

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinikum rechts der Isar

Institut für Radiologie

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny)

T<sub>2</sub>-Relaxationszeit-Analyse des Kniegelenkknorpels als Frühmarker für  
Knorpeldegeneration und Arthrose: Veränderungen der T<sub>2</sub>-Werte über 24 Monate bei  
Individuen mit und ohne Risikofaktoren für Kniegelenksarthrose  
im Zusammenhang mit morphologischen Läsionen im Kniegelenk

Benedikt Jakob Schwaiger

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. P. Henningsen

Prüfer der Dissertation:

1. Assoc. Prof. Dr. T. M. Link,  
University of California, USA
2. Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Die Dissertation wurde am 16.01.2012 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.04.2012 angenommen.



*meinen Eltern*



# Inhalt

---

1	Einleitung .....	9
2	Zielsetzung .....	11
3	Hintergrund .....	12
3.1	Definition der Arthrose ( <i>Osteoarthritis</i> ) .....	12
3.2	Epidemiologie und sozioökonomische Relevanz .....	12
3.3	Ätiopathogenese .....	13
3.4	Risikofaktoren .....	14
3.4.1	Alter und Geschlecht .....	14
3.4.2	Ernährung und BMI .....	14
3.4.3	Gelenkverletzungen, -deformitäten und Muskelschwäche .....	14
3.5	Symptome und klinische Untersuchung .....	15
3.6	Etablierte Radiologische Diagnostik .....	16
3.6.1	Konventionelle Radiologie und Kellgren Lawrence Scale .....	16
3.6.2	MRT-Bildgebung der Kniegelenkarthrose und WOMMS-Score .....	17
3.7	Neue bildgebende Verfahren .....	22
3.7.1	T1ρ Mapping .....	23
3.7.2	T2-Relaxationszeit-Analyse („T2-Mapping“) .....	23
3.7.3	dGEMRIC .....	26
3.7.4	Messungen des Knorpelvolumens .....	28
3.8	Therapieoptionen .....	28
3.8.1	Nicht-pharmakologisch .....	28
3.8.2	Pharmakologisch .....	29
3.8.3	Chirurgisch .....	30
3.9	Prävention .....	30
4	Patientengut und Methoden .....	32
4.1	Studiendesign: Übersicht .....	32
4.2	Osteoarthritis Initiative .....	32
4.3	Ausgewählte Individuen der Osteoarthritis Initiative .....	33
4.4	WOMAC Fragenkatalog .....	34
4.5	MRT-Bildgebung und Sequenzen im OAI-Protokoll .....	34
4.6	Qualitative Bildauswertung .....	39
4.6.1	Konventionelles Röntgen und KL-Score .....	39
4.6.2	MRT-Befundung und WOMMS-Score .....	39
4.7	Quantitative Bildauswertung .....	41
4.8	Statistik .....	45
4.9	Reproduzierbarkeit .....	46

5	Ergebnisse.....	48
5.1	Reproduzierbarkeit.....	48
5.2	Patientengut und klinische Parameter zum Startzeitpunkt.....	49
5.3	Initiale Läsionen an Gelenkstrukturen.....	50
5.4	T2-Messungen zu Beginn der Studie.....	52
5.5	T2-Messungen im 24-monatigen Verlauf.....	54
5.6	Fokale Läsionen und T2-Werte .....	56
6	Diskussion .....	59
6.1	Übersicht über die Ergebnisse dieser Studie.....	59
6.2	Interpretation der Ergebnisse und wissenschaftlicher Kontext.....	60
6.3	Aussagekraft und Beschränkungen der Studie .....	63
6.4	T2 – Relevanz für die Klinik? .....	64
6.5	Ausblick .....	65
7	Schlussfolgerungen.....	66
8	Zusammenfassung/ Abstract .....	67
8.1	Deutsch .....	67
8.2	English .....	69
9	Literaturverzeichnis.....	71
10	Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme.....	84
11	Publikationen.....	85
12	Danksagungen .....	87







# 1 Einleitung

---

Arthrose (*Osteoarthritis*, OA) ist die häufigste Gelenkerkrankung in westlichen Industrieländern wie Deutschland oder den USA [130]. Sie ist die Hauptursache für eine körperliche Behinderung bei Erwachsenen und verursacht Schmerzen, Steifigkeit und Bewegungseinschränkungen in den Gelenken [50]. Arthrose ist die Erkrankung, die am häufigsten für Probleme beim Treppensteigen und Gehen verantwortlich ist [64]. Ebenso ist Arthrose der häufigste Grund für einen vollständigen prothetischen Gelenkersatz in Knie und Hüften [50].

Sozioökonomisch betrachtet stellt Arthrose auch eine große Last für Gesellschaft und Gesundheitssystem dar: Nach den Berechnungen des Statistischen Bundesamtes wurden im Jahr 2002 in Deutschland gut sieben Milliarden Euro für die Behandlung der Arthrose aufgewendet [139]. Mit dem demographischen Wandel und steigender Prävalenz der Adipositas als einem der Hauptrisikofaktoren werden immer mehr Patienten unter Arthrose leiden [50, 147].

Diese Fakten belegen, dass die Forschung bestrebt sein muss, neue diagnostische und therapeutische Verfahren zur Bekämpfung dieser Erkrankung zu entwickeln.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt stehen etablierte bildgebende Verfahren wie konventionelles Röntgen und verschiedene Untersuchungsprotokolle für die Magnetresonanztomographie (MRT; *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) zur Verfügung [104, 105]. Alle derzeit im klinischen Routinebetrieb angewandten radiologischen Verfahren können die Arthrose aber erst nachweisen, wenn bereits morphologische Schäden an Gelenkstrukturen entstanden sind [104].

Zumal bereits chirurgische Therapieoptionen wie die Mosaikplastik [66] oder die Mikrofrakturierung [157] und pharmakologische Ansätze [48] existieren, wäre es jedoch von großer Bedeutung, Arthrose bereits im frühen, potentiell reversiblen Stadium darzustellen zu können. Ebenso würde dies die Möglichkeit eröffnen, Patienten mit erhöhtem Arthrose-Risiko frühzeitig Maßnahmen zur Prävention und Risikominimierung zuführen zu können. Mehrere neuere Studien haben gezeigt, dass die Analyse der transversalen Relaxationszeit (T<sub>2</sub>-Mapping) des Gelenkknorpels Aussagen zum Wassergehalt des Knorpels zulässt. Die T<sub>2</sub>-Relaxationszeit wird als Biomarker für früheste Knorpelschäden auf einem molekularen Niveau verstanden [25, 70, 104, 118]. Sollte das T<sub>2</sub>-Mapping zur klinischen Anwendung kommen, so stünde ein nicht-invasiver Marker zur Verfügung, mit dem sich Arthrose in einem potentiell

reversiblen Stadium nachweisen und Individuen ohne morphologische Gelenkläsionen ein individuelles Risiko für Arthrose aufzeigen ließe. Um die T<sub>2</sub>-Messung zu dieser Reife zu bringen, sind weitere Untersuchungen zur Validität und Reliabilität der Messgröße ebenso nötig wie zum statistischen Zusammenhang mit etablierten klinischen und bildgebenden Verfahren [14, 102]. Die vorliegende Studie soll hierzu einen Beitrag leisten, indem sie den Zusammenhang zwischen den T<sub>2</sub>-Werten des Kniegelenknorpels und den Risikofaktoren für Kniegelenksarthrose sowie fokalen Kniegelenkläsionen und den Verlauf der T<sub>2</sub>-Werte über 24 Monate untersucht.

## 2 Zielsetzung

---

Damit die T<sub>2</sub>-Messung als nicht-invasiver Marker für die Diagnose der Arthrose in frühen Stadien und zur Abschätzung des individuellen Arthrose-Risikos klinisch eingesetzt werden kann, muss anhand des Vergleiches mit bestehenden diagnostischen Verfahren und Kriterien zur Beurteilung von Krankheitsverlauf und –schwere die Validität und Reliabilität der Messgröße bestätigt werden.

Die vorliegende Arbeit soll hierzu einen Beitrag leisten, indem sie den statistischen Zusammenhang zwischen in-vivo T<sub>2</sub>-Messungen zu zwei Zeitpunkten und vorbestehenden Arthrose-Risikofaktoren sowie fokalen Läsionen an Gelenkstrukturen untersucht.

Bei 142 Teilnehmern der *Osteoarthritis Initiative* (OAI) wurden klinische Daten, konventionelle Röntgenbilder und MRT-Aufnahmen zu Beginn der Studie und im Verlauf nach 24 Monaten ausgewertet.

Die Fragestellungen waren dabei im Einzelnen:

1. Finden sich bei Individuen mit Risikofaktoren für Kniegelenksarthrose signifikant andere T<sub>2</sub>-Werte als bei Individuen ohne Risikofaktoren?
2. Finden sich bei Individuen mit in der MRT-Untersuchung zu Beginn der Studie diagnostizierten fokalen Kniegelenkläsionen signifikant andere T<sub>2</sub>-Werte als bei Individuen ohne vorbestehende Läsionen?
3. Welchen Einfluss haben initial bestehende Risikofaktoren sowie Läsionen auf die Entwicklung der T<sub>2</sub>-Werte über 24 Monate?
4. Inwiefern ergeben sich unterschiedliche T<sub>2</sub>-Werte in den einzelnen Knorpelschichten und Knorpelkompartimenten?

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass Individuen mit initial bestehenden Risikofaktoren und/ oder fokalen Knieschäden bereits zu Beginn durchschnittlich höhere T<sub>2</sub>-Werte aufweisen. Ebenso wurde angenommen, dass diese Individuen im 24-monatigen Verlauf einen stärkeren Anstieg der T<sub>2</sub>-Werte aufweisen, was auf eine schneller abnehmende Qualität des Kniegelenkknorpels schließen ließe.

## 3 Hintergrund

---

### 3.1 Definition der Arthrose (*Osteoarthritis*)

„Mit dem Begriff Arthrose wird eine heterogene Gruppe von Erkrankungen der Gelenke bezeichnet, bei denen der Gelenkknorpel, der angrenzende Knochen, die Bänder, die Gelenkkapsel und die Gelenkschleimhaut geschädigt werden.“ – Diese Definition wird in dieser Form von Robert-Koch-Institut und Statistischem Bundesamt [139] sowie sinngemäß vom *American College of Rheumatology* verwendet [3].

Mit Blick auf den pathologischen Prozess stehen der fokale und progressive Verlust von hyalinem Gelenkknorpel sowie damit verknüpfte Veränderungen des angrenzenden Knochens im Vordergrund. Weichteiliges Gewebe im und um das Gelenk herum sind von entzündlichen Prozessen betroffen [50, 148].

Von klinischen Standpunkt aus wird die Erkrankung als Kombination von bewegungsabhängigen Schmerzen und dem Nachweis der oben beschriebenen Pathologien verstanden [3, 50].

### 3.2 Epidemiologie und sozioökonomische Relevanz

Arthrosepatienten gehören zu den häufigsten Patienten des Gesundheitssystems. Sowohl Knie- wie auch Hüftgelenksarthrose gehören zu den zehn häufigsten Einzeldiagnosen in den Praxen niedergelassener Orthopäden. Im stationären Bereich wurde im Jahr 2002 in Deutschland bei rund 337 Tausend Fällen Arthrose als Hauptdiagnose erfasst [139].

Nach den Berechnungen des Statistischen Bundesamtes wurden im Jahr 2002 in Deutschland gut sieben Milliarden Euro für die Behandlung der Arthrose aufgewendet. Weitere indirekte Krankheitskosten entstehen durch Arbeitsunfähigkeitstage, Frühberentungen und Rehabilitationsmaßnahmen generiert werden. Die Arthrose ist somit eine volkswirtschaftlich hochrelevante chronische Krankheit [139].

Belastbare Daten zur Prävalenz in Deutschland existieren dabei nicht [139]. Nach Extrapolation internationaler Studien wie beispielsweise der Rotterdam-Studie [39] oder Murphy et al. [121] wird davon ausgegangen, dass 20-40% der 60-jährigen Deutschen radiologische Zeichen der Arthrose aufweisen. 5-15% der Bürger über 55 Jahren leiden unter klinisch manifester Arthrose in mindestens einem Gelenk [139].

Mit der sich verändernden Altersstruktur der Bevölkerung, der zunehmenden Lebenserwartung und steigender Prävalenz der Adipositas als einem der

Haupttrisikofaktoren werden immer mehr Patienten von der Arthrose betroffen sein [50, 147]. So wird etwa für die USA angenommen, dass im Jahr 2020 18% der Gesamtbevölkerung an der Krankheit leiden werden [93].

### 3.3 Ätiopathogenese

Zahlreiche Erkrankungen und Zustände können zur Arthrose führen. Als sekundäre Arthrose wird ein mit einer Gelenkknorpeldegeneration und Symptomen (**siehe 3.5**) einhergehender Zustand nach Infektionen des Gelenks, traumatischer Gelenkschädigung, Adipositas und bei gestörter Gelenkmechanik (Achsfehlstellung, Dysplasie oder posttraumatisch) bezeichnet. Für die Entstehung der primären Arthrose spielen genetische, biomechanische und biochemische Faktoren eine Rolle [1, 27, 60, 108].

Der pathologische Kernprozess der Arthrose scheint ein Ungleichgewicht zwischen Degeneration oder Verletzungen und den Reparaturmechanismen des Gelenkknorpels zu sein [21]. Bis zu einem gewissen Grad können Chondrozyten-Cluster geschädigte Knorpelbereiche wiederaufbauen [6, 59]. Wird diese Reparaturkapazität überschritten, steigt in den betroffenen Regionen die Apoptoserate der Chondrozyten und die Konzentration von gewebeschädlichen Proteinase [29, 84], was mit einer unzureichenden Synthese von Bausteinen der Knorpelmatrix einhergeht. Dies führt dazu, dass die extrazelluläre Matrix nicht mehr in der Lage ist, normalen mechanischen Belastungen zu widerstehen, und über die Zeit zunächst molekular und dann morphologisch nachweisbar degeneriert [21].

Obgleich die inflammatorische Komponente der Arthrose im Allgemeinen in den Hintergrund gerückt wird [74], konnte in neueren Untersuchungen eine entzündliche Mitreaktion der Synovia eindeutig nachgewiesen werden [148]. Diese beeinträchtigt zusätzlich die Reparaturmechanismen des Knorpels [26] und steht in Zusammenhang mit klinischen Symptomen wie Gelenkschwellung und -schmerzen [21].

Ebenso spielen Veränderungen am subchondralen Knochen eine maßgebliche Rolle für den Verlauf der Arthrose. Während die Ausbildung von Osteophyten, Umbauvorgänge in der Knochenmatrix und Knochensklerose zunächst als Zeichen der fortgeschrittenen Erkrankung gesehen wurden, zeigten neuere Untersuchungen, dass diese Veränderungen bereits in frühen Stadien der Arthrose auftreten – womöglich sogar vor der Knorpeldegeneration [78, 79]. Dies kann auch als Anhaltspunkt dafür gesehen

werden, dass Knorpelschäden überhaupt erst durch Veränderungen des subchondralen Knochens bedingt werden [21].

## **3.4 Risikofaktoren**

### *3.4.1 Alter und Geschlecht*

Alter ist einer der größten Risikofaktoren für Arthrose in allen Gelenken [50, 52, 93]. Die mit dem Alter zunehmende Prävalenz der Arthrose ist wahrscheinlich Ausdruck der kumulativen Exposition gegenüber verschiedenen Risikofaktoren und biologischen Veränderungen, die mit dem Altern einhergehen [177].

Ebenso ist die Prävalenz der Arthrose vom Geschlecht abhängig [80]: Während man bei Männern ein höheres Risiko für isolierte Hüftgelenksarthrose findet [81], weisen Frauen ein höheres Lebenszeitrisko für Arthrose und das höhere Risiko für schwerere Krankheitsverläufe auf [153]. Nachdem der höchste Anstieg der Prävalenz bei Frauen ab dem 50. Lebensjahr zu beobachten ist, wurde in mehreren Studien versucht, einen Zusammenhang zwischen hormonellen Faktoren wie postmenopausalem Östrogenmangel und Arthrose zu finden; allerdings mit widersprüchlichen Resultaten [153, 168].

### *3.4.2 Ernährung und BMI*

Ein linearer Zusammenhang besteht zwischen *Body Mass Index* (BMI) und der Prävalenz für Arthrose [50, 147]. Analog dazu werden frühe degenerative Veränderungen an Strukturen des Kniegelenks und deren Progression signifikant vom BMI beeinflusst [90]. Übergewicht stellt nicht nur einen Risikofaktor für das Entstehen der Arthrose dar, sondern kann auch den Krankheitsverlauf beschleunigen [98].

### *3.4.3 Gelenkverletzungen, -deformitäten und Muskelschwäche*

Gelenkverletzungen, insbesondere transartikuläre Frakturen, Meniskus- und Ligamentrupturen führen zu einem erhöhten Arthrose-Risiko [50, 107, 142].

Nachdem die Achsstellung im Gelenk entscheidend die Lastenverteilung bestimmt, sollten Gelenkfehlstellungen ebenfalls Auswirkungen auf das Arthrose-Risiko haben. Die Aussagen neuerer Studien widersprechen sich jedoch. Während Hunter et al. keinen Zusammenhang zwischen Achsabweichungen im Kniegelenk und dem Arthrose-Risiko gefunden haben [77], zeigten die Ergebnisse der Rotterdam-Studie, dass sowohl eine

Varus-, wie auch eine Valgus-Fehlstellung im Kniegelenk mit einem erhöhten Risiko einhergehen [28].

Muskelschwäche und muskuläre Dysbalance scheint ebenfalls mit Arthrose assoziiert zu sein. Hinman et al. zeigten, dass Patienten mit Kniegelenksarthrose schwächere Muskulatur im Becken- und Hüftbereich aufwiesen als gesunde Individuen [72].

### **3.5 Symptome und klinische Untersuchung**

Das typische Hauptsymptom bei der Erstvorstellung ist intermittierender, insbesondere bei oder nach körperlicher Tätigkeit auftretender Schmerz im betroffenen Gelenk [21, 76]. Weitere Symptome sind Funktionseinschränkungen, Steifigkeit (die im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis nach Minuten nachlässt), Instabilität im Gelenk, Bewegungseinschränkung, Deformitäten, Schwellung und Crepitus [76].

Patienten berichten davon, dass ihr Alltag von den Symptomen beeinträchtigt ist, etwa beim Gehen, Treppensteigen und Verrichten von Tätigkeiten im Haushalt. Die Symptome der Arthrose beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten und können mit Depressionen assoziiert sein [21, 35].

Bei der körperlichen Untersuchung sollten Gewicht und BMI, der Bewegungsumfang im Gelenk, die Muskelkraft und Stabilität des Bandapparates, Schmerzen bei der aktiven und passiven Bewegung sowie Druckschmerzhaftigkeit, Crepitus, tast- und sichtbare morphologische Veränderungen des Gelenks, ein Gelenkerguß und das Gangbild erfasst werden [76].

Exemplarisch sind hier die klinischen Diagnosekriterien des *American College of Rheumatology* (ACR) für Kniegelenksarthrose dargestellt: (1) Knieschmerzen an der Mehrzahl der Tage des letzten Monats; (2) Crepitus bei der aktiven Bewegung im Gelenk; (3) Morgensteifigkeit für 30 Minuten oder weniger; (4) Alter 38 Jahre oder älter; (5) Knöcherner Vergrößerung des Gelenkes bei der körperlichen Untersuchung. Eine Arthrose kann dann diagnostiziert werden, wenn die Punkte 1,2,3,4 oder 1,2,5 oder 1,4,5 vorliegen [21].

Bei der radiologischen Bestätigung der Diagnose sollte beachtet werden, dass in populationsbasierten Studien kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Befunde in der Bildgebung und dem Ausmaß der Schmerzsymptomatik gefunden werden konnte [67].

## 3.6 Etablierte Radiologische Diagnostik

### 3.6.1 Konventionelle Radiologie und Kellgren Lawrence Scale

Noch immer ist konventionelles Röntgen die Standardmethode für die Diagnostik und Verlaufskontrolle der Kniegelenksarthrose [105]. Die von Kellgren und Lawrence 1957 entwickelte Skala zur Beurteilung der Arthrose [85] wurde von der WHO als Vergleichsstandard für Querschnitts- und Longitudinalstudien zur Arthrose übernommen [68, 105].

**Tabelle 3.1:** Einteilung der radiologischen Zeichen für Arthrose nach der Skala nach Kellgren und Lawrence [85] und äquivalente Krankheitsstadien.

KL-Score	Krankheitsstadium	Radiologische Zeichen
0	Kein Anhalt für Arthrose	Keine radiologischen Zeichen
1	Verdacht auf Arthrose	Kleine Osteophyten unklarer Relevanz
2	Geringfügige Arthrose	Osteophyten definitiv vorhanden, normaler Gelenkspalt
3	Mäßige Arthrose	Leichte Gelenkspaltverschmälerung, Geröllzysten
4	Schwere Arthrose	Ausgeprägte Gelenkspaltverschmälerung, subchondrale Sklerosierung

Auf Grundlage von Bildern im posterior-anterioren oder seitlichen Strahlengang werden morphologische Veränderungen (Verschmälerung des Gelenkspaltes, Geröllzysten, subchondrale Sklerosierung, Osteophyten) beurteilt. Abhängig von den Befunden wird die Arthrose in die Stadien 0-4 eingeteilt (**siehe Tabelle 3.1 sowie Abbildung 3.1**).

Die *Kellgren Lawrence Scale* nimmt an, dass Korrelate im konventionellen Röntgen linear zum Verlauf der Arthrose zunehmen. Diese Aussage konnte zwischenzeitlich widerlegt werden. Im von der *Osteoarthritis Research Society International* publizierten Atlas wird empfohlen, stattdessen Skalen zu verwenden, die eine Verschmälerung des Gelenkspaltes und die Prävalenz von Osteophyten für jedes Kompartiment des Knies separat werten [4].





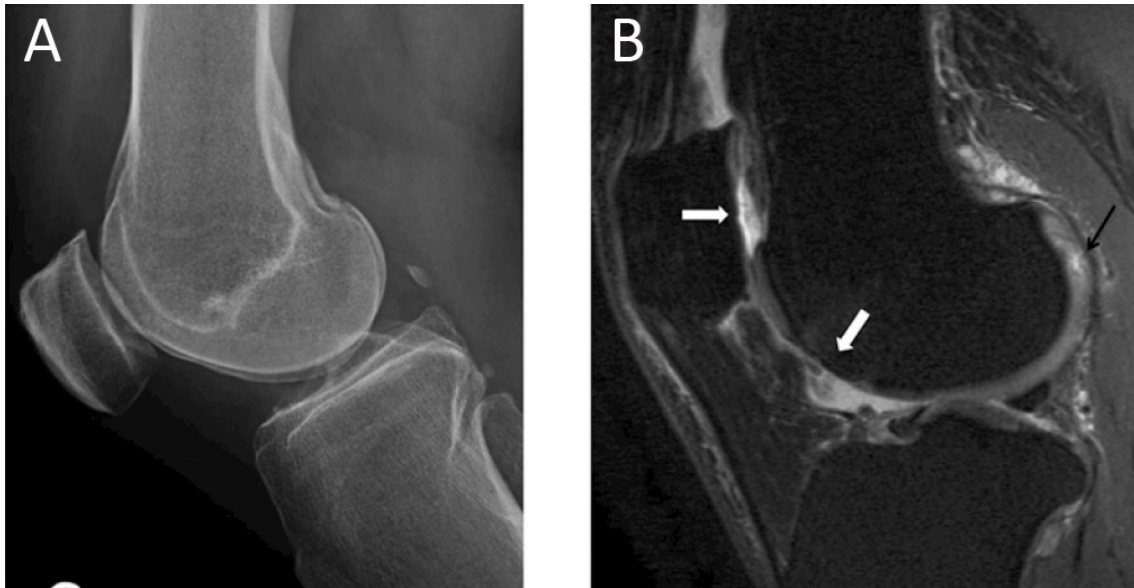
**Abbildung 3.1: Konventionelle Röntgenaufnahmen** des Kniegelenks im a.p.- und lateralen Strahlengang. Stadieneinteilung nach Kellgren und Lawrence [85]; A) Stadium 1 mit minimalem Osteophyten am medialen Femurkondylus (Pfeil) und der Patella (Dreieck im lateralen Strahlengang); B) Stadium 2 mit kleinen, aber eindeutigen Osteophyten (Pfeile), aber normalem Gelenkspalt; C) Stadium 3 mit verschmälertem Gelenkspalt (Pfeil) und Osteophyten (weiße Dreiecke); D) Stadium 4 mit ausgeprägter Gelenkspaltverschmälerung (weißer Pfeil), Osteophyten (Pfeil) und subchondraler Sklerosierung (schwarzes Dreieck). Aus Link et al. 2003 [105].

### 3.6.2 MRT-Bildgebung der Kniegelenkarthrose und WORMS-Score

MRT ist gegenwärtig die Bildgebungsmodalität der Wahl zur Darstellung der Arthrose [21, 25]. Als Verfahren der Schnittbildgebung mit dünnen Schichten generiert MRT eine hohe Ortsauflösung und insbesondere eine kontrastreiche und spezifische Darstellung von weichteiligen und knöchernen Strukturen des Kniegelenks [25]. Vor allem bei der Darstellung von Gelenkknorpel ist MRT dem konventionellen Röntgen (**siehe [Abbildung 3.2](#)**) und allen anderen Verfahren überlegen [101, 104].

Beschränkungen für die Anwendung der Kernspintomographie sind hohe Kosten, die lange Untersuchungsdauer – durchschnittlich 45 Minuten – und die aufwendige Auswertung [21]. Außerdem müssen bei einer MRT-Untersuchung die Grenzwerte für die Spezifische Absorptionsrate (SAR) beachtet werden [134].

Nachfolgend werden Erkenntnisse zur Feldstärke, die gängigsten Sequenzen und der WORMS-Score dargestellt.



**Abbildung 3.2: Konventionelles Röntgenbild (A) und MRT-Schnittbild (B) desselben Knies.** Während das Röntgenbild neben kleinen Osteophyten an der Patella insgesamt unauffällig ist, zeigt das MRT einen nahezu vollständigen Knorpelverlust an Patella und Trochlea (weiße Pfeile) sowie eine Schichtablösung am posterioren Femurkondylus (schwarzer Pfeil). Aus Link 2011 [100].

