

für Papa



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinikum rechts der Isar

Institut für Röntgendiagnostik

(Direktor: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny)

Der Zusammenhang von körperlicher Aktivität gemessen mittels
Akzelerometers und morphologischen Kniegelenksveränderungen sowie
quantitativen T2-Werten des Knorpels über 24 Monate

Carolin Sophie Claudi

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Ernst J. Rummeny
2. Priv.-Doz. Dr. Sebastian Siebenlist

Die Dissertation wurde am 05.10.2018 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.04.2019 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Arthrose	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Ätiologie	2
1.1.3	Symptome	5
1.1.4	Risikofaktoren	6
1.1.5	Körperliche Aktivität	6
1.2	Diagnostik	7
1.3	Therapie	11
2	Zielsetzung	14
3	Material und Methoden	15
3.1	Osteoarthritis Initiative	15
3.2	Patientenselektion	16
3.3	Körperliche Aktivität	18
3.4	Bildgebung	20
3.4.1	Röntgen	20
3.4.2	Magnetresonanztomographie	20
3.5	Klinische Scores	24
3.5.1	Kellgren-Lawrence-Score (KL)	24
3.5.2	Western Ontario & McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)	25
3.6	Bildanalyse	26
3.6.1	Whole Organ Magnetic Imaging Score (WORMS)	26
3.6.2	T2-Relaxationszeiten	29
3.7	Statistik	30
3.7.1	Statistische Analysen	30
3.7.2	Reproduzierbarkeit	31
4	Ergebnisse	33
4.1	Merkmale der Teilnehmer	33
4.2	Zusammenhang von körperlicher Aktivität und radiologischen Befunden	35
4.2.1	Querschnittsvergleich	35
4.2.2	longitudinale Veränderungen über 24 Monate	37
4.3	Veränderung der Bewegungsgewohnheiten und radiologische Befunde	39

5 Diskussion	41
5.1 Methodikdiskussion.....	41
5.1.1 Aktivitätsbestimmung.....	41
5.1.2 Bildgebung.....	43
5.1.3 Klinische Scores.....	44
5.1.4 Statistik.....	44
5.2 Ergebnisdiskussion.....	45
5.2.1 Merkmale der Teilnehmer.....	45
5.2.2 Körperliche Aktivität und radiologische Befunde.....	45
5.2.3 Veränderung der Bewegungsgewohnheiten und radiologische Befunde.....	48
5.3 Schlussfolgerung.....	49
6 Zusammenfassung	50
7 Literaturverzeichnis	52
8 Anhang	63
8.1 Verzeichnisse.....	63
8.1.1 Abkürzungen.....	63
8.1.2 Abbildungen.....	64
8.1.3 Tabellen.....	65
8.2 Eidesstattliche Erklärung.....	66
8.3 Danksagung.....	67

1 Einleitung

1.1 Arthrose

1.1.1 Epidemiologie

Arthrose gilt weltweit als die häufigste Gelenkserkrankung beim Erwachsenen (*Felson 1988, Felson et al. 1998, Lawrence et al. 1998, Woolf et al. (2003)*). Der „European League against Rheumatism (EULAR)“ zufolge sind allein in Europa mehr als 40 Millionen Menschen davon betroffen (*Conaghan et al. 2014*). Die Ausbildung arthrotischer Gelenksveränderungen ist stark mit dem Alter assoziiert (*van Saase et al. 1989, Manninen et al. 1996, Felson et al. 1998, Lawrence et al. 1998, Felson et al. 2000, Messier et al. 2004*). So war die Prävalenz laut GEDA-Studie 2012 bei den unter 30 Jährigen in Deutschland noch gering, stieg jedoch auf ca. 9% bis zum 45. Lebensjahr und erreichte bei Frauen über 65 etwa die Hälfte, bei den Männern knapp ein Drittel (*Robert-Koch-Institut 2012*). Nach Hochrechnungen des Statistischen Bundesamtes wird der Anteil über 60-Jähriger an der deutschen Gesamtbevölkerung von 21% im Jahr 2015 auf 31% im Jahr 2060 ansteigen (*Statistisches-Bundesamt 2017*).

Vor dem Hintergrund dieses demographischen Wandels sei auch auf die enormen gesellschaftlichen direkten und indirekten Kosten verwiesen, die Erkrankung und Therapie der Arthrose verursachen (*Dunlop et al. 2003, Hermans et al. 2012*). In einer Auflistung der Gesamtkosten in der gesetzlichen Krankenversicherung des Statistischen Bundesamtes von 2006 nehmen Erkrankungen des muskulären und Skelettsystems mit 26,6 Milliarden Euro Platz vier nach Herz-Kreislauf-, Verdauungs- und psychischen Erkrankungen ein (*Grifka 2011*).

Der häufigste Manifestationsort für Arthrose ist das Handgelenk, jedoch führt ein Befall des Kniegelenks zu den meisten Beschwerden (*Nevitt et al. 2006*), und arthrotische Veränderungen gelten für diese Region auch als häufigste Pathologie (*Oliveria et al. 1995, Andrianakos et al. 2006*). Die Lebenszeitprävalenz für die Entwicklung einer Gonarthrose beträgt 46% und ist somit sehr viel höher als beispielsweise für Coxarthrose mit nur 25% (*Rheumatology 2017*).

1.1.2 Ätiologie

Bei Arthrose (Syn. Osteoarthrosis deformans) handelt es sich um eine degenerative Gelenkserkrankung, die mit progredienten Veränderungen an Knochen, Knorpel und umliegenden Geweben einhergeht (Grifka 2011, Kraus et al. 2015). Anhand der Chondromalaziestadien nach Outerbridge lassen sich Knorpelveränderungen im Progress der Arthrose nachvollziehen (Outerbridge 1961, Grifka 2011) (s. Abbildung 1).

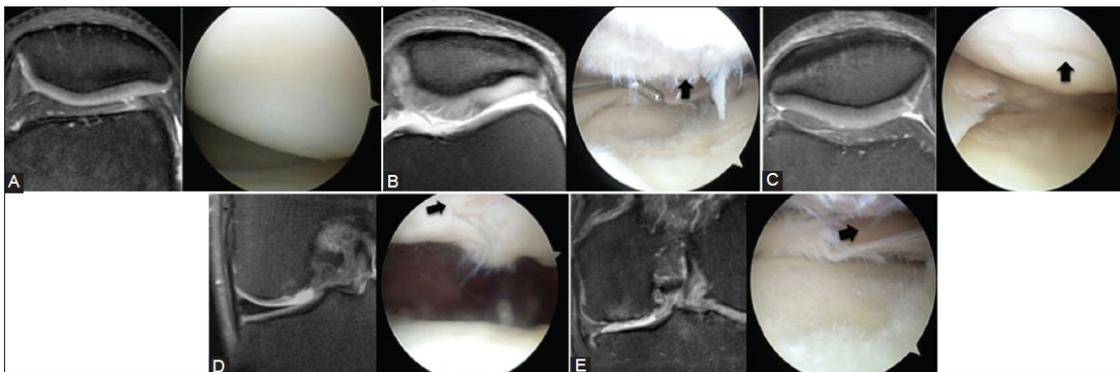


Abbildung 1 Knorpelläsionen des Kniegelenks in MRT-Bildern und Arthroskopie, modifizierte Outerbridge Klassifikation (Paunipagar et al. 2014)

A: normaler Gelenkknorpel, B: Grad 1 (feine Rillen in der Knorpeloberfläche), C: Grad 2 (partielle Knorpelläsion), D: Grad 3 (Läsion betrifft Knorpel in gesamter Höhe und reicht bis zum Knochen), E: Grad 4 (komplette Knorpelläsion mit freiliegendem subchondralem Knochen).

Im Gesunden reduziert der Knorpel Reibung und verteilt Gewicht gleichmäßig auf das Gelenk (Matzat et al. 2013). Wird der Knorpel jedoch geschädigt, so wird im Rahmen einer Synovitis vermehrt Flüssigkeit produziert (klinisch: positives Ergusszeichen). Durch weitere Knorpelaufbrüche kommt es zur sukzessiven Überlastung der subchondralen Zone (radiologisch: subchondrale Sklerose). Durch den Anbau von Osteophyten soll dieser Überlastung des Knochens mit vergrößerter Belastungsfläche begegnet werden. Mikrofrakturierung und Untergang von Knorpel- und Kochengewebe führen zur Bildung von Geröllzysten, die in den Markraum gepresst werden (galertartig gefüllte Räume mit deutlichem Sklerosewall). Der Abrieb von Knorpel- und Knochenbestandteilen unterhält zudem die Detritussynovialitis, freiliegender Subchondralknochen verursacht die arthrosetypische Schmerzsymptomatik (Riede 2009, Grifka 2011).

Hyaliner Gelenkknorpel besteht aus Chondrozyten (4%), Wasser (65 – 85%) und extrazellulärer Matrix (Maroudas et al. 1980). Die Zellen produzieren die

Grundsubstanz der Matrix aus Kollagen (hauptsächlich Typ II; 15 – 20% des Gewichts) und Proteoglykanen (3-10%) (Venn *et al.* 1977).

Chondrozyten verlieren nach abgeschlossenem Wachstum ihre Teilungs- und Regenerationsfähigkeit. Daher können nach Abschluss des Längenwachstums Knorpeldefekte nur mit weniger belastbarem faserigen Ersatzgewebe aufgefüllt werden (Grifka 2011). Die Matrix zeigt in oberflächlicher und tiefer Zone des Knorpels bedarfsgerecht Unterschiede im Aufbau (Venn *et al.* 1977, Clark 1985, Cheng *et al.* 2007, Chen *et al.* 2008, Goldring *et al.* 2010). Kollagenfasern verlaufen in der gelenkszugewandten Knorpelschicht annähernd parallel zur Oberfläche, biegen dann arkadenförmig um und strahlen nahezu senkrecht in tiefere Zonen sowie den subchondralen Knochen ein (Clark 1991). Lasttragende Regionen unterscheiden sich in ihrer Matrixarchitektur von peripheren Anteilen des Gelenks, um der vermehrten Belastung besser standhalten zu können (Thompson *et al.* 1983, Moger *et al.* 2007, Matzat *et al.* 2013).

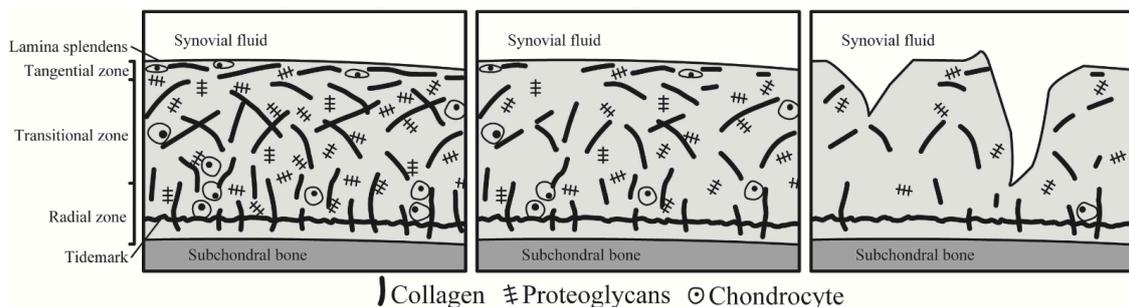


Abbildung 2 Matrixkomposition in verschiedenen Arthrosestadien (Matzat *et al.* 2013)

links: gesunder Knorpel; mittig: frühe Arthrose; rechts: fortgeschrittene Arthrose

Die Proteoglykane besitzen einen Proteinanteil (bestehend aus Hyaluronsäure, wodurch das Molekül hydrophil wird und Wasser einlagern kann) und eine Gukosaminoglykankette. Dadurch wird das Knorpelgerüst stabiler, widerstandsfähiger und elastischer. Kollagenfasernetzwerk und eingelagerte Wassermoleküle bestimmen also die prallelastische Konsistenz des Knorpels.

Die Ernährung des avaskulären Knorpelgewebes erfolgt über die Synovialflüssigkeit (Grifka 2011). Finden Be- und Entlastungszustände in ausgewogenem Maß statt, so ist ausreichender Stoffwechsel gewährleistet, die Produktion und Degradation von

Matrixkomponenten durch die Chondrozyten steht im Gleichgewicht (*Kim et al. 1995, Roos et al. 2004, Chen et al. 2013*). Unter unphysiologischer Belastung kommt es zur Schädigung der extrazellulären Matrix auf molekularer und supramolekularer Ebene (*Aigner et al. 2002*) (s. Abbildung 2.)

Mechanosensoren im Knorpel vermitteln die homöostatische Antwort des Gelenks auf die vermehrte Belastung, über Mediatoren kommt es so zur Degradation der Matrix (*Chen et al. 2013, Vincent 2013, Sanchez-Adams et al. 2014*).

Der Untergang von Matrixkomponenten des Knorpels kann anhand von Biomarkern nachgewiesen werden (*Lohmander et al. 1997*). Diese könnten künftig als Verlaufsparmater im Progress der Arthrose fungieren (*Ling et al. 2009*). Zusätzlich kommt es zu Veränderungen in den Chondrozyten (*Kerin et al. 2002*): durch anabole und katabole Aktivierungsprozesse verändern diese ihr Genexpressionsmuster und verlieren ihren differenzierten Phänotyp. Dies führt fokal zum Zelluntergang (*Roach et al. 2007*) (s. Abbildung 3).

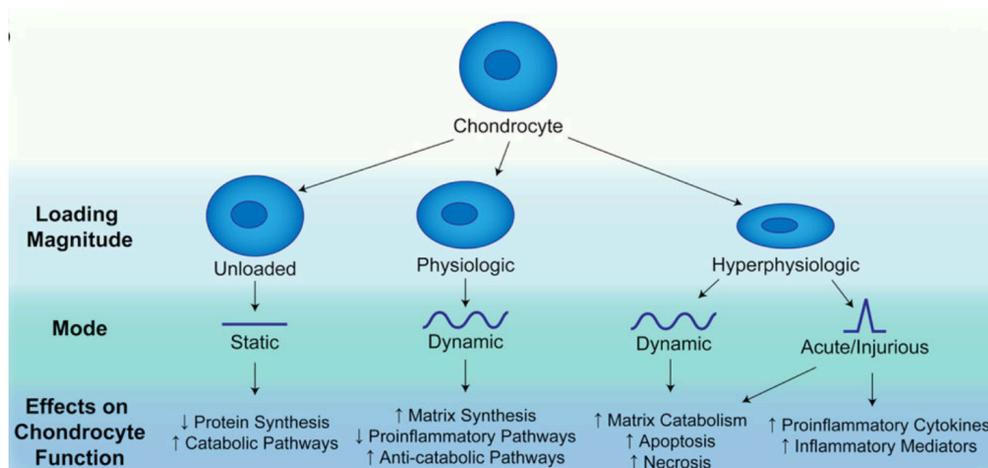


Abbildung 3 Chondrozytenfunktion unter verschiedenen Belastungszuständen (*Sanchez-Adams et al. 2014*)

Statische Belastung führt zu vermindertem Metabolismus (*Guilak et al. 1994*), physiologische dynamische Belastung kann anabole oder antiinflammatorische Effekte haben (*Wong et al. 1999, Bonassar et al. 2001, Mauck et al. 2003, Nam et al. 2009, Ng et al. 2009, Torzilli et al. 2011*), wohingegen übermäßige dynamische oder verletzungsinduzierte Belastung katabole oder proinflammatorische Prozesse auslösen kann (*Quinn et al. 1998, Chan et al. 2005, Nam et al. 2009, Ashwell et al. 2013*)

Pathophysiologisch zeigt sich die Apoptose der Chondrozyten in numerischer Atrophie des Knorpelgewebes, schlussendlich als Gelenkspaltverschmälerung in konventionellen Röntgenaufnahmen sichtbar. Die Freisetzung von Matrixmetalloproteinasen aus den geschädigten Zellen begründet wiederum die Zerstörung der Matrixkomponenten. Zudem führt die Freisetzung von Prostaglandinen zu entzündlichen Reaktionen im Gelenk – klinisch erkennbar als schmerzhafte aktivierte Arthrose mit Begleitsynovitis und Ergussbildung (*Riede 2009*).

Knorpelgewebe besitzt ein geringes spontanes Regenerationspotential. Die Untersuchung von Markern des in-vivo-Zellumsatzes zeigt, dass diese Reparaturmechanismen bei Gonarthrose hochreguliert zu sein scheinen (*Stabler et al. 2009, Catterall et al. 2012, Catterall et al. 2016*). Bisher ist jedoch nicht bekannt, worauf diese Mechanismen beruhen. Diskutiert wird aktuell, ob Zellen mit chondrogenem Potenzial von Synovia und Knochenmark zu verletztem Knorpel wandern können (*Koelling et al. 2009, Blanco et al. 2013*). Jedoch sind diese Regenerationsmöglichkeiten nur sehr beschränkt, der fortgeschrittene Knorpelverlust ist irreversibel und eine Heilung im Sinne der vollständigen Wiederherstellung nicht möglich (*Goldring et al. 2010, Grifka 2011*).

1.1.3 Symptome

25% aller über 55-jährigen leiden zumindest zeitweise unter anhaltenden Knieschmerzen, bei der Hälfte der Betroffenen finden sich auch im Röntgenbild Zeichen von Arthrose, ein Viertel erfährt dadurch signifikante Einschränkungen im Alltag (*Peat et al. 2001, Zhang et al. 2010*). Da diese Einschränkungen nicht selten zum Verlust der Selbstständigkeit im Alter führen steigt das öffentliche Interesse an dieser Erkrankung zunehmend (*Meenan et al. 1999, Felson et al. 2000, Nevitt et al. 2006, McDonough et al. 2010, Kraus et al. 2015*).

Betroffene klagen zudem über morgendliche Steifigkeit des Gelenks, häufig gefolgt von Anlaufschmerz, sowie Schmerzen bei Belastung und rascher Ermüdung. Bei weiterem Fortschreiten treten Schmerzen auch belastungsunabhängig, in Ruhe oder des Nachts auf. Es kommt zu rezidivierenden Gelenksergüssen, Krepitationen, zunehmenden Bewegungseinschränkungen und Achsfehlstellungen, die Fehlbelastungen und Beschwerden in anderen Gelenken zur Folge haben können (*Dieppe et al. 2005, Grifka 2011*).

1.1.4 Risikofaktoren

Zu den bekannten und gut untersuchten Risikofaktoren für die Entwicklung von Arthrose zählen unter anderem fortgeschrittenes Alter, weibliches Geschlecht, positive Familienanamnese, Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen, weitere genetische Komponenten, Gelenksverletzungen in der Vorgeschichte sowie Übergewicht (*Felson et al. 2000, Wilder et al. 2002, Neame et al. 2004, Dieppe et al. 2005, Srikanth et al. 2005, Dillon et al. 2006, Lohmander et al. 2009, Zhang et al. 2010*).

1.1.5 Körperliche Aktivität

Inwieweit körperliche Aktivität einen Risikofaktor für die Entwicklung degenerativer Kniegelenkserkrankungen darstellt oder aber vielmehr präventiv einzustufen ist, konnte in Studien bis dato nicht eindeutig geklärt werden. So fanden einige Autoren ein gesteigertes Arthroserisiko in Zusammenhang mit körperlicher Aktivität (*Kujala et al. 1994, Spector et al. 1996, McAlindon et al. 1999, Stehling et al. 2010, Dore et al. 2013, Kretzschmar et al. 2015*), wohingegen andere diese als vorteilhaft beschrieben (*Hannan et al. 1993, Rogers et al. 2002, Roos et al. 2005, Felson et al. 2007, Racunica et al. 2007*). Viele dieser früheren Studien sind allerdings nur bedingt aussagekräftig, da das Ausmaß körperlicher Aktivität mit subjektiven Messmethoden wie Fragebögen erfasst wurde (*Kujala et al. 1994, Spector et al. 1996, McAlindon et al. 1999, Racunica et al. 2007, Stehling et al. 2010*). Die Verwendung von Schrittzählern und Akzelerometern stellt hingegen eine objektive Messmethode dar (*Bassett et al. 2002, Troiano et al. 2008*). Der Vorteil der Akzelerometrie liegt darüber hinaus in der Berücksichtigung unterschiedlicher Biophysik bei langsamem Gehen oder intensivem Laufen (*Cavagna et al. 1977, Cavagna et al. 1988, Willems et al. 1995, Cavagna et al. 2009*).

Ließe sich eine konkrete Aussage über Schaden oder Nutzen von Bewegung für die Prognose arthrotischer Erkrankungen treffen, so wäre dies als leicht umzusetzende, nicht invasive, nebenwirkungsarme und kosteneffektive Intervention neben Aufklärung und Gewichtsverlust ein gut geeigneter therapeutischer Ansatz (*Roos et al. 2012*).

