

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinikum rechts der Isar
Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie
(Direktor: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny)

Der Einfluss von Gewichtsabnahme auf die biochemische und strukturelle
Degeneration des Kniegelenks – Eine longitudinale Analyse mittels ANCOVA
und Propensity Scoring durch Gradient Boosting

Martin Solka

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. Prof. Dr. Andreas Imhoff

Die Dissertation wurde am 16.04.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 31.07.2018 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	6
2 Zielsetzung	8
3 Hintergrund	9
3.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese der Arthrose	9
3.1.1 Epidemiologie	9
3.1.2 Ätiologie und Pathogenese	9
3.2 Klinische Diagnostik der Arthrose	12
3.3 Diagnostik der Arthrose mittels konventioneller Radiologie	13
3.4 Diagnostik der Gonarthrose mittels MRT	14
3.4.1 WORMS	14
3.4.2 KOSS	15
3.4.3 BLOKS	15
3.4.4 MOAKS	16
3.5 Neue Verfahren der Bildgebung zur Darstellung des Knorpels	16
3.5.1 T2/T2*-Mapping	16
3.5.2 T1 ρ -Relaxationszeit, Diffusionsgewichtete MRT und weitere Verfahren.....	17
3.6 Therapie der Gonarthrose	18
3.6.1 Konservative Therapie.....	18
3.6.2 Operative Therapie	20
3.7 Prävention der Gonarthrose	21
4 Material und Methoden	23
4.1 Die Osteoarthritis Initiative	23
4.2 Auswahl der Studienteilnehmer aus der OAI	24
4.3 WOMAC-Fragenkatalog	27
4.4 PASE-Fragenkatalog	27
4.5 Das Bildgebungs-Protokoll der OAI	27
4.5.1 Beidseitige Röntgenaufnahmen der Knie	27
4.5.2 MRT-Bildgebung der Knie.....	28
4.6 Bildauswertung	29
4.6.1 T2-Relaxationszeit.....	29
4.6.2 Knorpeldicke und laminare Analyse	31
4.6.3 Texturanalyse.....	32
4.7 Reproduzierbarkeit	32
4.8 Statistische Auswertung	33
4.8.1 Unterschiede zwischen den Gruppen zum Ausgangszeitpunkt	33
4.8.2 Assoziation von Gewichtsverlust mit Bildgebungs- und WOMAC-Parametern	33
4.8.3 Assoziation der Texturparameter mit den WOMAC-Parametern	34
4.8.4 Gerichteter Azyklischer Graph	34
4.8.5 ANCOVA vs. Change-Scores	36
4.8.6 Überprüfung der Voraussetzungen für die lineare Regression.....	37
4.8.7 Propensity Scoring.....	41
5 Ergebnisse	46
5.1 Reproduzierbarkeit	46
5.2 Überprüfung der Voraussetzungen für die statistischen Modelle	46
5.2.1 Lineare Regression	46
5.2.2 Propensity Scoring.....	47
5.3 Eigenschaften der Studienteilnehmer	47
5.4 Assoziation der T2-Parameter mit Gewichtsverlust	48
5.5 Assoziation der Texturparameter mit Gewichtsverlust	51
5.6 Assoziation der WOMAC-Parameter mit Gewichtsverlust	53

5.7 Assoziation der Texturparameter mit den WOMAC-Parametern	54
5.8 Assoziation der Knorpeldicke mit Gewichtsverlust.....	55
6 Diskussion	57
6.1 Übersicht über die Ergebnisse dieser Studie	57
6.2 Ausschluss der Probanden mit einem KL-Grad von 3	57
6.3 Auswahl der Prädiktoren der Regressionsmodelle.....	59
6.4 Gewichtsverlust und T2-Relaxationszeit	61
6.5 Gewichtsverlust und Texturparameter.....	62
6.6 Gewichtsverlust und WOMAC-Parameter	63
6.7 Texturparameter und WOMAC-Parameter	64
6.8 Gewichtsverlust und Knorpeldicke	65
6.9 Limitationen	65
6.10 Ausblick.....	66
7 Schlussfolgerungen.....	68
8 Zusammenfassung / Abstract.....	69
8.1 Zusammenfassung auf Deutsch	69
8.2 Abstract in English.....	71
9 Literaturverzeichnis.....	73
10 Anhänge	86
10.1 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	86
10.1.1 Abbildungen	86
10.1.2 Tabellen	87
10.2 Bemerkungen & Danksagung.....	88
10.2.1 Eigene Darstellungen bei Abbildungen und Tabellen	88
10.2.2 Vereinbarung über die Datennutzung	88
10.2.3 Publikationen	89
10.2.4 Vorveröffentlichung von Teilen dieser Arbeit	89
10.2.5 Persönliche Danksagung.....	89

Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA = Analysis of Covariance

ANOVA = Analysis of Variance

BMI = Body-Mass-Index

CT = Computertomographie

DAG = Directed Acyclic Graph

GBM = Generalized Boosted Models

GLCM = Gray Level Co-Occurrence Matrix

KI = Konfidenzintervall

KL = Kellgren-Lawrence

LOWESS = Locally Weighted Scatterplot Smoothing

MMP13 = Matrix-Metalloprotease 13

MRT = Magnetresonanztomographie

NIH = U.S. National Institutes of Health

NSAR = Nichtsteroidales Antirheumatikum

OAI = Osteoarthritis Initiative

PASE = Physical Activity Scale for the Elderly

RF = Radiofrequenz

RMSE = Root Mean Square Error

ROI = Region of Interest

SAG-2D-MESE = Sagittale, zweidimensionale Multi-Echo-Spin-Echo-Sequenz

WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Index

WORMS = Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score

1 Einleitung

Arthrose ist eine weit verbreitete Erkrankung mit einem Lebenszeitrisko von 23,8 %¹⁶¹. Sie führt zu einer erheblichen Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit und zu hohen volkswirtschaftlichen Kosten^{40,92,104,109,193}. Das Knie ist dabei etwa doppelt so häufig betroffen wie die Hüfte⁷⁰.

In der klinischen Routine wird Arthrose aktuell mittels einer Röntgenaufnahme in Zusammenschau mit den Symptomen des Patienten diagnostiziert⁵⁰. In der Forschung haben sich inzwischen eine Reihe neuer, auf der Magnetresonanztomographie (MRT) beruhender Methoden der Bildgebung etabliert. Beispiele sind unter anderem T2/T2*-Mapping, T1ρ-Relaxationszeit oder Diffusions-Bildgebung. Sie sind in der Lage, die im Rahmen der Arthrose im Gelenkknorpel auftretenden Veränderungen an der Architektur der Kollagenfibrillen und am Gehalt von Proteoglykanen und Wasser indirekt darzustellen.^{18,46,48,53,84,112,113,118,154,156,199}

Übergewicht ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für Kniearthrose^{19,93}. Pathophysiologisch bedeutend ist hierbei das Zusammenspiel von erhöhten Kräfteinwirkungen auf das Gelenk und veränderten metabolischen Abläufen im Körper^{6,20,21,102}. Bei bereits bestehender Arthrose kann Gewichtsverlust zu einer Besserung der klinischen Symptomatik beitragen^{88,136,190,197}. Eine vorhergehende Studie konnte darüber hinaus zeigen, dass ein Gewichtsverlust von > 10 % des BMI mit einer niedrigeren Progression der T2-Relaxationszeit (kurz: T2) assoziiert war, also mit einer langsameren Knorpeldegeneration¹⁷². Eine zusätzliche separate Betrachtung von oberflächlicher und tiefer Knorpelschicht (laminare Analyse) erhöht dabei möglicherweise die Sensitivität für die T2-Veränderungen³⁰. Außerdem stellte sich die Analyse der Grauwertematrix der T2-Relaxationszeit (entspricht der Textur) als ein vielversprechender Ansatz heraus, um frühe pathologische Knorpelveränderungen darzustellen^{31,95}. Allerdings gibt es noch wenige Erkenntnisse darüber, welches Ausmaß von Gewichtsverlust mit einer niedrigeren T2-Progression assoziiert ist, oder welcher Zusammenhang zwischen den Texturparametern und Gewichtsverlust besteht.

In der vorliegenden Studie sollte vor diesem Hintergrund untersucht werden, wie unterschiedlich hoher Gewichtsverlust, Veränderungen der T2-Relaxationszeit (inkl. laminarer Analyse), Texturparameter und klinische Symptomatik über einen Zeitraum von 48 Monaten assoziiert sind. Als ideale Grundlage der Analyse diene dabei die Osteoarthritis Initiative (OAI), eine öffentlich zugängliche Datenbank mit umfangreichem Datenmaterial zum natürlichen Verlauf der Arthrose. Zur Generierung der Daten der OAI wurden bei 4796

Studienteilnehmern jährlich über acht Jahre hinweg radiologische Bildgebung und klinische Evaluation durchgeführt sowie Laborwerte und genetische Marker erhoben.

Ein besseres Verständnis der Korrelate der biochemischen und physikalischen Prozesse der Arthrose in der MRT wäre hilfreich, um darauf basierende Methoden in Zukunft möglicherweise in der klinischen Routine einsetzen zu können. Man könnte so zum Beispiel unter Risikopatienten diejenigen herausfiltern, die ein hohes Risiko für die Progression in eine klinisch manifeste Arthrose haben. Durch gezielte Präventionsmaßnahmen ließe sich dann die Wahrscheinlichkeit für ein Fortschreiten in das irreversible Stadium vermindern. Denkbar wäre auch, die MRT als Monitoring für den Therapieerfolg einzusetzen oder mit ihrer Hilfe die Wahrscheinlichkeit für den Erfolg einer bestimmten Therapie vorherzusagen.