### *1,5 Tesla versus 3,0 Tesla*

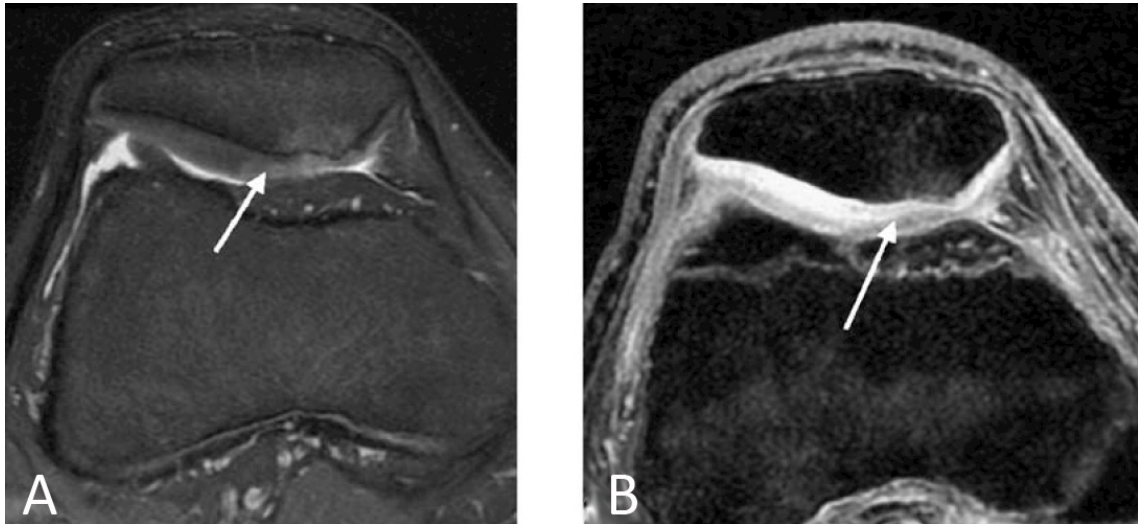
Eine ganze Reihe von Studien belegen, dass Tomographen mit einer Feldstärke von 3,0 Tesla den Geräten mit 1,5 Tesla überlegen sind [8, 11, 103, 113]; unter anderem, weil das *Signal-to-Noise-Verhältnis* fast linear zu der Feldstärke zunimmt [104]. Auch für die in **Kapitel 3.7** dargestellten quantitativen Verfahren zur Darstellung des Knorpels hat sich gezeigt, dass eine höhere Feldstärke höhere Präzision, Gültigkeit und Reproduzierbarkeit erlaubt [12, 43].

### *Sequenzen zur Darstellung von Gelenkstrukturen und Knorpel*

Protonendichte-, T<sub>2</sub>- oder intermediär gewichtete schnelle Spinecho-Sequenzen, also *Fast Spin Echo (FSE)* und *Turbo Spin Echo (TSE)* werden zur Bildgebung des Knorpels und weiterer Gelenkstrukturen in der Klinikroutine eingesetzt [104]. Nach Link 2011 bieten fettunterdrückte, flüssigkeitssensitive, intermediär-gewichtete (IW) FSE-Sequenzen eine sehr gute Darstellung des Knorpels bei gleichzeitig guter Beurteilbarkeit von Menisci, Bandapparat und Knochenmark [101].

3D *Spoiled Gradient Echo (SPGR)* und *Fast Low-Angle Shot (FLASH)* -Sequenzen bieten sich insbesondere zur Segmentierung des Knorpels für quantitative Messungen (z.B. des Knorpelvolumens) und zur Darstellung der Knorpeloberfläche an. Sie stellen allerdings

das intermediäre Knorpelsignal und Binnenkontraste im Knorpel schlechter dar als die schnellen Spinecho-Sequenzen, weswegen ihnen diese zur Beurteilung der Knorpelstruktur überlegen sind (**siehe Abbildung 3.3**) [101, 104].



**Abbildung 3.3:** 19-jähriger Patient mit Chondromalazie der Patella. Während in der fettgesättigten, intermediär-gewichteten **FSE-Sequenz (A)** Knorpeldefekte und -schwellung (Pfeil) sowie ein Knochenmarksödem in der Patella gut zu Geltung kommen, werden diese Befunde in der **SPGR-Sequenz (B)** nicht dargestellt. Dafür lassen sich die Knorpeloberflächen deutlich besser abgrenzen (Pfeil). Aus Link et al. 2007 [104].

Die 3D *Double Echo State State* (DESS) -Sequenz (**siehe Abbildung 4.2**) weist als gemischt T<sub>1</sub>/T<sub>2</sub>\*-gewichtete Sequenz eine hohe Ortsauflösung und gute Darstellung von Knorpelläsionen auf [101]. Während sich durch diese Sequenz keine Vorteile für die Darstellung der Knorpeloberfläche ergeben, wiesen Ruehm et al. eine verbesserte Genauigkeit für die Darstellung von Knorpel-Aufweichungen nach [143].

Weitere in der Erprobung befindliche Sequenzen sind die *Driven Equilibrium Fourier Transform* (DEFT) -Sequenz, deren Vorteil insbesondere im verbesserten Knorpel-Flüssigkeit-Kontrast liegen soll [69, 101], sowie die *Steady State Free Precession* (SSFP) -Sequenz, die in ersten Studien ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis für die Knorpeldarstellung gezeigt hat als die SPGR-Sequenz [88, 101].

### *WORMS-Score*

Für zahlreiche Studien zur Kniegelenksarthrose und insbesondere für die Auswertung der OAI-Daten (**siehe 4.2**) gilt der *Whole Organ MRI Score* (WORMS) als valides und reproduzierbares Instrument [128, 129, 156].

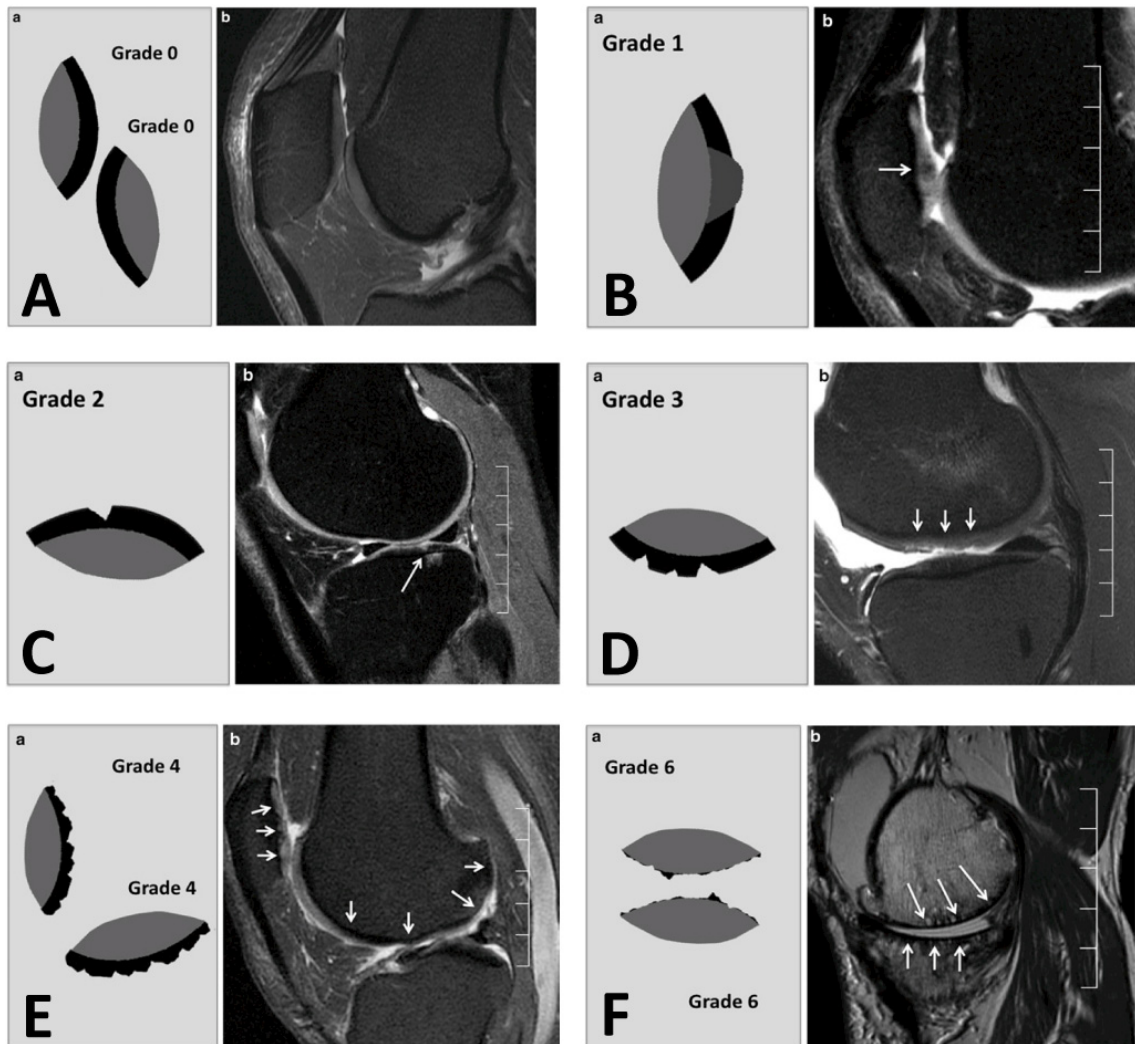
14 voneinander unabhängige Merkmale des Kniegelenks werden dabei bewertet:

- Knorpel – Signal und Morphologie
- Pathologische Befunde im gelenksnahen Knochenmark
- Subchondrale Zysten
- Abflachung/ Entrundung des subchondralen Knochens
- Randständige Osteophyten
- Integrität des medialen sowie lateralen Meniskus
- Integrität des vorderen sowie hinteren Kreuzbandes
- Integrität des medialen sowie lateralen Kollateralbandes
- Vorhandensein einer Synovitis
- Vorhandensein freier Gelenkkörper
- Periartikuläre Zysten oder Bursae

Die auf die Gelenkoberflächen bezogenen Merkmale (Knorpelsignal und -Morphologie, pathologische Befunde im gelenksnahen Knochenmark, Abflachung/Entrundung des subchondralen Knochens und randständige Osteophyten) werden auf 15 verschiedene anatomische Regionen verteilt (Mediale und laterale Patella; sowie medialer und lateraler Femur und Tibia, die jeweils wiederum in anteriore (A), zentrale (C) und posteriore (R) Regionen aufgeteilt werden; **siehe auch Abbildung 3.5**).

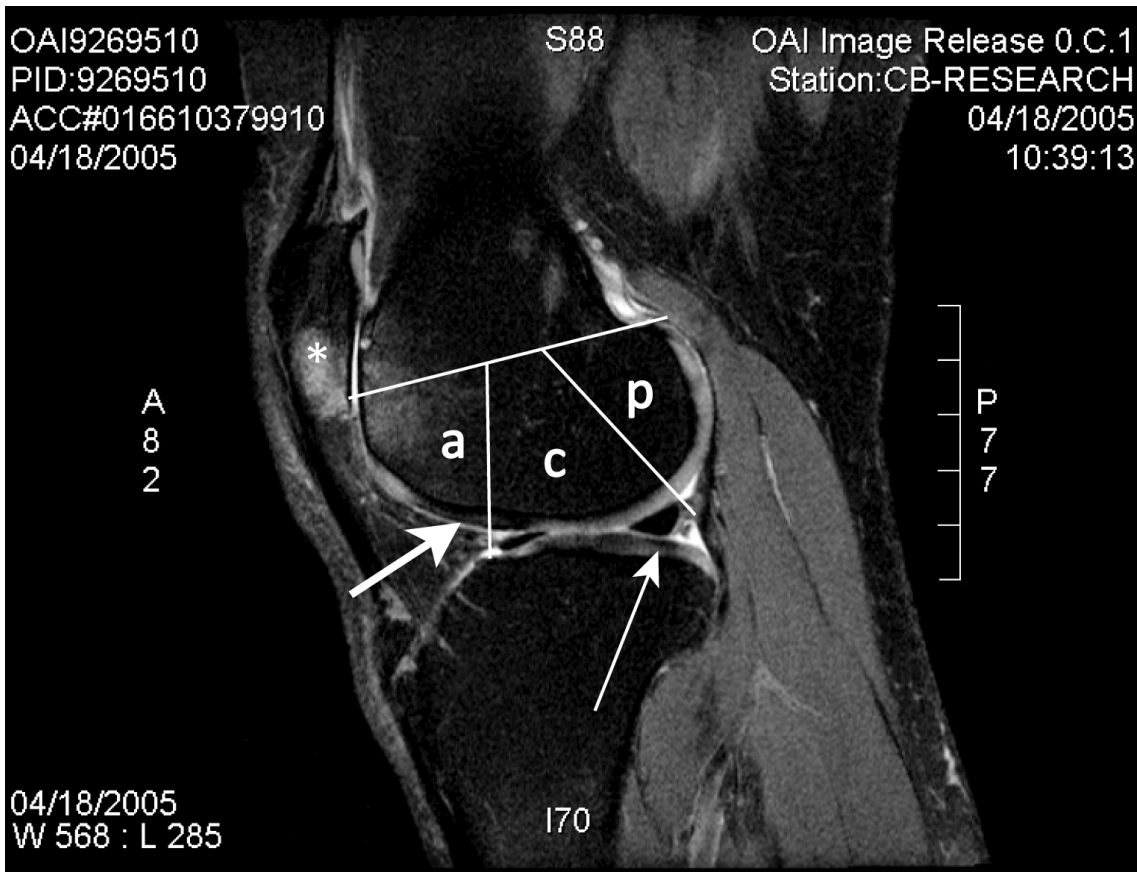
Für diese in Regionen unterteilten Merkmale werden für jede Region einzeln nach den für jedes Merkmal spezifischen Kriterien Punktwerte erhoben. Bei allen übrigen Merkmalen wird das Kniegelenk im Ganzen bewertet.

Exemplarisch zeigt **Abbildung 3.4** die spezifische Klassifizierung für Schäden am Gelenkknorpel. **Abbildung 3.5** zeigt als Beispiel für die zahlreichen Kriterien des WORMS-Scores eine sagittale T2-gewichtete FSE-Sequenz. In diesem Beispiel finden sich sowohl Knorpelläsionen, Knorpelverlust und Knochenmarksödeme, als auch eine subchondrale Zyste.



**Abbildung 3.4:** Exemplarische **WORMS-Scores für Gelenkknorpelläsionen**. A) Intakter Knorpel an Patella und Trochlea (SAG IW FSE), B) Erstgradige Läsion an der Patella (Pfeil) mit abnormem Signal und milder Schwellung des Knorpels (SAG FS IW FSE), C) Zweitgradige Läsion an der dorsalen Tibia (Pfeil), < 1cm und weniger als die gesamte Knorpeldicke (SAG FS IW FSE), D) Drittgradige Läsion am medialen Femurkondylus (Pfeile), betrifft mehr als 1 cm, aber weniger als 75% der Kompartiments und weniger als die gesamte Knorpeldicke (SAG IW FSE), E) Viertgradige Läsionen an der Patella (Pfeile), betreffen mehr als 75% des Kompartiments, dabei weniger als die gesamte Knorpeldicke (SAG FS IW FSE), F) Sechstgradige Läsionen an medialem Femurkondylus und Tibia (Pfeile) mit vollständigem Knorpelverlust über mehr als 75% der Kompartimente (SAG PD FSE). Ohne Abbildung sind die Punktwerte 2,5 und 5. Aus Liebl, Link 2011 [97].

Die für alle Merkmale nach Regionen und für das gesamte Gelenk erhobenen Punktwerte werden zuletzt zu einem Gesamtwert addiert. Dieser bietet die Möglichkeit, die Schwere der Kniegelenksarthrose sowie den Verlauf radiologisch zu dokumentieren [128].



**Abbildung 3.5:** Sagittale intermediär-gewichtete FSE-Sequenz mit Fettunterdrückung. Darstellung einer fokalen erstgradigen Knorpelläsion in der lateralen, zentralen Tibiaregion („LTC“; dünner Pfeil), drittgradigem Knorpelverlust in der lateralen, anterioren Femurregion („LFa“; dicker Pfeil); drittgradiges Knochenmarksödem in der lateralen, anterioren Femurregion („LFa“). Außerdem zeigt sich ein zweitgradiges Knochenmarksödem in der Patella (Stern).

### 3.7 Neue bildgebende Verfahren

Mit allen etablierten radiologischen Verfahren können erst dann Korrelate der Kniegelenksarthrose nachgewiesen werden, wenn bereits morphologische Schäden entstanden sind [104]. Morphologische Schäden am Gelenkknorpel sind jedoch in aller Regel irreversibel. Eines der Hauptziele der Forschung ist es daher, radiologische Verfahren zur klinischen Reife zu bringen, mit denen bereits molekulare, potentiell reversible Schäden dargestellt und evaluiert werden können. Die folgenden Abschnitte stellen die vielversprechendsten Methoden zur quantitativen Bildgebung des Gelenkknorpels dar.

### 3.7.1 $T_{1\rho}$ Mapping

Für die hohe Elastizität und Widerstandsfähigkeit des Knorpels sind zum großen Teil Proteoglykane (PG) verantwortlich, die 25 – 35% der Trockenmasse ausmachen [45]. Die Messung der  $T_{1\rho}$ -Relaxationszeit kann zur Quantifizierung der PG-Konzentration im Gelenkknorpel verwendet werden [2, 42, 135]. Dabei äußert sich eine abnehmende PG-Konzentration durch die damit verbundene Mobilität von Wasser-Protonen in erhöhten  $T_{1\rho}$ -Werten [104]. Für Arthrose-Patienten konnten Li et al. und Regatte et al. diesen Zusammenhang in vivo nachweisen – dennoch sind für die Evaluation des klinischen Nutzens weitere Untersuchungen in größeren Patientenkollektiven und über einen längeren Beobachtungszeitraum nötig [96, 136].

### 3.7.2 $T_2$ -Relaxationszeit-Analyse („ $T_2$ -Mapping“)

#### *Physikalische und biochemische Grundlagen*

Die Hauptkomponente des Kniegelenkknorpels ist Wasser, das etwa 67-74% des in-vivo-Gewichtes ausmacht. Für die Stabilität und die biomechanischen Eigenschaften des Knorpels ist die Verteilung und Höhe des Wassergehaltes von großer Bedeutung, weswegen sich Wasser als Biomarker für den Zustand des Knorpels anbietet [118].

Bei der Erfassung von MRT-Bildern ist die transversale Relaxationszeit ( $T_2$ ) sehr sensitiv für die langsame Molekularbewegung von Wassermolekülen [70, 125]. Die Messgröße eignet sich daher ausgezeichnet, den Wassergehalt des Knorpels darzustellen.

Bei der Knorpeldegeneration führt der Verlust von Kollagenstrukturen zu einer erhöhten Permeabilität der extrazellulären Matrix. Dadurch steigt die Beweglichkeit der Wassermoleküle, was ein erhöhtes Signal in  $T_2$ -gewichteten Sequenzen bedingt [25]. Außerdem steigt bei abnehmender Integrität der Knorpelmatrix der Gesamt-Wassergehalt im Knorpel an [94].

Weiterhin beeinflusst die räumliche Orientierung des Knorpelgewebes, also in erster Linie die Ausrichtung der Kollagenmatrix, die  $T_2$ -Werte des Knorpelvolumens. Wenn Kollagenfasern beispielsweise im  $55^\circ$ -Winkel zum statischen Magnetfeld des MRTs ( $B_0$ ) angeordnet sind, ist die Dipol-Dipol-Interaktion zwischen Protonen minimal, was zu einer verzögerten  $T_2$ -Relaxation führt [71]. Dieser so genannte *Magic Angle Effect* führt im Knorpel von gekrümmten Gelenkflächen zu fokal erhöhten  $T_2$ -Werten, beispielsweise am Femurkondylus [163].

Auf eine ähnliche Weise unterscheiden sich die T<sub>2</sub>-Werte in den Schichten des Gelenkknorpels: Knorpelvolumen in der Tangentialzone unmittelbar unter der Knorpeloberfläche zeigt richtungsunabhängige T<sub>2</sub>-Werte, da die Kollagenmatrix in dieser vergleichsweise uneinheitlich orientiert ist. In der Übergangs- und Radiärzone können die T<sub>2</sub>-Werte jedoch abhängig von der Ausrichtung zum statischen Magnetfeld (B<sub>0</sub>) bis zu 80% variieren [62, 169, 170]. Weiterhin lassen neuere Untersuchungen vermuten, dass die Kollagenfasern in gewichtsbelasteten beziehungsweise nicht gewichtsbelasteten Bereichen des Knorpels räumlich unterschiedlich ausgerichtet sind, was zu einer weiteren richtungsabhängigen Variabilität der T<sub>2</sub>-Werte führt [61, 63, 169].

Während die T<sub>2</sub>-Werte also abhängig von der räumlichen Ausrichtung und Integrität der Kollagenmatrix sowie dem Wassergehalt des Knorpels sind, herrscht in der Literatur Einigkeit darüber, dass die T<sub>2</sub>-Werte von den Eigenschaften der Proteoglykane unabhängig sind [118].

Zusammenfassend werden die T<sub>2</sub>-Werte eines Knorpelvolumens also von folgenden Prozessen beeinflusst, die in den frühen Stadien eines beginnenden Knorpelschadens ablaufen:

1. Fragmentierung der Kollagenmatrix und Verlust der räumlichen Struktur des Gewebes, dadurch Stabilitätsverlust
2. Erhöhter Wassergehalt des Knorpels
3. Erhöhte Beweglichkeit des Wassers innerhalb des Knorpels, verursacht durch erhöhte Permeabilität der Knorpelmatrix

Da diese Prozesse gleichzeitig ablaufen, wird angenommen, dass sie sich synergistisch ergänzen. Gerade dadurch ergibt sich die hohe Sensitivität der T<sub>2</sub>-Werte für die frühesten Stadien der Knorpeldegeneration [118].

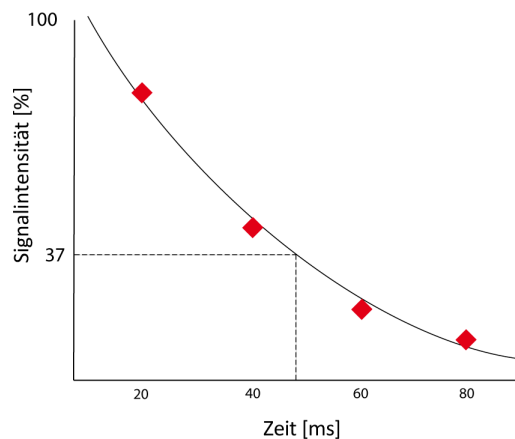
### *Bilderfassung und -verarbeitung*

Für die Generierung von T<sub>2</sub>-Maps ist zunächst die Erfassung von T<sub>2</sub>-gewichteten Multiecho-Sequenzen nötig. Für die vorliegende Studie wurde eine sagittale 2D Multiecho-Spinecho-Sequenz verwendet (Parameter **siehe 4.5**). Auf der Grundlage von mehreren Echos wird anschließend der T<sub>2</sub>-Wert für jeden Pixel bestimmt. Unter der Annahme eines einfach exponentiellen Signalabfalls wird dafür die Formel

$$S(TE) = S_0 e^{-\frac{TE}{T_2}}$$



an die Signalintensität zu mehreren Echozeiten angepasst, wobei  $S$  die Signalstärke,  $TE$  die jeweilige Echozeit und  $S_0$  die Signalstärke zum Zeitpunkt  $TE = 0$  ms beschreibt [118]. Dem sich daraus ergebenden Graphen wird  $T_2$  als die Zeit, zu der das Signal auf 37% des Maximalwertes abgenommen hat, entnommen (**siehe Abbildung 3.6**) [25].



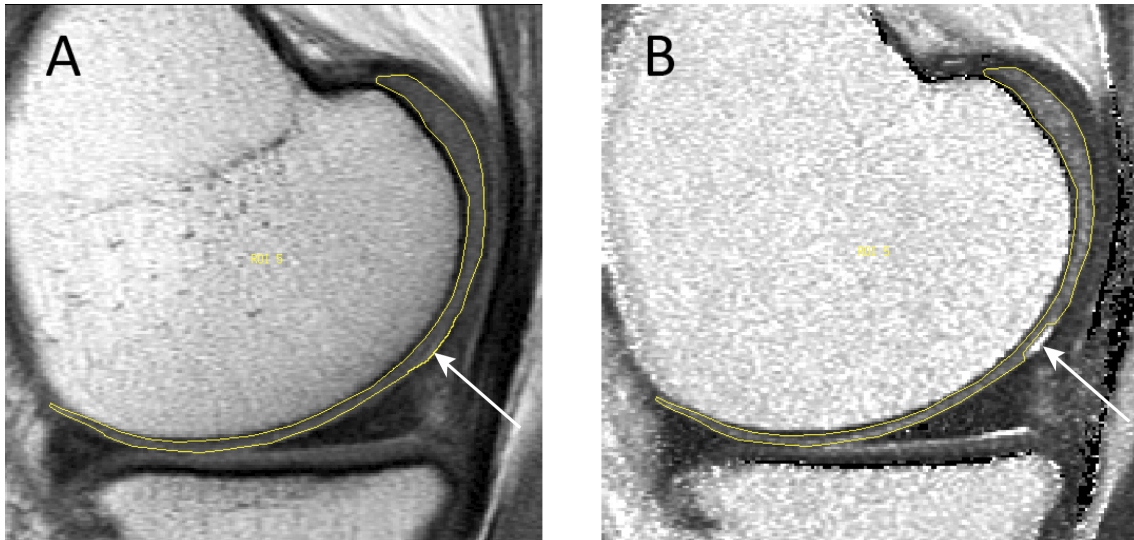
**Abbildung 3.6:** Beispielhafte Berechnung des  $T_2$ -Wertes für einen Pixel auf Grundlage der vier Echos zu den Zeitpunkten 20, 40, 60 und 80 ms.  $T_2$  ist definiert als die Zeit, zu der die Signalintensität auf 37% ihres Maximums abgenommen hat. Nach Blumenkrantz et al. 2007 [25].

Zuletzt werden die einzelnen Pixel zu einer fertigen  $T_2$ -Map zusammengesetzt (**siehe Abbildung 3.7**).

Studien haben gezeigt, dass die Genauigkeit des  $T_2$ -Mappings verbessert werden kann, wenn das erste Echo aus der Berechnung ausgeschlossen wird [40, 110].