1.2 Diagnostik

Konventionelle Röntgenaufnahmen stellen in der Diagnostik pathologischer Kniegelenksveränderungen eine etablierte Methode dar (*Hannan et al. 1993, Felson et al. 2007*) (s. Abbildung 4).

Der Nachweis arthrotischer Gelenksveränderungen im konventionellen Röntgenbild korreliert jedoch nicht immer mit dem klinischen Erscheinungsbild (*Hannan et al. 2000*); so reicht das Spektrum von asymptomatischen Patienten bis hin zu starken Schmerzen. Ebenso können Beschwerden bei nur gering ausgeprägten röntgenologischen Arthrosezeichen auftreten (*Lawrence et al. 1966, Davis et al. 1992, McAlindon et al. 1992, O'Reilly et al. 1998, Creamer et al. 1999, Felson et al. 2000*). Zhang et al fanden, dass lediglich bei gleichzeitigem Vorliegen von sechs Kardinalsymptomen und Zeichen (persistierende Knieschmerzen, morgendliche Steifigkeit des Gelenks, eingeschränkte Beweglichkeit, Krepitus, knöcherne Anbauten) auch im konventionellen Röntgenbild die Diagnose zu 99% gelang (*Zhang et al. 2010*). Im MRT konnten hingegen bei Patienten Zeichen der Arthrose detektiert werden, wo ein konventionelles Röntgenbild noch keine Diagnosestellung erlaubt hatte (*Koster et al. 2011*). Ebenso zeigte sich, dass im MRT sichtbare Knorpel- und Meniskusschäden zwei bis vier Jahre später auch im konventionellen Röntgen als Arthrose sichtbar wurden (*Sharma et al. 2016*).



Abbildung 4 posterioranteriores Röntgenbild eines linken Kniegelenks (*Dieppe et al. 2005*)
Varusdeformität, Gelenkspaltverschmälerung, Osteophyten; fortgeschrittene Gonarthrose

Die Magnetresonanztomographie bietet als nichtinvasive und strahlungsfreie bildgebende Methode die Möglichkeit, neben morphologischen auch biochemische Eigenschaften von Geweben beurteilen zu können. Vorteilhaft gegenüber konventionellen Röntgenaufnahmen ist die Darstellung von knöchernen sowie weiteren an der Gelenksbildung beteiligten Strukturen wie Gelenkknorpel, Menisken und Knochenmarksödem (Hayashi et al. 2010, Englund et al. 2011, Crema et al. 2012, Englund et al. 2012, Felson et al. 2012, Guermazi et al. 2012, Roemer et al. 2012, Roemer et al. 2012, Roemer et al. 2013). Für die Diagnostik von Pathologien des Kniegelenks erwies sich die Magnetresonanztomographie als valide (Hunter et al. 2011, Jones et al. 2011) (s. Abbildung 5).

Semiquantitative Scoring-Methoden wie der „Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS)“ und das „Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS)“ erwiesen sich für die Beurteilung von Gelenkspathologien bei Arthrose durch erfahrene Anwender als geeignet (Peterfy et al. 2004, Kornaat et al. 2005, Jarraya et al. 2016).



Abbildung 5 semiquantitative MRT-Bilder von Knorpelschäden des Kniegelenks (Jarraya et al. 2016)

A: fokaler oberflächlicher Defekt im Femur, der nicht bis zum subchondralen Knochen reicht; koronar

B: fokaler bis zum subchondralen Knochen reichender Defekt im Femur; koronar

C: diffuse tiefgreifende Knorpelschäden an Femur und Tibia, Läsionen im subchondralen Knochenmark; sagittal

Aufgrund der Dreidimensionalität ist im MR die akkurate Berechnung von Volumina möglich. Neuere quantitative Techniken wie dGEMRIC, T2 und T1rho zeigen Knorpelschäden zu einem Zeitpunkt, wo Gewebe noch nicht irreversibel untergegangen ist (*Link et al. 2007, Choi et al. 2011, Joseph et al. 2017*).

Patienten mit Risikofaktoren für Arthrose zeigten höhere T2-Werte für das Knorpelgewebe und auch sichtbare Knorpelläsionen waren positiv mit höheren T2-Werten assoziiert (*Joseph et al. 2011*). Frühe Arthrostadien sind vor allem durch biochemische Veränderungen im Knorpelgewebe wie höheren Wassergehalt, Untergang von Kollagenfasernetzwerk und Proteoglykanen gekennzeichnet (*Blumenkrantz et al. 2007*). T2-mapping hat sich als besonders geeignet erwiesen, um eine Aussage über Wassergehalt und Kollagenfaseranordnung der extrazellulären Matrix des Knorpels treffen zu können (*Xia 2000, Liess et al. 2002, Choi et al. 2011*) (s. Abbildung 6). Jüngere Studien zeigen, dass sich diese Methode als prognostisches Mittel für die Arthrosediagnostik einsetzen lässt (*Liebl et al. 2015, Joseph et al. 2017*).

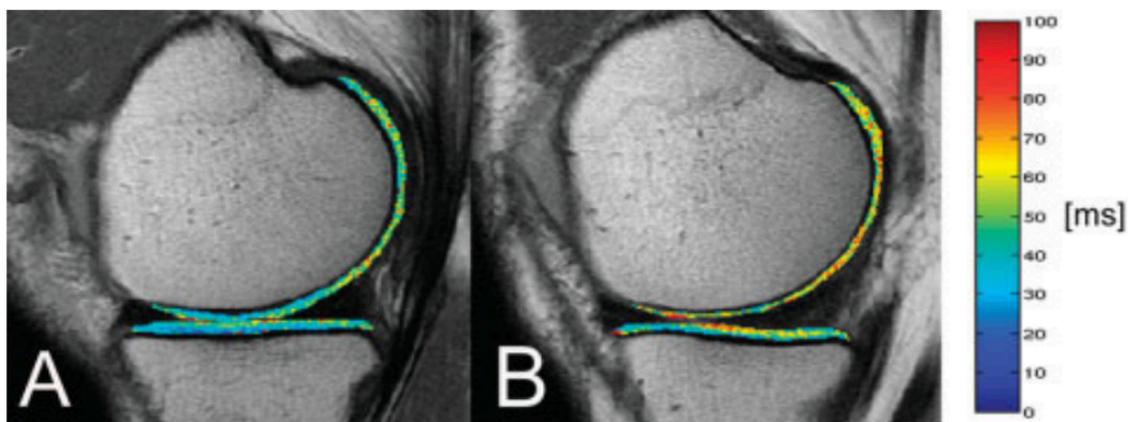


Abbildung 6 quantitatives MRT: T2-mapping von medialem Femur und medialer Tibia (*Baum et al. 2012*)

Blaue Bereiche stehen für niedrige, rote für hohe T2-Werte

A: asymptomatischer Proband B: Proband mit Kniegelenksschmerzen und vergleichsweise höheren T2-Werten.

Studien zeigten bisher, dass die Verwendung von 3,0 Tesla Spulen die Identifikation von Knorpelläsionen am Modell in vitro (*Fischbach et al. 2005, Masi et al. 2005, Link et al. 2006*) sowie in vivo (*Kornaat et al. 2005*) im Vergleich zu niedrigeren Feldstärken erleichterte. Durch die Verwendung von 3,0 Tesla Spulen anstatt der im klinischen Alltag verbreiteteren 1,5 Tesla Spulen ist das Knorpelgewebe mit besserer Bildqualität, stärkerem Kontrast und höherer Auflösung darstellbar (*Link et al. 2007, Peterfy et al. 2008*) (s. Abbildung 7).

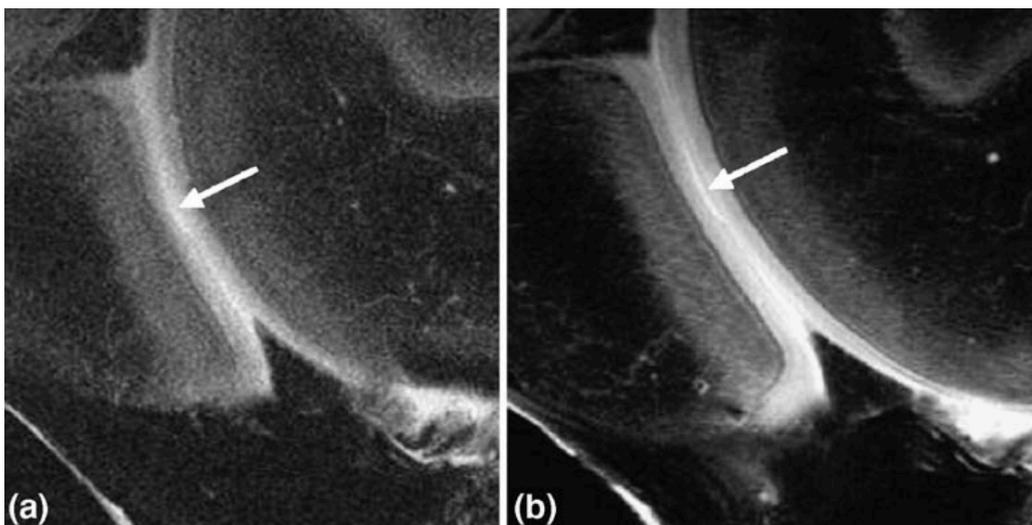


Abbildung 7 Künstlich beigefügte Knorpelläsion in der Patella eines Schweins (Pfeil) (*Link et al. 2007*) fat suppressed intermediate-weight FSE bei Feldstärken von 1.5 T (a) und 3.0 T (b) (4,000/35 ms). Die Läsion ist bei 3.0 T deutlich besser abgrenzbar.

Da sich neue Therapiemöglichkeiten nicht mehr auf die alleinige Symptombekämpfung fokussieren (s. 1.3 Therapie), sondern bereits in frühen Entwicklungsstadien in degenerative Prozesse einzugreifen versuchen, ist die Etablierung von Methoden elementar, die eben diese frühen arthrotischen Veränderungen aufzeigen (*Brandt et al. 1991, Ruiz-Romero et al. 2010, Zhang et al. 2010, Roemer et al. 2016*) und Therapieerfolge neu entwickelter Medikamente oder Interventionsstrategien monitoren können (*Link et al. 2007, Rheumatism 2015*).

1.3 Therapie

Zieht man aktuelle Leitlinien zur Therapie der Gonarthrose zu Rate, so finden sich als Basis bei allen Betroffenen vor allem allgemeine Empfehlungen hinsichtlich Aufklärung, Gewichtsmanagement (Ziel-BMI < 25), moderatem Ausdauertraining (Gehen, Schwimmen) und Kraftaufbau (Roos et al. 2012). Eine jüngere Studie unserer Arbeitsgruppe konnte nachweisen, dass sich sowohl MR-morphologische Arthrosezeichen als auch Schmerzsymptomatik über nur 48 Monate bei übergewichtigen Patienten nach Gewichtsverlust besserten (Gersing et al. 2016). Je nach Komorbiditäten und arthrotischem Befall weiterer Gelenke kommen zusätzlich Gehhilfen sowie systemische und topische Analgetika zum Einsatz (Felson et al. 2000, Dieppe et al. 2005, Surgeons 2013, McAlindon et al. 2014) (s. Abbildung 8).

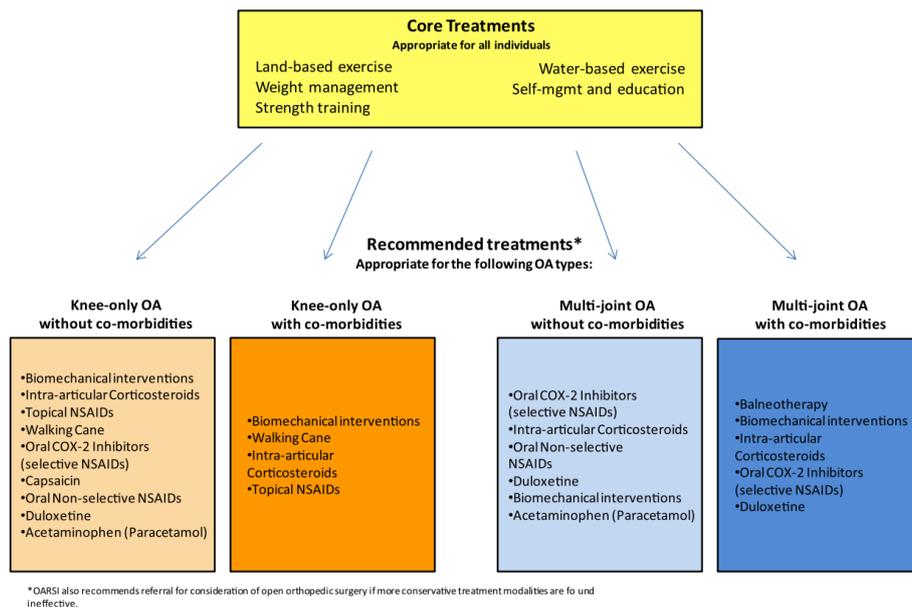


Abbildung 8 OARSI-Guideline zur nichtoperativen Therapie der Kniegelenksarthrose (McAlindon et al. 2014)

Orale Analgetika zur symptomatischen Therapie bei arthrotischen Erkrankungen werden zwar häufig und erfolgreich angewandt (*Bradley et al. 1991, Williams et al. 1993, Roth 1998, Simon et al. 1998, Hawkey 1999, Felson et al. 2000*), nichtsteroidale Antirheumatika und Paracetamol bringen jedoch vor allem für ältere Patienten mit möglichen Komorbiditäten unerwünschte Nebenwirkungen mit sich (*Griffin et al. 1988, Schiodt et al. 1997*).

Die Einnahme von Chondroitin, Glucosamin und Hyaluronsäure, intraartikuläre Injektionen von Kortikosteroiden sowie physikalische Maßnahmen (Ergo-, Balneo-, Physio- und Elektrotherapie, Massagen, Akkupunktur) stellen weitere wenig invasive Möglichkeiten dar, werden jedoch nicht einheitlich von Fachgesellschaften empfohlen (*Surgeons 2013, McAlindon et al. 2014*).

Operative Therapieoptionen wie valgisierende Osteotomien bei medial betonter Gonarthrose, arthroskopische Gelenkstoilette mit partieller oder kompletter Menishektomie, Knorpeltransplantationen sowie totaler Gelenksersatz sind invasive Verfahren und bergen wie alle operativen Interventionen zahlreiche Risiken (*Surgeons 2015*). Zudem sind mit endoprothetischer Versorgung hohe Kosten verbunden: in OECD-Ländern betragen diese für ein künstliches Kniegelenk zwischen 10'000 und 17'000 USD pro Patient. Dennoch sind endoprothetische Verfahren und Revisionseingriffe sehr häufig durchgeführte Prozeduren (*Kane et al. 2003, Carr et al. 2012*); so stieg die Rate für Implantation künstlicher Hüftgelenke in der letzten Dekade um 25%, für Kniegelenke hat diese sich sogar beinahe verdoppelt (s. Abbildung 9).

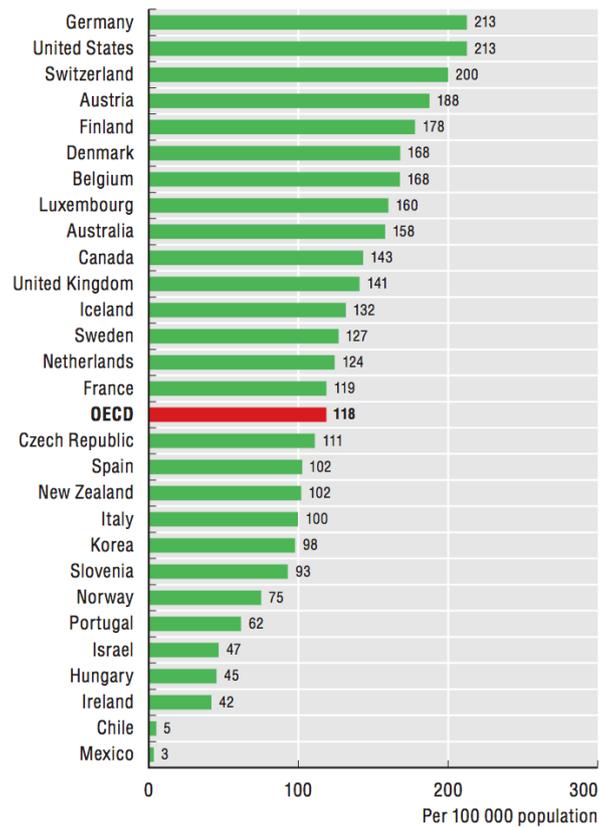


Abbildung 9 Operativer Kniegelenksersatz pro 100 000 Einwohner, 2009 (OECD 2011)

Bis dato existieren keine nicht-invasiven Methoden, die in den natürlichen Progress der Arthrose eingreifen und langfristig Symptome lindern können (Block et al. 2009). Zudem finden sich die meisten Studien und Empfehlungen zur Therapie bei bereits manifesten arthrotische Veränderungen, hingegen gibt es wenig Evidenz für therapeutische Optionen in frühen potentiell reversiblen Krankheitsstadien (Filardo et al. 2016).

2 Zielsetzung

Arthrotische Gelenksveränderungen führen zu großen sozialen und finanziellen Problemen in der alternden Gesellschaft. Bis dato bestehen keine zufriedenstellenden nicht invasiven und kostengünstigen Therapieoptionen, sobald Knorpelgewebe irreversibel geschädigt wurde. Die Identifikation beeinflussbarer Risikofaktoren ist daher von besonderem wissenschaftlichen Interesse. Es gilt zu untersuchen, ob ein verändertes Verhalten bezüglich dieser Risikofaktoren die Knorpelgesundheit beeinflussen kann und somit das Fortschreiten degenerativer Prozesse hinauszögern oder gar verhindern kann. Besonderes Augenmerk liegt hierbei auf dem Risikofaktor „körperliche Aktivität“, da die Datenlage diesbezüglich uneinheitlich ist. In der vorliegenden Studie wurde die körperliche Aktivität von 164 Teilnehmern an zwei auseinanderliegenden Terminen mittels Akzelerometrie bestimmt sowie MRT-Bilder der rechten Kniegelenke erstellt. Anschließend wurden diese mithilfe von qualitativen sowie quantitativen Methoden auf strukturelle und biochemische Veränderungen im Gelenk untersucht um festzustellen, welche Auswirkungen veränderte Bewegungsgewohnheiten haben könnten.

3 Material und Methoden

3.1 Osteoarthritis Initiative

Die OAI ist eine US-amerikanische durch das National Institute of Health sowie einige private Sponsoren aus der Pharmaindustrie finanzierte longitudinale Multi-Center-Studie, die für ein detaillierteres Verständnis über die Entstehung sowie das Fortschreiten degenerativer Prozesse am Kniegelenk knapp 4800 Patienten über vier Jahre hinweg begleitet hat (*Nevitt et al. 2006*).

Die Datenerhebung fand an folgenden Standorten statt: *The Ohio State University, Columbus, OH; University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD* gemeinsam mit *John Hopkins University School of Medicine; University of Pittsburgh School of Medicine, PA; Brown University School of Medicine and Memorial Hospital of Rhode Island, Pawtucket, RI*.

Die untersuchten männlichen und weiblichen Probanden waren 45-79 Jahre alt und gehörten verschiedenen ethnischen Gruppen an. Nach telefonischer Rekrutierung, klinischem Screening und einer Aufnahmeuntersuchung erfolgten vier jährliche Follow-up-Termine, die neben bildgebender Diagnostik (Röntgen und MRT), der Entnahme von Blut- und Urinproben auch körperliche Untersuchungen sowie das Ausfüllen verschiedener Fragebögen beinhalteten. Im Einzelnen waren dies der „Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)“ (*Rheumatology 2017*), „Knee injury and Osteoarthritis Outcomes Score (KOOS)“ (*Roos et al. 2003*) und „Medical Outcomes Study Short Form 12 (SF 12)“. Zudem wurden die Muskelkraft des Oberschenkels sowie die Ausdauer beim Gehen erhoben.

Bei der Erfassung von Risikofaktoren für die Entstehung und das Fortschreiten von Arthrose wurden insbesondere Übergewicht, starke körperliche Belastungen, arthrotische Veränderungen in weiteren Gelenken, Knieverletzungen oder -operationen in der Vorgeschichte sowie in der Familienanamnese, Ernährungsgewohnheiten sowie die Einnahme bestimmter Medikamente – beispielsweise antiresorptiver Wirkstoffe zur Behandlung von Osteoporose – erfragt.