2 Zielsetzung

Das Ziel dieser Studie war es, zum besseren Verständnis der Zusammenhänge zwischen Gewichtsverlust, T2-Relaxationszeit und klinischer Symptomatik beizutragen. Es sollte daher untersucht werden, welche statistischen Zusammenhänge zwischen geringem (5-10 % des BMI) bzw. hohem (> 10 % des BMI) Gewichtsverlust über 48 Monate und Veränderungen von (i) T2-Relaxationszeit, (ii) T2-Relaxationszeit der oberflächlichen und tiefen Schicht, (iii) Parametern der Grauwertematrix der T2-Relaxationszeit und (iv) klinischer Arthrose-Symptomatik bestehen. Darüber hinaus umfasste die Zielsetzung, die Assoziationen zwischen Veränderungen der klinischen Symptomatik und o.g. Bildgebungsparametern einzuschätzen. T2 wird unter anderem durch die Knorpeldicke beeinflusst. Aus diesem Grund sollte auch getestet werden, ob die Knorpeldicke sich signifikant zwischen den zwei Gruppen mit Gewichtsverlust und der Kontrollgruppe mit stabilem Gewicht unterscheidet.

Insgesamt wurde für die Analyse angestrebt, die Effekte der einzelnen Parameter so unverzerrt wie möglich zu betrachten. Dazu sollte für alle gemessenen denkbaren Störfaktoren adjustiert und zusätzlich neuere statistische Methoden wie das Propensity Scoring eingesetzt werden.

Die Erwartung war, herauszufinden, welches Ausmaß an Gewichtsverlust signifikant mit Änderungen der Bildgebungsparameter und der Klinik assoziiert ist. Es handelt sich um die erste Studie, die diesen Zusammenhang auch mit einer Gruppe mit 5-10 % Gewichtsverlust untersucht. Außerdem waren Größe und Richtung des Zusammenhangs zwischen den Texturparametern zum Ausgangszeitpunkt und den klinischen Symptomen nach vier Jahren von Interesse. Die Hoffnung war, mit der vorliegenden Arbeit zum besseren Verständnis der Korrelationen zwischen der im MRT indirekt darstellbaren Knorpelstruktur und äußeren, modifizierbaren Einflussfaktoren sowie der Schwere der Arthrose-Symptomatik beitragen zu können. Langfristig könnten MRT-Protokolle als nichtinvasive Biomarker für Arthrose und deren Vorstadien dienen.

3 Hintergrund

3.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese der Arthrose

3.1.1 Epidemiologie

Arthrose ist eine äußerst häufige Erkrankung. Laut einer Erhebung des Robert Koch-Instituts stieg die altersstandardisierte Lebenszeitprävalenz in Deutschland von 19,6 % (Frauen: 23,2 %; Männer 15,9 %) im Jahr 2003 auf 23,8 % (Frauen: 27,8 %; Männer 19,7 %) im Jahr 2012. Altersstandardisiert heißt, dass die Prävalenz nicht der realen entspricht, sondern auf die Altersstruktur einer Standardbevölkerung umgerechnet wurde.¹⁶¹ Weltweit war Arthrose 2010 auf Platz 11 der Rangliste der Gründe, die zu „mit Gesundheitseinschränkung gelebten Jahren“ (engl.: Years lived with disability) führten. Der Anstieg im Vergleich zum Jahr 1990 betrug dabei 64 %.¹⁹³ Turkiewicz et al. gehen unter Berücksichtigung der Bevölkerungsentwicklung und der Zunahme von Übergewicht und Adipositas davon aus, dass die Prävalenz der Arthrose von 2014 bis 2032 um weitere 10 % ansteigen wird¹⁸⁴.

Prinzipiell kann Arthrose jedes Gelenk befallen. Betroffen ist bei der Hälfte der Patienten das Knie, bei etwa einem Viertel der Patienten die Hüfte. Bei den Fingern gibt es einen deutlichen geschlechtsspezifischen Unterschied: Bei 37 % der Frauen mit Arthrose sind die Finger betroffen, dagegen nur bei 16 % der Männer. Außerdem sind bei etwa 50 % der Patienten weitere Gelenke befallen.⁷⁰

Die Behandlungskosten für die Arthrose führen zu einer enormen Belastung des Gesundheitssystems. Im Jahr 2015 wurden in Deutschland für die ambulante und stationäre Versorgung von Patienten mit Arthrose 8,7 Milliarden Euro ausgegeben¹⁷⁸. Dabei sind indirekte volkswirtschaftliche Einbußen durch Krankheitstage nicht mit eingerechnet.