### *Beschränkungen*

$T_2$ -Werte steigen bei allen Individuen mit zunehmendem Lebensalter an [119, 120, 132]. Ebenso variieren  $T_2$ -Werte in Abhängigkeit von der untersuchten Knorpelschicht, Ausrichtung der Kollagenfasern (*Magic Angle Effect*, s.o.) und Lokalisation in einem mehr oder weniger stark gewichtsbelasteten Knorpelkompartiment [119]. Bei allen  $T_2$ -Messungen muss also auf eine Korrektur nach Lebensalter erfolgen sowie bei vergleichenden Studien darauf geachtet werden, dass die untersuchten Regionen übereinstimmen.



**Abbildung 3.7:** Sagittale MESE-Sequenz, erstes Echo (E0; A) und T2-Map (B). Durch den schrägen Anschnitt des medialen Femurkondylus (siehe ROI) repräsentieren die Pixel innerhalb des Knorpels (Pfeil) ein Volumen, das bereits zum Teil aus Synovia besteht. Dies führt zu einem insbesondere in der T2-Map (B) deutlich erhöhten Signal.

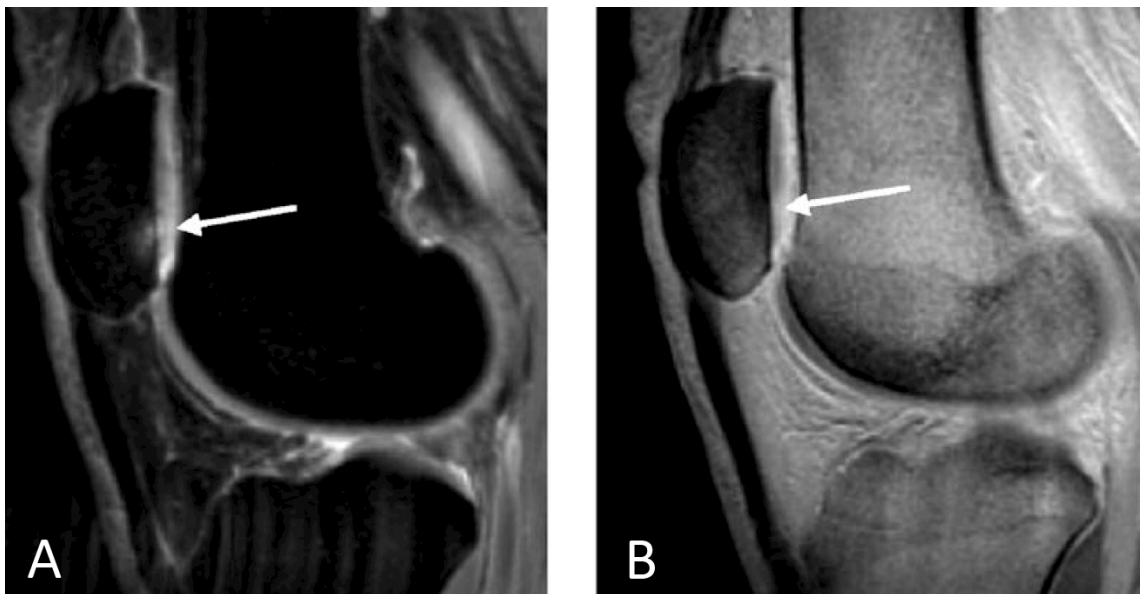
Wie bei allen MRT-Untersuchungen entstehen beim T<sub>2</sub>-Mapping Artefakte, die bei der Auswertung berücksichtigt werden müssen. Im Bereich des Kniegelenkes wird die Bildqualität, insbesondere bei einer MRT-Feldstärke von 3 Tesla, von Fluss- und Pulsationsartefakten der Arteria poplitea beeinflusst [104]. Die eindeutige Differenzierung des Knorpels wird insbesondere von *Partial-Volume*- und *Chemical-Shift*-Artefakten erschwert. Erstere entstehen, wenn gebogene Gewebeoberflächen schräg von der Schichtung der MRT-Bilder erfasst werden. Im durch den Pixel im Schnittbild repräsentierten Voxel können dabei sowohl Knorpel, als auch eine angrenzende Struktur, beispielsweise Synovia, erfasst sein. In diesem Falle würde der Pixel einen von der Synovia deutlich erhöhten T<sub>2</sub>-Wert ausgeben (**siehe Abbildung 3.7**).

*Chemical-Shift*-Artefakte entstehen an der Grenzschicht zwischen fetthaltigem Knochenmark und dem stark wasserhaltigen Knorpel. Sie können Knorpelläsionen und Veränderungen in der Binnenstruktur des Knorpels vortäuschen [38].

### 3.7.3 dGEMRIC

Etwa 40% der Makromoleküle des Knorpels sind Glykosaminoglykane (GAGs). Diese stark negativen Moleküle weisen die Fähigkeit auf, große Mengen an Wasser strukturiert zu binden (Donnan-Effekt) [45].

Ein häufig verwendetes MRT-Kontrastmittel, Gadopentetat-Dimeglumid ( $\text{Gd-DTPA}^{2-}$ ), ist ebenfalls negativ geladen und diffundiert daher weniger stark in Knorpelregionen mit einer hohen GAG-Dichte. Im Umkehrschluss findet sich in Knorpelregionen mit einer niedrigeren GAG-Dichte und somit pathologisch veränderten Knorpelmatrix eine erhöhte  $\text{Gd-DTPA}^{2-}$ -Konzentration [9, 104].



**Abbildung 3.8:** Sagittales MRT des Knies einer 50-jährigen Patientin mit Arthrose im Frühstadium. Im der intermediär gewichteten **Fast Spin Echo-Sequenz** mit Fettsättigung (4300/ 51 ms; **A**) lassen sich ein Knochenmarksödem in der Patella (Pfeil) sowie eine leichte Signalerhöhung und Unregelmäßigkeit im darüber liegenden Knorpel darstellen. In der kontrastmittelverstärkten, T1-gewichteten **dGEMRIC-Sequenz (B)**, die 90 Minuten nach Kontrastmittelapplikation aufgenommen wurde, zeigt sich an derselben Stelle eine vermehrte Kontrastmittelaufnahme im Knorpel (Pfeil), die auf einen Knorpelschaden mit Verlust von GAGs hinweist. Aus Link et al. 2007 [104].

Diese Konzentration lässt sich mit dem *Delayed Gadolinium-Enhanced MR Imaging of Cartilage* (dGEMRIC) -Verfahren nach intravenöser Kontrastmittelapplikation quantitativ darstellen (**siehe Abbildung 3.8 B**) [31]. In frühen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die quantitative Messung der GAG-Konzentration mit den Ergebnissen biochemischer und histologischer Untersuchungen übereinstimmt [10, 162]. Weitere klinische Studien kamen zu dem Ergebnis, dass dGEMRIC mit zahlreichen anderen Markern für den Zustand des Kniegelenkes, unter anderem dem KL-Score, Varus-/ Valgusfehlstellungen, Schmerz und Indizes für die körperliche Aktivität korreliert [56, 86, 141, 166].

Zahlreiche, nicht unmittelbar mit pathologischen Prozessen der Knorpelmatrix assoziierte Faktoren scheinen das Ergebnis der dGEMRIC-Messung zu beeinflussen. So konnte ein Zusammenhang zu Geschwindigkeit und Dosis der Kontrastmittelapplikation [31] sowie zum BMI des Probanden [161] nachgewiesen werden. Bevor dGEMRIC in der klinischen Routine etabliert werden kann, sind also weitere Studien nötig [104].

### *3.7.4 Messungen des Knorpelvolumens*

Als möglicher diagnostischer Marker für Arthrose wird die Messung des Knorpelvolumens gesehen [104]. Harada et al. konnten bei ihren Patienten nachweisen, dass das im 3,0T-MRT ausgemessene Knorpelvolumen in den medialen und lateralen Femur- und Tibia-Kompartimenten signifikant negativ mit dem KL-Score korreliert ist [68]. Ob sich eine baldige klinische Anwendung realisieren lässt, ist aufgrund der uneinheitlichen Datenlage unklar. Während Gandy et al. keine signifikanten Veränderungen des Knorpelvolumens bei Arthrose-Patienten zeigen konnten [54], führen Eckstein et al. einen 4- bis 6-prozentigen Volumenverlust pro Jahr an [44]. In jedem Falle sollte den starken individuellen Schwankungen des Knorpelvolumens beispielsweise durch eine Korrektur nach der gesamten individuellen Gelenkoberfläche Rechnung getragen werden [104].

## **3.8 Therapieoptionen**

Erste Symptome der Arthrose sind Schmerzen und Bewegungseinschränkungen in den betroffenen Gelenken. Therapieansätze sollten auf Schmerzreduktion und Wiederherstellung oder Erhalt der Funktionsfähigkeit abzielen; ebenso wie auf eine Verbesserung der Langzeitprognose [21].

### *3.8.1 Nicht-pharmakologisch*

Mehrere Studien konnten zeigen, dass körperliche Aktivität einen positiven Effekt auf die Symptome der Arthrose hat [23, 174, 176]. Dabei scheint die Art der Bewegung unerheblich zu sein, solange Muskelkraft und die körperliche Grundfitness trainiert werden [140]. Bennell et al. konnten zeigen, dass Muskelaufbautraining für den Quadrizeps Schmerzen bei Patienten mit Kniegelenksarthrose moderat mindern kann [20].

Eine Gewichtsreduktion hat einen starken positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf vor allem der Kniegelenksarthrose [37, 138].

Für Einlagen, Lasertherapie [24], transkutane elektrische Nervenstimulation [124], Ultraschall [165], Elektrotherapie [115] oder Akupunktur [112] konnten allenfalls minimale positive Effekte nachgewiesen werden.

### 3.8.2 *Pharmakologisch*

Zur systemischen Therapie der Arthrose stehen zunächst nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs) zur Verfügung. Paracetamol ist dabei dank seines guten Risikoprofils das erste Mittel der Wahl [82, 173]. Bei Patienten mit gastrointestinalen Nebenwirkungen bieten sich selektive COX-2-Inhibitoren (Coxibe) an, die bei gleichem analgetischen Effekt ein geringeres gastrointestinales Nebenwirkungsprofil aufweisen [36].

Für Patienten, für die eine Therapie mit NSAIDs oder Coxiben nicht ausreicht oder aufgrund von Nebenwirkungen nicht durchgeführt werden kann, stehen Tramadol oder andere Opioide zur Verfügung [32]. Aufgrund des insgesamt hohen Nebenwirkungsprofils und damit verbundenen häufigen Therapieabbrüchen bleibt die Anwendung von Opioiden aber für Einzelfälle wie etwa präoperative Patienten beschränkt [7, 21].

Ein neuerer Ansatz ist die Therapie mit Tanezumab, einem Antikörper, der sich gegen das Hormon *Nerve Growth Factor* (NGF) richtet [48]. Lane et al. zeigten, dass sich mit dem Antikörper eine bessere Schmerzlinderung erreichen ließe als mit den meisten etablierten Therapien gegen Arthrose [47, 91, 106]. Dem steht ein erhöhtes Nebenwirkungsprofil gegenüber [64], weswegen die Anwendbarkeit von Tanezumab weiter evaluiert werden muss. Es ist insgesamt aber möglich, dass sich ein NGF-Inhibitor als systemisches Analgetikum durchsetzen wird [48].

Weitere *Disease Modifying Osteoarthritis Drugs* (DMOADs) wie Matrix-Metalloproteasen-Inhibitoren, Wachstumsfaktor- und Zytokin-modulierende Substanzen, Gentherapien und Glykosamine befinden sich derzeit in der klinischen Erprobung. Anwendungsbereiche und Nutzen müssen noch evaluiert werden [114, 144].

Für die intraartikuläre Applikation kommen Glukokortikoide und Hyaluronsäure in Betracht. Während Glukokortikoide insbesondere bei akut entzündlichen Schüben einen guten analgetischen Effekt aufweisen [133], der sein Wirkungsmaximum nach etwa einer Woche erreicht [19], ermöglicht die Therapie mit Hyaluronsäure nach mehrmaliger Applikation von Varianten mit hohem Molekulargewicht (z.B. Hylan G-F 20) eine Verbesserung der Schmerzsymptome für bis zu 6 Monate [5, 65, 117].

### 3.8.3 Chirurgisch

Arthroskopisches Débridement hat einem Cochrane Review zufolge keinerlei kurz- oder langfristige Auswirkungen auf den Verlauf der Arthrose [92]. Es ist allerdings gerechtfertigt bei mechanischen Symptomen, Meniskusläsionen und Detritus-induzierter Synovitis [108]. Bei fokal umschriebenen Defekten ( $< 2\text{-}3\text{ cm}^2$ ) bieten sich Markraum-eröffnende Verfahren durch Mikrofrakturierung, Pridie-Bohrung oder Abrasionsarthroplastik an [16, 157]. Mithoefer et al. konnten für 77% ihrer Patienten fünf Jahre nach Mikrofrakturierung eine signifikant bessere klinische Situation nachweisen [116].

Als chirurgische Optionen bei Arthrose in frühen Stadien kommen im Wesentlichen die autologe osteochondrale Transplantate (Mosaikplastik) sowie die Transplantation von adulten mesenchymalen Stammzellen in Betracht [108]: Bei der Mosaikplastik werden aus einer nicht gewichtsbelasteten Region des Gelenks osteochondrale Zylinder entnommen und an der arthrotisch veränderten Gelenkfläche, die davor durch zylindrische Bohrungen und Débridement vorbereitet worden ist, unter Wiederherstellung der korrekt gebogenen Gelenkoberfläche und im Pressitz implantiert. Am Femurkondylus konnten Hangody et al. bei 92% ihrer Patienten gute und exzellente Ergebnisse nach 10 Jahren nachweisen [66]. Durch die Transplantation von adulten mesenchymalen Stammzellen soll die Bildung eines faserknorpeligen Reparaturgewebes an arthrotisch veränderten Knorpelstellen induziert werden. Zu Prognose und klinischem Nutzen stehen derzeit keine aussagekräftigen Daten zur Verfügung [108].

Die Autologe Chondrozytentransplantation (ACT) zeigt im Vergleich zur Mikrofrakturierung keine signifikant bessere Prognose [87] und ist nach neuerer Studienlage für Arthrose nicht indiziert [15, 109, 122].

Patienten mit Achsfehlstellungen können von Umstellungsosteotomien profitieren; klassische Indikation ist die unikompartimentale Varusgonarthrose, die durch Tibiakopfosteotomie therapiert werden kann [22, 73, 108].

Bei Patienten mit schweren Symptomen und eingeschränkter Lebensqualität ist die endoprothetische Versorgung Therapie der Wahl [175].

## 3.9 Prävention

Am wirkungsvollsten kann das Arthrose-Risiko durch Minimierung modifizierbarer Faktoren wie Übergewicht reduziert werden [50, 147]. So zeigte sich in der Framingham-

Studie, dass Frauen, die etwa 5 kg abnahmen, ihr Arthrose-Risiko um 50% reduzieren konnten [53].

Auch Knieverletzungen und übermäßig belastende Sportarten sind modifizierbare Risikofaktoren für Arthrose [89, 156, 160]. Zumal Gelenkverletzungen und degenerative Prozesse bei immer jüngeren Patienten beobachtet werden können, sollten sportliche Aktivitäten so früh wie möglich individuell beurteilt und strukturierte Präventionsprogramme angeboten werden [55, 99, 111, 151]. Nach Olsen et al. kann die Prävalenz der Knie- und Knöchelverletzungen bei Fußballspielern durch Präventionsprogramme um 43% reduziert werden [123].

## 4 Patientengut und Methoden

---

### 4.1 Studiendesign: Übersicht

Grundlage der vorliegenden Arbeit ist der öffentlich zugängliche Datensatz der US-amerikanischen *Osteoarthritis Initiative* (**siehe 4.2**).

Aus den Inzidenz- und Kontrollkohorten der OAI wurden nach den **in 4.3** vorgestellten Einschlusskriterien insgesamt 142 Individuen für diese Studie ausgewählt, die zu Beginn der Studie in beiden Knien keinerlei radiologische Zeichen für Arthrose zeigten. 101 Individuen hatten eines oder mehrere definierte Risiken für Arthrose (Inzidenzkohorte), 41 Individuen wiesen keine Risikofaktoren auf (Kontrollkohorte). Die Studienteilnehmer waren zwischen 45 und 55 Jahren alt, wobei sich kein signifikanter Altersunterschied zwischen den beiden Kohorten ergab.

Zu Beginn der Studie wurden von den Studienteilnehmern klinische Parameter erhoben, beide Knie konventionell geröntgt sowie ein MRT des rechten Knies nach dem OAI-Studienprotokoll erstellt. Auf Grundlage des konventionellen Röntgenbildes wurde der Kellgren-Lawrence-Score (**siehe 3.6.1**) erhoben; die MRT-Bilddaten dienten der Beurteilung nach WORMS (**siehe 3.6.2**) und zum T<sub>2</sub>-Mapping des Kniegelenkknorpels in vier Kompartimenten (medialer und lateraler Femurkondylus sowie mediale und laterale Tibia; **siehe 3.7.2**).

Nach 24 Monaten wurde als Verlaufsuntersuchung ein neuerliches T<sub>2</sub>-Mapping des Kniegelenkknorpels durchgeführt.

Anschließend erfolgte die statistische Auswertung.

### 4.2 Osteoarthritis Initiative

Zur Erforschung der Kniegelenksarthrose wurde in den USA die öffentlich-private Partnerschaft *Osteoarthritis Initiative* (OAI) vom *National Institute of Health* (NIH), weiteren Gesundheitsbehörden und mehreren Pharma- und Medizintechnik-Unternehmen ins Leben gerufen. Mit dieser multizentrisch angelegten, longitudinal prospektiven Kohortenstudie sollen Entstehung und Verlauf der Kniegelenksarthrose untersucht werden.

Das Patientengut der OAI besteht aus 4796 weiblichen und männlichen Individuen im Alter von 45 bis 79 Jahren mit Kniegelenksarthrose oder einem erhöhten Risiko für die Erkrankung sowie einer Kontrollkohorte. Die Patienten wurden zwischen Februar 2004



und Mai 2006 für die OAI rekrutiert. Im Zeitraum von vier Jahren wurden bei allen Individuen ein Mal jährlich eine konventionelle Röntgenuntersuchung und ein MRT der Knie durchgeführt und der klinische Verlauf erhoben. Des Weiteren enthält die OAI-Datenbank genetische Analysen und biochemische Parameter.

Insbesondere wurde aber eine umfassende Bilddatenbank geschaffen, die Material zu möglichst vielen relevanten Strukturen und Merkmalen des Kniegelenks beinhaltet. Da es ein wesentliches Ziel des Designs der OAI war, nicht nur Bildmaterial für etablierte Untersuchungsmethoden, sondern auch für neue, experimentelle Bildanalysen verfügbar zu machen, schienen die erhobenen Daten eine ideale Grundlage für die vorliegende Studie zu sein. Ebenso wurde großen Wert auf Bildqualität und Konsistenz gelegt [129].

Alle Daten der OAI sind unter <http://www.oai.ucsf.edu/> öffentlich zugänglich.

Grundlage dieser Arbeit waren folgende Datensätze:

1. *Baseline Clinical Dataset* o.2.2
2. *Baseline Imaging Dataset* o.E.1
3. *Baseline Imaging Dataset* o.C.2
4. *24-month Follow-up Clinical Dataset* 3.2.1
5. *24-month Follow-up Imaging Dataset* 3.E.1
6. *24-month Follow-up Imaging Dataset* 3.C.2

### **4.3 Ausgewählte Individuen der Osteoarthritis Initiative**

Für diese Studie wurden 142 Teilnehmer der OAI ausgewählt und der Inzidenz-beziehungsweise Kontrollkohorte zugeteilt.

Die **Inzidenzkohorte** bestand dabei aus Individuen, die zu Beginn der Studie in beiden Knien keine sicheren radiologischen Zeichen der Kniegelenksarthrose (Osteophyten an Tibia oder Femur; entspricht KL-Score  $\leq 1$ ), aber mindestens einen oder mehrere Risikofaktoren für Kniegelenksarthrose aufwiesen. Als Risikofaktoren galten in diesem Zusammenhang:

1. Kniebeschwerden innerhalb der letzten 12 Monate (akute oder chronische Schmerzen oder Steifigkeit im oder in der Nähe des Knies)
2. Übergewicht oder Adipositas
3. Knieverletzungen in der Vorgeschichte
4. Zustand nach operativen Eingriffen am Knie

5. Familienanamnese eines prothetischen Kniegelenkersatzes
6. Vorhandensein von Heberden-Knoten

Demgegenüber wiesen Individuen der **Kontrollkohorte** zu Beginn der Studie in beiden Knien weder sichere radiologische Zeichen noch Risikofaktoren für Kniegelenksarthrose (s.o.) auf.

Für Individuen **beider Kohorten** galten folgende Einschlusskriterien:

1. Alter 45–55 Jahre
2. BMI 19–27 kg/m<sup>2</sup>
3. WOMAC Pain Score = 0 in beiden Knien zu Beginn der Studie (**siehe 4.4**)
4. Kellgren-Lawrence-Score  $\leq 1$  im rechten Knie zu Beginn der Studie (**siehe 4.6.1**)
5. Verfügbarkeit und Verwertbarkeit der MRT-Bilddaten des Startzeitpunktes und der Verlaufsuntersuchung nach 24 Monaten

Mit diesen Einschlusskriterien sollte der Fokus dieser Studie auf jungen, asymptomatischen und nicht stark übergewichtigen Individuen gesetzt werden.

Auf Grundlage der Kriterien wurden 101 Individuen in die Inzidenzkohorte sowie 41 Individuen in die Kontrollkohorte dieser Studie aufgenommen.

#### **4.4 WOMAC Fragenkatalog**

Der *Western Ontario and McMaster Universities Index* (WOMAC) ist ein standardisierter Fragenkatalog, der der Erhebung und Beurteilung klinischer Symptome der Kniegelenksarthrose dient. Er umfasst unter anderem den Grad von Schmerzen, Funktionseinschränkungen und Steifigkeit im Kniegelenk [18]. Der Fragenkatalog wurde in der Vergangenheit bereits in mehreren Studien zur Arthrose [105, 154] sowie zur individuellen Verlaufsdocumentation und Therapiebeurteilung [17, 46] verwendet.

Für die vorliegende Studie galt ein Punktwert für Schmerzen von 0 als Einschlusskriterium. Damit wurden nur Teilnehmer in die Studie aufgenommen, die in den letzten sieben Tagen vor der Erstuntersuchung keine Schmerzen im Kniegelenk hatten.

#### **4.5 MRT-Bildgebung und Sequenzen im OAI-Protokoll**

Um die Varianz bei der MRT-Bildgebung so gering wie möglich zu halten und um die große Zahl der Studienteilnehmer innerhalb eines überschaubaren Zeitrahmens

untersuchen zu können, wurden alle MRT-Untersuchungen an den vier teilnehmenden Zentren (The Ohio State University, Columbus, OH; University of Maryland, School of Medicine, Baltimore, MD; University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA; and Memorial Hospital of Rhode Island, Pawtucket, RI) mit den gleichen, speziell für die OAI bereitgestellten MRT-Scannern durchgeführt.

Die 3-Tesla-Scanner (Trio, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) wurden monatlich vom Hersteller gewartet. Unabhängige Tests zur Qualitätssicherung wurden mit standardisierten Phantomen und Methoden zur Bildgewinnung und -Analyse durchgeführt. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass die gewonnenen Bilddaten einerseits zwischen den Studienzentren und andererseits zu verschiedenen Zeitpunkten der Verlaufsbildgebung vergleichbar waren. Dies schließt grundlegende Bildattribute wie die *Signal-to-Noise Ratio* (SNR), die *Contrast-to-Noise Ratio* (CNR), die Einheitlichkeit des Signals, Artefakte und geometrische Verzerrungen mit ein [146].

### *MRT-Sequenzen*

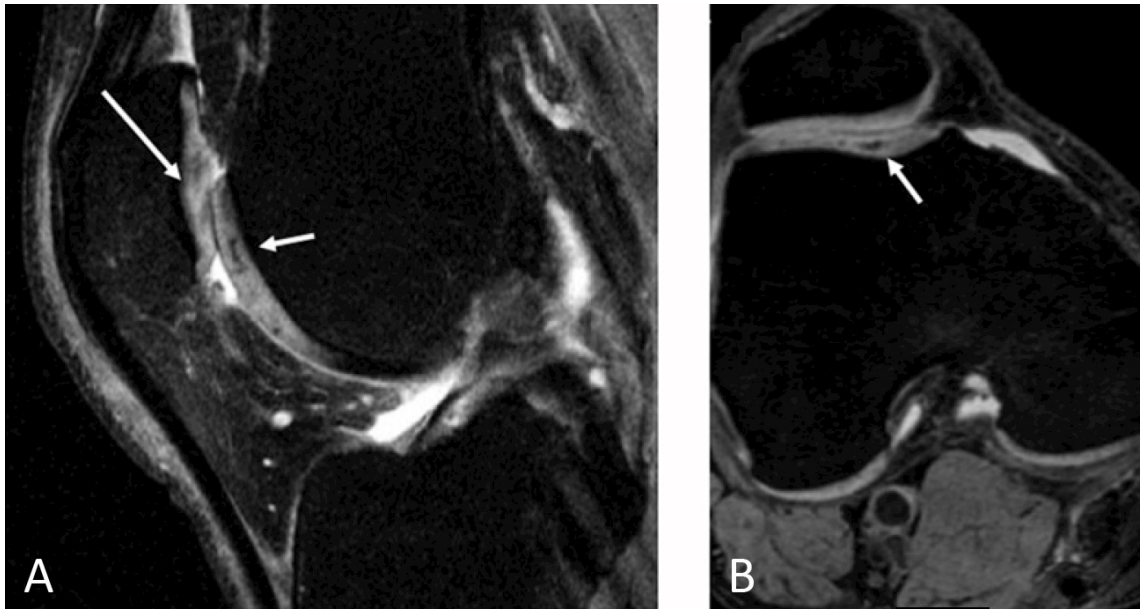
Die Arthrose betrifft Gewebe und Gelenkstrukturen mit unterschiedlichen molekularen und geometrischen Eigenschaften. Um dieser Tatsache gerecht zu werden, wurden Sequenzen für das Studienprotokoll ausgewählt, die einem möglichst breiten Spektrum an etablierten und experimentellen Methoden als Grundlage dienen können (**siehe Tabelle 4.1**).

Für diese Studie wurden beide Knie der Teilnehmer mit den Sequenzen 1 bis 3 sowie nur das rechte Knie mit der Sequenz 4 dargestellt.



**Abbildung 4.1: Koronare intermediär-gewichtete 2D *Fast-Spin-Echo*-Sequenz.** Klare Darstellung der Knorpel-Binnenstruktur und des osteochondralen Überganges.