Die in die Studie aufgenommenen Probanden ließen sich anschließend auf zwei große Subkohorten aufteilen („Progression“: symptomatische Kniegelenksarthrose bei Studienbeginn und „Incidence“: keine symptomatischen Veränderungen in keinem der Kniegelenke, jedoch erhöhtes Risiko zur Entwicklung von Arthrose im weiteren Verlauf der Datenerhebung; für eine detaillierte Auflistung der Risikokriterien s. *OAI Study Protocol (Nevitt et al. 2006)*). Zudem bildeten asymptomatische und röntgenologisch unauffällige Probanden ohne Risikofaktoren für die Entstehung arthrotischer Kniegelenksveränderungen eine kleine Kontrollkohorte („Normal“).

Ausschlusskriterien für die Aufnahme in das OAI-Kollektiv waren beispielsweise eine Erkrankung an Rheumatoider Arthritis, Schwangerschaft, vergangene oder binnen drei Jahren geplanter bilateraler Kniegelenksersatz sowie weitere dem Protokoll zu entnehmende Charakteristika (*Nevitt et al. 2006*).

3.2 Patientenselektion

Die für diese Studie aus dem OAI-Kollektiv ausgewählten Patienten waren zu Beginn der Datenerhebung zwischen 45 und 70 Jahre alt. Zudem mussten für die Bestimmung des Aktivitätsumfangs verwertbare Daten des Akzelerometers zum 48-Monats-Besuch vorliegen (n=1268).

Als Nächstes wurden all jene Probanden ausgeschlossen, die im zu untersuchenden rechten Kniegelenk einen Kellgren-Lawrence-Score ≥ 2 bzw. ≥ 3 (s. auch 3.5.1) im linken Knie aufwiesen (n=647) sowie Patienten, die sich innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Follow-up-Termin nach 36, 48 und 72 Monaten schmerzbedingt weniger bewegt hatten als für sie üblich (n=182).

Des Weiteren führte ein WOMAC-Score >1 in einer der drei Kategorien „pain“, „stiffness“ oder „physical function“ zum Ausschluss (s. auch 3.5.2). Durch Voraussetzung dieser Teilnahmebedingungen sollte sicherstellt sein, dass Umfang und Intensität der körperlichen Aktivität nicht aufgrund von akuten Schmerzen oder Funktionseinschränkungen vermindert wurden. Die Berücksichtigung von Symptomen auch im kontralateralen linken Knie sollte zudem eine Mehrbelastung des untersuchten rechten Kniegelenks ausschließen lassen.

Patienten, die auch zum 72-Monats-Termin ein komplettes Datenset aus der Bewegungsaufzeichnung mittels Akzelerometer aufwiesen, ergaben schließlich eine Studienkohorte mit 164 Teilnehmern (s. Abbildung 10).

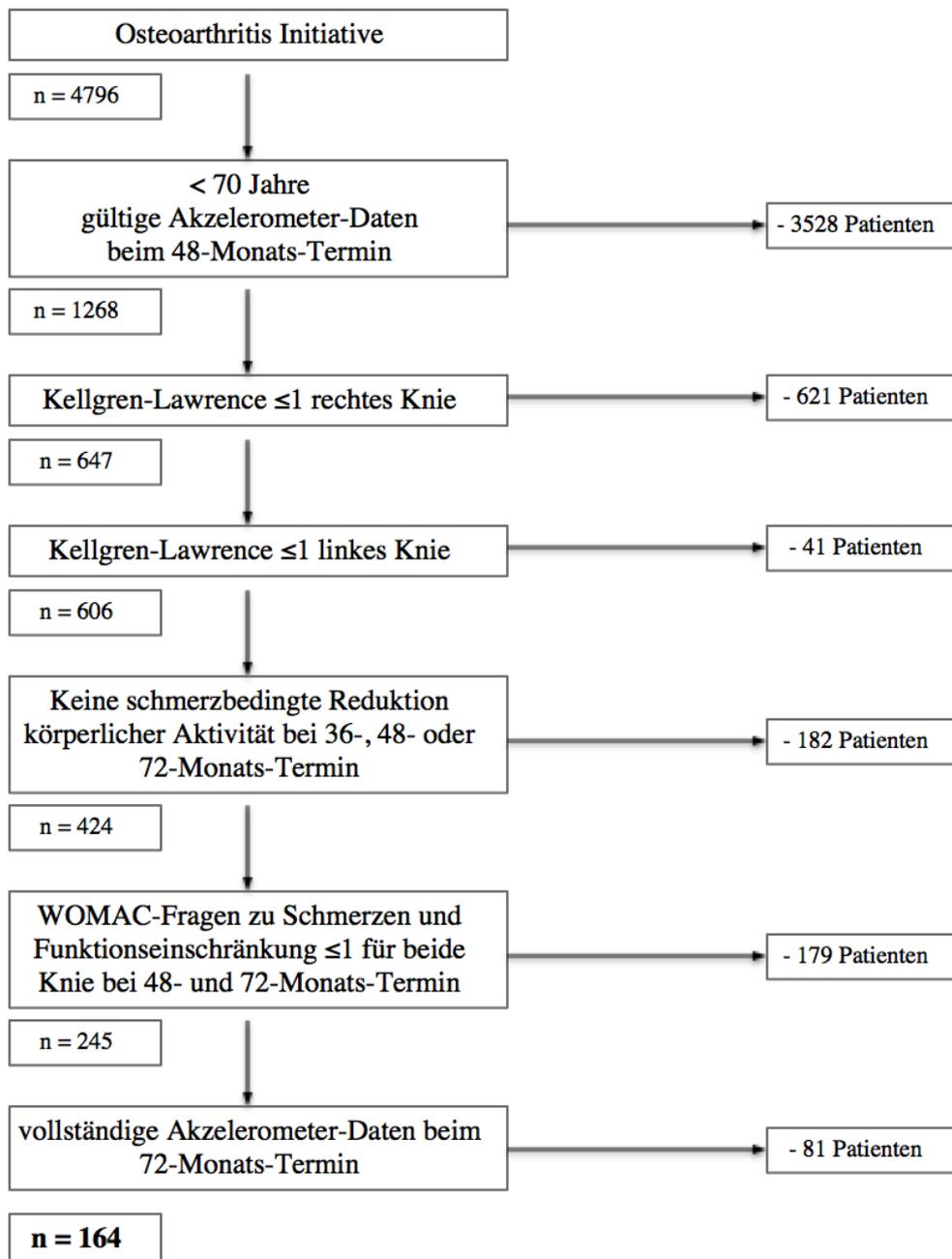


Abbildung 10 Patientenselektion aus dem OAI-Kollektiv

3.3 Körperliche Aktivität

Daten zur Messung der körperlichen Aktivität wurden beim 48- und 72-Monats-Follow-up-Termin erhoben (Nevitt *et al.* 2006). Das verwendete Akzelerometer, der Actigraph GT1M™, wird körpernah auf Höhe der Taille getragen und zeichnet vertikale Akzelerationen und Dezelerationen auf (www.theactigraph.com 2017). Im Rahmen vieler Studien erwies sich diese Form der Aktivitätsbestimmung als geeignetes Messinstrument (Brage *et al.* 2003, Welk *et al.* 2004, Farr *et al.* 2008, Kretzschmar *et al.* 2015).

Um ausreichend aussagekräftige Daten zu gewinnen, wurde das Akzelerometer sieben aufeinanderfolgende Tage lang getragen. Darüber hinaus wurden nur Probanden in die Studie eingeschlossen, die an beiden Follow-up-Terminen mindestens vier gültige Versuchstage aufwiesen. Ein Aufzeichnungstag war dann gültig, wenn die Tragedauer innerhalb von 24 Stunden mindestens 10 Stunden betrug, wobei ein Zeitraum von 90 Minuten oder mehr ohne Bewegungsaufzeichnung als „non-wear-period“ festgelegt wurde.

Der Actigraph GT1M™ misst das Ausmaß der körperlichen Aktivität in „counts“. Diese stellen die Summe von Beschleunigungsbewegungen pro Zeiteinheit dar (www.theactigraph.com 2017).

Für unsere Studienzwecke wurden 2020 counts pro Minute als „moderate to vigorous Physical Activity“ (mv-PA) angenommen und schließlich als durchschnittliche tägliche moderate bis stärkere körperliche Aktivität erfasst :

$$\frac{\sum mv-PA \text{ (minutes)}}{\text{Anzahl gültiger Tage}} = \text{durchschnittliche mv-PA pro Tag in Minuten}$$

Basierend auf diesen Messungen wurden die Probanden gemäß ihres Aktivitätsumfangs beim 48-Monats-Termin nun auf vier Quartile (n=41) verteilt. So ergaben sich die folgenden Aktivitäts-Zeiträume (s. Tabelle 1 sowie Tabelle 11):

1. Quartil:	0,7 - 11,1 Minuten	3. Quartil:	23,0 – 38,9 Minuten
2. Quartil:	11,2 – 22,9 Minuten	4. Quartil:	39,0 – 133,9 Minuten

Tabelle 1 Aktivitätsquartile

Unter Verwendung derselben Zeiträume ließen sich nach Erhebung der 72-Monats-Daten drei Gruppen bilden: diejenigen Probanden, die ein gleichbleibendes Aktivitätsniveau zeigten (n=84), diejenigen mit einer Steigerung ihrer Bewegungsgewohnheiten (n=40) und solche, die ihre Aktivität im Vergleich zum 48-Monats-Termin vermindert hatten (n=40). Keiner der Patienten zeigte hinsichtlich der körperlichen Aktivität Veränderungen um mehr als ein Quartil (s. Tabelle 15).

3.4 **Bildgebung**

3.4.1 Röntgen

Beide Kniegelenke aller Teilnehmer wurden jährlich parallel stehend in posterioranterer Projektion mit 20–30 Grad Beugung im Kniegelenk sowie 10 Grad Innenrotation im Sprunggelenk auf 14 x 17 inch Filmen geröntgt. Die Fokus-Film-Distanz betrug 72 inches. Durch die Verwendung eines Plexiglasrahmens (SynaFlexer™, Synarc Inc., San Francisco, CA, USA) sollte sichergestellt sein, dass Kniegelenksbeugung sowie Fußgelenksrotation bei den alljährlichen Aufnahmen für den einzelnen Probanden vergleichbar waren (*Peterfy et al. 2003, Nevitt et al. 2006*).

3.4.2 Magnetresonanztomographie

An allen vier Standorten wurden identische 3,0 Tesla Scanner (Siemens Magnetom Trio™; Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) und Spulen (quadrature transmit-receive coils; USA Instruments, Aurora, OH, USA) verwendet um die folgenden Sequenzen zu generieren (*Nevitt et al. 2006, Peterfy et al. 2008*):

für morphologische Aspekte:

- 2D intermediate-weighted [IW] turbo spin echo [TSE] sequence im Koronarschnitt (3700ms / 29ms, repetition time [TR] / echo time [TE]) (s. Abbildung 11)
- 2D IW TSE sequences mit fat suppression [FS] im Sagittalschnitt (3200ms / 30ms, TR/TE) (s. Abbildung 12)
- 3D dual echo steady-state [DESS] gradient-echo mit water excitation [WE] sequence im Sagittalschnitt (16.3/4.7/25°, TR/TE/flip angle) (s. Abbildung 13)
- 3D T1-weighted fast low-angle shot [FLASH] gradient-echo mit WE sequence im Koronarschnitt (20/7.57/12°, TR/TE/flip angle)



Abbildung 11 2D IW TSE (koronar) (Peterfy et al. 2008)
 Kreuzbänder, Menisken, Knochen der Tibia sowie Gelenkknorpel sind sehr gut abgrenzbar. Wenig chemical shift Artefakte.



Abbildung 12 Sensitivität gegenüber Zysten und subartikulären Knochenmarksveränderungen (Peterfy et al. 2008)

A: 2D IW TSE FS (sagittal) zeigt sowohl Knochenzyste als auch umgebende Knochenmarksveränderung, wohingegen B: 3D DESS WE (sagittal) und C: 3D FLASH WE (koronar) desselben Kniegelenks lediglich die Zyste erkennen lassen.

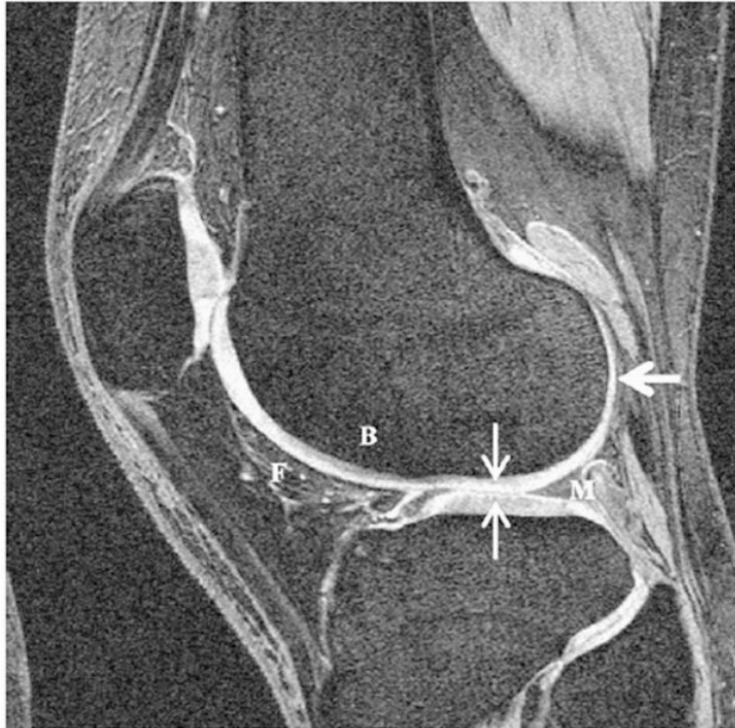


Abbildung 13 3D DESS WE (sagittal) (Peterfy et al. 2008)

Verschiedene Weichteile gut abrenzbar. Übergang von Knorpel zu Fettgewebe (F), Knochen (B) und Meniskus (M)

für die Berechnung von T2-Relaxationszeiten:

2D multi-slice multi-echo [MSME] spin-echo sequence im Sagittalschnitt mit sieben Echozeiten (10ms, 20ms, 30ms, 40ms, 50ms, 60ms, 70ms; TR = 2700 ms); Bildausschnitt [FOV] = 12cm, Schichtdicke = 3mm; gap = 0.5mm; Flächenauflösung = $0.313 \times 0.446 \text{mm}^2$ (s. Abbildung 14).

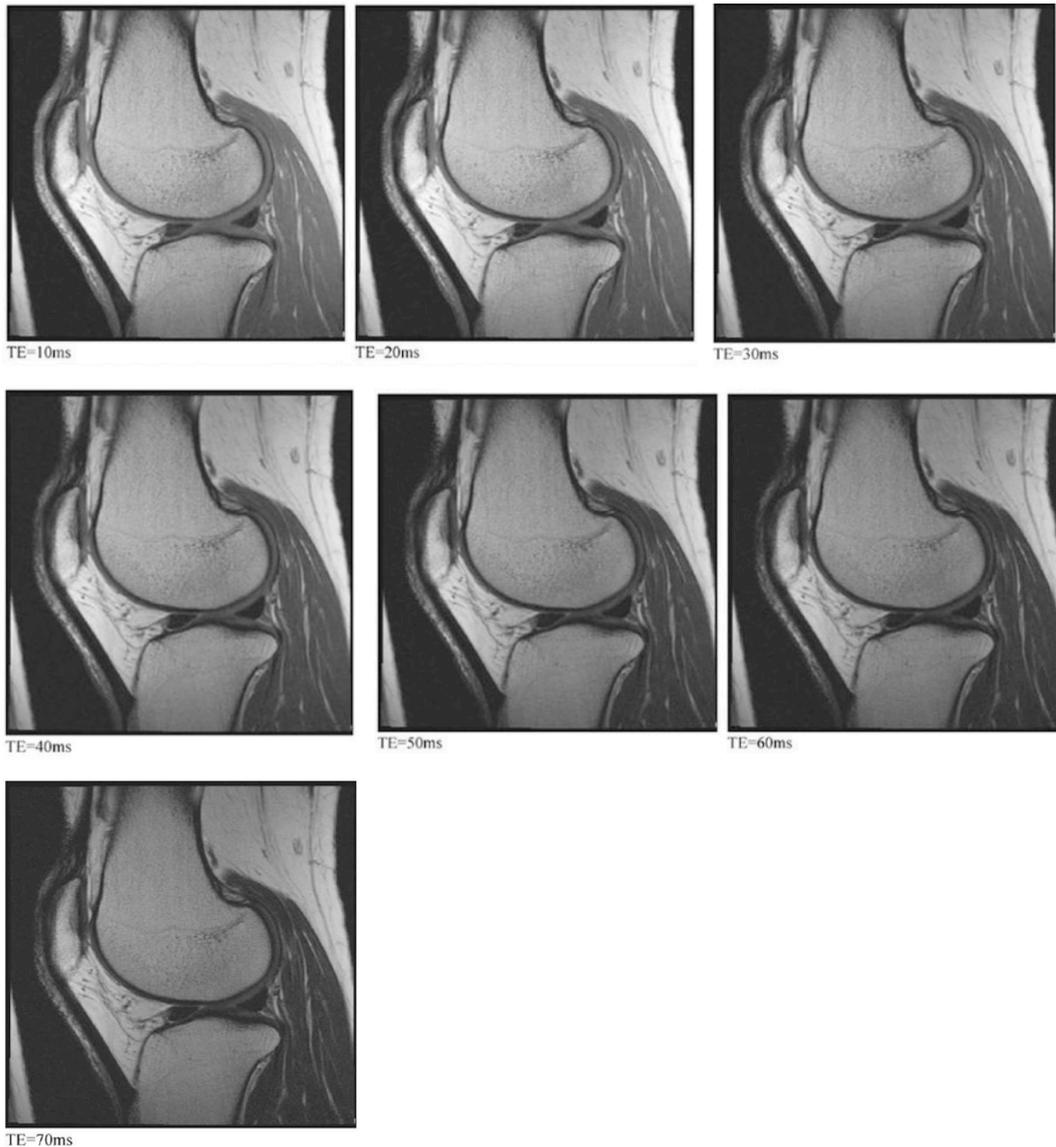


Abbildung 14 2D MSME Sequenz, Sagittalschnitt, sieben Echozeiten (Peterfy et al. 2008)

mit zunehmender Echozeit verändern sich Signal und Kontrast innerhalb verschiedener Gewebe unterschiedlich.

3.5 Klinische Scores

3.5.1 Kellgren-Lawrence-Score (KL)

Der KL-Score wurde 1957 für die Schweregradeinteilung von Arthrose anhand von Röntgenaufnahmen entwickelt (*Kellgren et al. 1957*) (s. Abbildung 15). Es werden vier Stadien unterschieden, die sich aus der Beurteilung einzelner Kniegelenksaspekte ergeben:

Stadium 1	Geringe subchondrale Sklerosierung. Keine Osteophyten. Keine Gelenkspaltverschmälerung.
Stadium 2	Geringe Gelenkspaltverschmälerung. Beginnende Osteophytenbildung. Angedeutete Unregelmäßigkeit der Gelenkfläche.
Stadium 3	Ausgeprägte Osteophytenbildung. Gelenkspaltverschmälerung. Deutliche Unregelmäßigkeit der Gelenkfläche.
Stadium 4	Ausgeprägte Gelenkspaltverschmälerung bis zur vollständigen Destruktion. Deformierung/Nekrose der Gelenkpartner.

Tabelle 2 Kellgren-Lawrence-Score (*traumascores.com 2017*)



Abbildung 15 Röntgenbilder beider Kniegelenke eines 82-jährigen Patienten (*Denzel 2017*)

Fortgeschrittene Gonarthrose beidseits, Kellgren-Lawrence Grad 4.

3.5.2 Western Ontario & McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)

Der WOMAC-Score wurde 1982 von Nicholas Bellamy entwickelt und im Rahmen vieler Studien als valide und verlässliche standardisierte Methode für die Beurteilung arthrotischer Veränderungen von Hüft- und Kniegelenk eingesetzt (*Bellamy et al. 1988, Bellamy 2002*).

In der hier verwendeten Version LK3.1 werden insgesamt 24 Fragen der drei Kategorien „pain“, „stiffness“ und „physical function“ anhand einer Likert-Skala („none“ = 0, „mild“ = 1, „moderate“ = 2, „severe“ = 3, „extreme“ = 4) subjektiv von den Patienten beantwortet. Im Einzelnen umfasst dies die folgenden Tätigkeiten: Schmerzen beim Gehen, Treppensteigen, im Bett, beim Sitzen oder Liegen, beim Stehen; Steifheit morgens nach dem Aufwachen, im Verlauf des Tages; Funktionseinbußen beim Treppensteigen, Aufstehen aus dem Sitzen, Stehen, Bücken, Gehen, beim Ein- und Aussteigen aus dem Auto, Einkaufen, An- und Ausziehen von Strümpfen, Aufstehen aus dem oder Liegen im Bett, beim Ein- oder Aussteigen aus der Badewanne, Sitzen, Toilettengang, schweren oder leichten Hausarbeiten (*Rheumatology 2017*).