3.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Es gibt einige Risikofaktoren für das Auftreten von sekundärer Arthrose im Allgemeinen: Dazu gehören angeborene Fehlstellungen oder Fehlbildungen (Hüft dysplasie oder Varus/Valgus-Fehlstellungen), metabolische Erkrankungen (z.B. Hämochromatose oder Chondrokalzinose), endokrinologische Erkrankungen (z.B. Hyperurikämie oder Hyperparathyreoidismus), aseptische Knochennekrose und Arthrose nach Trauma oder Operation.^{134,153} Für Kniearthrose im Speziellen konnten in einer Metastudie folgende wichtige Risikofaktoren identifiziert werden: Übergewicht und Adipositas, stattgehabte Knieverletzung, Rauchen, weibliches

Geschlecht, das Auftreten von Heberden-Knoten/bestehende Handarthrose, höheres Alter und intensive körperliche Betätigung, wie sie bei professionellen Sportlern oder bestimmten Berufen wie Landwirten oder Bauarbeitern vorkommt.^{19,47,86,87,99,107,146,164,168,169,176,191}

Eine bedeutsame Verknüpfung zwischen einigen Risikofaktoren und der Pathogenese der Kniearthrose ist möglicherweise eine veränderte Kinematik beim Gehen: Einige an sich sehr unterschiedliche Risikofaktoren wie Alter, Trauma des Gelenks oder Übergewicht/Adipositas scheinen in identischen Veränderungen der Kinematik beim Gehen zu münden, zum Beispiel einer geringeren Extension im Kniegelenk beim Auftreffen der Ferse auf dem Boden. Auch die Adaptation auf Schmerzen oder Instabilität bei bestehender Arthrose führt zu einer geringeren Extension, woraus sich schließen lässt, dass die Kniegesundheit und die Kinematik beim Gehen in einem reziproken Verhältnis stehen.^{6,26,51,63,173}

Im Folgenden werden der Aufbau von Gelenkknorpel und die pathophysiologischen Abläufe bei der Arthroseentstehung beschrieben: Hyaliner Gelenkknorpel besteht aus einem komplex aufgebauten Grundgerüst aus Typ II Kollagen. Dazwischen liegt extrazelluläre Matrix, die vor allem aus Aggrecan in Verbindung mit Hyaluronsäure besteht. Sie wird von eingestreuten Chondrozyten gebildet und ist für die Wasserbindekapazität und damit dem hohen Kompressionswiderstand des Knorpels verantwortlich. Der Knorpel besteht aus einer oberflächlichen, mittleren und tiefen Zone, wobei die relative Zusammensetzung aus Kollagen und Aggrecan jeweils unterschiedlich ist. Die Kollagenfibrillen selbst sind in den verschiedenen Zonen darüber hinaus noch jeweils räumlich unterschiedlich angeordnet. Am Übergang zum subchondralen Knochen existiert eine kalzifizierte Schicht.^{150,180,188,189} In *Abbildung 1* ist der zonale Aufbau von hyalinem Gelenkknorpel anschaulich dargestellt.

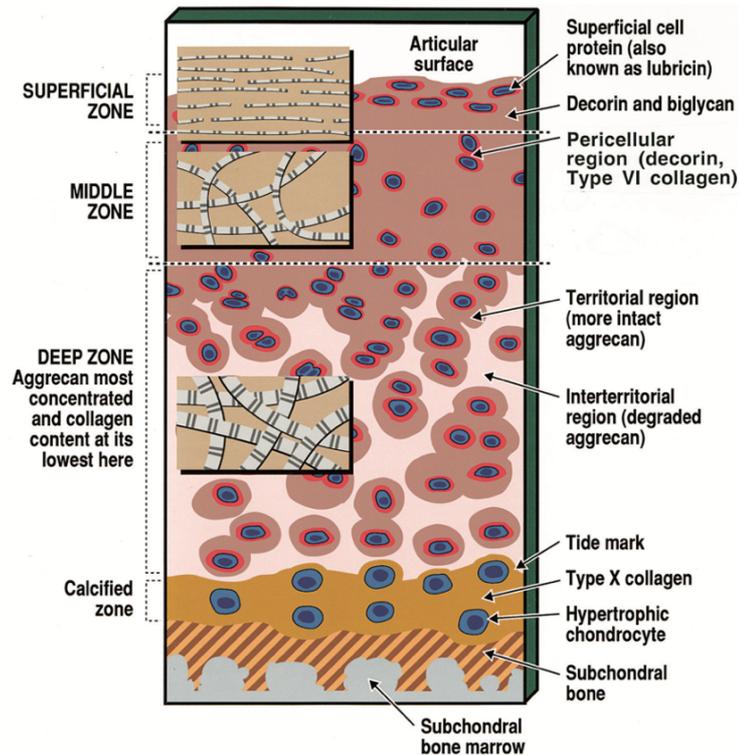


Abbildung 1: Aufbau des hyalinen Gelenkknorpels. In ein komplexes, zonal gegliedertes Gerüst aus Kollagen ist die extrazelluläre Matrix eingebaut. Sie besteht hauptsächlich aus Aggrecan und Hyaluronsäure, die für die Wasserbindekapazität des Knorpels verantwortlich sind, und wird durch eingestreute Chondrozyten produziert. Quelle: Poole et al. (2001).¹⁵⁰