1. Koronare intermediär-gewichtete 2D *Fast-Spin-Echo*-Sequenz (*COR IW 2D TSE*): In der koronaren Schichtung lassen sich insbesondere der gewichtsbelastete Knorpel und der osteochondrale Übergang darstellen. Die intermediäre Wichtung bietet einen Kompromiss zwischen einer Echo-Zeit, die kurz genug ist, um nicht-dislozierte Meniskusrupturen darzustellen, aber gleichzeitig lang genug, um Gelenkknorpel klar abgrenzen zu können [57, 127, 129, 131].



**Abbildung 4.2: Sagittale 3D *Dual-Echo-Steady-State*-Sequenz (A) und axiale Rekonstruktion (B).** Klare Darstellung der Grenze zwischen patellarem und trochlearem Knorpel sowie der Übergänge zwischen Knorpel und Knochen und Fettgewebe. Der lange Pfeil zeigt auf eine fokale Knorpeldegeneration mit einer unregelmäßigen Oberfläche, der kurze weist auf Signalveränderungen im Knorpel der Trochlea. Aus Link 2011 [101].

2. Sagittale 3D *Dual-Echo-Steady-State*-Sequenz mit selektiver Wasseranregung und koronaren und axialen Reformationen (*SAG 3D DESS WE*): Mit dieser Sequenz lässt sich der Gelenkknorpel ausgezeichnet für morphologische Untersuchungen wie beispielsweise Dicke- und Volumenmessungen darstellen. Außerdem sind in der Sequenz Osteophyten gut erkennbar und Meniskusrupturen und Knochenzysten gut beurteilbar. Schließlich kann der Zustand von vorderem und hinterem Kreuzband bewertet werden. Die Sequenz ist schneller als eine äquivalente 3D-FLASH- oder SPGR-Sequenz [127, 129].



**Abbildung 4.3: Sagittale 2D intermediär-gewichtete *Fast-Spin-Echo*-Sequenz mit Fettunterdrückung.** Darstellung einer fokalen, die gesamte Knorpelschicht betreffenden Läsion sowie subchondralen zystischen Veränderungen mit umgebendem Knochenmarksödem. Aus Liebl, Link 2011 [97].

3. Sagittale 2D intermediär-gewichtete *Fast-Spin-Echo*-Sequenz mit Fettunterdrückung (*SAG IW 2D TSE FS*): Diese Sequenz ermöglicht die genaueste Beurteilung des vorderen und hinteren Kreuzbandes sowie eine gute Darstellung von Meniskusrupturen. Weiterhin weist sie eine hohe Sensitivität gegenüber Knochenmarksödemen und subchondralen Zysten auf [49, 51, 127, 129].
  
4. Sagittale 2d *Multi-Echo Spin-Echo*-Sequenz (*SAG 2D MESE*): Mit dieser Sequenz werden sieben Echos mit jeweils zunehmender Echozeit gesammelt (TE= 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 ms; TR= 2700 ms). Aus diesen werden T<sub>2</sub>-Maps generiert (**siehe 3.7.2**), die der Beurteilung des Wassergehaltes und der Kollagenstruktur des Gelenkknorpels dienen [95, 104, 118, 129].

**Tabelle 4.1:** Parameter der MRT-Sequenzen gemäß dem OAI-Protokoll [129].

Scan	Localizer	COR IW 2D TSE	SAG 3D DESS WE	COR T1W 3D FLASH WE	SAG 2D MESE	SAG IW 2D TSE FS
Plane	3-plane	Coronal	Sagittal	Coronal	Sagittal	Sagittal
FS	No	No	WE	WE	No	FS
Matrix (phase)	128	307	307	512	269	313
Matrix (frequency)	256	384	384	512	384	448
No. of slices	21	35	160	80	21	37
FOV (mm)	200	140	140	160	120	160
Slice thickness/gap (mm/mm)	5/1	3/0	0.7/0	1.5/0	3/0.5	3/0
Flip angle (°)	40	180	25	12	n/a	180
TE/TR (ms/ms)	5/10	29/3700	4.7/16.3	7.57/20	10, 20, 30, 40, 50, 60, 70/2700	30/3200
Bandwidth (Hz/pixel)	250	352	185	130	250	248
Chemical shift (pixels)	1.8	1.3	0	0	1.8	0
No. excitations averaged	1	1	1	1	1	1
ETL	1	7	1	1	1	5
Phase encode axis	A/P, R/L	R/L	A/P	R/L	A/P	A/P
Distance factor (%)	50	0	0	0	16	0
Phase oversampling	0	20	0	0	0	40
Slice oversampling	0	0	10	0	0	0
Phase resolution	50	80	80	100	70	70
Phase partial Fourier (8/8 = 1)	1	1	1	1	0.875	1
Readout partial Fourier (8/8 = 1)	1	1	1	1	1	1
Slice partial Fourier (8/8 = 1)	1	1	0.75	0.75	0.75	1
X-resolution (mm)	0.391	0.365	0.365	0.313	0.313	0.357
Y-resolution (mm)	0.781	0.456	0.456	0.313	0.446	0.511

## 4.6 Qualitative Bildauswertung

### 4.6.1 Konventionelles Röntgen und KL-Score

Von beiden Knien der Studienteilnehmer wurden im posterior-anterioren Strahlengang konventionelle Röntgenbilder erstellt. Hierzu wurden die Knie in einem Plexiglas-Rahmen (SynFlexer, CCVR-Synarc, San Francisco, CA, USA) bei stehendem Probanden in 20-30 Grad Flexion im Kniegelenk und bei 10 Grad Innenrotation des Fußes fixiert.

Die Bilder beider Seiten wurden für diese Studie von zwei Fachärzten für Radiologie mit 22 beziehungsweise 5 Jahren Berufserfahrung befundet. Dabei wurde der Kellgren-Lawrence-Score (**siehe 3.6.1**) von beiden Radiologen in Übereinstimmung festgelegt [85, 105].

### 4.6.2 MRT-Befundung und WORMS-Score

Die zum Startzeitpunkt der Studie angefertigten MRT-Bilder des rechten Knies wurden auf ein Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (PACS) der Fa. Agfa (Ridgefield Park, NJ, USA) übertragen. Dieselben Fachärzte für Radiologie befundeten die Bilder unabhängig voneinander; bei differierenden Resultaten einigten sich die Befunder in einer gemeinsamen Sitzung auf einen Konsens. Ihnen standen dabei die in Abschnitt 4.5 beschriebenen Sequenzen zur Verfügung.

## WORMS-Score

Für die Auswertung der MRT-Bilder bot sich der *Whole Organ MRI Score* (WORMS) an, der im Detail **unter 3.6.2** beschrieben wird. Wie bereits bei mehreren Studien unserer Arbeitsgruppe geschehen, wurde auch für die vorliegende Arbeit eine modifizierte Version des WORMS verwendet [126, 159, 160]:

Durch die für diese Studie verwendeten Einschlusskriterien waren beim eher jüngeren und gesünderen Patientengut wenige Läsionen zu erwarten. Deshalb wurden anstelle der ursprünglich beschriebenen 15 Regionen nur 6 Regionen für die Beurteilung von Knorpelläsionen und Knochenmarksödemen verwendet (Patella, Trochlea, medialer und lateraler Femur, mediale und laterale Tibia).

Die in **Tabelle 4.2** dargestellte achtstufige Skala diente der Beurteilung von Knorpelläsionen.

**Tabelle 4.2:** Beurteilung von Knorpelläsionen nach den von uns verwendeten modifizierten WORMS-Score; Beschreibung der Läsionen und entsprechende Punktwerte.

Punktwert	Beschreibung
0	Normale Knorpeldicke und Signalintensität
1	Normale Knorpeldicke oder Ödem mit abnormalem Signal in einer wassersensitiven Sequenz
2	Fokale Läsion (< 1 cm) mit teilweise Schädigung der Knorpelschicht
2,5	Fokale Läsion (< 1 cm) mit Schädigung der gesamten Knorpelschicht
3	Mehrere Grad-2-Läsionen gemischt mit Bereichen normaler Knorpeldicke, oder Grad-2-Läsion > 1 cm und <75% der Region
4	Diffuse Reduktion der Knorpeldicke (>75% der Region)
5	Mehrere Bereiche mit vollständigem Knorpelverlust (Grad 2,5) oder eine Grad-2,5-Läsion > 1 cm und <75% der Region
6	Diffuser vollständiger Knorpelverlust in mehr als 75% der Region

Für die Beurteilung von Meniskusläsionen und Knochenmarksödemen wurde eine vier-beziehungsweise dreistufige Skala verwendet (**siehe Tabelle 4.3**). Menisci und Knochenmark wurden in 6 Regionen separat bewertet (medial und lateral, sowie jeweils anterior, zentral und posterior).

Bei der Bewertung der Meniskusläsionen wurde Grad 1 in Abweichung von der ursprünglichen WORMS-Skala als Korrelat für eine frühe degenerative Schädigung des Meniskus zusätzlich eingeführt.



Knochenmarksödeme wurden für diese Studie als schlecht abgegrenzte Bereiche mit erhöhter T<sub>2</sub>-Intensität definiert.

**Tabelle 4.3:** Beurteilung von Meniskusläsionen und Knochenmarksödemem nach dem modifizierten WORMS-Score; Beschreibung der Läsionen und entsprechende Punktwerte.

Punktwert	Meniskusläsionen	Knochenmarksödeme
0	Normaler Meniskus	Keines
1	Abnormales Signal im Meniskus	Durchmesser < 5 mm
2	Nicht-dislozierte Meniskusruptur	Durchmesser 5-20 mm
3	Dislozierte oder komplizierte Meniskusruptur	Durchmesser > 20 mm
4	Komplette Zerstörung oder Mazeration	-

Wie bei den vorangegangenen Studien unserer Arbeitsgruppe [126, 159, 160] wurde auch in dieser Studie ein Maximalwert nach WORMS („WORMS Max“) für jedes Knie vergeben. Dieser entspricht dem größten WORMS-Score, der in einer der festgelegten Regionen zu finden war. Ein WORMS Max > 0 wurde somit als bestehende Kniegelenkläsion betrachtet. Dabei beschreibt ein Meniskus-WORMS Max > 1 mindestens eine nicht dislozierte Meniskusruptur. Da ein Knorpel-WORMS Max > 1 mindestens eine fokale Reduktion der Knorpeldicke beschreibt, gelten Signalveränderungen (Knorpel-WORMS = 1) nur als Zeichen für einen leichten Knorpeldefekt.

## 4.7 Quantitative Bildauswertung

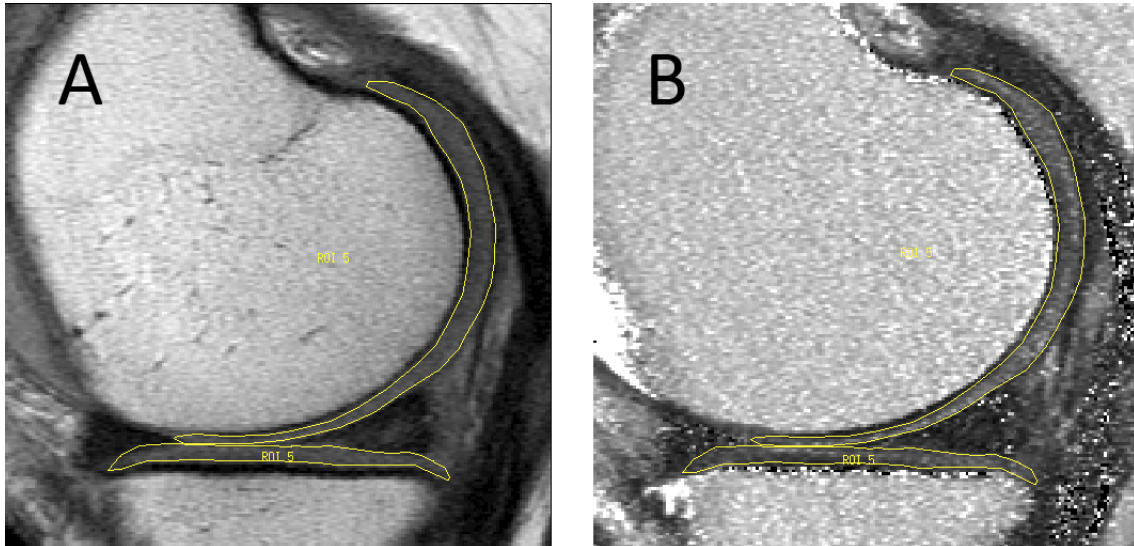
### *Generierung der T<sub>2</sub>-Maps*

Zur Auswertung der T<sub>2</sub>-Werte wurden die sagittalen 2D MESE-Sequenzen (**siehe 4.5**) des rechten Knies jedes Studienteilnehmers aus den Untersuchungen zu Beginn der Studie sowie aus den Verlaufsuntersuchungen nach 24 Monaten auf einen SUN-Arbeitsplatz übertragen (Sun Microsystems, Mountainview, CA, USA).

Nach dem **unter 3.7.2** beschriebenen Prinzip wurden anschließend von einem in der Arbeitsgruppe entwickelten Programm T<sub>2</sub>-Maps berechnet (**siehe Abbildung 4.4**). Das Programm erstellte unter der Annahme eines einfach exponentiellen Abfalls des Knorpelsignals [41] T<sub>2</sub>-Maps auf Pixel-für-Pixel-Basis unter Verwendung der 2. bis 7. Echos der Multi-Echo-Sequenzen (TE= 20, 30, 40, 50, 60, 70 ms). Das erste Echo (TE= 10

ms) wurde nicht berücksichtigt, da vorhergehende Studien gezeigt haben, dass die Genauigkeit dadurch deutlich verbessert werden kann [40, 110, 152].

Diese Methode ist bereits für mehrere Studien unserer Arbeitsgruppe verwendet worden [41, 126, 159, 160].



**Abbildung 4.4:** Generierung der T2-Maps. **A)** zeigt ein **einzelnes Echo** aus der **MESE-Sequenz**. Unter Verwendung des 2. bis 7. Echos der MESE-Sequenz wurden auf Pixel-für-Pixel-Basis T2-Maps erstellt. **B)** zeigt eine so generierte **T2-Map** desselben Knies. Zum Vergleich sind die Knorpel von medialem Femurkondylus und medialer Tibia mit ROIs markiert.

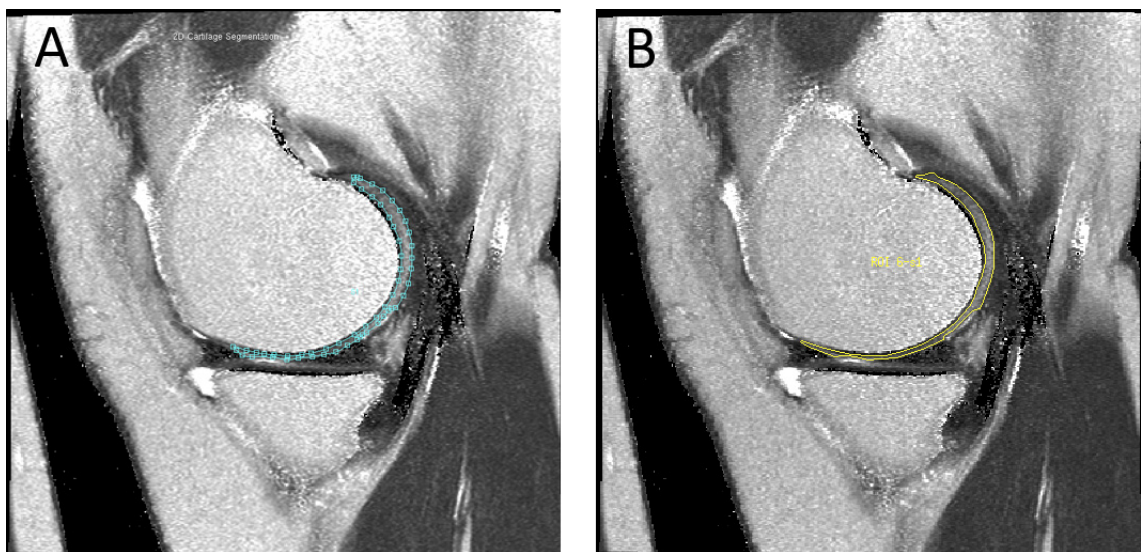
### *Segmentierungsprozess*

In den so generierten T2-Maps wurde der Kniegelenkknorpel für diese Arbeit in vier Kompartimenten segmentiert (medialer und lateraler Femurkondylus, mediale und laterale Tibia). Patella und Trochlea wurden für diese Arbeit nicht segmentiert, da der Fokus dieser Arbeit auf den gewichtsbelasteten femoro-tibialen Kompartimenten lag.

Für die Segmentierung wurde die in der Arbeitsgruppe programmierte Software „Qbrain“ verwendet, die auf IDL (*Interactive Data Language*, Research Systems, Boulder, CO, USA) aufbaut. *Regions of Interest* (ROIs) wurden manuell direkt in etwa 10 Schichten pro Kompartiment definiert (**siehe Abbildung 4.5**).

Im Laufe der gesamten Datenerhebung für zwei Zeitpunkte pro Studienteilnehmer und unter Einbeziehung der Reproduzierbarkeits-Tests und Neuvermessung stark vom Mittel abweichender T2-Maps wurden vom Doktoranden etwa 19.500 ROIs manuell erstellt. Die Segmentierung erfolgte unter fortlaufender Betreuung durch zwei erfahrene Radiologen. Zusätzlich wurden alle Knorpelkompartimente über eine automatische Routine in eine tiefe und eine oberflächliche Schicht aufgeteilt. Dabei bezog sich die tiefe Schicht auf die

Knorpel-Knochengrenze und die oberflächliche Schicht auf die Gelenkoberfläche. Für jeden einzelnen Pixel wurden in den Knorpel-ROIs die jeweiligen euklidischen Abstände zu den beiden Splines bestimmt, die die Knochen-Knorpelgrenze sowie die Knorpeloberfläche repräsentierten. Pixel wurden nur einer der beiden Knorpelschichten zugewiesen, und zwar abhängig davon, zu welchem der beiden Splines sie den geringeren euklidischen Abstand aufwies. Dadurch konnten T<sub>2</sub>-Werte für beide Schichten separat erhoben und ausgewertet werden. Das Verfahren ist bereits in zwei vorausgegangenen Studien unserer Arbeitsgruppe verwendet worden [33, 34].

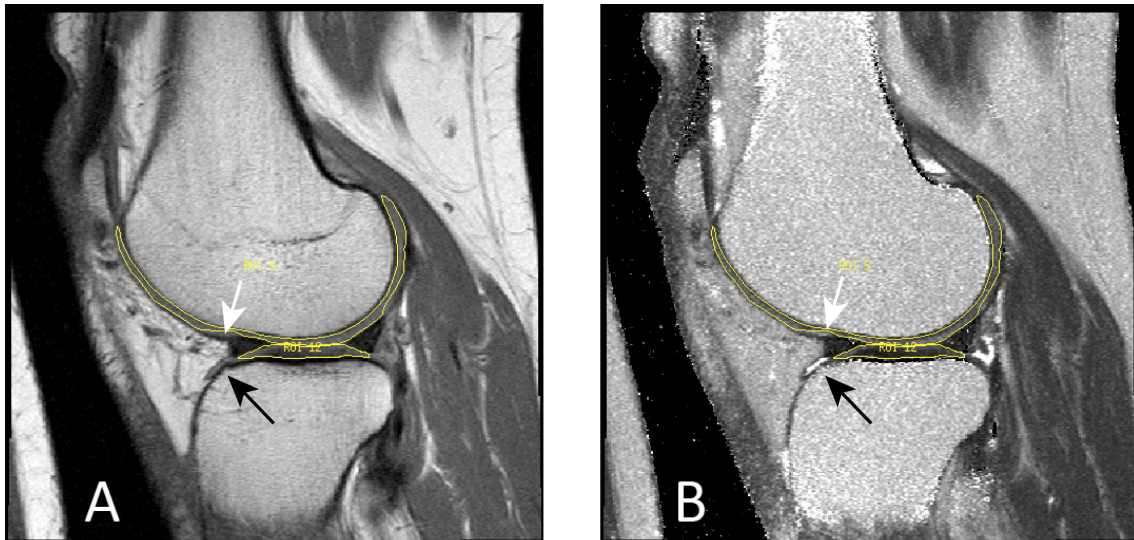


**Abbildung 4.5:** Sagittale T<sub>2</sub>-Maps zur Segmentierung der Knorpelkompartimente. Aus manuell gesetzten Fixpunkten (A) berechnet das Programm Qbrain eine geschlossene Fläche (ROI), die zur Berechnung des T<sub>2</sub>-Durchschnittswertes der eingeschlossenen Pixel verwendet wird (B).

#### *Potentielle Fehlerquellen bei der Segmentierung und Lösungsstrategie*

Bei der manuellen Segmentierung bestand die Gefahr, dass die **unter 3.7.2** beschriebenen Störgrößen der Bilderfassung (Flussartefakte, Flüssigkeitsartefakte, *Chemical Shift Artifacts* und *Partial Volume Artifacts*) zu verfälschten T<sub>2</sub>-Werten führen.

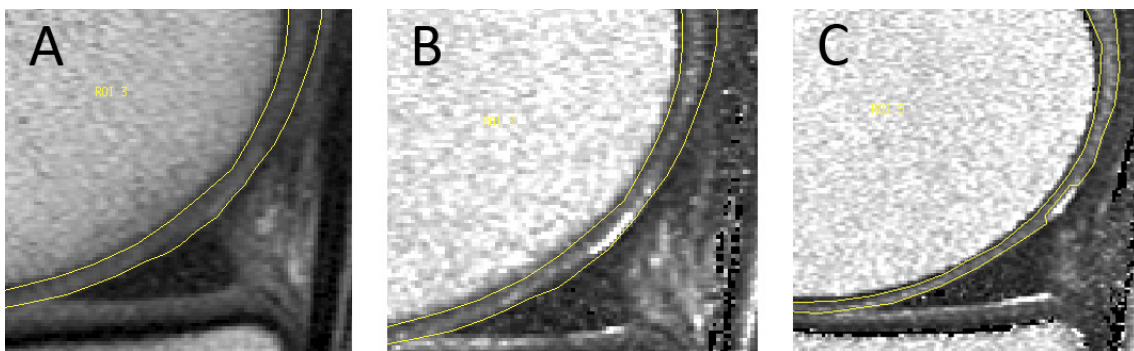
Um dies zu verhindern, wurde eine Funktion in die Qbrain-Software integriert, die eine simultane Anzeige des ersten Echos der MESE-Sequenz und der generierten T<sub>2</sub>-Map erlaubt (**siehe Abbildung 4.6**). Bei synchronisiertem Cursor, Schicht und Vergrößerung konnte so in beiden Bildern gleichzeitig segmentiert und die irrtümliche Erfassung von Artefakten vermieden werden (**siehe Abbildung 4.7**). Diese Technik hat sich in mehreren vorangegangenen Studien bewährt [126, 158, 160].



**Abbildung 4.6:** Darstellung der parallelen Segmentierung im **ersten Echo der MESE-Sequenz** (EO; A) und der **T2-Map**. Durch gleichzeitige Betrachtung und Synchronisation von Cursor, Schicht und Vergrößerung können Artefakte aus den ROIs ausgeschlossen werden. Auf diesen Bildern sind ein Flüssigkeitsartefakt der Synovia (schwarzer Pfeil; intensives Signal in B) sowie eine durch den schrägen Anschnitt der Synovia entstandene Signalanhebung (*Partial Volume Effect*) (weißer Pfeil, verstärktes Signal in B) zu erkennen.

#### *Berechnung des T<sub>2</sub>-Durchschnittswertes*

Nach erfolgter Segmentierung wurde für jedes Knorpelkompartiment der durchschnittliche T<sub>2</sub>-Wert errechnet. Ebenso wurde der durchschnittliche T<sub>2</sub>-Wert jeweils für die oberflächliche und tiefe Knorpelschicht bestimmt.



**Abbildung 4.7:** Darstellung desselben Bildausschnittes im **ersten Echo der MESE-Sequenz** (EO; A) sowie in der **T2-Map** (B und C). Durch die Darstellung in der T2-Map konnte die durch den schrägen Anschnitt der Synovia entstandene Signalanhebung (*Partial Volume Effect*) erkannt und die ROI entsprechend korrigiert werden.

## 4.8 Statistik

Die statistischen Berechnungen wurden mit der SPSS Software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt, wobei ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,05 verwendet wurde.

Unterschiede zwischen den Individuen der Inzidenz- und Kontrollkohorte in der Prävalenz und Ausprägung fokaler Knieläsionen, sowie den T<sub>2</sub>-Werten und Veränderungen der T<sub>2</sub>-Werte nach 24 Monaten wurden mit Hilfe multivariater, linearer beziehungsweise logistischer Regressionsmodelle bestimmt.

Die Analyse der T<sub>2</sub>-Werte wurde nur für das mediale Femurkompartiment und für die Mittelwerte aller Knorpelkompartimente durchgeführt, um mehrfache Testungen zu vermeiden. Der mediale Femurkondylus wurde dabei ausgewählt, weil er den am stärksten gewichtsbelasteten Knorpel und eine höhere Inzidenz für Arthrose aufweist als das laterale Femurkompartiment [145, 167].

Um die Unterschiede zwischen den T<sub>2</sub>-Werten der tiefen und oberflächlichen Knorpelschichten zu berechnen, wurden gepaarte t-Tests verwendet. Sie wurden ebenso für den Vergleich der Werte vom Startzeitpunkt und Verlauf nach 24 Monaten herangezogen.

Die multivariaten linearen Regressionsmodelle zum Vergleich der T<sub>2</sub> Werte zwischen den beiden Kohorten sowie deren Veränderung über 24 Monate wurden für Alter, Geschlecht, BMI und KL-Score zu Beginn der Studie korrigiert. Für den Vergleich der Individuen mit und ohne bestehende fokale Knieläsionen (**siehe 5.6**) wurden die Modelle zusätzlich für die Gruppenzugehörigkeit adjustiert.

Verglichen wurden die Knie von Studienteilnehmern mit (Inzidenzkohorte) beziehungsweise ohne (Kontrollkohorte) Risikofaktoren für Arthrose. Die Knie der Mitglieder der Kontrollkohorte wiesen ausschließlich einen KL-Score von 0 auf, während 74,3% der Mitglieder der Inzidenzkohorte einen KL-Score von 0, und 25,7% einen KL-Score von 1 hatten. Um sicher zu gehen, dass die Adjustierung für den KL-Score bei der Berechnung der Regressionsmodelle trotz dieses Unterschiedes der beiden Vergleichskohorten korrekt war, wurde die Statistik daher in einer reduzierten Stichprobenanzahl ausschließlich mit Individuen aus beiden Kohorten wiederholt, die einen KL-Score von 0 aufwiesen. Die sich dabei ergebenden Resultate waren praktisch identisch mit den Resultaten aus dem gesamten Studienkollektiv, wodurch die Validität der verwendeten Methodik bestätigt wurde.