3.6 Bildanalyse

3.6.1 Whole Organ Magnetic Imaging Score (WORMS)

Die morphologische Beurteilung der Kniegelenke erfolgte an einem PACS-Arbeitsplatz („picture achieving communication system™“; Agfa, Ridgefield Park, NJ, USA) durch zwei Radiologen (M.K. und L.N.) ohne Zugriff auf demographische oder klinische Patienteninformationen anhand des WORMS. Bei Differenzen zwischen den Gutachtern wurde darüberhinaus ein dritter Radiologe (T.M.L.) mit 23-jähriger Berufserfahrung hinzugezogen.

Semiquantitative Methoden zur Beurteilung von arthrotischen Gelenksveränderungen wurden dank hoher Sensitivität, Spezifität und Responsiveness in den letzten Jahren häufig in Studien angewandt (*Felson et al. 2003, Peterfy et al. 2004, Felson et al. 2007, Hunter et al. 2008, Hunter et al. 2011, Baum et al. 2012*). Im Gegensatz zur alleinigen Beurteilung knöcherner Strukturen in konventionellen Röntgenaufnahmen ist hier die Einbeziehung mehrerer an der Gelenksfunktion beteiligter Gewebe möglich. Der WORMS bietet als der am meisten zitierte semiquantitative Score als einziger auch die Möglichkeit subartikuläre Knochenmarksveränderungen mitzubeurteilen.

Für diese Studie wurden die Kategorien Knorpel, Meniskus sowie subartikuläre Knochenmarksveränderungen untersucht.

Knorpelläsionen wurden anhand ihres Durchmessers sowie des vorliegenden Dickeverlustes in sechs anatomischen Regionen (Patella, Trochlea, medialer und lateraler Femur, mediale und laterale Tibia) anhand einer acht-Punkte-Skala befundet (s. Abbildung 16, Tabelle 3).

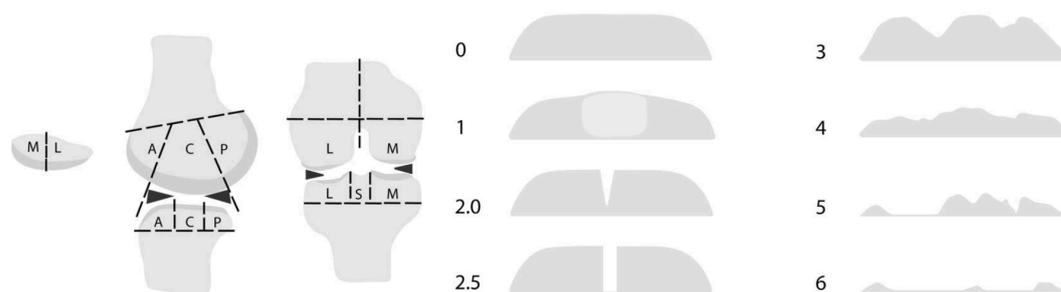


Abbildung 16 WORMS. links: Kniegelenksregionen, rechts: Schweregrad der Knorpelläsionen (Peterfy et al. 2004)

0	normaler Knorpel
1	normale Knorpeldicke, aber verstärktes T2-Signal
2	partiell verminderte Knorpeldicke, jedoch fokal begrenzt mit maximaler Ausdehnung < 1cm
2,5	kompletter Verlust der Knorpeldicke, jedoch fokal begrenzt mit maximaler Ausdehnung < 1cm
3	mehrere Gebiete mit partieller Dickeminderung (Grad 2) neben Gebieten mit normaler Knorpeldicke oder ein Defekt Grad 2.5 mit > 1cm Ausdehnung, jedoch in < 75% der Region
4	diffus verteilte Dickeminderung in >75 % der Region
5	mehrere Gebiete mit Verlust der gesamten Knorpeldicke (Grad 2.5) oder eine Läsion Grad 2.5 mit > 1cm Ausdehnung aber in < 75% der Region
6	diffus verteilter kompletter Knorpelverlust in > 75% der Region

Tabelle 3 WORMS Knorpel. Schweregrad der Knorpelläsionen.

Pathologien an medialem und lateralem Meniskus wurden zunächst separat in sechs Regionen (jeweils Vorderhorn, Corpus, Hinterhorn) anhand einer fünf-Punkte-Skala bewertet (s. Tabelle 4).

0	Region intakt
1	kleiner radiärer oder Lappenriss
2	undislozierter Riss oder Zustand nach operativer Korrektur
3	dislozierter Riss oder Zustand nach partieller Resektion
4	komplett mazerierte/zerstörte Meniskusregion oder Zustand nach kompletter Resektion

Tabelle 4 WORMS Meniskus (1/2). Schweregrad der Meniskuläsionen.

Anschließend ergab sich für jeden Meniskus ein Gesamtscore, der sich jedoch nicht als Summe der einzelnen Werte ergibt, sondern vielmehr berücksichtigt, dass eine einzelne Grad 4 Läsion wohl fortgeschrittenere Degeneration bedeutet als mehrere niedriggradigere Defekte in verschiedenen Regionen. Die Gesamtscores für einen Meniskus ergaben sich wie folgt (s. Tabelle 5):

0 =	in allen Regionen intakter Meniskus	4 =	eine oder mehrere Grad 3 Läsionen
1 =	eine oder mehrere Grad 1 Läsionen	5 =	eine Grad 4 Läsion
2 =	eine Grad 2 Läsion	6 =	mehrere Grad 4 Läsionen
3 =	mehrere Grad 2 Läsionen		

Tabelle 5 WORMS Meniskus (2/2). Gesamtscore der Menisken.

Die Graduierung von subartikulärem Knochenmarksödem, also schlecht abgrenzbaren Gebieten mit verstärkter Signalintensität, erfolgte innerhalb derselben Regionen wie der Knorpelläsionen in vier Schweregraden (s. Tabelle 6):

0	keine Signalveränderung
1	Signalverstärkung in < 25% der Region
2	Signalverstärkung in 25 - 50% der Region
3	Signalverstärkung in > 50% der Region

Tabelle 6 WORMS Knochenmarksödem

Wir erfassten basierend auf den Werten der einzelnen Regionen für jede der Kategorien Meniskus, Knorpel und Knochenmarksödem einen Gesamtwert (WORMS sum) sowie einen Maximalwert (WORMS max) für die jeweils ausgeprägteste Läsion (s. auch 4 Ergebnisse).

3.6.2 T2-Relaxationszeiten

Anhand der sagittalen MSME-Sequenzen und mithilfe einer halbautomatischen Spline-basierten Software (entwickelt in MATLAB™ am Department of Radiology and Biomedical Imaging, Musculoskeletal and Quantitative Imaging Research Group (MQIR), University of California, San Francisco, USA) (Stehling *et al.* 2011) wurde nun der Kniegelenksknorpel in fünf Kompartimenten (medialer und lateraler Femur, mediale und laterale Tibia sowie Patella) segmentiert (s. Abbildung 17).

Die Trochlea wurde aufgrund von Fließartefakten durch die Poplitealarterie von den Berechnungen ausgeschlossen. Anhand des ersten Echos erstellte die Software für alle Kompartimente automatisch splines, deren Randpunkte manuell von den Untersuchern korrigiert wurden. Anschließend berechneten sich die T2-Relaxationszeiten für jedes Kompartiment als Mittelwert der Echos zwei bis fünf (TE = 30-70ms). Frühere Studien hatten gezeigt, dass durch Nichteinbeziehen des ersten Echos ein besseres signal-to-noise-Verhältnis erreicht werden konnte (Miller *et al.* 1993, Raya *et al.* 2010, Joseph *et al.* 2012). Zudem erfassten wir einen durchschnittlichen T2-Wert (T2 global) für alle Kompartimente des gesamten rechten Kniegelenks eines Probanden.

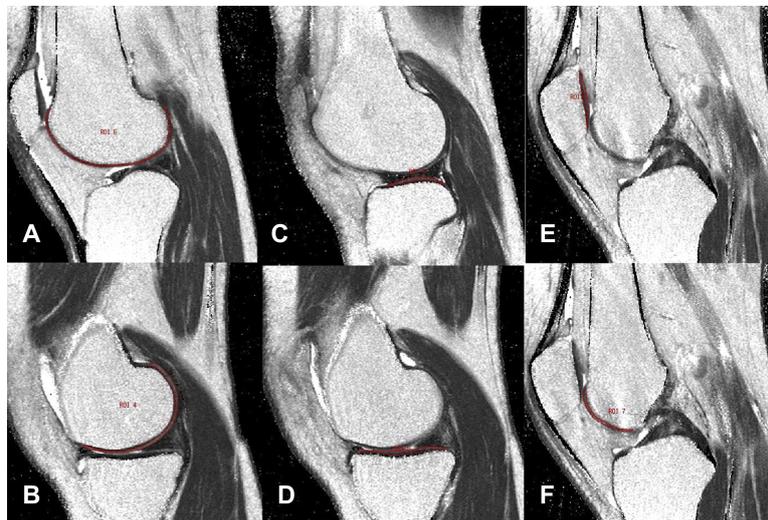


Abbildung 17 Kniegelenksknorpel in T2-Karten: die Kontur jedes segmentierten Kompartiments dargestellt in jeweils einer repräsentativen Schicht; A: lateraler Femur, B: medialer Femur, C: laterale Tibia, D: mediale Tibia, E: Patella, [F: Trochlea; für diese Studie aufgrund von Artefakten ausgeschlossen] (Stehling *et al.* 2011)

3.7 Statistik

3.7.1 Statistische Analysen

Für statistische Analysen verwendeten wir die Stata/IC Software™, Version 13.1 (StataCorp, College Station TX, USA) unter Annahme eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,05. Um Unterschiede bezüglich der Merkmale von Probanden aus verschiedenen Aktivitäts-Quartilen eruieren zu können, wurden einfache Varianzanalysen für konstante Variablen, bzw. Chi-Quadrat-Tests für kategorische Variablen durchgeführt.

Der Zusammenhang zwischen Veränderungen der T2-Relaxationszeit von Baseline-Wert zum Follow-up-Termin 24 Monate später und die Zugehörigkeit zu verschiedenen Aktivitäts-Quartilen als Prädiktor wurden anhand von multivariaten linearen Regressionsanalysen eruiert. Hierbei adjustierten wir für Alter, Geschlecht, Baseline KL-Score, Baseline Body-Mass-Index (BMI), Kniegelenksoperationen oder -verletzungen in der Vorgeschichte und während der Studie sowie der mittleren Tragedauer des Akzelerometers (11-20 Stunden / Tag). Als unabhängige Variable galt das Aktivitäts-Quartil, als abhängige Variablen die T2-Werte. Für jedes Quartil wurden die Mittelwerte und Standardfehler der abhängigen Variablen berechnet. P-Werte repräsentieren die Signifikanz der Trends zwischen den Schichten (Aktivitätsquartile). Für diese Analyse wurde eine kontinuierliche Skala für die Schritte zwischen den Schichten angenommen.

Mittels multivariablen linearen und quadratischen Regressionsanalysen wurde der Zusammenhang von Baseline-WORMS in den einzelnen Kategorien (Knorpel, Meniskus, Knochenmarksödem) und den Veränderungen über 24 Monate hinweg untersucht. Adjustiert wurde erneut für die eben genannten Kovariaten, die unabhängige Variable stellte wieder die Zugehörigkeit zum Aktivitätsquartil dar, die abhängige Variable die Veränderung der WORMS-Werte im Vergleich zum Ausgangswert.

Anschließend führten wir die gleichen Analysen auch unter Einbeziehung des Unterschieds im Aktivitätsniveau zwischen 48- und 72-Monats-Follow-up durch ($\Delta mv-PA$ für lineare Regressionsmodelle, bzw. $\Delta mv-PA^2$ für quadratische Regression). Dieser Unterschied im Aktivitätsniveau ging als zusätzliche kontinuierliche Kovariate in die Untersuchung des Zusammenhangs von veränderten Bewegungsgewohnheiten und Veränderungen von WORMS- sowie T2-Werten mit ein.

Für diese Analyse teilten wir die Probanden auf zwei Gruppen auf: jene mit geringem körperlichen Aktivitätsniveau zum 48-Monats-Termin (1. und 2. Quartil gemeinsam) und solche mit hohem Aktivitätslevel (3. und 4. Quartil gemeinsam). Aus einer früheren Studie geht hervor, dass abhängig vom Ausgangsniveau an körperlicher Aktivität strukturelle Kniegelenksveränderungen wohl unterschiedlich stark fortschreiten (*Dore et al. 2013*).

Aufgrund der Menge an berücksichtigten Parametern und basierend auf bereits veröffentlichten Daten unserer Arbeitsgruppe (*Jones et al. 2011, Joseph et al. 2015, Serebrakian et al. 2015, Gersing et al. 2016*) strukturierten wir die Analyse wie folgt:

Primäre Daten:	Explorative Daten:
WORMS in den Kategorien Knorpel und Meniskus	WORMS in der Kategorie Knochenmarksödem
durchschnittliche T2-Werte in den Kompartimenten medialer Femur, mediale Tibia, overall	durchschnittliche T2-Werte in den Kompartimenten lateraler Femur, laterale Tibia, Patella

Tabelle 7 Datenstruktur

3.7.2 Reproduzierbarkeit

Für Untersuchungen zur Intra-Reader-Reproduzierbarkeit der WORMS-Befunde beurteilten die beiden Radiologen M.K. und L.N. mit einem Abstand von mindestens 14 Tagen jeweils zehn zufällig ausgewählte Patienten erneut. Es ergaben sich daraus die folgenden Intraclass-Korrelationskoeffizienten:

	M.K.	L.N.
Meniskus	0,90 (0,80 – 0,95)	0,88 (0,84 – 0,96)
Knorpel	0,89 (0,83 – 0,94)	0,83 (0,75 – 0,94)
Knochenmarksödem	0,87 (0,83 – 0,90)	0,86 (0,80 – 0,95)
gesamt	0,86 (0,76 – 0,95)	0,83 (0,77 – 0,93)

Tabelle 8 Intra-Class-Korrelationskoeffizienten WORMS, Intra-Reader-Reproduzierbarkeit

Die Intra-Class-Korrelationskoeffizienten für die Inter-Reader-Reproduzierbarkeit betragen:

Meniskus	0,83 (0,78 – 0,89)
Knorpel	0,83 (0,76 – 0,89)
Knochenmarksödem	0,89 (0,85 – 0,95)
gesamt	0,86 (0,79 – 0,96)

Tabelle 9 Intra-Class-Korrelationskoeffizienten WORMS, Inter-Reader-Reproduzierbarkeit

Um Intra- und Inter-Reader-Reproduzierbarkeit der T2-Messungen zu überprüfen wurde der prozentuale Fehler als durchschnittlicher quadratischer Mittelwert der einzelnen Variationskoeffizienten berechnet.

Anhand von zehn zufällig ausgewählten Patienten wurden nach Bearbeitung durch W.L. und C.C. für die Inter-Reader-Reproduzierbarkeit die folgenden Variationskoeffizienten berechnet:

Patella	2,01
lateraler Femur	1,64
laterale Tibia	1,91
medialer Femur	1,73
mediale Tibia	1,75
overall	1,88

Tabelle 10 Variationskoeffizienten Inter-Reader-Reproduzierbarkeit

Dieselben zehn Patienten wurden außerdem von beiden Untersuchern mit zeitlichem Abstand von mindestens 14 Tagen zur ersten Befundung erneut bearbeitet.

Daraus ergab sich eine Intra-Reader-Reproduzierbarkeit für die T2-Werte von 1,10 (W.L.) bzw. 2,21 (C.C.).

4 Ergebnisse

4.1 Merkmale der Teilnehmer

In diese Studie wurden 164 Teilnehmer ($58,6 \pm 6,1$ Jahre alt, 79 weibliche Probanden) eingeschlossen und auf vier Quartile entsprechend ihrer körperlichen Aktivität verteilt ($n=41$). Die meisten für Arthroseentstehung relevanten Risikofaktoren waren in den Quartilen nicht signifikant verschieden häufig vertreten (BMI, Kellgren-Lawrence-Score beim 48-Monats-Termin). Ebenso bestanden keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Häufigkeit klinischer Symptome (beidseitige Hüft- oder Sprunggelenksschmerzen, WOMAC-Scores für die Kategorien „pain“, „stiffness“ und „disability“). Für diese Analyse galt ein Signifikanzwert von $p > 0,05$.

Probanden im höchsten Aktivitätsquartil waren jedoch signifikant jünger ($p = 0,005$). Zudem unterschieden sich die Quartile hinsichtlich der Geschlechterverteilung zugunsten von deutlich mehr männlichen Teilnehmern in den aktiveren Quartilen ($p = 0,005$) (s. Tabelle 11).

Merkmale der Teilnehmer, 48-Monats-Termin					
Quartile	1. Quartil	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil	p-Wert
durchschnittliche mv-PA (min/Tag)	0,7 - 11,1	11,2 - 22,9	23,0 - 38,9	39,0 - 133,9	
Teilnehmerzahl	n = 41	n = 41	n = 41	n = 41	
OAI Kohorte					0,3
"Normal"	1 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	
"Incidence"	38 (92,7%)	37 (90,2%)	37 (90,2%)	40 (97,6%)	
"Progression"	12 (29,3%)	16 (39,0%)	13 (31,7%)	11 (26,8%)	
Alter *	61,4 ± 4,6	57,6 ± 5,9	57,8 ± 4,9	57,6 ± 4,9	0,005 !!
Geschlecht	27 (65,9%)	26 (63,4%)	11 (26,3%)	15 (36,6%)	0,005 !!
Body Mass Index *	27,3 ± 4,5	27,8 ± 4,5	26,8 ± 2,5	25,8 ± 3,6	0,16
Kellgren Lawrence Grad 1	12 (29,3%)	16 (39,0%)	13 (31,7%)	11 (26,8%)	0,57
WOMAC rechtes Kniegelenk **					
"pain"	0,2 ± 0,6	0,5 ± 0,8	0,4 ± 0,9	0,5 ± 0,9	0,41
"stiffness"	0,4 ± 0,7	0,5 ± 0,8	0,4 ± 0,7	0,6 ± 0,8	0,48
"disability"	0,7 ± 2,2	0,5 ± 1,2	0,5 ± 1,1	0,7 ± 1,5	0,86
WOMAC linkes Kniegelenk **					
"pain"	0,2 ± 0,4	0,3 ± 0,6	0,2 ± 0,5	0,3 ± 0,6	0,42
"stiffness"	0,3 ± 0,6	0,4 ± 0,7	0,4 ± 0,8	0,5 ± 0,8	0,43
"disability"	0,2 ± 0,8	0,3 ± 0,8	0,5 ± 1,5	0,6 ± 1,2	0,34
Schmerzen im Hüftgelenk ^					
links	13 (31,7%)	15 (36,6%)	12 (28,3%)	14 (34,1%)	0,97
rechts	14 (34,1%)	12 (29,3%)	15 (36,6%)	15 (36,6%)	0,74
Schmerzen im Sprunggelenk ^					
links	1 (2,4%)	2 (4,8%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	0,6
rechts	3 (7,3%)	1 (2,4%)	0 (0,0%)	2 (4,8%)	0,35

Tabelle 11 Merkmale der Teilnehmer, 48-Monats-Termin

* Mittelwert ± Standardabweichung, ** Durchschnitt und Standardabweichung, ^ Teilnehmer, die seit Baseline mindestens zweimal beidseits Schmerzen angegeben hatten, !! statistisch signifikant bei $p < 0,05$.

4.2 Zusammenhang von körperlicher Aktivität und radiologischen Befunden

4.2.1 Querschnittsvergleich

Für die Kategorie „Meniskus“ fanden sich mit steigendem Aktivitätsniveau signifikant höhere WORMS-Werte (sowohl WORMS sum als auch WORMS max; $p = 0,009$). Betrachtete man nun den medialen Meniskus isoliert, so stieg die Signifikanz sogar noch an ($p = 0,006$).

Auch für die Kategorie „Knochenmarksödem“ zeigten sich signifikant höhere WORMS-Werte bei stärkerer Aktivität (WORMS sum: $p = 0,049$; WORMS max: $p = 0,002$).