Wirken nun schädigende Einflüsse auf den Gelenkknorpel, kommt es aus pathogenetischer Sicht in einem ersten Schritt zu einem veränderten Knorpelstoffwechsel, bei dem die abbauenden bzw. degradierenden Prozesse überwiegen^{80,81,153}: Eine wichtige Rolle spielt hier die Matrix-Metalloprotease 13 (MMP13), die in gesundem Knorpel nicht aktiv zu sein scheint. Sie führt zur Spaltung von Fibromodulin und Typ-IX-Kollagen. Beide Proteine sind für die Stabilisierung des Kollagennetzwerkes zuständig.^{42,83,101} Mäuse, bei denen das Gen für die MMP13 deaktiviert wurde, entwickeln trotz Meniskusriss keine der ansonsten arthrosotypischen Knorpelerosionen¹²⁰. Ein weiteres wichtiges beteiligtes Enzym ist die Aggrecanase ADAMTS-5 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5). Dessen Überexpression führt zu vermehrtem Abbau und verändertem Umsatz von Aggrecan.¹⁷⁷ Als Reaktion findet eine gesteigerte Produktion von Matrixkomponenten statt, welche jedoch von minderer Qualität sind. Die Degradierung des Kollagennetzwerkes ermöglicht beispielsweise die Mobilisierung der Chondrozyten, die dann lokal neues Gewebe bilden können. Insgesamt resultiert aber vorübergehend eine geringere mechanische Belastbarkeit des Gelenkknorpels.^{80,81,153}

Die genannten Prozesse können als Bestandteile von Reparaturversuchen des Knorpels aufgefasst werden, wobei trotzdem gilt, dass Gelenkknorpel insgesamt kaum regenerationsfähig ist⁷¹. Da die Reparaturprozesse vor allem in der mittleren und tiefen Knorpelschicht sehr langsam von statten gehen, könnte man die Hypothese aufstellen, dass eine nicht ausreichend lange Phase der Schonung/Entlastung des Gelenks nach einer außergewöhnlichen Belastung einer der möglichen pathophysiologischen Wege ist, die auf lange Sicht zu Arthrose führen¹⁸². Es ist noch unklar, warum im Falle der Arthrose die Reparaturprozesse nicht ausreichend greifen, jedenfalls kommt es über die Jahre zu irreversiblen Schäden wie Rissen und Auffaserungen^{153,182}. Auch der unter dem Knorpel liegende Knochen reagiert auf die erhöhte Belastung und bildet Verdichtungen (sog. subchondrale Sklerosierungen) und Höhlen (sog. Geröllzysten), die die stoßdämpfenden Eigenschaften des Knochens negativ beeinflussen^{135,153}. Die genannten Mechanismen bewirken einen erhöhten Anfall von Knorpelabrieb, der zu synovialen Entzündungsreaktionen mit Ergussbildung und akuten Schmerzen führt^{80,153}. Gerade bei bestehendem Übergewicht oder bei Adipositas scheint die damit vergesellschaftete erhöhte systemische Entzündungsaktivität noch verstärkend auf die pathophysiologische Kaskade einzuwirken^{67,102}. Langfristig kann es – unter anderem durch die zusätzliche Schädigung angrenzender Strukturen wie Bänder, Sehnen und Muskeln, teils bedingt durch knöchernen Anbauten (Osteophyten) – auch zu chronischen Schmerzen kommen^{153,160}.

3.2 Klinische Diagnostik der Arthrose

Zur klinischen Diagnostik der Arthrose gehören Anamnese und körperliche Untersuchung. Typische Angaben bei betroffenen Patienten sind wechselnde Schmerzen im betroffenen Gelenk, vor allem bei oder nach Belastung. Typisch sind auch Anlaufschmerz (nach kurzer Zeit nachlassend), Instabilität, Steifigkeit (vor allem morgens) und Krepitationsgeräusche. Symptommhäufigkeit und -ausprägung nehmen langsam über Monate und Jahre zu, bei schwerer Arthrose finden sich nächtlicher Schmerz, Dauerschmerz. Systemische Symptome wie Fieber, Gewichtsverlust oder Schwitzen fehlen.^{1,2,50}

In der körperlichen Untersuchung lassen sich folgende Pathologien an betroffenen Gelenken feststellen: Druckschmerz, Instabilität, Bewegungseinschränkungen, lokale Muskelatrophie, Schwellung/Ergussbildung und Deformierung. Die Symptome treten eher spät im Verlauf der Erkrankung auf und sind Zeichen einer fortgeschrittenen Gelenkdestruktion.^{1,2,50}