## 4.9 Reproduzierbarkeit

Um die Reproduzierbarkeit sicherzustellen, wurden sowohl bei der Einstufung nach dem WORMS-Score als auch bei der quantitativen Bildauswertung zufällig ausgewählte Datensätze mehrfach mit den gleichen Methoden bearbeitet und anschließend die Abweichungen verglichen.

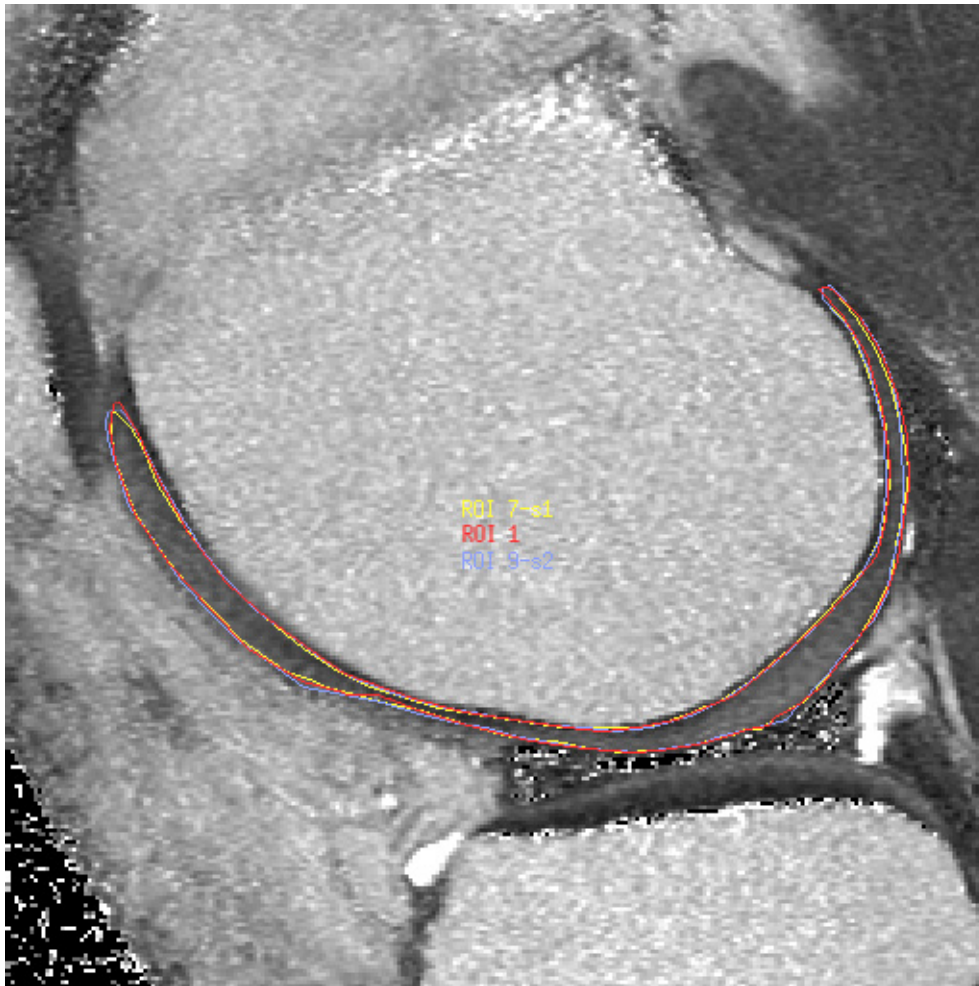
### *WORMS-Score*

Die Einstufung nach dem WORMS-Score wurde sowohl für die beiden befundenden Radiologen separat (*intra-reader*), als auch zwischen beiden Radiologen (*inter-reader*) überprüft. Dafür wurden 15 Datensätze zufällig ausgewählt, bei denen beide Radiologen unabhängig voneinander und mit zeitlicher Latenz die WORMS-Einstufung für Meniskusschaden, Knorpelschaden sowie Knochenmarksödeme jeweils zwei Mal durchführten. Anschließend wurden die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten der exakten WORMS-Scores der beiden Einstufungen für jeden Einzelbereich miteinander verglichen [150].

### *Quantitative Bildauswertung*

Die manuelle Segmentierung des Knorpels wurde ebenfalls auf ihre Reproduzierbarkeit hin überprüft. Bei 10 zufällig ausgewählten Individuen wurden die T<sub>2</sub>-Maps vom Doktoranden in allen Schichten jeweils drei Mal mit einer zeitlichen Latenz von mehreren Stunden wiederholt segmentiert (**siehe Abbildung 4.8**).

Anschließend wurden die Präzisionsfehler der T<sub>2</sub>-Messungen als Wurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Variationskoeffizienten der wiederholten Messungen (*Root Mean Square*) nach Gluer et al. [58] berechnet.



**Abbildung 4.8:** Darstellung zur Reproduzierbarkeit des manuellen Segmentationsprozesses (T2-Map). Für dieses Bild wurden zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten vom Doktoranden erstellte ROIs in der gleichen Schicht übereinandergelegt. Marginale Differenzen zeigen sich in diesem repräsentativen Bild an der ventralen und dorsalen Knorpelgrenze.

## 5 Ergebnisse

---

### 5.1 Reproduzierbarkeit

Sowohl für die WORMS-Bewertung als auch quantitative Bildauswertungen wurden Daten zur Reproduzierbarkeit erhoben (**siehe 4.9**).

Bei WORMS-Bewertung ergaben sich für die Beurteilung des Meniskus ICCs von 0,98 bei beiden Radiologen (**siehe Tabelle 5.1**). Die ICC lagen für die Beurteilung des Knorpels bei 0,96 bzw. 0,97 sowie für die Beurteilung von Knochenmarksödemen bei 0,92 bzw. 0,97. Für die Reproduzierbarkeit der WORMS-Einstufung zwischen beiden Radiologen ergaben sich ICCs von 0,95 (Meniskus), 0,92 (Knorpel) und 0,93 (Knochenmarksödem).

**Tabelle 5.1:** Intraklassen-Korrelationskoeffizienten zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit der WORMS-Einstufung

	Menisci	Gelenkknorpel	Knochenmarksödem
Befunder Radiologe 1	0,98	0,96	0,92
Befunder Radiologe 2	0,98	0,97	0,97
Beide Befunder	0,95	0,92	0,93

Die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) wurden auf Grundlage der Daten von 15 zufällig ausgewählten Patienten berechnet. Dafür bewertete jeder Radiologe den WORMS-Score für Meniskus- und Knorpelschäden sowie Knochenmarksödeme jeweils zwei mal unabhängig.

Um die Reproduzierbarkeit der manuellen Segmentierung der T2-Maps beurteilen zu können, wurde die Segmentierung bei 10 Individuen 3 Mal für alle vier Kompartimente durchgeführt. Aus den Werten wurde anschließend die Wurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Variationskoeffizienten der wiederholten Messungen (*Root Mean Square*) ermittelt.

Wie **Tabelle 5.2** zeigt, ergab sich für den gesamten Kniegelenkknorpel ein mittlerer Präzisionsfehler von 0,51 Millisekunden, was 1,48% entspricht. Für die tiefen Knorpelschichten zeigte sich im Mittel ein niedrigerer Präzisionsfehler (2,02%) als für die oberflächlichen Knorpelschichten (2,40%).



**Tabelle 5.2:** Wurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Variationskoeffizienten der wiederholten Messungen (*Root Mean Square*) zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit der manuellen Segmentierung der T2-Maps.

	Gesamtes Knorpelkompartiment [%]	Gesamtes Knorpelkompartiment [ms]		
LFC	1,52	0,53		
LT	0,90	0,28		
MFC	0,90	0,35		
MT	2,61	0,88		
<b>Mittel</b>	<b>1,48</b>	<b>0,51</b>		

	Tiefe Schicht [%]	Tiefe Schicht [ms]	Oberflächliche Schicht [%]	Oberflächliche Schicht [ms]
LFC	2,13	0,72	2,05	0,75
LT	2,08	0,61	1,57	0,55
MFC	1,48	0,56	1,52	0,60
MT	2,40	0,81	4,46	1,67
<b>Mittel</b>	<b>2,02</b>	<b>0,68</b>	<b>2,40</b>	<b>0,89</b>

Für jedes Kompartiment wurde sowohl für das gesamte Kompartiment (oberer Tabellenabschnitt) als auch separat für die tiefen und oberflächlichen Schichten (unterer Tabellenabschnitt) die Präzisionsfehler in [%] und [ms] berechnet. Die Abkürzungen entsprechen den einzelnen Kompartimenten: LFC = lateraler Femurkondylus; LT = laterale Tibia; MFC = medialer Femurkondylus; MT = mediale Tibia. Die fett gedruckten Werte stellen die Mittelwerte aller vier Kompartimente dar.

## 5.2 Patientengut und klinische Parameter zum Startzeitpunkt

Insgesamt wurden 142 Individuen in die Studie aufgenommen. Zum Startzeitpunkt wiesen 101 Individuen Risikofaktoren für Arthrose auf, 41 Individuen wurden als risikofrei bewertet. Zwischen den beiden Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter und BMI ( $P > 0,05$ ). **Tabelle 5.3** zeigt die grundlegenden Charakteristika der beiden Gruppen sowie die Häufigkeit bestehender Risikofaktoren zum Startzeitpunkt.

**Tabelle 5.3:** Grundlegende Charakteristika und Risikofaktoren der Studienpopulation zum Startzeitpunkt

	Individuen mit Risikofaktoren (Inzidenzkohorte; n=101)	Individuen ohne Risikofaktoren (Kontrollkohorte; n=41)
Alter [Jahre]	50,8±2,9	50,6±3,1
BMI [kg/qm]	24,0±1,8	23,4±2,0
Rechter KL-Score = 0	75 (74,3%)	41 (100%)
Rechter KL-Score = 1	26 (25,7%)	0 (0%)
Linker KL-Score = 0	77 (76,2%)	41 (100%)
Linker KL-Score = 1	21 (20,8%)	0 (0%)
Linker KL-Score = 2	3 (3,0%)	0 (0%)
<i>Risikofaktoren:</i>		
Knie-Symptomatik während der letzten 12 Monate	88 (87,1%)	0 (0%)
Knieverletzung in der Vergangenheit	54 (53,5%)	0 (0%)
Z.n. Kniechirurgie	24 (23,8%)	0 (0%)
Familienanamnese eines Kniegelenkersatzes	23 (22,8%)	0 (0%)
Heberden-Knötchen	17 (16,8%)	0 (0%)

KL-Score und Häufigkeit der Risikofaktoren sind als absolute Zahlen und Prozentwerte angegeben.

### 5.3 Initiale Läsionen an Gelenkstrukturen

Die Prävalenz von Läsionen an Gelenkstrukturen zu Beginn der Studie ist in **Tabelle 5.4** nach Regionen dargestellt. WORMS > 0 wurde als bestehender morphologischer Schaden gewertet.

#### *Meniskusläsionen*

Sowohl bei Individuen der Inzidenz-, wie auch der Kontrollkohorte waren Meniskusläsionen am häufigsten im medialen Hinterhorn zu finden (45,5% in der Inzidenzkohorte bzw. 31,7% in der Kontrollkohorte; **siehe Tabelle 5.4**). Der am seltensten veränderte Teil der Meniskus war bei beiden Kohorten das Innenmeniskus-Vorderhorn (3,0% bzw. 0,0%).

Nach der Anpassung für Alter, Geschlecht, BMI, KL-Score und Kohortenzugehörigkeit war die Prävalenz von Meniskusläsionen (WORMS Max > 0) und Meniskusrupturen (WORMS Max > 1) in beiden Kohorten nicht signifikant unterschiedlich (P > 0,05; **siehe**

**Tabelle 5.5).** In keiner Kohorte war der Schweregrad der Meniskusläsionen (WOMRS Max) signifikant höher ( $P > 0,05$ ; **siehe Tabelle 5.5**).

**Tabelle 5.4:** Prävalenz von Meniskus- und Knorpelläsionen sowie Knochenmarksödemen sortiert nach Region für beide Kohorten

	Individuen mit Risikofaktoren (Inzidenzkohorte; <b>n=101</b> )	Individuen ohne Risikofaktoren (Kontrollkohorte; <b>n=41</b> )
<i>Meniskus:</i>		
Medial anterior WOMRS >0	3 (3.0%)	0 (0.0%)
Medial zentral WOMRS >0	21 (20.8%)	9 (22.0%)
Medial posterior WOMRS >0	46 (45.5%)	13 (31.7%)
Lateral anterior WOMRS >0	10 (9.9%)	1 (2.4%)
Lateral zentral WOMRS >0	8 (7.9%)	0 (0.0%)
Lateral posterior WOMRS >0	13 (12.9%)	4 (9.8%)
<i>Knorpel:</i>		
Patella WOMRS >0	62 (61,4%)	23 (56,1%)
Trochlea WOMRS >0	24 (23,8%)	8 (19,5%)
Medialer Femur WOMRS >0	18 (17.8%)	4 (9.8%)
Lateraler Femur WOMRS >0	12 (11.9%)	1 (2.4%)
Mediale Tibia WOMRS >0	10 (9.9%)	1 (2.4%)
Laterale Tibia WOMRS >0	23 (22.8%)	8 (19.5%)
<i>Knochenmarksödem:</i>		
Patella WOMRS >0	27 (26,7%)	11 (26,8%)
Trochlea WOMRS >0	10 (9,9%)	4 (9,8%)
Medialer Femur WOMRS >0	3 (3.0%)	2 (4.9%)
Lateraler Femur WOMRS >0	3 (3.0%)	1 (2.4%)
Mediale Tibia WOMRS >0	4 (4.0%)	0 (0.0%)
Laterale Tibia WOMRS >0	7 (6.9%)	2 (4.9%)

Individuen der Inzidenz- und Kontrollkohorte als absolute Zahlen und Prozentwerte.

### *Knorpelläsionen*

Das Knorpelkompartiment mit den häufigsten morphologischen Veränderungen (61,4 % bzw. 56,1 %) war bei beiden Kohorten die Patella (**siehe Tabelle 5.4**).

Nach der Anpassung für die gleichen Parameter wiesen beide Kohorten ebenfalls keine signifikant unterschiedliche Prävalenz von Knorpelschäden (WORMS Max > 0) und zweitgradigen oder schwereren Knorpelschäden (WORMS Max > 1) auf ( $P > 0,05$ ; **siehe**

**Tabelle 5.5).** Gleichermaßen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Schweregrad der Knorpelläsionen ( $P > 0,05$ ; **siehe Tabelle 5.5**).

**Tabelle 5.5:** Prävalenz von fokalen Läsionen sowie Schweregrade der Läsionen für beide Kohorten sowie P-Werte

	Individuen mit Risikofaktoren (Inzidenzkohorte; <b>n=101</b> )	Individuen ohne Risikofaktoren (Kontrollkohorte; <b>n=41</b> )	P-Wert*
Meniskus WORMS Max >0	52 (51.5%)	15 (36.6%)	0.560
Meniskus WORMS Max >1	33 (32.7%)	6 (14.6%)	0.347
Meniskus WORMS Max	1.04±1.24	0.56±0.87	0.362
Knorpel WORMS Max >0	73 (72.3%)	29 (70.7%)	0.612
Knorpel WORMS Max >1	55 (54.5%)	15 (36.6%)	0.183
Knorpel WORMS Max	1.92±1.66	1.29±1.18	0.094
Knochenmarksödem WORMS Max >0	39 (38.6%)	16 (39.0%)	0.472

WORMS Max > 0 beschreibt abnorme Signale in Knorpel oder Meniskusgewebe, während WORMS Max > 1 eine Ruptur oder eine mindestens zweitgradige Knorpelläsion beschreibt. WORMS Max beschreibt den durchschnittlichen Schweregrad der gefundenen Läsionen.

\* korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und KL-Score.

### *Knochenmarksödeme*

In der Patella fanden sich Knochenmarksödeme am häufigsten (26,7% bzw. 26,8%; **siehe Tabelle 5.4**). Für die Kohorten ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz von Knochenmarksödemen (WORMS Max > 0;  $P > 0,05$ ; **siehe Tabelle 5.5**).

## **5.4 T2-Messungen zu Beginn der Studie**

Bei Mitgliedern der Inzidenzkohorte (Individuen mit Risikofaktoren für Arthrose) waren die initialen durchschnittlichen T2-Werte aller Knorpelkompartimente nach der Anpassung für Alter, Geschlecht, BMI und KL-Score und Kohortenzugehörigkeit signifikant höher als bei Mitgliedern der Kontrollkohorte (Individuen ohne Risikofaktoren) ( $32,9 \pm 1,9$  ms versus  $32,3 \pm 1,5$  ms;  $P = 0,048$ ; **siehe Tabelle 5.6**).

Ebenfalls signifikant war dieser Unterschied bei der nach Schichten getrennten Betrachtung für den T2-Mittelwert der tiefen Knorpelschichten aller Kompartimente ( $30,9 \pm 1,8$  ms versus  $30,2 \pm 1,8$  ms;  $P = 0,035$ ).

**Tabelle 5.6:** Mittlere T2-Werte [ms] für den medialen Femurkondylus sowie für alle Knorpelkompartimente, gesondert dargestellt für Inzidenz- und Kontrollkohorte sowie P-Werte

	Individuen mit Risikofaktoren (Inzidenzkohorte; n=101)	Individuen ohne Risikofaktoren (Kontrollkohorte; n=41)	P-Wert <sup>a</sup>
Initiale T2 medialer Femur (tiefe Schicht)	<b>35,7±2,3<sup>b</sup></b>	<b>34,6±2,3<sup>e</sup></b>	<b>0,016</b>
24 Monate T2 medialer Femur (tiefe Schicht)	<b>36,3±2,9<sup>b</sup></b>	<b>35,0±2,1<sup>e</sup></b>	<b>0,027</b>
Initial T2 medialer Femur (oberflächl. Schicht)	40,0±2,7 <sup>c</sup>	39,2±2,6 <sup>e</sup>	0,196
24 Monate T2 medialer Femur (oberflächl. Schicht)	<b>40,1±2,9<sup>c</sup></b>	<b>38,6±2,4<sup>e</sup></b>	<b>0,016</b>
Initiale T2 medialer Femur (gesamtes Kompartiment)	<b>37,9±2,3<sup>c</sup></b>	<b>36,9±2,3<sup>e</sup></b>	<b>0,044</b>
24 Monate T2 medialer Femur (gesamtes Kompartiment)	<b>38,2±2,7<sup>c</sup></b>	<b>36,8±2,1<sup>e</sup></b>	<b>0,013</b>
Delta T2 medialer Femur (gesamtes Kompartiment)	0,4±2,5	-0,1±1,4	0,731
Initiale T2 gemittelt für alle vier Knorpelkompartimente (tiefe Schicht)	<b>30,9±1,8<sup>b</sup></b>	<b>30,2±1,8<sup>d</sup></b>	<b>0,035</b>
24 Monate T2 gemittelt für alle vier Knorpelkompartimente (tiefe Schicht)	31,7±2,9 <sup>b</sup>	30,9±1,4 <sup>d</sup>	0,202
Initiale T2 gemittelt für alle vier Knorpelkompartimente (oberflächl. Schicht)	34,8±2,2 <sup>b</sup>	34,2±1,6 <sup>d</sup>	0,125
24 Monate T2 gemittelt für alle vier Knorpelkompartimente (oberflächl. Schicht)	<b>37,4±2,7<sup>b</sup></b>	<b>36,3±1,5<sup>d</sup></b>	<b>0,044</b>
Initiale T2 gemittelt für alle vier Knorpelkompartimente (ganze Kompartimente)	<b>32,9±1,9<sup>b</sup></b>	<b>32,3±1,5<sup>d</sup></b>	<b>0,048</b>
24 Monate T2 gemittelt für alle vier Knorpelkompartimente (ganze Kompartimente)	34,6±2,7 <sup>b</sup>	33,6±1,3 <sup>d</sup>	0,085
Delta T2 gemittelt für alle vier Knorpelkompartimente (ganze Kompartimente)	1,7±2,6	1,3±1,1	0,718

Darstellung für die tiefen und oberflächlichen Schichten des Gelenkknorpels sowie das gesamte Kompartiment zum Beginn der Studie („Initial“) und bei der Verlaufsuntersuchung nach 24 Monaten („24 Monate“). Differenz aus den Messungen zu zwei Zeitpunkten („Delta“). Fettgedruckte Werte veranschaulichen signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten (P < 0,05).

a) Angepasst für Alter, Geschlecht, BMI und KL-Score.

b) P < 0,05 nach gepaartem T-Test für die Veränderung des T2 über 24 Monate bei Mitgliedern der Inzidenzkohorte; c) P > 0,05 für die gleiche Berechnung.

d) P < 0,05 nach gepaartem T-Test für die Veränderung des T2 über 24 Monate bei Mitgliedern der Kontrollkohorte; e) P > 0,05 für die gleiche Berechnung.

Studienteilnehmer mit Risikofaktoren wiesen im gesamten medialen Femurkondylus signifikant höhere T<sub>2</sub>-Werte auf als Individuen ohne Risikofaktoren (37,9 ± 2,3 ms versus 36,9 ± 2,3 ms; P = 0,044). Die T<sub>2</sub>-Werte in der tiefen Schicht des medialen Femurkondylus unterschieden sich ebenfalls signifikant (35,7 ± 2,3 ms versus 34,6 ± 2,3 ms; P = 0,016).

In beiden Kohorten waren die durchschnittlichen T<sub>2</sub>-Werte der oberflächlichen Knorpelschichten aller Knorpelkompartimente signifikant höher als die Werte der tiefen Knorpelschichten (Inzidenzkohorte: 34,8 ± 2,2 ms versus 30,9 ± 1,8 ms; P < 0,05 beziehungsweise Kontrollkohorte: 34,2 ± 1,6 ms versus 30,2 ± 1,8 ms; P < 0,05).

## 5.5 T<sub>2</sub>-Messungen im 24-monatigen Verlauf

### *T<sub>2</sub>-Messungen bei der Verlaufsuntersuchung nach 24 Monaten*

Bei Mitgliedern der Inzidenzkohorte (Individuen mit Risikofaktoren für Arthrose) waren die durchschnittlichen T<sub>2</sub>-Werte aller Knorpelkompartimente bei der Verlaufsuntersuchung nach 24 Monaten höher als bei Mitgliedern der Kontrollkohorte (Individuen ohne Risikofaktoren) (34,6 ± 2,7 ms versus 33,6 ± 1,3 ms; **siehe Tabelle 5.6**). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (P = 0,085).

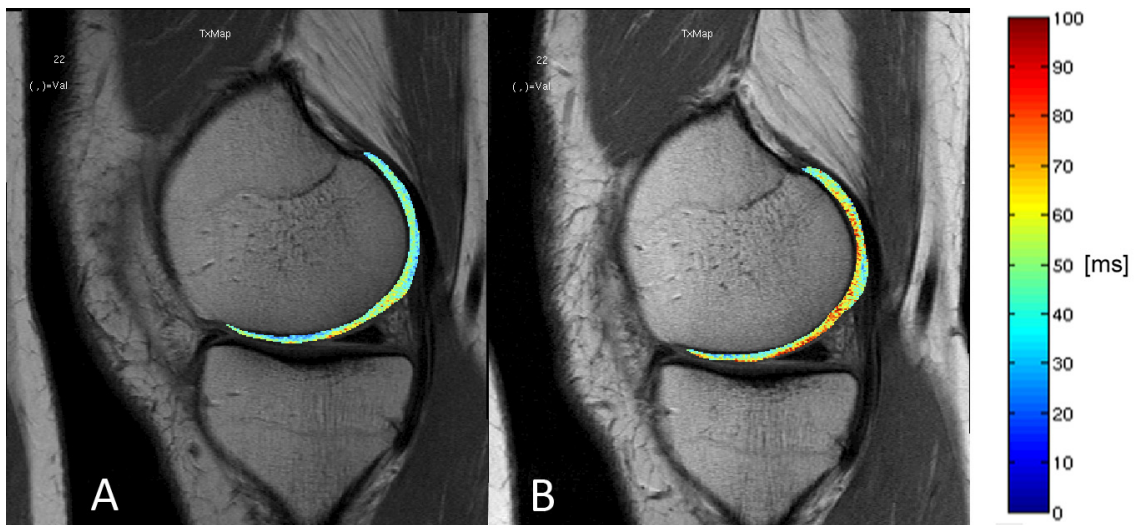
Dafür zeigte sich bei getrennter Betrachtung der Knorpelschichten ein signifikant höherer T<sub>2</sub>-Durchschnittswert für die oberflächlichen Schichten aller Kompartimente (37,4 ± 2,7 ms versus 36,3 ± 1,5 ms; P = 0,044).

Im gewichtsbelasteten medialen Femurkompartiment ergaben sich signifikant höhere T<sub>2</sub>-Werte bei Individuen mit Risikofaktoren gegenüber Individuen der Kontrollgruppe (38,2 ± 2,7 ms versus 36,8 ± 2,1 ms; P = 0,013). Nach der Aufteilung in tiefe und oberflächliche Knorpelschicht waren die Unterschiede zwischen den Kohorten für beide Schichten signifikant (Tiefe Schicht: 36,3 ± 2,9 ms versus 35,0 ± 2,1 ms; P = 0,027 beziehungsweise oberflächliche Schicht: 40,1 ± 2,9 ms versus 38,6 ± 2,4 ms; P = 0,016).

Wie auch bei den Messungen zu Beginn der Studie waren bei der Verlaufsuntersuchung bei beiden Kohorten die durchschnittlichen T<sub>2</sub>-Werte der oberflächlichen Knorpelschichten aller Knorpelkompartimente signifikant höher als die Werte der tiefen Knorpelschichten (Inzidenzkohorte: 37,4 ± 2,7 ms versus 31,7 ± 2,9 ms; P < 0,05 beziehungsweise Kontrollkohorte: 36,3 ± 1,5 ms versus 30,9 ± 1,4 ms; P < 0,05).