Für die Kategorie „Knorpel“ ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zum Ausmaß an körperlicher Aktivität feststellen (WORMS sum: $p = 0,73$; WORMS max: $p = 0,39$). Gleiches galt für T2-Relaxationszeiten des Knorpels, jedoch ließ sich ein nicht signifikanter Trend zu längeren Relaxationszeiten mit höheren Aktivitätslevels über der medialen Tibia sowie über allen Kompartimenten gemeinsam erkennen (jeweils $p = 0,09$) (s. Tabelle 12).

WORMS und T2-Relaxationszeiten nach Quartilen, 48-Monats-Termin *					
Quartile	1. Quartil	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil	p-Wert
durchschnittliche mv-PA (min/Tag)	0,7 - 11,1	11,2 - 22,9	23,0 - 38,9	39,0 - 133,9	
Teilnehmerzahl	n = 41	n = 41	n = 41	n = 41	
Knorpel					
WORMS sum	5,1 ± 0,7	4,8 ± 0,7	4,2 ± 0,7	5,2 ± 0,7	0,73
WORMS max	2,7 ± 0,4	2,6 ± 0,3	2,6 ± 0,3	2,9 ± 0,3	0,39
Knochenmarksödem					
WORMS sum	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,8 ± 0,3	2,0 ± 0,3	0,049 !!
WORMS max	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,2	0,002 !!
Meniskus					
WORMS sum	1,4 ± 0,5	1,9 ± 0,5	2,0 ± 0,5	3,2 ± 0,5	0,009 !!
WORMS max	0,9 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,6 ± 0,4	0,009 !!
Anzahl der Meniskusläsionen					
medial	0,8 ± 0,4	1,0 ± 0,4	1,3 ± 0,4	2,4 ± 0,4	0,006 !!
lateral	0,6 ± 0,3	0,9 ± 0,3	0,7 ± 0,3	0,8 ± 0,3	0,096
T2					
global	33,9 ± 0,4	34,2 ± 0,4	34,1 ± 0,4	34,5 ± 0,3	0,09
lateraler Femur	36,5 ± 0,4	25,9 ± 0,4	35,2 ± 0,4	35,8 ± 0,4	0,69
laterale Tibia	30,5 ± 0,5	30,0 ± 0,4	29,8 ± 0,5	30,2 ± 0,4	0,42
medialer Femur	39,8 ± 0,5	38,6 ± 0,5	37,7 ± 0,5	38,3 ± 0,5	0,9
mediale Tibia	30,5 ± 0,2	31,7 ± 0,5	31,9 ± 0,4	31,9 ± 0,5	0,09
Patella	35,3 ± 0,6	35,2 ± 0,6	35,6 ± 0,6	34,5 ± 0,6	0,54

Tabelle 12 WORMS und T2-Relaxationszeiten nach Quartilen, 48-Monats-Termin

* Quadratmittelwerte ± Standardfehler des Mittelwerts, adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, KL-Score, Kniegelenksverletzung oder -operation in der Vorgeschichte, durchschnittliche tägliche Tragedauer des Akzelerometers; !! statistisch signifikant bei $p < 0.05$.

4.2.2 longitudinale Veränderungen über 24 Monate

Betrachtete man Veränderungen über einen Zeitraum von 24 Monaten hinweg (zwischen 48- und 72-Monats-Termin), so zeigte sich ein signifikant geringerer Anstieg der T2-Relaxationszeiten über der medialen Tibia bei Probanden aus dem 2. und 3. im Vergleich zum 1. und 4. Quartil ($p = 0,034$ bei quadratischer Regression). Dies ließe auf weniger biochemische degenerative Prozesse im Knorpel über einen Zeitraum von zwei Jahren bei Patienten mit moderater körperlicher Aktivität schließen (s. Tabelle 13).

Veränderungen von WORMS und T2-Relaxationszeiten über 24 Monate nach Quartilen *					
Quartile	1. Quartil	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil	p-Wert
durchschnittliche mv-PA (min/Tag)	0,7 - 11,1	11,2 - 22,9	23,0 - 38,9	39,0 - 133,9	
Teilnehmerzahl	n = 41	n = 41	n = 41	n = 41	
Delta WORMS sum Knorpel	5,2 ± 0,7	3,8 ± 0,7	3,7 ± 0,7	4,9 ± 0,7	0,7
Delta WORMS sum Knochenmarksödem	1,1 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3	0,24
Delta WORMS sum Meniskus					
medial	0,2 ± 0,2	0,6 ± 0,3	1,9 ± 0,4	0,9 ± 0,3	0,98
lateral	0,9 ± 0,3	0,2 ± 0,3	0,6 ± 0,3	1,0 ± 0,3	0,27
Delta T2					
global	1,4 ± 0,4	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,7 ± 0,4	0,87
medialer Femur	0,4 ± 0,5	0,7 ± 0,5	0,4 ± 0,5	1,7 ± 0,5	0,6
mediale Tibia	1,0 ± 0,4	0,4 ± 0,4	0,2 ± 0,4	1,2 ± 0,4	0,034 !!
Patella	2,4 ± 0,6	1,9 ± 0,5	1,4 ± 0,4	1,6 ± 0,5	0,86

Tabelle 13 longitudinale Veränderungen von WORMS und T2-Relaxationszeiten über 24 Monate nach Quartilen. * Quadratmittelwerte ± Standardfehler des Mittelwerts, adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, KL-Score, Kniegelenksverletzung oder -operation in der Vorgeschichte, durchschnittliche tägliche Tragedauer des Akzelerometers; !! statistisch signifikant bei $p < 0.05$.

In einer Subanalyse untersuchten wir nun all jene Patienten, die zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten ihr Aktivitätsniveau gehalten hatten (n = 84). Probanden aus dem 2. und 3. Quartil zeigten im Vergleich zum 1. und 4. Quartil einen signifikant geringeren Anstieg der T2-Werte sowohl über allen Kompartimenten gemeinsam (p = 0,030 bei quadratischer Regression) als auch der T2-Werte für medialen Femur (p = 0,012) und mediale Tibia (p = 0,031). Diese Ergebnisse ließen schlussfolgern, dass Patienten mit moderater körperlicher Betätigung und konstantem Beibehalten dieser Gewohnheiten weniger degenerative biochemische Prozesse am Kniegelenk erfuhren als Patienten, die ein konstant hohes oder konstant niedriges Aktivitätsprofil zeigten (s. Tabelle 14).

Veränderungen von WORMS und T2-Relaxationszeiten über 24 Monate nach Quartilen bei Teilnehmern mit konstanter mv-PA *					
Quartile	1. Quartil	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil	p-Wert
durchschnittliche mv-PA (min/Tag)	0,7 - 11,1	11,2 - 22,9	23,0 - 38,9	39,0 - 133,9	
Teilnehmerzahl	n = 25	n = 17	n = 18	n = 24	
Delta WORMS sum Knorpel	3,8 ± 0,5	4,2 ± 0,6	3,4 ± 0,4	5,7 ± 0,5	0,58
Delta WORMS sum Knochenmarksödem	1,1 ± 0,2	1,7 ± 0,2	0,5 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,75
Delta WORMS sum Meniskus					
medial	0,5 ± 0,3	0,2 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,5 ± 0,3	0,58
lateral	0,6 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,1	1,0 ± 0,2	0,85
Delta T2					
global	1,8 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,8 ± 0,3	0,030 !!
medialer Femur	0,8 ± 0,4	0,2 ± 0,4	0,3 ± 0,4	1,5 ± 0,4	0,012 !!
mediale Tibia	1,3 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,7 ± 0,2	1,8 ± 0,2	0,031 !!
Patella	1,1 ± 2,2	1,3 ± 0,2	0,6 ± 0,2	1,8 ± 0,3	0,066

Tabelle 14 longitudinale Veränderungen von WORMS und T2-Relaxationszeiten über 24 Monate nach Quartilen bei Teilnehmern mit konstanter mv-PA. * Quadratmittelwerte ± Standardfehler des Mittelwerts, adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, KL-Score, Kniegelenksverletzung oder -operation in der Vorgeschichte, durchschnittliche tägliche Tragedauer des Akzelerometers; !! statistisch signifikant bei p < 0.05.

4.3 Veränderung der Bewegungsgewohnheiten und radiologische Befunde

Für Analysen über die Auswirkungen von veränderten Bewegungsgewohnheiten auf die beschriebenen radiologischen Marker teilten wir die Probanden auf zwei Gruppen auf: jene mit eher niedrigem Aktivitätslevel beim 48-Monats-Termin (1. und 2. Quartil, also durchschnittlich 0,7 – 22,9 Minuten mv-PA am Tag) und solche mit eher höherem Level (3. und 4. Quartil, entsprechend 23,0 – 133,9 Minuten mv-PA am Tag). Anschließend betrachteten wir Teilnehmer, die initial niedrige Aktivitätsniveaus zeigten und diese im Verlauf des Beobachtungszeitraumes von 24 Monaten steigerten. Die WORMS-Scores für Knorpelgewebe erwiesen sich hier als signifikant langsamer progredient (β -0,4; 95% Konfidenzintervall (CI) (-0,3) – (-0,004); $p = 0,045$ bei linearer Regression). Morphologisch erkennbare Knorpeldefekte verschlechterten sich also weniger, wenn initial wenig körperliche Aktivität über 24 Monate hinweg gesteigert wurde im Vergleich zu Beibehaltung oder Reduzierung der Bewegungsgewohnheiten.

Probanden mit initial bereits höheren Aktivitätsniveaus und einer weiteren Steigerung zeigten sich hinsichtlich sichtbarer Knorpelläsionen signifikant progredient (Δ WORMS Knorpel; β -0,4; 95% CI 0,2 – 0,9; $p = 0,02$ bei quadratischer Regression).

Ebenso verschlechterten sich die WORMS-Werte des medialen Meniskus stärker (β 0,5; 95% CI 0,02 – 0,6; $p = 0,02$ bei linearer Regression).

Auch die T2-Relaxationszeiten über allen Kompartimenten gemeinsam stiegen stärker an (β 0,5; 95% CI 0,01 – 0,6; $p = 0,033$ bei linearer Regression).

Patienten, die bereits intensive Bewegungsgewohnheiten über 24 Monate weiter steigerten zeigten also vermehrt degenerative Prozesse im Knorpel als solche, die ihr Niveau hielten oder gar verringerten (s. Tabelle 15).

Zusammenhang von veränderten WORMS und T2-Relaxationszeiten und veränderten Bewegungsgewohnheiten über 24 Monate

Veränderung der Aktivität	Variable	β^*	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
niedrige Aktivitätsniveaus (1. + 2. Quartil)				
Delta WORMS sum Knorpel	$\Delta mv-PA$	(-0,4)	(-0,3) - (-0,004)	0,045 !!
Delta WORMS sum Knochenmarksödem	$\Delta mv-PA$	0,03	(-0,1) - 0,2	0,9
Delta WORMS Meniskus				
medial	$\Delta mv-PA$	(-0,06)	(-0,1) - 0,1	0,7
lateral	$\Delta mv-PA$	0,02	(-0,1) - 0,1	0,9
T2				
global	$\Delta mv-PA$	0,1	(-0,04) - 0,6	0,6
medialer Femur	$\Delta mv-PA$	0,02	(-0,1) - 0,1	0,8
mediale Tibia	$\Delta mv-PA$	(-0,2)	(-0,3) - 0,04	0,4
	$\Delta mv-PA^2$	0,5	0,02 - 0,7	0,013 !!
hohe Aktivitätsniveaus (3. + 4. Quartil)				
Delta WORMS sum Knorpel	$\Delta mv-PA$	0,3	(-0,06) - 0,2	0,2
	$\Delta mv-PA^2$	0,7	0,2 - 0,9	0,020 !!
Delta WORMS sum Knochenmarksödem	$\Delta mv-PA$	(-0,3)	(-0,4) - 0,03	0,91
	$\Delta mv-PA^2$	0,6	0,0 - 0,8	0,07
Delta WORMS Meniskus				
sum medial	$\Delta mv-PA$	0,5	0,02 - 0,6	0,02 !!
sum lateral	$\Delta mv-PA$	(-0,06)	(-0,2) - 0,06	0,3
Delta T2				
global	$\Delta mv-PA$	0,5	0,1 - 0,6	0,033 !!
medialer Femur	$\Delta mv-PA$	0,1	(-0,2) - 0,4	0,5
mediale Tibia	$\Delta mv-PA$	0,1	(0,2) - 0,3	0,16

Tabelle 15 Zusammenhang von veränderten WORMS und T2-Relaxationszeiten und veränderten Bewegungsgewohnheiten über 24 Monate. * adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, KL-Score, Kniegelenksverletzung oder -operation in der Vorgeschichte, durchschnittliche tägliche Tragedauer des Akzelerometers, !! statistisch signifikant bei $p < 0.05$.

5 Diskussion

Diese longitudinale Studie untersuchte über 24 Monate hinweg die Kniegelenke beschwerdefreier oder nur gering symptomatischer Probanden mit unterschiedlichem Ausmaß körperlicher Aktivität auf Vorliegen arthrotischer Gelenksveränderungen in MRT-Aufnahmen. Nach unserem besten Wissen ist die erste Studie, die longitudinale Zusammenhänge von körperlicher Aktivität und strukturellen sowie biochemischen Kniegelenksveränderungen untersucht.

Studienteilnehmer mit initial niedrigen Aktivitätsniveaus und einer Steigerung innerhalb von 24 Monaten präsentierten sich mit langsamerem Fortschreiten degenerativer Prozesse am Kniegelenksknorpel.

Bei Teilnehmern, die anfangs bereits hohe Level körperlicher Aktivität zeigten und diese im Verlauf noch weiter steigerten, ließen sich in MRTs sowohl strukturelle als auch biochemische Knorpelveränderungen, v.a. im lasttragenden medialen Anteil des Kniegelenks, nachweisen.

5.1 Methodikdiskussion

5.1.1 Aktivitätsbestimmung

Frühere Studien über den Zusammenhang von körperlicher Aktivität und arthrotischen Gelenksveränderungen brachten bisher unterschiedliche Ergebnisse hervor. Dies mag zum großen Teil der Verwendung verschiedener Messmethoden zuzuschreiben sein. Im Rahmen dieser Recherche zeigten Studien mit detaillierteren Messungen zur körperlichen Aktivität grundsätzlich eher eine Risikosteigerung für die Arthroseentwicklung als solche mit einfachen Methoden wie reiner Schrittzählung und patientenbasierter Erfassung. Möglicherweise spiegeln diese Methoden nicht akkurat genug den tatsächlichen Bewegungsumfang wider. Akzelerometer hingegen wurden im Rahmen einiger Studien als gute Messinstrumente bestätigt (*Freedson et al. 1998, Trost et al. 1998, Nichols et al. 2000, Brage et al. 2003*). Dank detaillierter und patientenunabhängiger Datenerhebung könnten so künftig verlässlichere Aussagen über den Einfluss von Bewegungsgewohnheiten auf Arthroseentstehung und –progress getroffen werden. Für die Fragestellung dieser Arbeitsgruppe war ein Akzelerometer zudem geeignet, da vornehmlich moderate körperliche Betätigung untersucht werden sollte. Diese Geräte messen vor allem vertikale Beschleunigungen, die bei moderaten Geschwindigkeiten bis 4 km/h den Großteil ausmachen (*Cavagna et al. 1976*).

Zwar fand die Aktivitätsmessung für dieses Studienkollektiv lediglich für jeweils eine Woche statt, somit lassen diese Werte sich nicht zwingend auf das Bewegungsverhalten innerhalb eines ganzen Jahres übertragen. Saisonale Unterschiede und weitere Schwankungen im Freizeitverhalten konnten nicht berücksichtigt werden. Zudem ist denkbar, dass das Bewusstsein über das Tragen eines Akzelerometers allein das Bewegungsverhalten beeinflusst. Dennoch sollte dies einen guten Näherungswert für die Aktivität der Probanden ergeben. Für künftige Untersuchungen wäre sicherlich denkbar, die technischen Möglichkeiten von neueren Mobiltelefonen oder Armbanduhren mit sogenannten Aktivitätstrackern auszunutzen und somit Probanden über längere Zeiträume bei Alltagsaktivitäten beobachten zu können. Außerdem ließe sich so möglicherweise besser nach Art der Aktivität differenzieren und es könnten mehrere verschiedenen Sportarten eingeschlossen werden. Reines Ausdauertraining an Land oder im Wasser sowie Start-Stop-Sportarten bedeuten schließlich verschiedene Belastungsformen für die Gelenke, können jedoch in der Aktivitätsmessung mittels Akzelerometer ähnliche „counts“ pro Minute ergeben.

Hinsichtlich der Art körperlicher Aktivität zeigten Kombinationen aus Krafttraining, Beweglichkeitsübungen und Ausdauertraining durchweg positive Effekte auf Schmerzen und Funktionalität (*Fransen et al. 2008, Jansen et al. 2011, Iversen 2012*). Diese Empfehlung findet sich daher auch in der OARSI-Guideline zur nicht-chirurgischen Therapie der Kniegelenksarthrose von 2014 (*McAlindon et al. 2014*). Künftige Studien sollten nicht nur den funktionalen und symptomatischen Effekt verschiedener körperlicher Aktivitäten auf Arthroseprogress untersuchen, sondern auch strukturelle und biochemische Veränderungen bei verschiedenen Belastungsformen.

5.1.2 Bildgebung

Röntgenaufnahmen allein gelten als nicht sensitiv genug um Arthrose ausreichend beurteilen zu können, wie Vergleiche mit arthroskopischen Aufnahmen zeigten (*Brandt et al. 1991*). So fungieren sie in vielen Studien eher als etablierte Kontrollmethode (*Baker et al. 2010, Barbour et al. 2014*). Jedoch ist die Diagnose mittels konventionellem Röntgen akkurater, als wenn Probanden lediglich gefragt wurden, ob ein Arzt bei ihnen jemals Arthrose festgestellt hatte (*Mork et al. 2012*). Für ähnlich große Studienpopulationen wurde dennoch aufgrund leichter Durchführbarkeit oft eine Patientenbefragung durchgeführt (*March et al. 1998, Morvan et al. 2009*). Die röntgenbasierte Methodik für das Kollektiv der OAI liefert somit sicher vergleichsweise genaue diagnostische Daten.

Die Durchführung von MRT-Untersuchungen und besonders T2-mapping ermöglichen die Beurteilung früher degenerativer Prozesse am Gelenksknorpel (*Stehling et al. 2010, Stehling et al. 2010, Hovis et al. 2011, Pan et al. 2011, Baum et al. 2012*). Studien konnten zeigen, dass nicht nur bei Patienten mit konventionell-radiologisch sichtbarer Arthrose Schmerzen und Funktionseinschränkungen signifikant mit T2-Werten korrelierten (*Dunn et al. 2004, Bolbos et al. 2008*), sondern sogar auch bei Fehlen röntgenologischer Arthrosezeichen. T2-Relaxationszeiten können also als sensitiver Marker für degenerativ bedingte Schmerzen in der Frühphase biochemische Knorpelveränderungen detektieren (*Baum et al. 2012, Joseph et al. 2017*).

Ein Problem an unserem Studiendesign mag sein, dass der Zustand der Kniegelenke vor allem beim 48-Monats-Follow-Up stark vom Verhalten der Probanden in der Vergangenheit abhing. So konnte nicht berücksichtigt werden, welche Sportarten und welches Freizeitverhalten die Teilnehmer früher unterhalten hatten.

Auch wäre künftig interessant zu sehen, ob das Ausmaß körperlicher Aktivität abhängig von unterschiedlichen Beinachsen degenerative Prozesse begünstigt. Arthrotische Veränderungen am medialen Kniegelenk verschlechtern sich bereits innerhalb eines kurzen Beobachtungszeitraumes von 18 Monaten wesentlich mehr bei Probanden mit varischer Beinachse (*Sharma et al. 2001*). Anhand der angefertigten Röntgenaufnahmen ließen sich innerhalb des OAI-Kollektivs im Rahmen künftiger Studien

Subpopulationen mit ausgeprägter Varusdeformität abgrenzen und gesondert hinsichtlich ihres Bewegungsverhaltens und Arthroseprogresses untersuchen. Bouroujeni et al. beschrieben hierzu beispielsweise recht einfache Methoden mit hohen Werten für Intra- sowie Inter-Reader-Reprozierbarkeit (*Iranpour-Boroujeni et al. 2014*).

