle der periartikulären Knochenmikrostruktur bei der Progression der Gonarthrose**“

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

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

München, den 14.12.2021
Ort, Datum

Ulf Rawas