### Veränderung der T<sub>2</sub>-Werte über 24 Monate

Die gemittelten T<sub>2</sub>-Werte aller Knorpelkompartimente stiegen bei beiden Kohorten über 24 Monate signifikant an, und zwar sowohl bei der Betrachtung der gesamten Kompartimente (Inzidenzkohorte:  $34,6 \pm 2,7$  ms versus  $32,9 \pm 1,9$  ms;  $P < 0,05$  beziehungsweise Kontrollkohorte:  $33,6 \pm 1,3$  ms versus  $32,3 \pm 1,5$  ms;  $P < 0,05$ ; **siehe Tabelle 5.6<sup>b</sup> und<sup>d</sup> sowie Abbildung 5.1**), als auch bei separater Betrachtung der tiefen und oberflächlichen Knorpelschichten (**siehe Tabelle 5.6<sup>b</sup> und<sup>d</sup>**)



**Abbildung 5.1:** T<sub>2</sub> Color Maps des medialen Femurkondylus desselben Individuums zu Beginn der Studie (A) und nach 24 Monaten (B) mit unterlegtem ersten Echo der MESE-Sequenz. Blaue Pixel repräsentieren niedrige T<sub>2</sub>-Werte, während rote Pixel erhöhte T<sub>2</sub>-Werte ausdrücken, die mit erhöhtem Wassergehalt und einer Schädigung der Kollagenmatrix assoziiert sind. Im Verlauf zeigt sich eine Zunahme der mittleren T<sub>2</sub>-Werte um etwa 2 Millisekunden.

Im medialen Femurkompartiment war die Veränderung der T<sub>2</sub>-Werte über 24 Monate nur bei Betrachtung der tiefen Schichten der Inzidenzkohorte signifikant ( $36,3 \pm 2,9$  ms versus  $35,7 \pm 2,3$  ms  $P < 0,05$ ).

Die Delta-T<sub>2</sub>-Werte (Differenz aus den Messungen zu zwei Zeitpunkten) wiesen für Inzidenz- und Kontrollkohorte keinen signifikanten Unterschied auf, und zwar weder für das mediale Femurkompartiment ( $0,4 \pm 2,5$  ms versus  $-0,1 \pm 1,4$  ms;  $P = 0,731$ ), noch gemittelt für alle Kompartimente ( $1,7 \pm 2,6$  ms versus  $1,3 \pm 1,1$  ms;  $P = 0,718$ ).

## 5.6 Fokale Läsionen und T2-Werte

### *Knorpelläsionen*

Bei Individuen, die zu Beginn der Studie an einer beliebigen Stelle des Kniegelenkes eine mittels MRT diagnostizierte Knorpelläsion aufwiesen (Knorpel WORMS Max > 0; n = 102), wurden bei der initialen Untersuchung signifikant höhere T2-Werte (gemittelt über alle vier Kompartimente) gemessen als bei Individuen ohne nachweisbare Knorpelläsion (n = 40; 32,9 ± 1,8 ms versus 32,2 ± 1,5 ms; P = 0,045; **siehe Tabelle 5.7 sowie Abbildung 5.2**).

**Tabelle 5.7:** Durchschnittliche T2-Werte [ms] aller Knorpelkompartimente, gesondert dargestellt für Individuen mit und ohne Knorpelläsionen sowie P-Werte

	Individuen mit Knorpelläsionen (n=102)	Individuen ohne Knorpelläsionen (n=40)	P-Wert <sup>a</sup>
Initiale T2 gemittelt für alle vier Knorpelkompartimente (ganze Kompartimente)	<b>32,9±1,8</b>	<b>32,2±1,5</b>	<b>0,045</b>
Initiale T2 gemittelt für alle vier Knorpelkompartimente (tiefe Schicht)	30,9±1,8	30,3±1,7	0,111
Initiale T2 gemittelt für alle vier Knorpelkompartimente (oberflächl. Schicht)	<b>34,9±2,1</b>	<b>34,0±1,7</b>	<b>0,044</b>
24 Monate T2 gemittelt für alle vier Knorpelkompartimente (ganze Kompartimente)	<b>34,6±2,7</b>	<b>33,5±1,4</b>	<b>0,024</b>
24 Monate T2 gemittelt für alle vier Knorpelkompartimente (tiefe Schicht)	<b>31,8±2,9</b>	<b>30,7±1,3</b>	<b>0,044</b>
24 Monate T2 gemittelt für alle vier Knorpelkompartimente (oberflächl. Schicht)	<b>37,4±2,6</b>	<b>36,3±1,7</b>	<b>0,020</b>
Delta T2 gemittelt für alle vier Knorpelkompartimente (ganze Kompartimente)	1,7±2,6	1,4±1,4	0,074

Darstellung für die tiefen und oberflächlichen Schichten des Gelenkknorpels sowie das gesamte Kompartiment zum Beginn der Studie („Initial“) und bei der Verlaufsuntersuchung nach 24 Monaten („24 Monate“). Differenz aus den Messungen zu zwei Zeitpunkten („Delta“).

Fettgedruckte Werte veranschaulichen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (P < 0,05).

a) Angepasst für Alter, Geschlecht, BMI und KL-Score und Kohortenzugehörigkeit.

Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen war bei der Verlaufsuntersuchung nach 24 Monaten ebenfalls signifikant (34,6 ± 2,7 ms versus 33,5 ± 1,4 ms; P = 0,024).

Signifikante Unterschiede zwischen Individuen mit und ohne Knorpelläsionen zeigten sich nach der Aufteilung in Schichten für die oberflächliche Schicht sowohl bei der initialen (34,9 ± 2,1 ms versus 34,0 ± 1,7 ms; P = 0,044), als auch der



Verlaufsuntersuchung ( $37,4 \pm 2,6$  ms versus  $36,3 \pm 1,7$  ms;  $P = 0,020$ ) sowie für die tiefe Schicht bei der Verlaufsuntersuchung ( $31,8 \pm 2,9$  ms versus  $30,7 \pm 1,3$  ms;  $P = 0,044$ ).

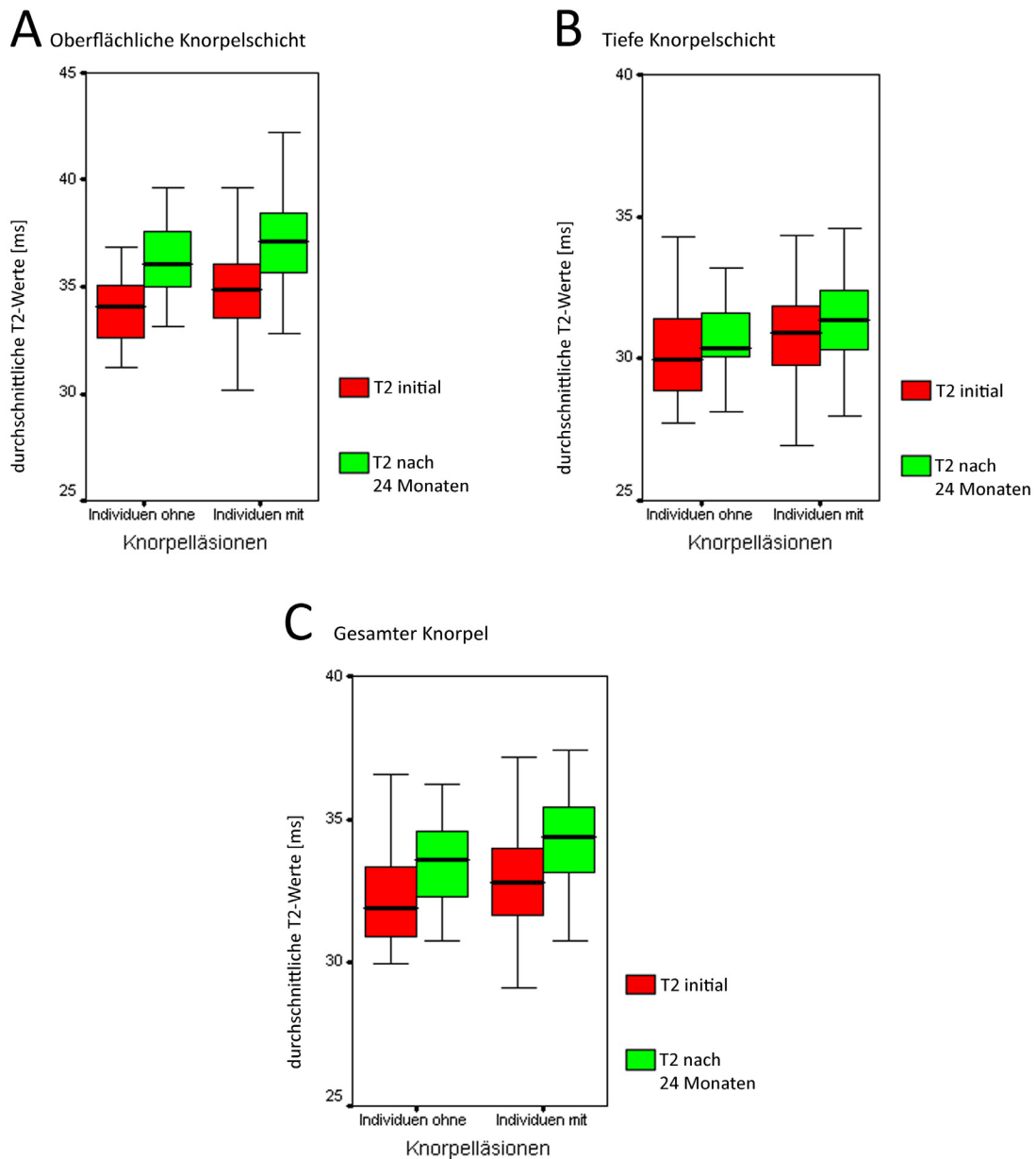
Die Delta-T<sub>2</sub>-Werte (Differenz aus den Messungen zu zwei Zeitpunkten) unterschieden sich bei Patienten mit und ohne Knorpelläsionen jedoch nicht signifikant ( $1,7 \pm 2,6$  ms versus  $1,4 \pm 1,4$  ms;  $P = 0,074$ ).

Im medialen Femurkompartiment zeigten Individuen mit Knorpelschaden signifikant höhere T<sub>2</sub>-Werte auf als Individuen mit intaktem Knorpel, und zwar sowohl bei der Untersuchung zu Beginn der Studie ( $38,1 \pm 2,2$  ms versus  $36,3 \pm 2,0$  ms;  $P < 0,001$ ), als auch nach 24 Monaten ( $38,3 \pm 2,8$  ms versus  $36,6 \pm 1,8$  ms;  $P = 0,001$ ).

Auch hier waren die Delta-T<sub>2</sub>-Werte der beiden Gruppen jedoch nicht signifikant unterschiedlich ( $0,2 \pm 2,4$  ms versus  $0,3 \pm 1,7$  ms;  $P > 0,05$ ).

### *Meniskusläsionen und Knochenmarksödeme*

Weder bei der Stratifizierung der Studienteilnehmer nach der Prävalenz von Meniskusläsionen noch bei der Stratifizierung nach der Prävalenz von Knochenmarksödemem ergaben sich zwischen solchen Gruppen signifikante Unterschiede bei den T<sub>2</sub>-Werten, und zwar weder bei Betrachtung der initialen Messung, noch der Verlaufsuntersuchung oder des Delta-T<sub>2</sub> im Femurkompartiment oder der gemittelten Werte für alle vier Kompartimente ( $P > 0,05$  nach der Anpassung für Alter, Geschlecht, BMI und KL-Score und Gruppenzugehörigkeit).



**Abbildung 5.2:** Diese **Boxplots** zeigen die durchschnittlichen T2-Werte aller Knorpelkompartimente für die oberflächliche Knorpelschicht (A), die tiefe Knorpelschicht (B) und den gesamten Knorpel (C) zum Beginn der Studie („initial“, rot) sowie bei der Verlaufsuntersuchung nach 24 Monaten (grün). Die Studienteilnehmer wurden nach der Prävalenz von Knorpelläsionen zu Beginn der Studie stratifiziert.

## 6 Diskussion

---

### 6.1 Übersicht über die Ergebnisse dieser Studie

#### *Initiale Läsionen an Gelenkstrukturen*

Sowohl Individuen mit, als auch ohne Risikofaktoren für Arthrose zeigten bei der MRT-Untersuchung zu Beginn der Studie Läsionen an Menisci und Gelenkknorpeln sowie Knochenmarksödeme. Dabei unterschied sich die Prävalenz für Läsionen der einzelnen Strukturen zwischen den beiden Kohorten nicht signifikant. Auch die Schweregrade der Läsionen waren bei den beiden Kohorten nicht signifikant verschieden.

#### *T<sub>2</sub>-Werte zu Beginn der Studie*

Individuen mit Risikofaktoren wiesen zu Beginn der Studie signifikant höhere T<sub>2</sub>-Mittelwerte aller Kompartimente auf als Individuen ohne Risikofaktoren. Bei getrennter Betrachtung nach Schichten war dieser Unterschied für die T<sub>2</sub>-Mittelwerte der tiefen Knorpelschichten ebenfalls signifikant.

Im medialen Femurkompartiment waren die initialen T<sub>2</sub>-Werte bei Individuen mit Risikofaktoren signifikant höher als bei Individuen ohne Risikofaktoren, und zwar sowohl für das gesamte Knorpelkompartiment, als auch bei getrennter Berechnung in der tiefen Knorpelschicht.

In beiden Kohorten waren die T<sub>2</sub>-Werte der oberflächlichen Knorpelschichten signifikant höher als die Werte der tiefen Knorpelschichten.

#### *T<sub>2</sub>-Werte im 24-monatigen Verlauf*

Bei der Verlaufsuntersuchung nach 24 Monaten waren die durchschnittlichen T<sub>2</sub>-Werte aller Kompartimente bei Individuen mit Risikofaktoren höher als die Werte bei Individuen ohne Risikofaktoren. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. Bei der separaten Betrachtung der Knorpelschichten ergaben sich in den oberflächlichen Schichten jedoch signifikant höhere T<sub>2</sub>-Durchschnittswerte für Individuen mit Risikofaktoren.

Ebenfalls signifikant unterschiedliche T<sub>2</sub>-Werte konnten für das gewichtsbelastete mediale Femurkompartiment gezeigt werden, und zwar sowohl für das gesamte Knorpelkompartiment, als auch bei separater Berechnung jeweils für die tiefe und die oberflächliche Knorpelschicht.

Bei beiden Kohorten stiegen die gemittelten T<sub>2</sub>-Werte aller Knorpelkompartimente über 24 Monate signifikant an; jedoch unterschied sich das Ausmaß dieses Anstieges (Delta-T<sub>2</sub>-Werte) zwischen beiden Kohorten nicht signifikant.

### *Fokale Läsionen und T<sub>2</sub>-Werte*

Individuen mit im MRT diagnostizierten Knorpelläsionen wiesen signifikant höhere T<sub>2</sub>-Werte auf als Individuen ohne nachweisbare Läsionen. Auch bei der Verlaufsuntersuchung nach 24 Monaten war dieser Unterschied signifikant. Bei der separaten Berechnung für die tiefen und oberflächlichen Knorpelschichten zeigten sich für die oberflächlichen Schichten signifikante Unterschiede sowohl bei der initialen, als auch der Verlaufsuntersuchung; für die tiefen Schichten nur bei der Verlaufsuntersuchung.

Der Anstieg der T<sub>2</sub>-Werte von der initialen Untersuchung zur Verlaufsuntersuchung nach 24 Monaten unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant.

Bei der separaten Berechnung für das mediale Femurkompartiment waren die T<sub>2</sub>-Werte von Patienten mit Knorpelläsionen ebenfalls signifikant höher als von Patienten ohne Knorpelläsionen, und zwar sowohl bei der initialen, als auch der Verlaufsuntersuchung. Der Anstieg der T<sub>2</sub>-Werte im medialen Femurkompartiment unterschied sich zwischen den beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant.

Bei der Stratifizierung der Studienteilnehmer nach der Prävalenz von Meniskusläsionen oder Knochenmarksödemen ergaben sich keine signifikanten Resultate.

## **6.2 Interpretation der Ergebnisse und wissenschaftlicher Kontext**

Diese Studie zeigt, dass Individuen mit Risikofaktoren für Arthrose im Vergleich zu risikofreien Individuen signifikant höhere T<sub>2</sub>-Werte aufweisen, und zwar bereits dann, wenn klinische Symptome und Zeichen der Arthrose im konventionellen Röntgen noch nicht vorliegen. Dies bestätigt die Annahme, dass das T<sub>2</sub>-Mapping ein geeigneter Frühmarker für Arthrose in einem Stadium ist, in dem die bisher routinemäßige verwendete Bildgebung nicht in der Lage ist, sichere diagnostische Aussagen zu treffen [14, 30]. Ebenfalls lässt sich ein klarer Zusammenhang zwischen dem individuellen Risikoprofil für Arthrose und den gemessenen T<sub>2</sub>-Werten feststellen.

Besonders aussagekräftig ist der Unterschied zwischen Individuen mit und ohne Risikofaktoren bei der Betrachtung des medialen Femurkompartiments, und zwar sowohl bei initialen wie auch der Verlaufsuntersuchung nach 24 Monaten. Mögliche

Ursachen dafür sind, dass der mediale Femurkondylus das am stärksten gewichtsbelastete Kompartiment im Kniegelenk ist und sich ein Ungleichgewicht zwischen Knorpeldegeneration und Reparaturmechanismen daher besonders rasch zeigt [145, 167]. Ebenso ist der mediale Femurkondylus ein Artefakt-armes und relativ gut zu segmentierendes Kompartiment.

Dass T<sub>2</sub>-Werte bei Patienten mit Arthrose erhöht sind, konnten Dunn et al. bereits 2004 nachweisen [41]. In dieser Studie zeigte sich auch ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen erhöhten T<sub>2</sub>-Werten und Funktionseinschränkungen und Schmerzen im Kniegelenk – insbesondere im medialen Kompartiment, in dem die vorliegende Arbeit ebenfalls die aussagekräftigsten Werte erheben konnte. Baum et al. bestätigten den signifikanten Zusammenhang zwischen T<sub>2</sub>-Werten und Knieschmerzen für die frühe Phase der Arthrose in einer Studie mit 126 Patienten [13]. Dies ist insofern besonders eindrücklich, als dass ein Zusammenhang zwischen Symptomen der Arthrose und radiologischen Befunden für klassische Skalen wie den KL-Score nicht nachgewiesen werden konnte [67].

Alle Studienteilnehmer wiesen zu Beginn der Studie einen WOMAC von 0 auf und waren somit frei von Schmerzen im Kniegelenk. Dass sich bereits in dieser asymptomatischen Population signifikante Unterschiede der T<sub>2</sub>-Werte nachweisen ließen, bestätigt die Aussagekraft dieser Untersuchung bei Arthrose in frühen Stadien.

Einen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität, ausgedrückt durch den PASE-Score [164], und radiologischen Zeichen im MRT haben Stehling et al. an Individuen der OAI-Inzidenzkohorte untersucht [160]. Es zeigte sich, dass Patienten mit hohen Aktivitäts-Scores signifikant mehr Läsionen an Menisci und Gelenkknorpeln sowie erhöhte T<sub>2</sub>-Werte im Knorpel der Patella aufwiesen. In einer Studie mit Teilnehmern der OAI-Inzidenz- und Kontrollkohorte zeigten Hovis et al. höhere T<sub>2</sub>-Werte bei Individuen beider Kohorten, die Tätigkeiten verrichteten, die mit starker Beanspruchung des Kniegelenks einhergehen [75]. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie betrachten sowohl Stehling et al., als auch Hovis et al. nur Daten eines Zeitpunktes. Künftig wäre die Untersuchung der zeitlichen Entwicklung morphologischer und quantitativer Parameter bei Patienten mit und ohne Risikofaktoren für Arthrose wie auch die Zusammenhänge mit klinischen Parametern ein interessantes Unterfangen. In unserer Arbeitsgruppe wird derzeit beispielsweise der Zusammenhang der T<sub>2</sub>-Werte mit der Progression des WORMS-Scores über 36 Monate untersucht.

Während einige vorhergehende Studien von einer erhöhten Prävalenz von Meniskus- und Knorpelläsionen bei Patienten mit Arthrose-Risikofaktoren berichtet haben [41, 137, 172], konnte in der vorliegenden Arbeit, analog zu Joseph et al. [83], kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten festgestellt werden. Dies könnte an der relativ jungen und symptomfreien Studienpopulation liegen. Dennoch ist erwähnenswert, dass Individuen mit und ohne Risikofaktoren trotz Symptomfreiheit hohe Prävalenzen für fokale Läsionen aufwiesen – mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer hatten Knorpelläsionen an der Patella und gut ein Drittel Läsionen am medialen Meniskus-Hinterhorn.

Diese Studie kam sowohl bei der initialen Untersuchung wie auch bei der Verlaufsuntersuchung nach 24 Monaten zu dem Ergebnis, dass fokale Knorpelläsionen mit erhöhten T<sub>2</sub>-Werten im Kniegelenkknorpel assoziiert sind.

Dies entspricht den Resultaten von Stehling et al. [160], die ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen T<sub>2</sub>-Werten der Patella und der Schwere von Knorpelläsionen wie auch von Meniskusläsionen darstellen konnten. Diese Assoziation konnte in der vorliegenden Studie für Knorpelläsionen nachgewiesen werden, für Meniskusläsionen und Knochenmarksödeme jedoch nicht. Einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Schwere von Knorpelläsionen und den T<sub>2</sub>-Werten des medialen Femurkompartiments konnten auch Joseph et al. zeigen [83]. Wie die vorliegende Studie kamen sie außerdem zu dem Schluss, dass die T<sub>2</sub>-Werte von Individuen mit Risikofaktoren für Arthrose signifikant höher sind als die von risikofreien Studienteilnehmern.

Der Anstieg der T<sub>2</sub>-Werte über 24 Monate war bei Individuen mit Risikofaktoren größer als bei Individuen ohne Risikofaktoren. Allerdings war dieser Anstieg nicht signifikant. Bei der relativen kurzen Beobachtungszeit von 24 Monaten lässt sich somit die Frage nicht eindeutig beantworten, ob sich mit dem T<sub>2</sub>-Mapping bei Individuen mit Risikofaktoren beziehungsweise Individuen mit fokalen Knieläsionen eine beschleunigte Degeneration des Gelenkknorpels nachweisen lässt. Denn es muss in Betracht gezogen werden, dass der Alterungsprozess bei allen Menschen zu einem Anstieg der T<sub>2</sub>-Werte im zeitlichen Verlauf führt [119, 120, 132]. Da zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit keine weiteren Publikationen existieren, die die Entwicklung der T<sub>2</sub>-Werte über 24 Monate oder länger in einem vergleichbaren Kollektiv beschreiben, muss diese Fragestellung in der Zukunft mit längeren Beobachtungszeiträumen (beispielsweise anhand des 36- oder 48-monatigen Follow-Up der OAI) evaluiert werden.

### 6.3 Aussagekraft und Beschränkungen der Studie

Für diese Studie wurden Individuen der OAI untersucht. Die Datensätze der OAI zeichnen sich durch ein hohes Maß an Qualität und Vollständigkeit aus und wurden bereits für zahlreiche Studien zur quantitativen Bildgebung des Knorpels verwendet [13, 33, 75, 126, 159, 160]. Für die Untersuchungen wurden nur neue, dezidiert installierte und vom Hersteller regelmäßig gewartete Magnetome verwendet [146].

Um den Fokus auf junge, gesunde Individuen zu setzen, wurden Patienten mit einem KL-Score  $> 1$  nicht in die Studie mit aufgenommen. Obgleich der KL-Score aufgrund seiner Annahme, dass die beschriebenen radiologischen Befunde linear im Verlauf der Arthrose zunehmen, immer wieder kritisiert wurde [149], bot er doch eine gute Möglichkeit, Patienten in fortgeschrittenen Stadien auszuschließen. Durch die Verwendung des WOMAC-Scores konnte sichergestellt werden, dass die Individuen zu Beginn der Studie asymptomatisch waren. Zu beachten ist dabei jedoch, dass der WOMAC-Score nur die letzten sieben Tage vor der Untersuchung beleuchtet – Manche der Studienteilnehmer könnten daher durchaus bereits einmal unter Knieschmerzen als Arthrose-Symptom gelitten haben.

Von der Studie wurden übergewichtige Patienten bewusst ausgeschlossen. In künftigen Studien sollten diese Individuen jedoch gezielt betrachtet werden, da Veränderungen der T<sub>2</sub>-Werte über die Zeit bei ihnen schneller und deutlicher ausfallen könnten – diesen Zusammenhang haben Laberge et al. bereits für frühe fokale Läsionen an Kniegelenksstrukturen nachgewiesen [90].

Da in dieser Studie insbesondere die Auswirkungen von initial bestehenden Risikofaktoren und Gelenkläsionen auf den zeitlichen Verlauf der T<sub>2</sub>-Werte untersucht werden sollten, wurde der WORMS-Score nur zu Beginn der Studie erhoben. Dennoch wäre es interessant, in künftigen Studien die Entwicklung des WORMS-Scores über einen bestimmten Zeitraum mit dem Verlauf der T<sub>2</sub>-Werte zu vergleichen.

Bei der Bildauswertung wurde großer Wert auf die Reproduzierbarkeit des WORMS-Scorings und der Erstellung der T<sub>2</sub>-Maps gelegt. Da zwei erfahrene Radiologen die semiquantitative Bildauswertung durchführten und der Doktorand dank hoher Fallzahlen eine gute Routine bei der Segmentierung und Auswertung der T<sub>2</sub>-Maps entwickelte, war die Reproduzierbarkeit sehr gut. Es zeigte sich jedoch, dass die manuelle Segmentierung der zeitaufwändigste und arbeitsintensivste Prozessschritt war.

Für zukünftige Studien sollte daher idealerweise ein automatisiertes Verfahren zur Segmentierung entwickelt werden.

Bei Vergleichen innerhalb unserer Arbeitsgruppe zeigte sich immer wieder, dass sich das mediale Kompartiment für die Segmentierung am Besten anbietet. Der mediale Femurkondylus zeigt als gewichtsbelastetes Kompartiment früh erhöhte T<sub>2</sub>-Werte und lässt sich gut segmentieren. Im Vergleich zu den tibialen Kompartimenten sind die Knorpelgrenzen meist gut abgegrenzt. Insbesondere im Vergleich zu Patella und Trochlea zeigte sich eine gute Reproduzierbarkeit.

Einen Vergleich mit anderen quantitativen Messgrößen lässt der Datensatz der OAI nicht zu. Mit der MESE-Sequenz ist zwar die Grundlage für das T<sub>2</sub>-Mapping geschaffen worden; dGEMRIC oder T<sub>1ρ</sub>-Mapping wurden jedoch nicht in das Studienprotokoll integriert. Gerade weil Li et al. Indizien dafür gefunden haben, dass T<sub>1ρ</sub>-Mapping ein zumindest ebenso sensibler Biomarker wie T<sub>2</sub>-Mapping sein könnte [95], wäre es interessant, die beiden Methoden bei Patienten mit Arthrose-Risiko im Verlauf zu vergleichen.