5.1.3 Klinische Scores

Die verwendeten klinischen Scores gelten wie bereits eingangs beschrieben als etablierte Methoden für die Untersuchung arthrotischer Gelenksveränderungen. Der WOMAC erwies sich als verlässlich für die Beurteilung arthrosebedingter Kniegelenksschmerzen (*Bellamy et al. 1988, Bellamy 2005*). Es werden zwar lediglich Symptome innerhalb der letzten sieben Tage erfragt, sodass keine tatsächliche Verlaufsbeurteilung innerhalb eines ganzen Jahres möglich ist, jedoch wurde dieser Score bereits früher für ähnliche Fragestellungen verwendet (*Hunter et al. 2003, Wluka et al. 2004, Torres et al. 2006, Lo et al. 2009, Moio et al. 2009, Baker et al. 2010*). Durch den Ausschluss von Patienten, die im Zeitraum vor den Follow-up-Terminen akut aufgetretene Beschwerden berichtet hatten sollte jedoch die erfasste Woche als annähernd repräsentativ für den Alltag der Probanden über das Jahr hinweg gewertet werden können.

5.1.4 Statistik

Semiquantitative Methoden wie der WORMS für die Beurteilung von Gelenkspathologien sind aufgrund der subjektiven Punktevergabe von der Expertise des Untersuchers abhängig. Sie erwiesen sich jedoch im Rahmen einiger Studien unter erfahrenen Untersuchern als geeignete Verfahren mit hoher Sensitivität, Spezifität und Inter-Reader-Agreement (*Felson et al. 2003, Peterfy et al. 2004, Felson et al. 2007, Hunter et al. 2008, Hunter et al. 2011*).

Für Intra- und Inter-Reader-Reproduzierbarkeit der WORMS-Gradings wurden durch unsre Arbeitsgruppe früher bereits ähnliche Werte bezüglich der Übereinstimmung von Befunden veröffentlicht (*Pan et al. 2011, Baum et al. 2012, Baum et al. 2012*).

5.2 Ergebnisdiskussion

5.2.1 Merkmale der Teilnehmer

Die Verteilung von Teilnehmermerkmalen in den verschiedenen Aktivitätsquartilen unterschied sich größtenteils nicht signifikant. Die gleichmäßige Verteilung von Risikofaktoren (vor allem BMI und Kellgren-Lawrence-Score im Röntgenbild) sowie von klinischen Symptomen ermöglichte also aussagekräftige Vergleiche zwischen den Aktivitätsgruppen. Im höchsten, also aktivsten Quartil waren die Probanden jedoch signifikant jünger. Zudem zeigten Männer im Allgemeinen höhere Aktivitätsniveaus. Dies mag zwar die natürliche Verteilung in der Bevölkerung gut widerspiegeln (jüngere Menschen in Berufstätigkeit und aktiverer Alltagsgestaltung sowie mehr Männer in körperlich stark belastenden Berufen), wäre jedoch im Rahmen künftiger Studien ein denkbarer Ansatz zur Verbesserung der Studienbedingungen.

5.2.2 Körperliche Aktivität und radiologische Befunde

Bis dato ist dies die erste longitudinale Studie, die den Zusammenhang objektiv gemessener körperlicher Aktivität mit kompositionellen sowie strukturellen Kniegelenksveränderungen untersucht. T2-Relaxationszeiten und deren Entwicklung über 24 Monate hinweg ermöglichten eine Aussage über die biochemischen Eigenschaften des Gelenkknorpels. Anhand der WOMBS-Scores für Meniskuspathologien, Knorpeldefekte und subartikuläres Knochenmarködem ließen sich strukturelle Veränderungen des Kniegelenks im Verlauf beurteilen.

Wir konnten zeigen, dass die T2-Werte in medialer Tibia, medialem Femur sowie insgesamt im Kniegelenk bei Teilnehmern mit konstanten moderaten Bewegungsgewohnheiten über zwei Jahre langsamer anstiegen als bei Probanden, die konstant hohe oder niedrige Aktivitätslevel aufwiesen.

Andere Querschnittstudien zeigten erhöhte T2-Werte für Patella und femorotibiales Gelenk bei körperlich sehr aktiven Teilnehmern (*Stehling et al. 2010, Hovis et al. 2011*).

Die stärksten T2-Veränderungen wiesen Probanden nach dem Laufen medial und patellofemoral auf. Das Risiko für degenerative Veränderungen am Kniegelenk durch körperliche Aktivität mag also in diesen Regionen am größten sein (*Luke et al. 2010*).

Verschiedene Autoren berichten von vermehrt morphologisch sichtbaren Knorpelläsionen bei aktiveren Probanden (*Stehling et al. 2010, Stehling et al. 2010*). Dies ließ sich anhand unserer bereits veröffentlichter Ergebnisse aus einer Querschnittsstudie mit Akzelerometrie zur Aktivitätsbestimmung nicht bestätigen (*Kretzschmar et al. 2015*). Longitudinal betrachtet fanden wir aber bei aktiven Probanden mit weiterer Steigerung des Bewegungsumfangs tatsächlich mehr Knorpelläsionen.

Zudem unterstützen unsere Daten die Hypothese, dass moderate Aktivität Knorpeldegeneration verlangsamen kann (*Lin et al. 2013*), denn Teilnehmer mit initial niedrigen Aktivitätslevels und einer Zunahme im Verlauf präsentierten weniger Verschlechterung von Knorpelläsionen.

Viele Studien zeigen den Zusammenhang von Knorpelverlust und Kniegelenksschmerzen (*Hunter et al. 2003, Wluka et al. 2004, Baum et al. 2012*). Baum et al. fanden, dass T2 Werte bei Patienten mit Schmerzen aber noch ohne Arthrosezeichen im Röntgenbild im Vergleich zu schmerzfreien Patienten erhöht waren. Auch vorhandene Knorpelläsionen waren mit Schmerzen assoziiert, andere fokale Läsionen wie Knochenmarksödem und Meniskuspathologien jedoch nicht (*Baum et al. 2012*). Denkbar wäre, dass durch den dünneren Knorpel mehr Belastung auf den schmerzempfindlichen subchondralen Knochen ausgeübt wird. Das Knorpelgewebe selbst besitzt keine Nervenfasern (*Dieppe et al. 2005, Hunter et al. 2009*).

Vorbestehende strukturelle Kniegelenksveränderungen scheinen das Risiko für die Entwicklung weiterer Pathologien zu steigern. So hatten Probanden bei Dore et al. mit vorbestehendem Knochenmarksödem im Vergleich zu unauffälligen Teilnehmern ein signifikant höheres Risiko auch Knorpelläsionen zu entwickeln, wenn sie $\geq 10\ 000$ Schritte am Tag gingen. Das Überschreiten dieser Schrittzahl führte außerdem bei vorbestehendem Knorpeldefekt zu signifikant mehr Knorpeluntergang als bei Probanden ohne vorbestehenden Defekt. Zudem war das Überschreiten der 10 000 Schritte pro Tag signifikant häufiger mit subartikulärem Knochenmarksödem

verbunden (*Dore et al. 2013*). Analog dazu zeigte sich bei uns ein statistischer Trend zu höheren WORMS-Scores für Knochenmarksödem bei Probanden mit hohen Aktivitätslevels bei Beginn und einer weiteren Steigerung der Bewegungsgewohnheiten, jedoch ohne Signifikanz. Denkbar wäre, dass es durch ausgeprägte körperliche Aktivität zu Mikrofrakturierungen im subchondralen Knochen kommt (*Burr et al. 2003, Dore et al. 2013*).

Dieselben mechanischen Stimuli führen möglicherweise zu den eingangs beschriebenen Veränderungen in Chondrozyten sowie auch der extrazellulären Matrix der Menisken (*Aigner et al. 2002*).

Wir konnten wie bereits früher auch im Rahmen dieser Studie zeigen, dass Anzahl und Schweregrad vor allem medialer Meniskusläsionen beim 48-Monats-Termin mit höheren Aktivitätsprofilen assoziiert waren (*Kretzschmar et al. 2015*). Auch Dore et al. fanden einen Progress von Meniskuspathologien bei Überschreiten der 10 000 Schrittgrenze (*Dore et al. 2013*).

Weitere Studien fanden bei Normalgewichtigen hingegen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Kniegelenksarthrose (*Felson et al. 2007, Mork et al. 2012*). Die Framingham-Studie nahm dazu jedoch eine recht grobe Aktivitätsmessung anhand von Schrittzählung und Schweißentwicklung vor (*Felson et al. 2007*). Auch Mork et al. wandten nur eine sehr subjektive Methodik an: körperliche Aktivität wurde von den Patienten selbst erfasst und nicht individuell nach Art der Bewegung spezifiziert. Die so genannte HUNT-Studie untersuchte über elf Jahre hinweg Probanden auf Zusammenhänge zwischen Übergewicht, körperlicher Aktivität und Knie- bzw. Hüftgelenksarthrose. Interessanterweise berichteten auch übergewichtige Probanden mit hohem Bewegungsausmaß nicht vermehrt von ärztlich diagnostizierter Arthrose. Die Autoren sprachen daher die Empfehlung aus, dass auch übergewichtigen Patienten ein hohes Bewegungsausmaß nahegelegt werden sollte (*Mork et al. 2012*). Jedoch wurden sowohl BMI als auch körperliche Aktivität nur zu Beginn der Studie erfasst. Inwiefern sich eine Veränderung der Bewegungsgewohnheiten auf die Kniegelenksgesundheit auswirkte lässt sich nicht beurteilen. Zudem ist denkbar, dass Probanden, die aufgrund unvollständiger Daten bei Follow-up-Terminen von der Studie ausgeschlossen wurden, eben gerade Beschwerden entwickelt hatten und daher nicht mehr teilnahmen und somit der tatsächliche Effekt von körperlicher Aktivität unterschätzt wurde.

Auch Felson und Barbour fanden keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen höheren Aktivitätslevels und Arthroserisiko (*Felson et al. 2013, Barbour et al. 2014*), verwendeten jedoch beide Fragebogen zur Datenerhebung. Die Johnston County Cohort zeigte jedoch einen statistischen Trend ohne Signifikanz zu vermehrt arthrotischen Veränderungen im Röntgenbild, wenn sie über das empfohlene Maß ($\geq 300\text{min} / \text{Woche}$) körperlich aktiv waren (*Barbour et al. 2014*).

Andere Studien hingegen fanden ein geringeres Arthroserisiko bei vermehrter körperlicher Aktivität (*Felson et al. 1997, McAlindon et al. 1999, Cooper et al. 2000*). So wiesen beispielsweise Probanden, die zehn Jahre lang an wöchentlichen Sportprogrammen teilgenommen hatten, ein dreifach niedrigeres Risiko für röntgenologische Arthrosezeichen auf. Allerdings wurde hier auch ein Kellgren-Lawrence-Score von 1 statt wie sonst üblicherweise 2 als Schwelle für die Arthrodiagnostik festgelegt (*Felson et al. 1997*). Auch McAlindon et al. fanden ein 3,3fach niedrigeres Risiko bei Probanden des höchsten im Vergleich zu solchen des niedrigsten Quartils (*McAlindon et al. 1999*). Hier wurde zur Erfassung der Aktivität der „Framingham Physical Activity Index“ verwendet (*Kannel et al. 1979*), der Aktivitätslevel für verschiedene Tätigkeiten berücksichtigt und am Ende einen entsprechend gewichteten Wert für 24 Stunden ergibt.

Auch eine weitere longitudinale fragebogenbasierte Studie fand einen positiven Effekt von wöchentlich mindestens 20 Minuten intensiverer körperlicher Aktivität für den Gelenksknorpel (*Racunica et al. 2007*). Rogers et al. fanden vor allem für Frauen ein niedrigeres Risiko für Knie- und Hüftgelenksarthrose durch regelmäßige körperliche Aktivität (*Rogers et al. 2002*).

5.2.3 Veränderung der Bewegungsgewohnheiten und radiologische Befunde

Bisher wurde nicht untersucht, wie sich eine Veränderung der Bewegungsgewohnheiten längerfristig auf Pathologien des Kniegelenks auswirkt. Im Rahmen dieser Studie hatte sich gezeigt, dass Probanden mit anfangs wenig körperlicher Aktivität durch Steigerung innerhalb 24 Monaten degenerative Prozesse am Kniegelenk verlangsamen konnten. Andererseits war eine weitere Steigerung bei bereits hohem Aktivitätsniveau mit sowohl strukturellen als auch biochemischen Knorpelveränderungen verbunden. Dies zeigte sich besonders in der lasttragenden medialen Region des Kniegelenks.

5.3 Schlussfolgerung

Eine Steigerung der Bewegungsgewohnheiten wirkte sich bei Patienten mit niedrigem Aktivitätsniveau positiv auf den Kniegelenksknorpel aus. Hingegen bewirkte eine Steigerung bei ohnehin sehr aktiven Teilnehmern vermehrt morphologische und biochemische Degeneration sowie eine Verschlechterung bestehender Meniskusläsionen, besonders eindrücklich im medialen Anteil des Kniegelenks. Konstante moderate körperliche Aktivität über 24 Monate hinweg hatte einen positiven Einfluss auf den Kniegelenksknorpel.

Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung arthrotischer Kniegelenksveränderungen, jedoch noch ohne manifeste Arthrose sollten geringe Bewegungsgewohnheiten steigern, um degenerative Prozesse am Knorpelgewebe zu verlangsamen. Körperlich stark aktive Risikopatienten sollten eher ein moderates Bewegungsausmaß beibehalten, um bestehende strukturelle und biochemische Veränderungen nicht weiter zu verschlechtern.

6 Zusammenfassung

Arthrose stellt eine der häufigsten Ursachen für Immobilität und eingeschränkte Leistungsfähigkeit im Leben der alternden Gesellschaft dar. Die therapeutischen Möglichkeiten beinhalten neben operativem Gelenkersatz und analgetischen Maßnahmen nur wenige weitere pharmakologische und interventionelle Optionen. Daher ist das Verständnis über Pathogenese und die Identifikation beeinflussbarer Risikofaktoren elementar.

Im Rahmen dieser Studie wurde untersucht, wie körperliche Aktivität sich auf radiologisch beurteilbare Kniegelenksstrukturen auswirkt und ob eine Veränderung der Bewegungsgewohnheiten zum Progress degenerativer Erscheinungen führt.

Über 48 Monate hinweg wurden die rechten Kniegelenke von 164 Teilnehmern ohne Anhalt für bereits existente Arthrose im Röntgenbild sowie ohne oder mit allenfalls geringer Symptomatik (WOMAC 0 bis 1 für die Kategorien „pain“, „stiffness“, „disability“) anhand von MRT-Aufnahmen untersucht.

Das Ausmaß körperlicher Aktivität wurde nach 48 und 72 Monaten mittels Akzelerometer gemessen (ActiGraph GT1M™). Daraus ergaben sich für die durchschnittliche tägliche moderate bis intensive körperliche Aktivität die folgenden Gruppen mit jeweils 41 Teilnehmern: 1. Quartil = 0,7 - 11,1 Minuten, 2. Quartil = 11,2 - 22,9 Minuten, 3. Quartil = 23,0 - 38,9 Minuten, 4. Quartil = 39,0 - 133,9 Minuten.

Mittels multivariaten Regressionanalysen wurde untersucht, ob eine Veränderung der Bewegungsgewohnheiten zu strukturellen (anhand des Whole Organ MR-Imaging Score) und biochemischen Veränderungen der Knorpelzusammensetzung (T2-mapping, Texturanalysen) führte.

Teilnehmer aus dem 2. und 3. Aktivitätsquartil mit über 24 Monate konstantem Aktivitätsniveau zeigten einen langsameren Anstieg der T2-Werte für mediale Tibia, medialen Femur sowie insgesamt über allen Kniegelenks-Kompartimenten als Teilnehmer aus dem 1. oder 4. Quartil.

Teilnehmer mit initial niedrigem Aktivitätslevel (1. und 2. Quartil) und einer Steigerung über 24 Monate verschlechterten sich auch hinsichtlich ihrer WORMS-Scores für den Knorpel langsamer.

Teilnehmer mit bereits initial hohen Aktivitätsniveaus (3. und 4. Quartil) und einer weiteren Steigerung der Bewegungsgewohnheiten verschlechterten sich hinsichtlich ihrer WORMS-Scores für den Knorpel schneller. Zudem verschlechterten sich die WORMS-Scores für den medialen Meniskus bei diesen Probanden schneller und die T2-Werte über allen Kompartimenten nahmen im Schnitt stärker zu.

Eine Steigerung der Bewegungsgewohnheiten im Rahmen dieser longitudinalen Studie erwies sich also bei Patienten mit initial niedrigem Aktivitätslevel als vorteilhaft für den Kniegelenksknorpel. Hingegen ging eine weitere Steigerung bei Patienten mit initial bereits hohen Aktivitätslevels mit morphologisch erkennbarer sowie biochemischer Knorpeldegeneration und einer Verschlechterung von bestehenden Meniskusläsionen einher. Dies zeigte sich besonders in der lasttragenden medialen Region des Kniegelenks.

Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass Patienten mit einem Risiko zur Arthroseentwicklung, aber bisher ohne oder allenfalls mit milden Symptomen und ohne röntgenologischen Anhalt für bestehende Kniegelenksarthrose stärkere körperliche Aktivität in hohem Umfang meiden sollten, wenn sie ohnehin intensive Bewegungsgewohnheiten unterhalten. Die Beibehaltung moderater Bewegungsgewohnheiten scheint einen protektiven Effekt auf den Kniegelenksknorpel zu haben. Patienten, die nur wenig aktiv sind, können degenerative Prozesse am Kniegelenk durch eine Steigerung ihrer Bewegungsgewohnheiten möglicherweise positiv beeinflussen.

7 Literaturverzeichnis

- Aigner, T. and L. McKenna (2002). "Molecular pathology and pathobiology of osteoarthritic cartilage." *Cell Mol Life Sci* 59(1): 5-18.
- Andrianakos, A. A., L. K. Kontelis, D. G. Karamitsos, et al. (2006). "Prevalence of symptomatic knee, hand, and hip osteoarthritis in Greece. The ESORDIG study." *J Rheumatol* 33(12): 2507-2513.
- Ashwell, M. S., M. G. Gonda, K. Gray, et al. (2013). "Changes in chondrocyte gene expression following in vitro impaction of porcine articular cartilage in an impact injury model." *J Orthop Res* 31(3): 385-391.
- Baker, K., A. Grainger, J. Niu, et al. (2010). "Relation of synovitis to knee pain using contrast-enhanced MRIs." *Ann Rheum Dis* 69(10): 1779-1783.
- Barbour, K. E., J. M. Hootman, C. G. Helmick, et al. (2014). "Meeting physical activity guidelines and the risk of incident knee osteoarthritis: a population-based prospective cohort study." *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66(1): 139-146.
- Bassett, D. R., Jr., E. C. Fitzhugh, C. J. Crespo, et al. (2002). "Physical activity and ethnic differences in hypertension prevalence in the United States." *Prev Med* 34(2): 179-186.
- Baum, T., G. B. Joseph, A. Arulanandan, et al. (2012). "Association of magnetic resonance imaging-based knee cartilage T2 measurements and focal knee lesions with knee pain: data from the Osteoarthritis Initiative." *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(2): 248-255.
- Baum, T., C. Stehling, G. B. Joseph, et al. (2012). "Changes in knee cartilage T2 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." *J Magn Reson Imaging* 35(2): 370-378.
- Bellamy, N. (2002). "WOMAC: a 20-year experiential review of a patient-centered self-reported health status questionnaire." *J Rheumatol* 29(12): 2473-2476.
- Bellamy, N. (2005). "The WOMAC Knee and Hip Osteoarthritis Indices: development, validation, globalization and influence on the development of the AUSCAN Hand Osteoarthritis Indices." *Clin Exp Rheumatol* 23(5 Suppl 39): S148-153.
- Bellamy, N., W. W. Buchanan, C. H. Goldsmith, et al. (1988). "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* 15(12): 1833-1840.
- Blanco, F. J. and C. Ruiz-Romero (2013). "New targets for disease modifying osteoarthritis drugs: chondrogenesis and Runx1." *Ann Rheum Dis* 72(5): 631-634.
- Block, J. A. and N. Shakoor (2009). "The biomechanics of osteoarthritis: implications for therapy." *Curr Rheumatol Rep* 11(1): 15-22.
- Blumenkrantz, G. and S. Majumdar (2007). "Quantitative magnetic resonance imaging of articular." *European Cells and Materials* 13: 76-86.
- Bolbos, R. I., J. Zuo, S. Banerjee, et al. (2008). "Relationship between trabecular bone structure and articular cartilage morphology and relaxation times in early OA of the knee joint using parallel MRI at 3 T." *Osteoarthritis Cartilage* 16(10): 1150-1159.
- Bonassar, L. J., A. J. Grodzinsky, E. H. Frank, et al. (2001). "The effect of dynamic compression on the response of articular cartilage to insulin-like growth factor-I." *J Orthop Res* 19(1): 11-17.
- Bradley, J. D., K. D. Brandt, B. P. Katz, et al. (1991). "Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee." *N Engl J Med* 325(2): 87-91.