3.3 Diagnostik der Arthrose mittels konventioneller Radiologie

Die klinische Diagnostik der Arthrose wird normalerweise mit einem Röntgenbild in der Frontalebene im Stehen ergänzt. Es lassen sich darauf die Arthrose-typischen Veränderungen Osteophyten, Gelenkspaltverschmälerung, Sklerosierung und Deformierung erkennen. Zusätzlich können entweder direkt (bei Knochentumoren) oder indirekt (bei vollständigem Fehlen Arthrose-typischer Veränderungen) Hinweise auf das Vorliegen von Differentialdiagnosen gewonnen werden. Bei unklaren Befunden kann die Diagnostik unter anderem um Sonographie, Computertomographie (CT) oder MRT ergänzt werden.⁵⁰

Als Schema zur standardisierten Beurteilung hat sich die Kellgren-Lawrence(KL)-Klassifikation etabliert. Bei dieser wird anhand der Ausprägung der Arthrosezeichen eine Schweregradeinteilung von 0 bis 4 vorgenommen:

- Grad 0: Kein Hinweis auf Arthrose.
- Grad 1: Keine Osteophyten; Keine Gelenkspaltverschmälerung; Geringe subchondrale Sklerosierung.
- Grad 2: Beginnende Osteophytenbildung; Geringe Gelenkspaltverschmälerung; Angedeutete Unregelmäßigkeit der Gelenkfläche.
- Grad 3: Ausgeprägte Osteophytenbildung; Gelenkspaltverschmälerung; Deutliche Unregelmäßigkeiten der Gelenkfläche.
- Grad 4: Deformierung/Nekrose der Gelenkpartner; Ausgeprägte Gelenkspaltverschmälerung bis zur vollständigen Destruktion.^{50,98}

Exemplarisch ist in *Abbildung 2* eine Übersicht über Röntgenaufnahmen von Knien mit einem KL-Grad von 1 bis 4 dargestellt.

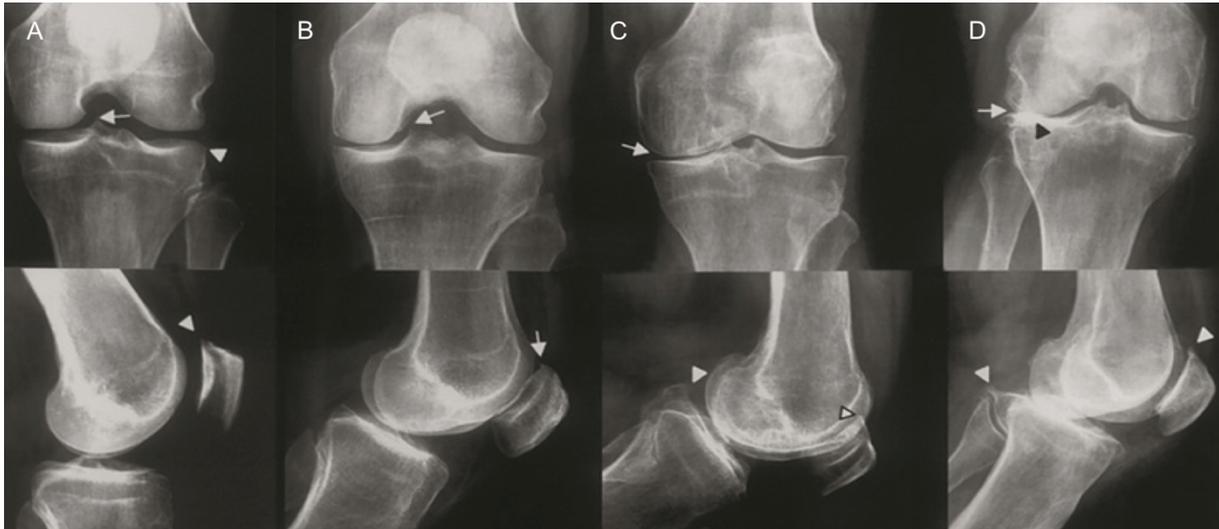


Abbildung 2: Röntgenaufnahmen von Knien mit einem Kellgren-Lawrence-Grad von 1 bis 4 (von A bis D) im anterior-posterioren (oben) und lateralen (unten) Strahlengang. A: Verstärkte Zeichnung an der medialen Tibia (Pfeil); kaum sichtbare Osteophyten (Pfeilspitzen); B: kleine Osteophyten (Pfeile); C: Verschmälertes medialer Gelenkspalt (Pfeil) und Osteophyten (Pfeilspitzen); D: Deutlich verschmälertes Gelenkspalt (Pfeil), subchondrale Sklerose (schwarze Pfeilspitze) und große Osteophyten (weiße Pfeilspitzen). Quelle: Link et al. (2003).¹¹⁹

3.4 Diagnostik der Gonarthrose mittels MRT

Die MRT wird aktuell in der Diagnostik der Kniegelenksarthrose nicht routinemäßig eingesetzt. Zur Beurteilung von unklaren Befunden kann sie jedoch einen wertvollen Beitrag liefern. Strukturen wie (Kreuz)bänder, Menisken oder Gelenkknorpel lassen sich im Gegensatz zum konventionellen Röntgen gut darstellen. Beim Vorliegen von Pathologien an diesen Strukturen kann somit die Diagnose gesichert und eine zielgerichtete Behandlung eingeleitet werden.¹⁹⁶ Es gibt Scoring-Systeme zur standardisierten Beurteilung der morphologischen Veränderungen in der MRT, die in der Forschung eine entscheidende Rolle spielen und im Folgenden kurz vorgestellt werden.