#### **6.4 T<sub>2</sub> – Relevanz für die Klinik?**

Die Validität des T<sub>2</sub>-Wertes als Biomarker für Knorpeldegeneration wurde von der vorliegenden und weiteren Studien [13, 83, 118] belegt.

Diese Studie kommt zu dem Ergebnis, dass mittels T<sub>2</sub>-Mapping Individuen mit und ohne Risikofaktoren für Arthrose sowie mit und ohne vorbestehende Knorpelläsionen voneinander unterschieden werden können. Dies stützt die Aussagen vorhergehender Untersuchungen, dass mittels T<sub>2</sub>-Mapping Patienten mit Arthrose bzw. Risiko für Arthrose von normalen Individuen abgegrenzt werden können [41, 95, 155, 171].

Der Fokus dieser Studie lag insbesondere auf jungen und beschwerdefreien Studienteilnehmern. Gerade für diese Individuen könnte T<sub>2</sub> als Biomarker für Knorpeldegeneration von großem Nutzen sein, da sie beispielsweise über die Teilnahme an Präventionsprogrammen oder Gewichtsreduktion ihr Risikoprofil für Arthrose maßgeblich beeinflussen können.

Gegen die zeitnahe Anwendung in der klinischen Routine sprechen jedoch einige zumeist praktische Gründe:

MRT ist eine zeitintensive und teure Untersuchungsmodalität. Für Screening-Untersuchungen erscheint sie derzeit deutlich zu aufwendig. Außerdem muss für eine



verlässliche Auswertung der T<sub>2</sub>-Werte und einen validen Vergleich der Studienteilnehmer eine äußerst hohe Standardisierung der technischen Geräte gegeben sein – in der OAI ließ sich das nur durch dezidiert installierte und monatlich vom Hersteller gewartete Geräte realisieren. Dieses Qualitätsniveau lässt sich in der klinischen Routine momentan schwerlich erreichen.

Eine weitere Herausforderung ist die Segmentierung der Knorpelkompartimente. Sie ist zeitaufwendig und nur von geübten Untersuchern mit akzeptabler Reproduzierbarkeit durchführbar. Obgleich Stehling et al. in der Zwischenzeit eine deutlich schnellere Methode zur Segmentierung von T<sub>2</sub>-Maps entwickelt haben, die die Bearbeitungszeit um das beinahe fünffache reduziert [158], existiert noch immer keine automatisierte Methode für diesen Prozessschritt.

## **6.5 Ausblick**

Durch demographischen Wandel und steigende Prävalenz der Adipositas nimmt die Prävalenz der Arthrose deutlich zu; mit drastischen Folgen sowohl für die betroffenen Patienten als auch das Gesundheitssystem und die Gesellschaft. Während konservative und operative Therapieoptionen für die Arthrose zur Verfügung stehen und weiterentwickelt werden, gilt auch für diese Erkrankung, dass Prävention oder zumindest die Therapie in möglichst frühen Stadien den größten Effekt auf den Verlauf haben. Da zwar zahlreiche bildgebende Verfahren für fortgeschrittene Krankheitsstadien, aber kaum Methoden zur Darstellung der Frühstadien existieren, ist die Forschung im Bereich der quantitativen Knorpel-Bildgebung von eminenter Bedeutung. Da sich T<sub>2</sub>-Mapping als Biomarker für Arthrose bewährt hat, sollte das Hauptaugenmerk nun darauf liegen, die Prozesse der Bildgebung und Datenverarbeitung, insbesondere der Segmentierung, zu verbessern. Wesentlich scheint dabei zu sein, die Reproduzierbarkeit der verwendeten Methoden zu sichern und nach Alter, Geschlecht, BMI und weiteren Einflussgrößen korrigierte Referenzwerte für die T<sub>2</sub>-Werte des Kniegelenkknorpels zu etablieren.

## 7 Schlussfolgerungen

---

In dieser Studie zeigte sich, dass bereits Patienten ohne Kniebeschwerden und ohne Zeichen einer Kniegelenksarthrose im konventionellen Röntgen eine hohe Prävalenz für fokale Läsionen im Kniegelenk, die sich im MRT darstellen lassen, aufweisen. Das bestätigt die gültige Theorie, dass der Schweregrad der radiologischen Befunde und das klinische Bild der Arthrose nicht zwangsläufig korrelieren, und dass konventionelles Röntgen verglichen mit dem MRT eine sehr niedrige Sensitivität für die Diagnose früher degenerativer Kniegelenksveränderungen hat.

Individuen mit Risikofaktoren wiesen signifikant höhere T<sub>2</sub>-Werte auf als risikofreie Individuen und zwar bereits dann, wenn klinische Symptome und Zeichen der Arthrose im konventionellen Röntgen noch nicht vorlagen. Das lässt die Annahme zu, dass erhöhte T<sub>2</sub>-Werte ein Zeichen für ein höheres Risikoprofil für Gelenkarthrose sind. Der Unterschied zwischen Individuen mit und ohne Risikofaktoren war im gewichtsbelasteten medialen Femurkompartiment besonders aussagekräftig, welches überdies Artefakt-arm und relativ gut zu segmentieren ist. Weitere Studien oder eine klinische Anwendung sollten daher besonderen Wert auf dieses Kompartiment legen.

In der untersuchten Population wurde durch diese longitudinale Studie der Zusammenhang zwischen der Prävalenz von fokalen Knorpelläsionen und erhöhten T<sub>2</sub>-Werten bestätigt. Insgesamt scheint T<sub>2</sub>-Mapping somit ein valider Biomarker für das individuelle Arthrose-Risiko und Arthrose in frühen Stadien zu sein.

Dass die T<sub>2</sub>-Werte in allen Kohorten über 24 Monate signifikant anstiegen bestätigt die Theorie, dass der T<sub>2</sub>-Wert stark vom Alter abhängig ist.

## 8 Zusammenfassung/ Abstract

---

### 8.1 Deutsch

*T<sub>2</sub>-Relaxationszeit-Analyse des Kniegelenkknorpels als Frühmarker für Knorpeldegeneration und Arthrose: Veränderungen der T<sub>2</sub>-Werte über 24 Monate bei Individuen mit und ohne Risikofaktoren für Kniegelenksarthrose im Zusammenhang mit morphologischen Läsionen im Kniegelenk*

#### *Zielsetzung*

T<sub>2</sub>-Mapping wird als vielversprechender Biomarker für das individuelle Arthrose-Risiko und Arthrose in frühen Stadien betrachtet. Ziel dieser Studie war es, den Zusammenhang zwischen T<sub>2</sub>-Werten und dem Vorliegen von Risikofaktoren für Kniegelenksarthrose sowie bestehenden fokalen Kniegelenkläsionen zu untersuchen. Dafür sollte untersucht werden, ob Individuen mit Risikofaktoren zu Beginn der Studie sowie nach 24 Monaten signifikant andere T<sub>2</sub>-Werte aufweisen als Individuen ohne Risikofaktoren. Ebenso sollte diese vergleichende Betrachtung zu zwei Zeitpunkten für Patienten mit beziehungsweise ohne fokale Läsionen durchgeführt werden. Es sollte weiterhin die Entwicklung der T<sub>2</sub>-Werte über 24 Monate im Zusammenhang mit den Risikofaktoren beziehungsweise Läsionen betrachtet werden. Außerdem sollte untersucht werden, ob sich die Resultate in den tiefen und oberflächlichen Knorpelschichten und in verschiedenen Knorpelkompartimenten unterscheiden. Dabei sollte die aussagekräftigste Region identifiziert werden.

#### *Patientengut und Methoden*

Grundlage dieser Arbeit waren die klinischen Daten und MRT-Bilddatensätze von 142 relativ jungen (45-55 Jahre), nicht stark übergewichtigen (BMI<28) Studienteilnehmern der *Osteoarthritis Initiative*, einer US-amerikanischen multizentrischen, prospektiven Kohortenstudie zur Erforschung der Arthrose, von denen 101 Individuen Risikofaktoren für Arthrose aufwiesen (z.B. Knieverletzungen oder Z.n. Knie-OPs) und 41 Individuen als risikofrei galten. Patienten mit radiologischen Zeichen der Arthrose (KL-Score  $\leq 1$  im rechten Knie) sowie mit Schmerzen im Kniegelenk wurden ausgeschlossen (WOMAC Pain Score = 0).

Bei den Studienteilnehmern wurde zu Beginn der Studie ein modifizierter WORMS-Score des rechten Knies erhoben. Gleichzeitig sowie im Verlauf nach 24 Monaten

wurden T<sub>2</sub>-Maps des rechten Knies erstellt und Mittelwerte für alle 4 Knorpel-Kompartimenten (medialer und lateraler Femurkondylus, mediale und laterale Tibia) einzeln und gesammelt sowie jeweils die oberflächlichen und tiefen Knorpelschichten berechnet.

### *Ergebnisse*

Prävalenz und Schweregrad von Läsionen an Gelenkstrukturen unterschieden sich bei Individuen mit und ohne Risikofaktoren für Arthrose nicht signifikant.

Individuen mit Risikofaktoren wiesen zu Beginn der Studie signifikant höhere T<sub>2</sub>-Werte auf, und zwar sowohl im Mittel für alle Kompartimente, als auch bei isolierter Betrachtung des medialen Femurkondylus.

Bei getrennter Betrachtung der Knorpelschichten waren die T<sub>2</sub>-Werte der oberflächlichen Schichten stets höher als die der tiefen Schichten.

Bei der Verlaufsuntersuchung nach 24 Monaten ergaben sich signifikant höhere T<sub>2</sub>-Werte bei Patienten mit Risikofaktoren sowohl im gesamten medialen Femurkompartiment, als auch beim Mittelwert für die oberflächlichen Schichten aller Kompartimente.

In beiden Kohorten stiegen die T<sub>2</sub>-Werte über 24 Monate signifikant an; jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten.

Sowohl bei der initialen, als auch der Untersuchung nach 24 Monaten ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Knorpelläsionen und T<sub>2</sub>-Werten; jedoch ergab sich für den Anstieg der T<sub>2</sub>-Werte über 24 Monate bei Patienten mit und ohne Knorpelläsionen kein signifikanter Unterschied.

### *Diskussion*

Sowohl Risikofaktoren für Arthrose, als auch mittels MRT diagnostizierte Knorpelläsionen hatten einen signifikanten Einfluss auf die T<sub>2</sub>-Werte zu Beginn der Studie und nach 24 Monaten. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass sich T<sub>2</sub>-Mapping als Biomarker für das individuelle Arthrose-Risiko und Arthrose in frühen Stadien eignet. Bevor T<sub>2</sub>-Mapping jedoch in die klinische Routine übernommen werden kann, sind weitere Studien und insbesondere Konzepte nötig, mit denen logistische und technische Herausforderungen überwunden werden können.

## 8.2 English

*T<sub>2</sub> relaxation time mapping of knee cartilage as early marker for cartilage degeneration and osteoarthritis: Changes in T<sub>2</sub> values over 24 months in subjects with and without risk factors for knee osteoarthritis and their association with morphological knee lesions*

### *Purpose*

*Cartilage T<sub>2</sub> is regarded as a promising biomarker for OA risk and early OA. The purpose of this study was to investigate correlations between T<sub>2</sub> values and OA risk factors and focal knee lesions respectively. It should be analyzed if subjects with risk factors had significantly higher T<sub>2</sub> values at baseline and after 24 months than subject without risk factors. Equally, this analysis was to be conducted in patients with and without focal lesions respectively. Additionally, the development of T<sub>2</sub> values over 24 months was to be studied in relation to risk factors as well as to focal lesions. To identify the most significant cartilage region, results in deep and superficial cartilage layers and in different cartilage compartments should have been compared.*

### *Patients and Methods*

*This study was based on clinical data and MRI images of 142 relatively young (45-55 years), not obese (BMI<28) participants of the Osteoarthritis Initiative, a US American multi-center, prospective cohort study on osteoarthritis. One-hundred-one subjects had risk factors for OA (e.g. history of knee injury or knee surgery), while 41 subjects were free of risk factors. Radiologic findings of OA were not found in any of the subjects (KL score ≤ 1 in the right knee) and all subjects were pain-free at baseline (WOMAC pain score = 0).*

*A modified WOMBS score was performed at baseline. T<sub>2</sub> quantification of knee cartilage was done at baseline and after 24 months in four compartments (medial and lateral femur condyle, medial and lateral tibia) for deep and superficial cartilage layers separately as well as for the complete compartments.*

### *Results*

*There were no significant differences in the prevalence of focal lesions in subjects with or without risk factors for OA. Subjects with risk factors had significantly higher T<sub>2</sub> values at baseline both in the medial femur condyle and averaged over four compartments. T<sub>2</sub> values of superficial cartilage were higher than values of deep cartilage layers. At 24 months,*

*subjects with risk factors had significantly higher T<sub>2</sub> values in the medial femur compartment and also in superficial layers of cartilage, averaged for four compartments. Both in the incidence and the control cohort, T<sub>2</sub> values increased over 24 months; however, there was no significant difference in scale. A significant correlation between presence and grade cartilage lesions versus T<sub>2</sub> values was found both at baseline and after 24 months. The increase of T<sub>2</sub> values was not significantly different between patients with and without cartilage lesions.*

### *Discussion*

*A correlation between T<sub>2</sub> values and both OA risk factors as well as focal knee lesions was found at baseline and after 24 months. This suggests that T<sub>2</sub> may be useful as surrogate for individual OA risk and early OA. In order to establish T<sub>2</sub> mapping in clinical routine, additional studies are necessary and concepts have to be found to solve logistic and technical issues.*

## 9 Literaturverzeichnis

---

1. Aigner T, Soder S, Gebhard PM, McAlinden A, Haag J. Mechanisms of disease: role of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis--structure, chaos and senescence. *Nature clinical practice. Rheumatology* 2007; 3:391-399
2. Akella SV, Regatte RR, Gougoutas AJ, Borthakur A, Shapiro EM, Kneeland JB, Leigh JS, Reddy R. Proteoglycan-induced changes in T<sub>1</sub>ρ-relaxation of articular cartilage at 4T. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 2001; 46:419-423
3. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, Christy W, Cooke TD, Greenwald R, Hochberg M, 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 Rheum* 1986; 29:1039-1049
4. Altman RD, Hochberg M, Murphy WA, Jr., Wolfe F, Lequesne M. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 1995; 3 Suppl A:3-70
5. Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. *The Journal of rheumatology* 1998; 25:2203-2212
6. Aurich M, Squires GR, Reiner A, Mollenhauer JA, Kuettner KE, Poole AR, Cole AA. Differential matrix degradation and turnover in early cartilage lesions of human knee and ankle joints. *Arthritis and rheumatism* 2005; 52:112-119
7. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2007; 15:957-965
8. Barr C, Bauer JS, Malfair D, Ma B, Henning TD, Steinbach L, Link TM. MR imaging of the ankle at 3 Tesla and 1.5 Tesla: protocol optimization and application to cartilage, ligament and tendon pathology in cadaver specimens. *European radiology* 2007; 17:1518-1528
9. Bashir A, Gray ML, Burstein D. Gd-DTPA<sub>2-</sub> as a measure of cartilage degradation. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 1996; 36:665-673
10. Bashir A, Gray ML, Hartke J, Burstein D. Nondestructive imaging of human cartilage glycosaminoglycan concentration by MRI. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 1999; 41:857-865
11. Bauer JS, Barr C, Henning TD, Malfair D, Ma CB, Steinbach L, Link TM. Magnetic resonance imaging of the ankle at 3.0 Tesla and 1.5 Tesla in human cadaver specimens with artificially created lesions of cartilage and ligaments. *Investigative radiology* 2008; 43:604-611
12. Bauer JS, Krause SJ, Ross CJ, Krug R, Carballido-Gamio J, Ozhinsky E, Majumdar S, Link TM. Volumetric cartilage measurements of porcine knee at 1.5-T and 3.0-T MR imaging: evaluation of precision and accuracy. *Radiology* 2006; 241:399-406

13. Baum T, Joseph GB, Arulanandan A, Nardo L, Virayavanich W, Carballido-Gamio J, Nevitt MC, Lynch J, McCulloch CE, Link TM. Association of MRI-based knee cartilage T2 measurements and focal knee lesions with knee pain - data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis care & research* 2011;
14. Baum T, Link TM, Dardzinski BJ. MR T2 Relaxation Time Measurements for Cartilage and Menisci. In: Link TM (ed) *Cartilage Imaging*. 2011. Springer New York, p 145-158
15. Behrens P, Bosch U, Bruns J, Erggelet C, Esenwein SA, Gaissmaier C, Krackhardt T, Lohnert J, Marlovits S, Meenen NM, Mollenhauer J, Nehrer S, Niethard FU, Noth U, Perka C, Richter W, Schafer D, Schneider U, Steinwachs M, Weise K. [Indications and implementation of recommendations of the working group "Tissue Regeneration and Tissue Substitutes" for autologous chondrocyte transplantation (ACT)]. *Zeitschrift fur Orthopadie und ihre Grenzgebiete* 2004; 142:529-539
16. Bekkers JE, Inklaar M, Saris DB. Treatment selection in articular cartilage lesions of the knee: a systematic review. *The American journal of sports medicine* 2009; 37 Suppl 1:148S-155S
17. Bellamy N. WOMAC: a 20-year experiential review of a patient-centered self-reported health status questionnaire. *The Journal of rheumatology* 2002; 29:2473-2476
18. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988; 15:1833-1840
19. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane database of systematic reviews* 2006:CD005328
20. Bennell KL, Hunt MA, Wrigley TV, Hunter DJ, McManus FJ, Hodges PW, Li L, Hinman RS. Hip strengthening reduces symptoms but not knee load in people with medial knee osteoarthritis and varus malalignment: a randomised controlled trial. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2010; 18:621-628
21. Bijlsma JWJ, Berenbaum F, Lafeber FPJG. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *The Lancet* 2011; 377:2115-2126
22. Birmingham TB, Giffin JR, Chesworth BM, Bryant DM, Litchfield RB, Willits K, Jenkyn TR, Fowler PJ. Medial opening wedge high tibial osteotomy: a prospective cohort study of gait, radiographic, and patient-reported outcomes. *Arthritis and rheumatism* 2009; 61:648-657
23. Bischoff HA, Roos EM. Effectiveness and safety of strengthening, aerobic, and coordination exercises for patients with osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology* 2003; 15:141-144
24. Bjordal JM, Couppe C, Chow RT, Tuner J, Ljunggren EA. A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders. *The Australian journal of physiotherapy* 2003; 49:107-116
25. Blumenkrantz G, Majumdar S. Quantitative magnetic resonance imaging of articular cartilage in osteoarthritis. *Eur Cell Mater* 2007; 13:76-86
26. Bondeson J, Wainwright SD, Lauder S, Amos N, Hughes CE. The role of synovial macrophages and macrophage-produced cytokines in driving aggrecanases,



- matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis. *Arthritis research & therapy* 2006; 8:R187
27. Brandt KD, Dieppe P, Radin EL. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2008; 34:531-559
  28. Brouwer GM, van Tol AW, Bergink AP, Belo JN, Bernsen RM, Reijman M, Pols HA, Bierma-Zeinstra SM. Association between valgus and varus alignment and the development and progression of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1204-1211
  29. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library* 2006; 11:529-543
  30. Burstein D. Tracking longitudinal changes in knee degeneration and repair. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2009; 91 Suppl 1:51-53
  31. Burstein D, Velyvis J, Scott KT, Stock KW, Kim YJ, Jaramillo D, Boutin RD, Gray ML. Protocol issues for delayed Gd(DTPA)(2-)-enhanced MRI (dGEMRIC) for clinical evaluation of articular cartilage. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 2001; 45:36-41
  32. Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenberg HL, Marker HW, Roth SH, Yuan W, Eliot L, Babul N, Lynch PM. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *Journal of pain and symptom management* 2002; 23:278-291
  33. Carballido-Gamio J, Blumenkrantz G, Lynch JA, Link TM, Majumdar S. Longitudinal analysis of MRI T(2) knee cartilage laminar organization in a subset of patients from the osteoarthritis initiative. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 2010; 63:465-472
  34. Carballido-Gamio J, Stahl R, Blumenkrantz G, Romero A, Majumdar S, Link TM. Spatial analysis of magnetic resonance T1rho and T2 relaxation times improves classification between subjects with and without osteoarthritis. *Medical physics* 2009; 36:4059-4067
  35. CDC. Prevalence of disabilities and associated health conditions among adults--United States, 1999. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2001; 50:120-125
  36. Chan FK, Lanus A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376:173-179
  37. Christensen R, Astrup A, Bliddal H. Weight loss: the treatment of choice for knee osteoarthritis? A randomized trial. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2005; 13:20-27
  38. Craig JG, Go L, Blechinger J, Hearshen D, Bouffard JA, Diamond M, van Holsbeeck MT. Three-tesla imaging of the knee: initial experience. *Skeletal radiology* 2005; 34:453-461
  39. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Ginai AZ, Pols HA, Hazes JM, Koes BW. Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study). *Annals of the rheumatic diseases* 2005; 64:682-687

40. Dardzinski BJ, Mosher TJ, Li S, Van Slyke MA, Smith MB. Spatial variation of T2 in human articular cartilage. *Radiology* 1997; 205:546-550
41. Dunn TC, Lu Y, Jin H, Ries MD, Majumdar S. T2 relaxation time of cartilage at MR imaging: comparison with severity of knee osteoarthritis. *Radiology* 2004; 232:592-598
42. Duvvuri U, Reddy R, Patel SD, Kaufman JH, Kneeland JB, Leigh JS. T1rho-relaxation in articular cartilage: effects of enzymatic degradation. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 1997; 38:863-867
43. Eckstein F, Charles HC, Buck RJ, Kraus VB, Remmers AE, Hudelmaier M, Wirth W, Evelhoch JL. Accuracy and precision of quantitative assessment of cartilage morphology by magnetic resonance imaging at 3.0T. *Arthritis and rheumatism* 2005; 52:3132-3136
44. Eckstein F, Cicuttini F, Raynauld JP, Waterton JC, Peterfy C. Magnetic resonance imaging (MRI) of articular cartilage in knee osteoarthritis (OA): morphological assessment. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2006; 14 Suppl A:A46-75
45. Eckstein F, Paulsen F, Tillman BN. Organe des Bewegungsapparates. In: Zilles K, Tillmann BN (eds) *Anatomie*. 2010. Springer Berlin Heidelberg, p 75-307
46. Ehrich EW, Davies GM, Watson DJ, Bolognese JA, Seidenberg BC, Bellamy N. Minimal perceptible clinical improvement with the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index questionnaire and global assessments in patients with osteoarthritis. *The Journal of rheumatology* 2000; 27:2635-2641
47. Felson DT. The verdict favors nonsteroidal antiinflammatory drugs for treatment of osteoarthritis and a plea for more evidence on other treatments. *Arthritis and rheumatism* 2001; 44:1477-1480
48. Felson DT. Osteoarthritis in 2010: New takes on treatment and prevention. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7:75-76
49. Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, Totterman SM, Gale ME, Skinner KM, Kazis L, Gale DR. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Annals of internal medicine* 2001; 134:541-549
50. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, Kington RS, Lane NE, Nevitt MC, Zhang Y, Sowers M, McAlindon T, Spector TD, Poole AR, Yanovski SZ, Ateshian G, Sharma L, Buckwalter JA, Brandt KD, Fries JF. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000; 133:635-646
51. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, LaValley MP, Gale ME, Totterman S, Li W, Hill C, Gale D. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2003; 139:330-336
52. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1343-1355
53. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1992; 116:535-539
54. Gandy SJ, Dieppe PA, Keen MC, Maciewicz RA, Watt I, Waterton JC. No loss of cartilage volume over three years in patients with knee osteoarthritis as assessed by magnetic resonance imaging. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2002; 10:929-937

55. Gilchrist J, Mandelbaum BR, Melancon H, Ryan GW, Silvers HJ, Griffin LY, Watanabe DS, Dick RW, Dvorak J. A randomized controlled trial to prevent noncontact anterior cruciate ligament injury in female collegiate soccer players. *The American journal of sports medicine* 2008; 36:1476-1483
56. Gillis A, Bashir A, McKeon B, Scheller A, Gray ML, Burstein D. Magnetic resonance imaging of relative glycosaminoglycan distribution in patients with autologous chondrocyte transplants. *Investigative radiology* 2001; 36:743-748
57. Glaser C, Burgkart R, Kutschera A, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F. Femoro-tibial cartilage metrics from coronal MR image data: Technique, test-retest reproducibility, and findings in osteoarthritis. *Magn Reson Med* 2003; 50:1229-1236
58. Gluer CC, Blake G, Lu Y, Blunt BA, Jergas M, Genant HK. Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 1995; 5:262-270
59. Goldring MB. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism* 2000; 43:1916-1926
60. Goldring MB, Goldring SR. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2010; 1192:230-237
61. Gomez S, Toffanin R, Bernstorff S, Romanello M, Amenitsch H, Rappolt M, Rizzo R, Vittur F. Collagen fibrils are differently organized in weight-bearing and not-weight-bearing regions of pig articular cartilage. *J Exp Zool* 2000; 287:346-352
62. Goodwin DW, Wadghiri YZ, Dunn JF. Micro-imaging of articular cartilage: T<sub>2</sub>, proton density, and the magic angle effect. *Acad Radiol* 1998; 5:790-798
63. Goodwin DW, Zhu H, Dunn JF. In vitro MR imaging of hyaline cartilage: correlation with scanning electron microscopy. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:405-409
64. Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, Anthony JM, Zhang Y, Wilson PW, Kelly-Hayes M, Wolf PA, Kreger BE, Kannel WB. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J Public Health* 1994; 84:351-358
65. Guidolin DD, Ronchetti IP, Lini E, Guerra D, Frizziero L. Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomized, clinical study comparing the effects of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2001; 9:371-381
66. Hangody L, Fules P. Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weight-bearing joints: ten years of experimental and clinical experience. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A Suppl 2:25-32
67. Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *The Journal of rheumatology* 2000; 27:1513-1517
68. Harada Y, Tokuda O, Fukuda K, Shiraishi G, Motomura T, Kimura M, Matsunaga N. Relationship Between Cartilage Volume Using MRI and Kellgren-Lawrence Radiographic Score in Knee Osteoarthritis With and Without Meniscal Tears. *American Journal of Roentgenology* 2011; 196:W298-W304