Brage, S., N. Wedderkopp, P. W. Franks, et al. (2003). "Reexamination of validity and reliability of the CSA monitor in walking and running." *Med Sci Sports Exerc* 35(8): 1447-1454.

Brandt, K. D., R. S. Fife, E. M. Braunstein, et al. (1991). "Radiographic grading of the severity of knee osteoarthritis: relation of the Kellgren and Lawrence grade to a grade based on joint space narrowing, and correlation with arthroscopic evidence of articular cartilage degeneration." *Arthritis Rheum* 34(11): 1381-1386.

Burr, D. B. and E. L. Radin (2003). "Microfractures and microcracks in subchondral bone: are they relevant to osteoarthrosis?" *Rheum Dis Clin North Am* 29(4): 675-685.

Carr, A. J., O. Robertsson, S. Graves, et al. (2012). "Knee replacement." *Lancet* 379(9823): 1331-1340.

Catterall, J. B., M. F. Hsueh, T. V. Stabler, et al. (2012). "Protein modification by deamidation indicates variations in joint extracellular matrix turnover." *J Biol Chem* 287(7): 4640-4651.

Catterall, J. B., R. D. Zura, M. P. Bolognesi, et al. (2016). "Aspartic acid racemization reveals a high turnover state in knee compared with hip osteoarthritic cartilage." *Osteoarthritis Cartilage* 24(2): 374-381.

Cavagna, G. A., P. Franzetti, N. C. Heglund, et al. (1988). "The determinants of the step frequency in running, trotting and hopping in man and other vertebrates." *J Physiol* 399: 81-92.

Cavagna, G. A. and M. Kaneko (1977). "Mechanical work and efficiency in level walking and running." *J Physiol* 268(2): 467--481.

Cavagna, G. A. and M. A. Legramandi (2009). "The bounce of the body in hopping, running and trotting: different machines with the same motor." *Proc Biol Sci* 276(1677): 4279-4285.

Cavagna, G. A., H. Thys and A. Zamboni (1976). "The sources of external work in level walking and running." *J Physiol* 262(3): 639-657.

Chan, P. S., A. E. Schlueter, P. M. Coussens, et al. (2005). "Gene expression profile of mechanically impacted bovine articular cartilage explants." *J Orthop Res* 23(5): 1146-1151.

Chen, C., D. T. Tambe, L. Deng, et al. (2013). "Biomechanical properties and mechanobiology of the articular chondrocyte." *Am J Physiol Cell Physiol* 305(12): C1202-1208.

Chen, X., C. M. Macica, A. Nasiri, et al. (2008). "Regulation of articular chondrocyte proliferation and differentiation by indian hedgehog and parathyroid hormone-related protein in mice." *Arthritis Rheum* 58(12): 3788-3797.

Cheng, C., E. Conte, N. Pleshko-Camacho, et al. (2007). "Differences in matrix accumulation and hypertrophy in superficial and deep zone chondrocytes are controlled by bone morphogenetic protein." *Matrix Biol* 26(7): 541-553.

Choi, J. A. and G. E. Gold (2011). "MR imaging of articular cartilage physiology." *Magn Reson Imaging Clin N Am* 19(2): 249-282.

Clark, J. M. (1985). "The organization of collagen in cryofractured rabbit articular cartilage: a scanning electron microscopic study." *J Orthop Res* 3(1): 17-29.

Clark, J. M. (1991). "Variation of collagen fiber alignment in a joint surface: a scanning electron microscope study of the tibial plateau in dog, rabbit, and man." *J Orthop Res* 9(2): 246-257.

Conaghan, P. G., M. Kloppenburg, G. Schett, et al. (2014). "Osteoarthritis research priorities: a report from a EULAR ad hoc expert committee." *Ann Rheum Dis* 73(8): 1442-1445.

Cooper, C., S. Snow, T. E. McAlindon, et al. (2000). "Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis." *Arthritis Rheum* 43(5): 995-1000.

Creamer, P., M. Lethbridge-Cejku, P. Costa, et al. (1999). "The relationship of anxiety and depression with self-reported knee pain in the community: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging." *Arthritis Care Res* 12(1): 3-7.

Crema, M. D., F. W. Roemer, D. T. Felson, et al. (2012). "Factors associated with meniscal extrusion in knees with or at risk for osteoarthritis: the Multicenter Osteoarthritis study." *Radiology* 264(2): 494-503.

Davis, M. A., W. H. Ettinger, J. M. Neuhaus, et al. (1992). "Correlates of knee pain among US adults with and without radiographic knee osteoarthritis." *J Rheumatol* 19(12): 1943-1949.

Denzel, C. (2017). "Fortgeschrittene Gonarthrose bds. ." *Abt. für Unfallchirurgie und Orthopädie Klinikum Traunstein.*

Dieppe, P. A. and L. S. Lohmander (2005). "Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis." *Lancet* 365(9463): 965-973.

Dillon, C. F., E. K. Rasch, Q. Gu, et al. (2006). "Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94." *J Rheumatol* 33(11): 2271-2279.

Dore, D. A., T. M. Winzenberg, C. Ding, et al. (2013). "The association between objectively measured physical activity and knee structural change using MRI." *Ann Rheum Dis* 72(7): 1170-1175.

Dunlop, D. D., L. M. Manheim, E. H. Yelin, et al. (2003). "The costs of arthritis." *Arthritis Rheum* 49(1): 101-113.

Dunn, T. C., Y. Lu, H. Jin, et al. (2004). "T2 relaxation time of cartilage at MR imaging: comparison with severity of knee osteoarthritis." *Radiology* 232(2): 592-598.

Englund, M., D. T. Felson, A. Guermazi, et al. (2011). "Risk factors for medial meniscal pathology on knee MRI in older US adults: a multicentre prospective cohort study." *Ann Rheum Dis* 70(10): 1733-1739.

Englund, M., F. W. Roemer, D. Hayashi, et al. (2012). "Meniscus pathology, osteoarthritis and the treatment controversy." *Nat Rev Rheumatol* 8(7): 412-419.

Farr, J. N., S. B. Going, T. G. Lohman, et al. (2008). "Physical activity levels in patients with early knee osteoarthritis measured by accelerometry." *Arthritis Rheum* 59(9): 1229-1236.

Felson, D. T. (1988). "Epidemiology of hip and knee osteoarthritis." *Epidemiol Rev* 10: 1-28.

Felson, D. T., R. C. Lawrence, P. A. Dieppe, et al. (2000). "Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors." *Ann Intern Med* 133(8): 635-646.

Felson, D. T., R. C. Lawrence, M. C. Hochberg, et al. (2000). "Osteoarthritis: new insights. Part 2: treatment approaches." *Ann Intern Med* 133(9): 726-737.

Felson, D. T., S. McLaughlin, J. Goggins, et al. (2003). "Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis." *Ann Intern Med* 139(5 Pt 1): 330-336.

Felson, D. T., J. Niu, M. Clancy, et al. (2007). "Effect of recreational physical activities on the development of knee osteoarthritis in older adults of different weights: the Framingham Study." *Arthritis Rheum* 57(1): 6-12.

Felson, D. T., J. Niu, A. Guermazi, et al. (2007). "Correlation of the development of knee pain with enlarging bone marrow lesions on magnetic resonance imaging." *Arthritis Rheum* 56(9): 2986-2992.

Felson, D. T., J. Niu, T. Yang, et al. (2013). "Physical activity, alignment and knee osteoarthritis: data from MOST and the OAI." *Osteoarthritis Cartilage* 21(6): 789-795.

Felson, D. T., M. J. Parkes, E. J. Marjanovic, et al. (2012). "Bone marrow lesions in knee osteoarthritis change in 6-12 weeks." *Osteoarthritis Cartilage* 20(12): 1514-1518.

Felson, D. T. and Y. Zhang (1998). "An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention." *Arthritis Rheum* 41(8): 1343-1355.

Felson, D. T., Y. Zhang, M. T. Hannan, et al. (1997). "Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study." *Arthritis Rheum* 40(4): 728-733.

Filardo, G., E. Kon, U. G. Longo, et al. (2016). "Non-surgical treatments for the management of early osteoarthritis." *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 24(6): 1775-1785.

Fischbach, F., H. Bruhn, F. Unterhauser, et al. (2005). "Magnetic resonance imaging of hyaline cartilage defects at 1.5T and 3.0T: comparison of medium T2-weighted fast spin echo, T1-weighted two-dimensional and three-dimensional gradient echo pulse sequences." *Acta Radiol* 46(1): 67-73.

Fransen, M. and S. McConnell (2008). "Exercise for osteoarthritis of the knee." *Cochrane Database Syst Rev*(4): CD004376.

Freedson, P. S., E. Melanson and J. Sirard (1998). "Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer." *Med Sci Sports Exerc* 30(5): 777-781.

Gersing, A. S., M. Solka, G. B. Joseph, et al. (2016). "Progression of cartilage degeneration and clinical symptoms in obese and overweight individuals is dependent on the amount of weight loss: 48-month data from the Osteoarthritis Initiative." *Osteoarthritis Cartilage* 24(7): 1126-1134.

Goldring, M. B. and S. R. Goldring (2010). "Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis." *Ann N Y Acad Sci* 1192: 230-237.

Griffin, M. R., W. A. Ray and W. Schaffner (1988). "Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons." *Ann Intern Med* 109(5): 359-363.

Grifka, J. K., M. (2011). "Orthopädie und Unfallchirurgie." Springer-Verlag Berlin Heidelberg 282-296.

Guermazi, A., J. Niu, D. Hayashi, et al. (2012). "Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study)." *BMJ* 345: e5339.

Guilak, F., B. C. Meyer, A. Ratcliffe, et al. (1994). "The effects of matrix compression on proteoglycan metabolism in articular cartilage explants." *Osteoarthritis Cartilage* 2(2): 91-101.

Hannan, M. T., D. T. Felson, J. J. Anderson, et al. (1993). "Habitual physical activity is not associated with knee osteoarthritis: the Framingham Study." *J Rheumatol* 20(4): 704-709.

Hannan, M. T., D. T. Felson and T. Pincus (2000). "Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee." *J Rheumatol* 27(6): 1513-1517.

Hawkey, C. J. (1999). "COX-2 inhibitors." *Lancet* 353(9149): 307-314.

Hayashi, D., F. W. Roemer, Z. Dhina, et al. (2010). "Longitudinal assessment of cyst-like lesions of the knee and their relation to radiographic osteoarthritis and MRI-detected effusion and synovitis in patients with knee pain." *Arthritis Res Ther* 12(5): R172.

Hermans, J., M. A. Koopmanschap, S. M. Bierma-Zeinstra, et al. (2012). "Productivity costs and medical costs among working patients with knee osteoarthritis." *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(6): 853-861.

Hovis, K. K., C. Stehling, R. B. Souza, et al. (2011). "Physical activity is associated with magnetic resonance imaging-based knee cartilage T2 measurements in asymptomatic subjects with and those without osteoarthritis risk factors." *Arthritis Rheum* 63(8): 2248-2256.

Hunter, D. J., N. Arden, P. G. Conaghan, et al. (2011). "Definition of osteoarthritis on MRI: results of a Delphi exercise." *Osteoarthritis Cartilage* 19(8): 963-969.

Hunter, D. J., G. H. Lo, D. Gale, et al. (2008). "The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score)." *Ann Rheum Dis* 67(2): 206-211.

Hunter, D. J., L. March and P. N. Sambrook (2003). "The association of cartilage volume with knee pain." *Osteoarthritis Cartilage* 11(10): 725-729.

Hunter, D. J., J. J. McDougall and F. J. Keefe (2009). "The symptoms of osteoarthritis and the genesis of pain." *Med Clin North Am* 93(1): 83-100, xi.

Hunter, D. J., W. Zhang, P. G. Conaghan, et al. (2011). "Responsiveness and reliability of MRI in knee osteoarthritis: a meta-analysis of published evidence." *Osteoarthritis Cartilage* 19(5): 589-605.

Iranpour-Boroujeni, T., J. Li, J. A. Lynch, et al. (2014). "A new method to measure anatomic knee alignment for large studies of OA: data from the osteoarthritis initiative." *Osteoarthritis Cartilage* 22(10): 1668-1674.

Iversen, M. D. (2012). "Rehabilitation interventions for pain and disability in osteoarthritis: a review of interventions including exercise, manual techniques, and assistive devices." *Orthop Nurs* 31(2): 103-108.

Jansen, M. J., W. Viechtbauer, A. F. Lenssen, et al. (2011). "Strength training alone, exercise therapy alone, and exercise therapy with passive manual mobilisation each reduce pain and disability in people with knee osteoarthritis: a systematic review." *J Physiother* 57(1): 11-20.

Jarraya, M., D. Hayashi, F. W. Roemer, et al. (2016). "MR Imaging-based Semi-quantitative Methods for Knee Osteoarthritis." *Magn Reson Med Sci* 15(2): 153-164.

Jones, G., M. G. Schultz and D. Dore (2011). "Physical activity and osteoarthritis of the knee: can MRI scans shed more light on this issue?" *Phys Sportsmed* 39(3): 55-61.

Joseph, G. B., T. Baum, H. Alizai, et al. (2012). "Baseline mean and heterogeneity of MR cartilage T2 are associated with morphologic degeneration of cartilage, meniscus, and bone marrow over 3 years--data from the Osteoarthritis Initiative." *Osteoarthritis Cartilage* 20(7): 727-735.

Joseph, G. B., T. Baum, J. Carballido-Gamio, et al. (2011). "Texture analysis of cartilage T2 maps: individuals with risk factors for OA have higher and more heterogeneous knee cartilage MR T2 compared to normal controls--data from the osteoarthritis initiative." *Arthritis Res Ther* 13(5): R153.

Joseph, G. B., C. E. McCulloch, M. C. Nevitt, et al. (2015). "A reference database of cartilage 3 T MRI T2 values in knees without diagnostic evidence of cartilage degeneration: data from the osteoarthritis initiative." *Osteoarthritis Cartilage* 23(6): 897-905.

Joseph, G. B., C. E. McCulloch, M. C. Nevitt, et al. (2017). "Tool for osteoarthritis risk prediction (TOARP) over 8 years using baseline clinical data, X-ray, and MRI: Data from the osteoarthritis initiative." *J Magn Reson Imaging*.

Kane, R. L., K. J. Saleh, T. J. Wilt, et al. (2003). "Total knee replacement." *Evid Rep Technol Assess (Summ)*(86): 1-8.

Kannel, W. B. and P. Sorlie (1979). "Some health benefits of physical activity. The Framingham Study." *Arch Intern Med* 139(8): 857-861.

Kellgren, J. H. and J. S. Lawrence (1957). "Radiological assessment of osteo-arthrosis." *Ann Rheum Dis* 16(4): 494-502.

Kerin, A., P. Patwari, K. Kuettner, et al. (2002). "Molecular basis of osteoarthritis: biomechanical aspects." *Cell Mol Life Sci* 59(1): 27-35.

Kim, Y. J., L. J. Bonassar and A. J. Grodzinsky (1995). "The role of cartilage streaming potential, fluid flow and pressure in the stimulation of chondrocyte biosynthesis during dynamic compression." *J Biomech* 28(9): 1055-1066.

Koelling, S., J. Kruegel, M. Irmer, et al. (2009). "Migratory chondrogenic progenitor cells from repair tissue during the later stages of human osteoarthritis." *Cell Stem Cell* 4(4): 324-335.

Kornaat, P. R., S. B. Reeder, S. Koo, et al. (2005). "MR imaging of articular cartilage at 1.5T and 3.0T: comparison of SPGR and SSFP sequences." *Osteoarthritis Cartilage* 13(4): 338-344.

Koster, I. M., E. H. Oei, J. H. Hensen, et al. (2011). "Predictive factors for new onset or progression of knee osteoarthritis one year after trauma: MRI follow-up in general practice." *Eur Radiol* 21(7): 1509-1516.

Kraus, V. B., F. J. Blanco, M. Englund, et al. (2015). "Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use." *Osteoarthritis Cartilage* 23(8): 1233-1241.

Kretschmar, M., W. Lin, L. Nardo, et al. (2015). "Association of Physical Activity Measured by Accelerometer, Knee Joint Abnormalities, and Cartilage T2 Measurements Obtained From 3T Magnetic Resonance Imaging: Data From the Osteoarthritis Initiative." *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67(9): 1272-1280.

Kujala, U. M., J. Kaprio and S. Sarna (1994). "Osteoarthritis of weight bearing joints of lower limbs in former elite male athletes." *BMJ* 308(6923): 231-234.

Lawrence, J. S., J. M. Bremner and F. Bier (1966). "Osteo-arthrosis. Prevalence in the population and relationship between symptoms and x-ray changes." *Ann Rheum Dis* 25(1): 1-24.

Lawrence, R. C., C. G. Helmick, F. C. Arnett, et al. (1998). "Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States." *Arthritis Rheum* 41(5): 778-799.

Liebl, H., G. Joseph, M. C. Nevitt, et al. (2015). "Early T2 changes predict onset of radiographic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative." *Ann Rheum Dis* 74(7): 1353-1359.

Liess, C., S. Lusse, N. Karger, et al. (2002). "Detection of changes in cartilage water content using MRI T2-mapping in vivo." *Osteoarthritis Cartilage* 10(12): 907-913.

Lin, W., H. Alizai, G. B. Joseph, et al. (2013). "Physical activity in relation to knee cartilage T2 progression measured with 3 T MRI over a period of 4 years: data from the Osteoarthritis Initiative." *Osteoarthritis Cartilage* 21(10): 1558-1566.

Ling, S. M., D. D. Patel, P. Garnero, et al. (2009). "Serum protein signatures detect early radiographic osteoarthritis." *Osteoarthritis Cartilage* 17(1): 43-48.

Link, T. M., C. A. Sell, J. N. Masi, et al. (2006). "3.0 vs 1.5 T MRI in the detection of focal cartilage pathology--ROC analysis in an experimental model." *Osteoarthritis Cartilage* 14(1): 63-70.

Link, T. M., R. Stahl and K. Woertler (2007). "Cartilage imaging: motivation, techniques, current and future significance." *Eur Radiol* 17(5): 1135-1146.

Lo, G. H., T. E. McAlindon, J. Niu, et al. (2009). "Bone marrow lesions and joint effusion are strongly and independently associated with weight-bearing pain in knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative." *Osteoarthritis Cartilage* 17(12): 1562-1569.

Lohmander, L. S. and D. T. Felson (1997). "Defining the role of molecular markers to monitor disease, intervention, and cartilage breakdown in osteoarthritis." *J Rheumatol* 24(4): 782-785.

Lohmander, L. S., M. Gerhardsson de Verdier, J. Rollof, et al. (2009). "Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study." *Ann Rheum Dis* 68(4): 490-496.

Luke, A. C., C. Stehling, R. Stahl, et al. (2010). "High-field magnetic resonance imaging assessment of articular cartilage before and after marathon running: does long-distance running lead to cartilage damage?" *Am J Sports Med* 38(11): 2273-2280.

Manninen, P., H. Riihimaki, M. Heliovaara, et al. (1996). "Overweight, gender and knee osteoarthritis." *Int J Obes Relat Metab Disord* 20(6): 595-597.

March, L. M., J. M. Schwarz, B. H. Carfrae, et al. (1998). "Clinical validation of self-reported osteoarthritis." *Osteoarthritis Cartilage* 6(2): 87-93.

Maroudas, A., M. T. Bayliss and M. F. Venn (1980). "Further studies on the composition of human femoral head cartilage." *Ann Rheum Dis* 39(5): 514-523.

Masi, J. N., C. A. Sell, C. Phan, et al. (2005). "Cartilage MR imaging at 3.0 versus that at 1.5 T: preliminary results in a porcine model." *Radiology* 236(1): 140-150.

Matzat, S. J., J. van Tiel, G. E. Gold, et al. (2013). "Quantitative MRI techniques of cartilage composition." *Quant Imaging Med Surg* 3(3): 162-174.

Mauck, R. L., S. B. Nicoll, S. L. Seyhan, et al. (2003). "Synergistic action of growth factors and dynamic loading for articular cartilage tissue engineering." *Tissue Eng* 9(4): 597-611.

McAlindon, T. E., R. R. Bannuru, M. C. Sullivan, et al. (2014). "OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis." *Osteoarthritis Cartilage* 22(3): 363-388.

McAlindon, T. E., C. Cooper, J. R. Kirwan, et al. (1992). "Knee pain and disability in the community." *Br J Rheumatol* 31(3): 189-192.

McAlindon, T. E., P. W. Wilson, P. Aliabadi, et al. (1999). "Level of physical activity and the risk of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham study." *Am J Med* 106(2): 151-157.

McDonough, C. M. and A. M. Jette (2010). "The contribution of osteoarthritis to functional limitations and disability." *Clin Geriatr Med* 26(3): 387-399.