3.4.1 WORMS

Der Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) war das erste Scoring-System für die semi-quantitative Beurteilung der Kniearthrose in der MRT und wurde seither sehr häufig in Studien zur Arthrose verwendet¹⁶². Es wurde 2004 von Peterfy et al. publiziert¹⁴⁸. Es werden 14 verschiedene Merkmale des Kniegelenks beurteilt:

- Knorpelsignal- und Morphologie
- Subchondrale Zysten

- Pathologien im gelenknahen Knochenmark
- Abflachung des gelenknahen Knochens
- Randständige Osteophyten
- Integrität des medialen und lateralen Meniskus
- Integrität des anterioren und posterioren Kreuzbandes
- Integrität des medialen und lateralen Kollateralbandes
- Synovitis
- Freie Gelenkkörper
- Periartikuläre Zysten oder Bursae

Die Merkmale der ersten fünf Stichpunkte werden für jedes von 15 Kompartiment des Knies separat beurteilt, die übrigen in Bezug auf das gesamte Kniegelenk. Die 15 Kompartimente werden gemäß bestimmter anatomischer Landmarken gebildet und bestehen aus: Laterales und mediales Femur sowie mediale und laterale Tibia, jeweils wiederum in einen anterioren, zentralen und posterioren Teil unterteilt; eine einzelne Region zwischen den Eminentiae intercondyloares der Tibia; mediale und laterale Patella. Anhand genau festgelegter Kriterien werden in Bezug auf die Merkmale für die einzelnen Kompartimente und für das gesamte Kniegelenk Punktwerte erhoben, die das Ausmaß der strukturellen Schäden widerspiegeln. Alle Punktwerte addieren sich zu einem Gesamtwert (max. 332), wobei ein höherer Wert einem stärker geschädigten Knie entspricht.¹⁴⁸

3.4.2 KOSS

Das Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS) ist dem WOMMS ähnlich. Er wurde von Kornaat et al. ein Jahr später als der WOMMS veröffentlicht. Im Vergleich zu diesem erfolgt die Einteilung der Kompartimente unterschiedlich, es gibt folgende: Mediale und laterale Facette der Patella und der Trochlea; Patellafirst; jeweils lateraler und medialer Anteil von Femurcondylus, Tibiaplateau und Meniskus. Es wird zusätzlich die Größe von Läsionen berücksichtigt.^{103,162}

3.4.3 BLOKS

Hunter et al. entwickelten 2008 den Boston-Leeds Osteoarthritis Knee Score (BLOKS). Die Einteilung der Kompartimente erfolgt ähnlich dem KOSS. Der Fokus lag in der ursprünglichen Publikation auf einem Vergleich der Validität des Scoring-Systems mit dem WOMMS bezüglich der Beurteilung von Pathologien im gelenknahen Knochenmark. In weiteren Studien wurde der BLOKS dann auch für andere Merkmale mit dem WOMMS verglichen.^{64,91,124,162}

3.4.4 MOAKS

Die neueste Scoring-System stellt der MRI Osteoarthritis Knee Score (MOAKS) von 2011 dar. Bei der Entwicklung wurden die gemachten Erfahrungen bzw. die Schwächen bei den bestehenden Systemen berücksichtigt und daraufhin eine Feinabstimmung vorgenommen. Die anatomische Einteilung erfolgt ähnlich dem WORMS mit einer Drittelung von Femur und Tibia in einen anterioren, zentralen und posterioren Teil.^{90,162}