69. Hargreaves BA, Gold GE, Lang PK, Conolly SM, Pauly JM, Bergman G, Vandevenne J, Nishimura DG. MR imaging of articular cartilage using driven equilibrium. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 1999; 42:695-703
70. Harrison R, Bronskill MJ, Henkelman RM. Magnetization transfer and T<sub>2</sub> relaxation components in tissue. *Magn Reson Med* 1995; 33:490-496
71. Hayes CW, Parellada JA. The magic angle effect in musculoskeletal MR imaging. *Top Magn Reson Imaging* 1996; 8:51-56
72. Hinman RS, Hunt MA, Creaby MW, Wrigley TV, McManus FJ, Bennell KL. Hip muscle weakness in individuals with medial knee osteoarthritis. *Arthritis care & research* 2010; 62:1190-1193
73. Hofmann S, Lobenhoffer P, Staubli A, Van Heerwaarden R. [Osteotomies of the knee joint in patients with monocompartmental arthritis]. *Der Orthopade* 2009; 38:755-769; quiz 770
74. Horvai A. Anatomy and Histology of Cartilage. In: Link TM (ed) *Cartilage Imaging*. 2011. Springer New York, p 1-10
75. Hovis KK, Stehling C, Souza RB, Haughom BD, Baum T, Nevitt M, McCulloch C, Lynch JA, Link TM. Physical activity is associated with magnetic resonance imaging-based knee cartilage T<sub>2</sub> measurements in asymptomatic subjects with and those without osteoarthritis risk factors. *Arthritis and rheumatism* 2011; 63:2248-2256
76. Hunter DJ. Clinical Aspects: A Rheumatologist's Perspective. In: Link TM (ed) *Cartilage Imaging*. 2011. Springer New York, p 11-18
77. Hunter DJ, Niu J, Felson DT, Harvey WF, Gross KD, McCree P, Aliabadi P, Sack B, Zhang Y. Knee alignment does not predict incident osteoarthritis: the Framingham osteoarthritis study. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1212-1218
78. Intema F, Hazewinkel HA, Gouwens D, Bijlsma JW, Weinans H, Lafeber FP, Mastbergen SC. In early OA, thinning of the subchondral plate is directly related to cartilage damage: results from a canine ACLT-meniscectomy model. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2010; 18:691-698
79. Intema F, Sniekers YH, Weinans H, Vianen ME, Yocum SA, Zuurmond AM, DeGroot J, Lafeber FP, Mastbergen SC. Similarities and discrepancies in subchondral bone structure in two differently induced canine models of osteoarthritis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2010; 25:1650-1657
80. Jordan J, Luta G, Renner J, Dragomir A, Hochberg M, Fryer J. Knee pain and knee osteoarthritis severity in self-reported task specific disability: the Johnston County Osteoarthritis Project. *The Journal of rheumatology* 1997; 24:1344-1349
81. Jordan JM, Luta G, Renner JB, Dragomir A, Hochberg MC, Fryer JG. Ethnic differences in self-reported functional status in the rural south: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Care Res* 1996; 9:483-491
82. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados M. *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; 62:1145-1155
83. Joseph GB, Baum T, Carballido-Gamio J, Nardo L, Virayavanich W, Alizai H, Lynch JA, McCulloch CE, Majumdar S, Link TM. Texture analysis of cartilage T<sub>2</sub> maps: individuals with risk factors for OA have higher and more heterogeneous knee cartilage MR T<sub>2</sub> compared to normal controls - data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis research & therapy* 2011; 13:R153
  84. Karsenty G. An aggrecanase and osteoarthritis. *The New England journal of medicine* 2005; 353:522-523
  85. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Annals of the rheumatic diseases* 1957; 16:494-502
  86. Kim YJ, Jaramillo D, Millis MB, Gray ML, Burstein D. Assessment of early osteoarthritis in hip dysplasia with delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2003; 85-A:1987-1992
  87. Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grontvedt T, Isaksen V, Ludvigsen TC, Roberts S, Solheim E, Strand T, Johansen O. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2007; 89:2105-2112
  88. Kornaat PR, Reeder SB, Koo S, Brittain JH, Yu H, Andriacchi TP, Gold GE. MR imaging of articular cartilage at 1.5T and 3.0T: comparison of SPGR and SSFP sequences. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2005; 13:338-344
  89. Kujala UM, Kaprio J, Sarna S. Osteoarthritis of weight bearing joints of lower limbs in former elite male athletes. *BMJ* 1994; 308:231-234
  90. Laberge MA, Baum T, Virayavanich W, Nardo L, Nevitt MC, Lynch J, McCulloch CE, Link TM. Obesity increases the prevalence and severity of focal knee abnormalities diagnosed using 3T MRI in middle-aged subjects-data from the Osteoarthritis Initiative. *Skeletal radiology* 2011;
  91. Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, Mokhtarani M, Shelton DL, Smith MD, Brown MT. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *The New England journal of medicine* 2010; 363:1521-1531
  92. Laupattarakasem W, Laopaiboon M, Laupattarakasem P, Sumananont C. Arthroscopic debridement for knee osteoarthritis. *Cochrane database of systematic reviews* 2008:CD005118
  93. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, Heyse SP, Hirsch R, Hochberg MC, Hunder GG, Liang MH, Pillemer SR, Steen VD, Wolfe F. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41:778-799
  94. Lehner KB, Rechl HP, Gmeinwieser JK, Heuck AF, Lukas HP, Kohl HP. Structure, function, and degeneration of bovine hyaline cartilage: assessment with MR imaging in vitro. *Radiology* 1989; 170:495-499
  95. Li X, Benjamin Ma C, Link TM, Castillo DD, Blumenkrantz G, Lozano J, Carballido-Gamio J, Ries M, Majumdar S. In vivo T<sub>1</sub>(rho) and T<sub>2</sub> mapping of articular cartilage in osteoarthritis of the knee using 3 T MRI. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15:789-797
  96. Li X, Han ET, Ma CB, Link TM, Newitt DC, Majumdar S. In vivo 3T spiral imaging based multi-slice T<sub>1</sub>(rho) mapping of knee cartilage in osteoarthritis. *Magnetic*

- resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine 2005; 54:929-936
97. Liebl H, Link TM. Atlas: Cartilage Abnormalities and Scores. In: Link TM (ed) Cartilage Imaging. 2011. Springer New York, p 103-116
  98. Lievense AM, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, van Baar ME, Verhaar JA, Koes BW. Influence of obesity on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:1155-1162
  99. Lim BO, Lee YS, Kim JG, An KO, Yoo J, Kwon YH. Effects of sports injury prevention training on the biomechanical risk factors of anterior cruciate ligament injury in high school female basketball players. *The American journal of sports medicine* 2009; 37:1728-1734
  100. Link TM. MRI of Cartilage: Pathological Findings. In: Link TM (ed) Cartilage Imaging. 2011. Springer New York, p 67-91
  101. Link TM. MRI of Cartilage: Standard Techniques. In: Link TM (ed) Cartilage Imaging. 2011. Springer New York, p 49-66
  102. Link TM, Majumdar S. Future Perspective and Significance of Cartilage Imaging and Quantification. In: Link TM (ed) Cartilage Imaging. 2011. Springer New York, p 229-238
  103. Link TM, Sell CA, Masi JN, Phan C, Newitt D, Lu Y, Steinbach L, Majumdar S. 3.0 vs 1.5 T MRI in the detection of focal cartilage pathology--ROC analysis in an experimental model. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2006; 14:63-70
  104. Link TM, Stahl R, Woertler K. Cartilage imaging: motivation, techniques, current and future significance. *Eur Radiol* 2007; 17:1135-1146
  105. Link TM, Steinbach LS, Ghosh S, Ries M, Lu Y, Lane N, Majumdar S. Osteoarthritis: MR imaging findings in different stages of disease and correlation with clinical findings. *Radiology* 2003; 226:373-381
  106. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003; 290:3115-3121
  107. Lohmander LS, Ostenberg A, Englund M, Roos H. High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitations in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3145-3152
  108. Madry H, Grün UW, Knutsen G. Knorpelrekonstruktion und Gelenkerhalt: Medikamentöse und operative Möglichkeiten. *Dtsch Arztebl* 2011; 108:669-677
  109. Madry H, Pape D. [Autologous chondrocyte transplantation]. *Der Orthopade* 2008; 37:756-763
  110. Maier CF, Tan SG, Hariharan H, Potter HG. T2 quantitation of articular cartilage at 1.5 T. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2003; 17:358-364
  111. Mandelbaum BR, Silvers HJ, Watanabe DS, Knarr JF, Thomas SD, Griffin LY, Kirkendall DT, Garrett W, Jr. Effectiveness of a neuromuscular and proprioceptive training program in preventing anterior cruciate ligament injuries in female athletes: 2-year follow-up. *The American journal of sports medicine* 2005; 33:1003-1010
  112. Manheimer E, Cheng K, Linde K, Lao L, Yoo J, Wieland S, van der Windt DA, Berman BM, Bouter LM. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. *Cochrane database of systematic reviews* 2010:CD001977

113. Masi JN, Sell CA, Phan C, Han E, Newitt D, Steinbach L, Majumdar S, Link TM. Cartilage MR imaging at 3.0 versus that at 1.5 T: preliminary results in a porcine model. *Radiology* 2005; 236:140-150
114. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2000; 283:1469-1475
115. McCarthy CJ, Callaghan MJ, Oldham JA. Pulsed electromagnetic energy treatment offers no clinical benefit in reducing the pain of knee osteoarthritis: a systematic review. *BMC musculoskeletal disorders* 2006; 7:51
116. Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. *The American journal of sports medicine* 2009; 37:2053-2063
117. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis research & therapy* 2003; 5:54-67
118. Mosher TJ, Dardzinski BJ. Cartilage MRI T<sub>2</sub> relaxation time mapping: overview and applications. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004; 8:355-368
119. Mosher TJ, Dardzinski BJ, Smith MB. Human articular cartilage: influence of aging and early symptomatic degeneration on the spatial variation of T<sub>2</sub>--preliminary findings at 3 T. *Radiology* 2000; 214:259-266
120. Mosher TJ, Liu Y, Yang QX, Yao J, Smith R, Dardzinski BJ, Smith MB. Age dependency of cartilage magnetic resonance imaging T<sub>2</sub> relaxation times in asymptomatic women. *Arthritis and rheumatism* 2004; 50:2820-2828
121. Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, Dragomir A, Kalsbeek WD, Luta G, Jordan JM. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59:1207-1213
122. Nehrer S, Dorotka R, Domayer S, Stelzeneder D, Kotz R. Treatment of full-thickness chondral defects with hyalograft C in the knee: a prospective clinical case series with 2 to 7 years' follow-up. *The American journal of sports medicine* 2009; 37 Suppl 1:81S-87S
123. Olsen L, Scanlan A, MacKay M, Babul S, Reid D, Clark M, Raina P. Strategies for prevention of soccer related injuries: a systematic review. *British journal of sports medicine* 2004; 38:89-94
124. Osiri M, Welch V, Brosseau L, Shea B, McGowan J, Tugwell P, Wells G. Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. *Cochrane database of systematic reviews* 2000:CD002823
125. Packer KJ. The dynamics of water in heterogeneous systems. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1977; 278:59-87
126. Pan J, Stehling C, Muller-Hocker C, Schwaiger BJ, Lynch J, McCulloch CE, Nevitt MC, Link TM. Vastus lateralis/vastus medialis cross-sectional area ratio impacts presence and degree of knee joint abnormalities and cartilage T<sub>2</sub> determined with 3T MRI - an analysis from the incidence cohort of the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19:65-73
127. Peterfy CG, Gold G, Eckstein F, Cicuttini F, Dardzinski B, Stevens R. MRI protocols for whole-organ assessment of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14 Suppl A:A95-111

128. Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, Tirman PF, Miaux Y, White D, Kothari M, Lu Y, Fye K, Zhao S, Genant HK. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12:177-190
129. Peterfy CG, Schneider E, Nevitt M. The osteoarthritis initiative: report on the design rationale for the magnetic resonance imaging protocol for the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16:1433-1441
130. Peyron J. *The Epidemiology of Osteoarthritis*. 1984. WB Sanders, Philadelphia
131. Potter HG, Linklater JM, Allen AA, Hannafin JA, Haas SB. Magnetic resonance imaging of articular cartilage in the knee. An evaluation with use of fast-spin-echo imaging. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80:1276-1284
132. Rauscher I, Stahl R, Cheng J, Li X, Huber MB, Luke A, Majumdar S, Link TM. Meniscal measurements of T<sub>1</sub>rho and T<sub>2</sub> at MR imaging in healthy subjects and patients with osteoarthritis. *Radiology* 2008; 249:591-600
133. Ravaud P, Moulinier L, Giraudeau B, Ayral X, Guerin C, Noel E, Thomas P, Fautrel B, Mazieres B, Dougados M. Effects of joint lavage and steroid injection in patients with osteoarthritis of the knee: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 1999; 42:475-482
134. Reddy R, Borthakur A, Witschey WRT, Kneeland JB. *Frontiers in Molecular Imaging of Cartilage: Future Developments*. In: Link TM (ed) *Cartilage Imaging*. 2011. Springer New York, p 213-227
135. Regatte RR, Akella SV, Borthakur A, Kneeland JB, Reddy R. In vivo proton MR three-dimensional T<sub>1</sub>rho mapping of human articular cartilage: initial experience. *Radiology* 2003; 229:269-274
136. Regatte RR, Akella SV, Wheaton AJ, Lech G, Borthakur A, Kneeland JB, Reddy R. 3D-T<sub>1</sub>rho-relaxation mapping of articular cartilage: in vivo assessment of early degenerative changes in symptomatic osteoarthritic subjects. *Academic radiology* 2004; 11:741-749
137. Reichenbach S, Yang M, Eckstein F, Niu J, Hunter DJ, McLennan CE, Guermazi A, Roemer F, Hudelmaier M, Aliabadi P, Felson DT. Does cartilage volume or thickness distinguish knees with and without mild radiographic osteoarthritis? The Framingham Study. *Annals of the rheumatic diseases* 2010; 69:143-149
138. Richette P, Poitou C, Garnero P, Vicaut E, Bouillot JL, Lacorte JM, Basdevant A, Clement K, Bardin T, Chevalier X. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2011; 70:139-144
139. Robert-Koch-Institut. *Gesundheitsbericht für Deutschland: Gesundheitsberichtserstattung des Bundes*. 2006, Berlin
140. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Annals of the rheumatic diseases* 2005; 64:544-548
141. Roos EM, Dahlberg L. Positive effects of moderate exercise on glycosaminoglycan content in knee cartilage: a four-month, randomized, controlled trial in patients at risk of osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism* 2005; 52:3507-3514
142. Roos EM, Ostenberg A, Roos H, Ekdahl C, Lohmander LS. Long-term outcome of meniscectomy: symptoms, function, and performance tests in patients with or without radiographic osteoarthritis compared to matched controls. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9:316-324



143. Ruehm S, Zanetti M, Romero J, Hodler J. MRI of patellar articular cartilage: evaluation of an optimized gradient echo sequence (3D-DESS). *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 1998; 8:1246-1251
144. Sarzi-Puttini P, Cimmino MA, Scarpa R, Caporali R, Parazzini F, Zaninelli A, Atzeni F, Canesi B. Osteoarthritis: an overview of the disease and its treatment strategies. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35:1-10
145. Schipplein OD, Andriacchi TP. Interaction between active and passive knee stabilizers during level walking. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 1991; 9:113-119
146. Schneider E, NessAiver M, White D, Purdy D, Martin L, Fanella L, Davis D, Vignone M, Wu G, Gullapalli R. The osteoarthritis initiative (OAI) magnetic resonance imaging quality assurance methods and results. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16:994-1004
147. Schneider S, Schmitt G, Mau H, Schmitt H, Sabo D, Richter W. [Prevalence and correlates of osteoarthritis in Germany. Representative data from the First National Health Survey]. *Orthopade* 2005; 34:782-790
148. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nature reviews. Rheumatology* 2010; 6:625-635
149. Sharma L. Epidemiology of Osteoarthritis. In: W. MR, S. HD, Altman RD, Buckwalter JA, Goldberg VM (eds) *Osteoarthritis: diagnosis and medical/surgical management*. 2001. Saunders, Philadelphia, p 3-28
150. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychological bulletin* 1979; 86:420-428
151. Silvers HJ, Mandelbaum BR. Prevention of anterior cruciate ligament injury in the female athlete. *British journal of sports medicine* 2007; 41 Suppl 1:i52-59
152. Smith HE, Mosher TJ, Dardzinski BJ, Collins BG, Collins CM, Yang QX, Schmithorst VJ, Smith MB. Spatial variation in cartilage T2 of the knee. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2001; 14:50-55
153. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13:769-781
154. Stahl R, Blumenkrantz G, Carballido-Gamio J, Zhao S, Munoz T, Hellio Le Graverand-Gastineau MP, Li X, Majumdar S, Link TM. MRI-derived T2 relaxation times and cartilage morphometry of the tibio-femoral joint in subjects with and without osteoarthritis during a 1-year follow-up. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2007; 15:1225-1234
155. Stahl R, Luke A, Li X, Carballido-Gamio J, Ma CB, Majumdar S, Link TM. T1rho, T2 and focal knee cartilage abnormalities in physically active and sedentary healthy subjects versus early OA patients--a 3.0-Tesla MRI study. *European radiology* 2009; 19:132-143
156. Stahl R, Luke A, Ma CB, Krug R, Steinbach L, Majumdar S, Link TM. Prevalence of pathologic findings in asymptomatic knees of marathon runners before and after a competition in comparison with physically active subjects--a 3.0 T magnetic resonance imaging study. *Skeletal Radiol* 2008; 37:627-638
157. Steadman JR, Rodkey WG, Rodrigo JJ. Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects. *Clinical orthopaedics and related research* 2001:S362-369

158. Stehling C, Baum T, Mueller-Hoecker C, Liebl H, Carballido-Gamio J, Joseph GB, Majumdar S, Link TM. A novel fast knee cartilage segmentation technique for T2 measurements at MR imaging--data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2011; 19:984-989
159. Stehling C, Lane NE, Nevitt MC, Lynch J, McCulloch CE, Link TM. Subjects with higher physical activity levels have more severe focal knee lesions diagnosed with 3T MRI: analysis of a non-symptomatic cohort of the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2010; 18:776-786
160. Stehling C, Liebl H, Krug R, Lane NE, Nevitt MC, Lynch J, McCulloch CE, Link TM. Patellar cartilage: T2 values and morphologic abnormalities at 3.0-T MR imaging in relation to physical activity in asymptomatic subjects from the osteoarthritis initiative. *Radiology* 2010; 254:509-520
161. Tiderius C, Hori M, Williams A, Sharma L, Prasad PV, Finnell M, McKenzie C, Burstein D. dGEMRIC as a function of BMI. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2006; 14:1091-1097
162. Trattnig S, Mlynarik V, Breitenseher M, Huber M, Zembsch A, Rand T, Imhof H. MRI visualization of proteoglycan depletion in articular cartilage via intravenous administration of Gd-DTPA. *Magnetic resonance imaging* 1999; 17:577-583
163. Wacker FK, Bolze X, Felsenberg D, Wolf KJ. Orientation-dependent changes in MR signal intensity of articular cartilage: a manifestation of the "magic angle" effect. *Skeletal Radiol* 1998; 27:306-310
164. Washburn RA, Smith KW, Jette AM, Janney CA. The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation. *Journal of clinical epidemiology* 1993; 46:153-162
165. Welch V, Brosseau L, Peterson J, Shea B, Tugwell P, Wells G. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee. *Cochrane database of systematic reviews* 2001:CD003132
166. Williams A, Sharma L, McKenzie CA, Prasad PV, Burstein D. Delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage in knee osteoarthritis: findings at different radiographic stages of disease and relationship to malalignment. *Arthritis and rheumatism* 2005; 52:3528-3535
167. Winby CR, Lloyd DG, Besier TF, Kirk TB. Muscle and external load contribution to knee joint contact loads during normal gait. *Journal of biomechanics* 2009; 42:2294-2300
168. Wluka AE, Cicuttini FM, Spector TD. Menopause, oestrogens and arthritis. *Maturitas* 2000; 35:183-199
169. Xia Y. Heterogeneity of cartilage laminae in MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11:686-693
170. Xia Y, Moody JB, Burton-Wurster N, Lust G. Quantitative in situ correlation between microscopic MRI and polarized light microscopy studies of articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9:393-406
171. Yao W, Qu N, Lu Z, Yang S. The application of T1 and T2 relaxation time and magnetization transfer ratios to the early diagnosis of patellar cartilage osteoarthritis. *Skeletal radiology* 2009; 38:1055-1062
172. Zarins ZA, Bolbos RI, Pialat JB, Link TM, Li X, Souza RB, Majumdar S. Cartilage and meniscus assessment using T1rho and T2 measurements in healthy subjects

- and patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2010; 18:1408-1416
173. Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, Hauselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Jordan K, Kaklamanis P, Leeb B, Lequesne M, Lohmander S, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Swoboda B, Varatojo R, Verbruggen G, Zimmermann-Gorska I, Dougados M. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Annals of the rheumatic diseases* 2005; 64:669-681
174. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwok K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2007; 15:981-1000
175. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwok K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2008; 16:137-162
176. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwok K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2010; 18:476-499
177. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34:515-529

## 10 Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme

---

a.p.	anterior-posterior
BMI	Body Mass Index
dGEMRIC	Delayed Gadolinium-Enhanced MR Imaging of Cartilage (MRT-Protokoll)
FLASH	Fast Low-Angle Shot (MRT-Sequenz)
FSE	Fast Spin Echo (MRT-Sequenz)
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
KL-Score	Punktwert nach der Kellgren Lawrence Scale
MESE	Multi-Echo Spin-Echo (MRT-Sequenz)
MRT	Magnetresonanztomographie (Magnetic Resonance Imaging, MRI)
NIH	National Institute of Health
OA	Osteoarthritis (Arthrose)
OAI	Osteoarthritis Initiative
p.a.	posterior-anterior
PG	Proteoglykan
ROI	Region of Interest
SAR	Spezifische Absorptionsrate
SNR	Signal-to-Noise Ratio (Signal-Rausch-Verhältnis)
SPGR	Spoiled Gradient Echo (MRT-Sequenz)
T <sub>2</sub>	Transversale Relaxationszeit
TSE	Turbo Spin Echo (MRT-Sequenz)

## 11 Publikationen

---

1. C. Stehling, **B.J. Schwaiger**, C. Müller-Höcker, D. Kuo, N.E. Lane, J. Lynch, M.C. Nevitt, C.E. McCulloch, T.M. Link: *Changes of knee cartilage T<sub>2</sub> under physical activity: 24-month follow-up analysis of 182 non-symptomatic subjects from the osteoarthritis initiative*. European Congress of Radiology 2010, Wien.
2. C. Stehling, C. Müller-Höcker, **B.J. Schwaiger**, N.E. Lane, R. Krug, M.C. Nevitt, C.E. McCulloch, J. Lynch, T.M. Link: *Cartilage T<sub>2</sub> and WOMBS MR measurements predict changes in clinical parameters over a period of 2 years: Analysis of 217 non-symptomatic subjects from the osteoarthritis initiative*. European Congress of Radiology 2010, Wien.
3. C. Stehling, **B.J. Schwaiger**, C. Müller-Höcker, R. Krug, D. Kuo, N.E. Lane, M.C. Nevitt, J. Lynch, C.E. McCulloch, T.M. Link: *Veränderungen der Knorpel T<sub>2</sub> Relaxationzeit einzelner Kniekompartimente bei körperlicher Aktivität – 24 Monate Verlaufskontrolle bei 182 asymptomatischen Personen der Osteoarthritis Initiative*. Deutscher Röntgenkongress 2010, Berlin.
5. J. Pan, C. Stehling, C. Müller-Höcker, **B.J. Schwaiger**, J. Lynch, M.C. Nevitt, T.M. Link: *Vastus lateralis/ vastus medialis cross-sectional area ratio impacts presence and degree of knee joint abnormalities and cartilage T<sub>2</sub> determined with 3T MRI - An analysis from the incidence cohort of the Osteoarthritis Initiative*. Osteoarthritis and Cartilage 2011; 19:65-73.
6. Th. Baum, C. Stehling, G.B. Joseph, J. Carballido-Gamio, **B.J. Schwaiger**, C. Müller-Höcker, M.C. Nevitt, J. Lynch, C.E. McCulloch and T.M. Link: *Changes in knee cartilage T<sub>2</sub> values over 24 months in subjects with and without risk factors for knee osteoarthritis and their association with focal knee lesions at baseline: Data from the Osteoarthritis Initiative*. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2011; doi: 10.1002/jmri.22834 [Epub ahead of print].



## 12 Danksagungen

---

Diese Arbeit hätte ich ohne die Unterstützung der nachfolgenden Personen nicht zum Abschluss bringen können.

Mein großer, sehr herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Thomas M. Link, der meine wissenschaftliche Tätigkeit sowohl während meines Aufenthalts an der UCSF, als auch in den Monaten danach mit Interesse, Wohlwollen und großer Unterstützung begleitet hat. Ich möchte ihm auch besonders dafür danken, dass er mich in Fragen meiner Karriere mit Rat und Tat unterstützt hat.

Großer Dank gebührt auch Herrn Dr. Christoph Stehling, der mich in San Francisco an das wissenschaftliche Arbeiten heranführte und mir dort, aber auch nach dem Aufenthalt immer hilfsbereit zur Seite stand.

Ich bedanke mich ganz besonders bei Herrn Dr. Thomas Baum, der durch seine große Unterstützung in statistischen und medizinischen Belangen, durch unermüdliche Beantwortung meiner Fragen und kritisches Korrekturlesen einen wesentlichen Teil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

My sincere thanks to all members of Musculoskeletal Quantitative Imaging Research Group at University of California, San Francisco. I very much enjoyed scientific dialogue and co-operation with you as well as the great time we had outside the lab.

Mein von Herzen kommender Dank gilt meiner Lebensgefährtin Eva Samland, die mit mir die Höhen und Tiefen des Medizinstudiums durchlebt und mir alle persönliche Unterstützung zukommen hat lassen, die ich für das wissenschaftliche Arbeiten, die Examina und erste Karriereschritte gebraucht habe. Bei ihr habe ich, auch aus der Ferne, immer Rückhalt und Kraft gefunden.

Last but not least, danke ich sehr herzlich meiner Mutter, die mich während des gesamten Studiums stets liebevoll mit Rat und Tat unterstützt hat. Immer geduldig und dennoch kritisch hinterfragend, hat sie großen Anteil daran, dass mein Medizinstudium und die Dissertation zu diesem guten Abschluss gefunden haben.