Meenan, R. F., L. F. Callahan and C. G. Helmick (1999). "The National Arthritis Action Plan: a public health strategy for a looming epidemic." *Arthritis Care Res* 12(2): 79-81.

Messier, S. P., R. F. Loeser, G. D. Miller, et al. (2004). "Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial." *Arthritis Rheum* 50(5): 1501-1510.

Miller, A. J. and P. M. Joseph (1993). "The use of power images to perform quantitative analysis on low SNR MR images." *Magn Reson Imaging* 11(7): 1051-1056.

Moger, C. J., R. Barrett, P. Bleuett, et al. (2007). "Regional variations of collagen orientation in normal and diseased articular cartilage and subchondral bone determined using small angle X-ray scattering (SAXS)." *Osteoarthritis Cartilage* 15(6): 682-687.

Moisio, K., F. Eckstein, J. S. Chmiel, et al. (2009). "Denuded subchondral bone and knee pain in persons with knee osteoarthritis." *Arthritis Rheum* 60(12): 3703-3710.

Mork, P. J., A. Holtermann and T. I. Nilsen (2012). "Effect of body mass index and physical exercise on risk of knee and hip osteoarthritis: longitudinal data from the Norwegian HUNT Study." *J Epidemiol Community Health* 66(8): 678-683.

Morvan, J., C. H. Roux, B. Fautrel, et al. (2009). "A case-control study to assess sensitivity and specificity of a questionnaire for the detection of hip and knee osteoarthritis." *Arthritis Rheum* 61(1): 92-99.

Nam, J., B. D. Aguda, B. Rath, et al. (2009). "Biomechanical thresholds regulate inflammation through the NF-kappaB pathway: experiments and modeling." *PLoS One* 4(4): e5262.

Neame, R. L., K. Muir, S. Doherty, et al. (2004). "Genetic risk of knee osteoarthritis: a sibling study." *Ann Rheum Dis* 63(9): 1022-1027.

Nevitt, M., D. Felson and G. Lester (2006). "OAI Study Protocol." <https://oai.epi-ucsf.org>.

Ng, K. W., R. L. Mauck, C. C. Wang, et al. (2009). "Duty Cycle of Deformational Loading Influences the Growth of Engineered Articular Cartilage." *Cell Mol Bioeng* 2(3): 386-394.

Nichols, J. F., C. G. Morgan, L. E. Chabot, et al. (2000). "Assessment of physical activity with the Computer Science and Applications, Inc., accelerometer: laboratory versus field validation." *Res Q Exerc Sport* 71(1): 36-43.

O'Reilly, S. C., K. R. Muir and M. Doherty (1998). "Knee pain and disability in the Nottingham community: association with poor health status and psychological distress." *Br J Rheumatol* 37(8): 870-873.

OECD (2011). "Hip and Knee Replacement." Health at a Glance 2011: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris.

Oliveria, S. A., D. T. Felson, J. I. Reed, et al. (1995). "Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization." *Arthritis Rheum* 38(8): 1134-1141.

Outerbridge, R. E. (1961). "The etiology of chondromalacia patellae." *J Bone Joint Surg Br* 43-B: 752-757.

Pan, J., J. B. Pialat, T. Joseph, et al. (2011). "Knee cartilage T2 characteristics and evolution in relation to morphologic abnormalities detected at 3-T MR imaging: a longitudinal study of the normal control cohort from the Osteoarthritis Initiative." *Radiology* 261(2): 507-515.

Pan, J., C. Stehling, C. Muller-Hocker, et al. (2011). "Vastus lateralis/vastus medialis cross-sectional area ratio impacts presence and degree of knee joint abnormalities and cartilage T2 determined with 3T MRI - an analysis from the incidence cohort of the Osteoarthritis Initiative." *Osteoarthritis Cartilage* 19(1): 65-73.

Paunipagar, B. K. and D. Rasalkar (2014). "Imaging of articular cartilage." *Indian J Radiol Imaging* 24(3): 237-248.

Peat, G., R. McCarney and P. Croft (2001). "Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care." *Ann Rheum Dis* 60(2): 91-97.

Peterfy, C., J. Li, S. Zaim, et al. (2003). "Comparison of fixed-flexion positioning with fluoroscopic semi-flexed positioning for quantifying radiographic joint-space width in the knee: test-retest reproducibility." *Skeletal Radiol* 32(3): 128-132.

Peterfy, C. G., A. Guermazi, S. Zaim, et al. (2004). "Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis." *Osteoarthritis Cartilage* 12(3): 177-190.

Peterfy, C. G., E. Schneider and M. Nevitt (2008). "The osteoarthritis initiative: report on the design rationale for the magnetic resonance imaging protocol for the knee." *Osteoarthritis Cartilage* 16(12): 1433-1441.

Quinn, T. M., A. J. Grodzinsky, E. B. Hunziker, et al. (1998). "Effects of injurious compression on matrix turnover around individual cells in calf articular cartilage explants." *J Orthop Res* 16(4): 490-499.

Racunica, T. L., A. J. Teichtahl, Y. Wang, et al. (2007). "Effect of physical activity on articular knee joint structures in community-based adults." *Arthritis Rheum* 57(7): 1261-1268.

Raya, J. G., O. Dietrich, A. Horng, et al. (2010). "T2 measurement in articular cartilage: impact of the fitting method on accuracy and precision at low SNR." *Magn Reson Med* 63(1): 181-193.

Rheumatism, E. L. A. (2015). "Osteoarthritis Research Agenda."

Rheumatology, A. C. o. (2017). "Diseases and Conditions - Osteoarthritis."

Rheumatology, A. C. o. (2017). "Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)." <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Rheumatologist/Research/Clinician-Researchers/Western-Ontario-McMaster-Universities-Osteoarthritis-Index-WOMAC>.

Riede, U.-N. W., M.; Freudenberg, N. (2009). "Basiswissen Allgemeine und Spezielle Pathologie." Springer Medizin Verlag Heidelberg: 612-632.

Roach, H. I., T. Aigner, S. Soder, et al. (2007). "Pathobiology of osteoarthritis: pathomechanisms and potential therapeutic targets." Curr Drug Targets 8(2): 271-282.

Robert-Koch-Institut (2012). "GEDA."

Roemer, F. W., D. T. Felson, K. Wang, et al. (2013). "Co-localisation of non-cartilaginous articular pathology increases risk of cartilage loss in the tibiofemoral joint-the MOST study." Ann Rheum Dis 72(6): 942-948.

Roemer, F. W., A. Guermazi, J. E. Collins, et al. (2016). "Semi-quantitative MRI biomarkers of knee osteoarthritis progression in the FNIH biomarkers consortium cohort - Methodologic aspects and definition of change." BMC Musculoskelet Disord 17(1): 466.

Roemer, F. W., A. Guermazi, J. Niu, et al. (2012). "Prevalence of magnetic resonance imaging-defined atrophic and hypertrophic phenotypes of knee osteoarthritis in a population-based cohort." Arthritis Rheum 64(2): 429-437.

Roemer, F. W., C. K. Kwoh, M. J. Hannon, et al. (2012). "Risk factors for magnetic resonance imaging-detected patellofemoral and tibiofemoral cartilage loss during a six-month period: the joints on glucosamine study." Arthritis Rheum 64(6): 1888-1898.

Rogers, L. Q., C. A. Macera, J. M. Hootman, et al. (2002). "The association between joint stress from physical activity and self-reported osteoarthritis: an analysis of the Cooper Clinic data." Osteoarthritis Cartilage 10(8): 617-622.

Roos, E. M. and L. Dahlberg (2004). "[Physical activity as medication against arthrosis-training has a positive effect on the cartilage]." Lakartidningen 101(25): 2178-2181.

Roos, E. M. and L. Dahlberg (2005). "Positive effects of moderate exercise on glycosaminoglycan content in knee cartilage: a four-month, randomized, controlled trial in patients at risk of osteoarthritis." Arthritis Rheum 52(11): 3507-3514.

Roos, E. M. and C. B. Juhl (2012). "Osteoarthritis 2012 year in review: rehabilitation and outcomes." Osteoarthritis Cartilage 20(12): 1477-1483.

Roos, E. M. and L. S. Lohmander (2003). "The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): from joint injury to osteoarthritis." Health Qual Life Outcomes 1: 64.

Roth, S. H. (1998). "Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis." J Rheumatol 25(7): 1358-1363.

Ruiz-Romero, C. and F. J. Blanco (2010). "Proteomics role in the search for improved diagnosis, prognosis and treatment of osteoarthritis." Osteoarthritis Cartilage 18(4): 500-509.

Sanchez-Adams, J., H. A. Leddy, A. L. McNulty, et al. (2014). "The mechanobiology of articular cartilage: bearing the burden of osteoarthritis." Curr Rheumatol Rep 16(10): 451.

Schiødt, F. V., F. A. Rochling, D. L. Casey, et al. (1997). "Acetaminophen toxicity in an urban county hospital." N Engl J Med 337(16): 1112-1117.

Serebrakian, A. T., T. Poulos, H. Liebl, et al. (2015). "Weight loss over 48 months is associated with reduced progression of cartilage T2 relaxation time values: data from the osteoarthritis initiative." J Magn Reson Imaging 41(5): 1272-1280.

Sharma, L., M. Nevitt, M. Hochberg, et al. (2016). "Clinical significance of worsening versus stable preradiographic MRI lesions in a cohort study of persons at higher risk for knee osteoarthritis." *Ann Rheum Dis* 75(9): 1630-1636.

Sharma, L., J. Song, D. T. Felson, et al. (2001). "The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis." *JAMA* 286(2): 188-195.

Simon, L. S., F. L. Lanza, P. E. Lipsky, et al. (1998). "Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects." *Arthritis Rheum* 41(9): 1591-1602.

Spector, T. D., P. A. Harris, D. J. Hart, et al. (1996). "Risk of osteoarthritis associated with long-term weight-bearing sports: a radiologic survey of the hips and knees in female ex-athletes and population controls." *Arthritis Rheum* 39(6): 988-995.

Srikanth, V. K., J. L. Fryer, G. Zhai, et al. (2005). "A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis." *Osteoarthritis Cartilage* 13(9): 769-781.

Stabler, T. V., S. S. Byers, R. D. Zura, et al. (2009). "Amino acid racemization reveals differential protein turnover in osteoarthritic articular and meniscal cartilages." *Arthritis Res Ther* 11(2): R34.

Statistisches-Bundesamt (2017). "Altersverteilung in Deutschland." http://www.bib-demografie.de/SharedDocs/Publikationen/DE/Download/Abbildungen/02/a_02_12_ag_20_65_80_d_1871_2060.pdf?__blob=publicationFile&v=12.

Stehling, C., T. Baum, C. Mueller-Hoecker, et al. (2011). "A novel fast knee cartilage segmentation technique for T2 measurements at MR imaging--data from the Osteoarthritis Initiative." *Osteoarthritis Cartilage* 19(8): 984-989.

Stehling, C., N. E. Lane, M. C. Nevitt, et al. (2010). "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 Cartilage* 18(6): 776-786.

Stehling, C., H. Liebl, R. Krug, et al. (2010). "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* 254(2): 509-520.

Surgeons, A. A. o. O. (2013). "Treatment of Osteoarthritis of the Knee Guideline 2nd Edition."

Surgeons, A. A. o. O. (2015). "Surgical Management of Osteoarthritis of the Knee ".

Thompson, A. M. and R. A. Stockwell (1983). "An ultrastructural study of the marginal transitional zone in the rabbit knee joint." *J Anat* 136(Pt 4): 701-713.

Torres, L., D. D. Dunlop, C. Peterfy, et al. (2006). "The relationship between specific tissue lesions and pain severity in persons with knee osteoarthritis." *Osteoarthritis Cartilage* 14(10): 1033-1040.

Torzilli, P. A., M. Bhargava and C. T. Chen (2011). "Mechanical Loading of Articular Cartilage Reduces IL-1-Induced Enzyme Expression." *Cartilage* 2(4): 364-373.

traumascores.com (2017). "Radiologische Klassifikation der Arthrose nach Kellgren und Lawrence." <http://traumascores.com/index.php/kl2-2/40-allgemein4/289-287>.

Troiano, R. P., D. Berrigan, K. W. Dodd, et al. (2008). "Physical activity in the United States measured by accelerometer." *Med Sci Sports Exerc* 40(1): 181-188.

Trost, S. G., D. S. Ward, S. M. Moorehead, et al. (1998). "Validity of the computer science and applications (CSA) activity monitor in children." *Med Sci Sports Exerc* 30(4): 629-633.

van Saase, J. L., L. K. van Romunde, A. Cats, et al. (1989). "Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations." *Ann Rheum Dis* 48(4): 271-280.

Venn, M. and A. Maroudas (1977). "Chemical composition and swelling of normal and osteoarthrotic femoral head cartilage. I. Chemical composition." *Ann Rheum Dis* 36(2): 121-129.

Vincent, T. L. (2013). "Targeting mechanotransduction pathways in osteoarthritis: a focus on the pericellular matrix." *Curr Opin Pharmacol* 13(3): 449-454.

Welk, G. J., J. A. Schaben and J. R. Morrow, Jr. (2004). "Reliability of accelerometry-based activity monitors: a generalizability study." *Med Sci Sports Exerc* 36(9): 1637-1645.

Wilder, F. V., B. J. Hall, J. P. Barrett, Jr., et al. (2002). "History of acute knee injury and osteoarthritis of the knee: a prospective epidemiological assessment. The Clearwater Osteoarthritis Study." *Osteoarthritis Cartilage* 10(8): 611-616.

Willems, P. A., G. A. Cavagna and N. C. Heglund (1995). "External, internal and total work in human locomotion." *J Exp Biol* 198(Pt 2): 379-393.

Williams, H. J., J. R. Ward, M. J. Egger, et al. (1993). "Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee." *Arthritis Rheum* 36(9): 1196-1206.

Wluka, A. E., R. Wolfe, S. Stuckey, et al. (2004). "How does tibial cartilage volume relate to symptoms in subjects with knee osteoarthritis?" *Ann Rheum Dis* 63(3): 264-268.

Wong, M., M. Siegrist and X. Cao (1999). "Cyclic compression of articular cartilage explants is associated with progressive consolidation and altered expression pattern of extracellular matrix proteins." *Matrix Biol* 18(4): 391-399.

Wolf, A. D. and B. Pflieger (2003). "Burden of major musculoskeletal conditions." *Bull World Health Organ* 81(9): 646-656.

www.theactigraph.com (2017). "Actilife GT1M Users Manual."

Xia, Y. (2000). "Magic-angle effect in magnetic resonance imaging of articular cartilage: a review." *Invest Radiol* 35(10): 602-621.

Zhang, W., M. Doherty, G. Peat, et al. (2010). "EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis." *Ann Rheum Dis* 69(3): 483-489.

8 Anhang

8.1 Verzeichnisse

8.1.1 Abkürzungen

BMI	Body-Mass-Index
CI	Konfidenzintervall
DESS	dual echo steady-state
dGEMRIC	delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage
EULAR	European League against Rheumatism
FLASH	fast low-angle shot
FS	fat suppression
FOV	field of view (Bildausschnitt)
IW	intermediate weighted
MQIR	Musculoskeletal and Quantitative Imaging Research Group
C.C.	Carolin Claudi
L.N.	Lorenzo Nardo
M.K.	Martin Kretzschmar
T.M.L.	Thomas M. Link
W.L.	Wilson Lin
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
MSME	multi-slice multi-echo
mv-PA	moderate to vigorous Physical Activity
OAI	Osteoarthritis Initiative
OARSI	Osteoarthritis Research Society International
OECD	Organization for Economic Cooperation Development
PACS	picture archiving communication system
SF 12	Medical Outcomes Study Short Form
TE	echo time
TR	repetition time
TSE	turbo spin sequence
WE	water excitation
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
WORMS	Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score
WORMS max	höchster WORMS in der betreffenden Kategorie
WORMS sum	Summe aller WORMS-Werte in der betreffenden Kategorie

8.1.2 Abbildungen

Abbildung 1 Knorpelläsionen des Kniegelenks in MRT-Bildern und Arthroskopie, modifizierte Outerbridge Klassifikation	2
Abbildung 2 Matrixkomposition in verschiedenen Arthrosestadien	3
Abbildung 3 Chondrozytenfunktion unter verschiedenen Belastungszuständen	4
Abbildung 4 posterioranteriores Röntgenbild eines linken Kniegelenks	7
Abbildung 5 semiquantitative MRT-Bilder von Knorpelschäden des Kniegelenks	8
Abbildung 6 quantitatives MRT: T2-mapping von medialem Femur und medialer Tibia	9
Abbildung 7 Künstlich beigefügte Knorpelläsion in der Patella eines Schweins	10
Abbildung 8 OARSI-Guideline zur nichtoperativen Therapie der Kniegelenksarthrose	11
Abbildung 9 Operativer Kniegelenksersatz pro 100 000 Einwohner, 2009	13
Abbildung 10 Patientenselektion aus dem OAI-Kollektiv	17
Abbildung 11 2D IW TSE (koronar)	21
Abbildung 12 Sensitivität gegenüber Zysten und subartikulären Knochenmarksveränderungen	21
Abbildung 13 3D DESS WE (sagittal)	22
Abbildung 14 2D MSME Sequenz, Sagittalschnitt, sieben Echozeiten	23
Abbildung 15 Röntgenbilder beider Kniegelenke eines 82-jährigen Patienten	24
Abbildung 16 WORMS	27
Abbildung 17 Kniegelenksknorpel in T2-Karten	29

8.1.3 Tabellen

Tabelle 1 Aktivitätsquartile	19
Tabelle 2 Kellgren-Lawrence-Score	24
Tabelle 3 WORMS Knorpel. Schweregrad der Knorpelläsionen.....	27
Tabelle 4 WORMS Meniskus (1/2). Schweregrad der Meniskusläsionen.....	27
Tabelle 5 WORMS Meniskus (2/2). Gesamtscore der Menisken.	28
Tabelle 6 WORMS Knochenmarksödem	28
Tabelle 7 Datenstruktur	31
Tabelle 8 Intra-Class-Korrelationskoeffizienten WORMS, Intra-Reader- Reproduzierbarkeit	31
Tabelle 9 Intra-Class-Korrelationskoeffizienten WORMS	32
Tabelle 10 Variationskoeffizienten Inter-Reader-Reproduzierbarkeit	32
Tabelle 11 Merkmale der Teilnehmer, 48-Monats-Termin.....	34
Tabelle 12 WORMS und T2-Relaxationszeiten nach Quartilen, 48-Monats-Termin....	36
Tabelle 13 longitudinale Veränderungen von WORMS und T2-Relaxationszeiten über 24 Monate nach Quartilen.	37
Tabelle 14 longitudinale Veränderungen von WORMS und T2-Relaxationszeiten über 24 Monate nach Quartilen bei Teilnehmern mit konstanter mv-PA.....	38
Tabelle 15 Zusammenhang von veränderten WORMS und T2-Relaxationszeiten und veränderten Bewegungsgewohnheiten über 24 Monate	40

8.2 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

Der Zusammenhang von körperlicher Aktivität gemessen mittels Akzelerometers und morphologischen Kniegelenksveränderungen sowie quantitativen T2 Werten des Knorpels über
24 Monate

im Institut für Röntgendiagnostik des Klinikum rechts der Isar unter der Anleitung und Betreuung durch Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Ab. 6 und 7 Satz 2 angebotenen Hilfsmittel benutzt habe.

- Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.
- Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.
- Die vollständige Dissertation wurde in der Universitätsbibliothek München veröffentlicht. Die promotionsführende Einrichtung Fakultät für Medizin hat der Veröffentlichung zugestimmt.
- Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich

- einverstanden, nicht einverstanden.

Ort, Datum, Unterschrift

8.3 Danksagung

Mein Dank gilt Professor Rummeny für die Überlassung des Themas sowie Professor Link für die Betreuung und außerordentlich gute Weiterbildung an der UCSF. Zudem möchte ich mich herzlich bei der gesamten Forschungsgruppe des MQIR in San Francisco, besonders Martin Kretzschmar und Alexandra Gersing, für eine intensive lehrreiche Zeit in USA und die inhaltliche sowie menschliche Unterstützung bei der Datenbearbeitung und Vorbereitung des Deutschen Röntgenkongresses bedanken. Meiner Familie, besonders meiner Schwester und Mutter danke ich für ihr offenes Ohr, ihre Liebe und Unterstützung in allen Lebenslagen.

Special thanks to Brad and Ann for giving me a second home on the other side of the globe and for making the completion of this thesis an enjoyable process.

Meinem Vater verdanke ich nicht nur den Mut in einer Forschungsgruppe in USA mitzuarbeiten, sondern vor allem die Stärke und Ausdauer diese Arbeit abzuschliessen.