3.5 Neue Verfahren der Bildgebung zur Darstellung des Knorpels

3.5.1 T2/T2*-Mapping

In der Forschung haben sich einige vielversprechende MRT-Techniken entwickelt, die eine sehr gute indirekte und quantitative Darstellung der biochemischen und physikalischen Abläufe im Knorpel ermöglichen. An erster Stelle steht hier das T2-Mapping. Der Begriff bedeutet, dass für jedes Pixel die T2-Relaxationszeit berechnet wird und man dadurch eine T2-Karte des Knorpels erhält, die sich auch graphisch darstellen lässt (siehe *Abbildung 14*). Die Technik der Messung T2-Relaxationszeit beruht darauf, dass durch einen Radiofrequenz(RF)-Puls eine phasenkohärente transversale Magnetisierung erzeugt wird. Diese kann als Wechselstrom in einer Empfängerspule gemessen werden. Nach dem Ende des Radiofrequenz-Pulses löst sich die Phasenkohärenz wieder auf und das Signal nimmt ab. Der Zeitpunkt, zu dem das Signal auf 37 % des Ursprungswerts abgefallen ist, definiert die T2-Relaxationszeit. Die T2-Relaxationszeit wird auch Transversale Relaxationszeit genannt.⁶¹ Bei der Sequenz, die in der OAI zum Erstellen der T2-gewichteten Bilder genutzt wurde, handelt es sich um eine sagittale, zweidimensionale Multi-Echo-Spin-Echo-Sequenz (SAG-2D-MESE). Hier werden nach dem initialen 90°-RF-Puls mehrere 180°-RF-Pulse appliziert, die durch Rephasierung jeweils zu einem Signal (Echo) führen. Dabei werden verschiedene Zeitabstände zum initialen 90°-RF-Puls benutzt, was zu mehreren Bildern mit verschiedenen Echozeiten und damit Kontrasten führt. Für mehr Details zur SAG-2D-MESE-Sequenz und für die technischen Hintergründe der Berechnung der T2-Relaxationszeit siehe 4.5.2 und 4.6.1.

Die Transversale Relaxationszeit hängt vereinfacht gesagt von der Beweglichkeit und der Fähigkeit zum Energieaustausch der Protonen im Gewebe ab. Feste Stoffe haben eine kurze T2-Relaxationszeit, flüssige Stoffe eine lange. Im Knorpel hängt die Transversale Relaxationszeit von der anisotropischen Bewegung von Wassermolekülen im Kollagen-

Netzwerk ab, und damit vom Wasser- und Kollagengehalt sowie der räumlichen Orientierung der Kollagenfibrillen. Die T2-Relaxationszeit ist derzeit der am besten untersuchte Parameter in Bezug auf die indirekte Darstellung von Veränderungen in der Knorpelstruktur und besitzt eine zufriedenstellende Reproduzierbarkeit und Validität.¹¹⁸ Es gibt eine natürliche T2-Progression über die Zeit mit zunehmendem Lebensalter^{14,141}. Außerdem sind die T2-Werte im Knorpel in Bezug auf die räumliche Verteilung unterschiedlich: In der tiefen Schicht (in Richtung subchondraler Knochen) sind sie höher als in der oberflächlichen Schicht (in Richtung Gelenkoberfläche)⁴³.

Beim T2*-Mapping werden zur Berechnung der T2*-Relaxationszeit statt 180°-RF-Pulsen Gradienten und ein initialer RF-Puls mit einem geringeren Winkel (flip angle) als 90° benutzt. Das erlaubt kurze Scan-Zeiten bei hoher Auflösung, hat aber den Nachteil der höheren Anfälligkeit gegenüber Suszeptibilitäts-Artifakten oder Magic-Angle-Effekten. Suszeptibilitäts-Artifakte beruhen auf der unterschiedlichen Magnetisierbarkeit verschiedener Stoffe/Bestandteile des Gewebes durch den Gehalt an Calcium-Salzen (wie z.B. im Knochen) oder Metallionen (z.B. in der Leber). Unter Magic-Angle-Effekten versteht man die Zunahme des T2*-Signals in Bereichen, wo hoch geordnete Strukturen (wie sie z.B. in hyalinem Knorpel vorkommen) in einem Winkel von 55° zum Hauptmagnetfeld stehen. Für T2* konnte gezeigt werden, dass es wie T2 Potential als früher Biomarker für arthrotischen Knorpel hat.^{58-60,85,118,174}

3.5.2 T1ρ-Relaxationszeit, Diffusionsgewichtete MRT und weitere Verfahren

Die T1ρ-Relaxationszeit ist der T1-Relaxationszeit ähnlich, wird allerdings in der transversalen Ebene und unter einem kontinuierlichen RF-Puls, dem sog. Spin-Lock-Puls, gemessen. Der Spin-Lock-Puls ist lang sowie von geringer Energie und Frequenz. Dadurch hängt das Signal von den langsamen Interaktionen von Wassermolekülen mit umgebenden Makromolekülen ab. T1ρ-basierte Messungen haben gegenüber T2/T2* den Vorteil, dass sie weniger sensibel für den Magic-Angle-Effekt sind und spezifischer Proteoglykan-Veränderungen messen. T1ρ zeigte in Studien vielversprechende Ergebnisse als Marker für die Schwere der Arthrose.^{3,4,112-114,118,156}

Die Technik der Diffusionsgewichteten MRT beruht auf der Brownschen Molekularbewegung von Wasser im Gewebe. Im geschädigten Knorpel ist eine höhere Beweglichkeit der Wassermoleküle gegenüber dem Kollagennetzwerk möglich, was zu einem höheren Signal führt. Bei der Diffusions-Tensor-MRT wird zusätzlich die Richtungskomponente der Diffusion erfasst. Es lassen sich so frühzeitige Veränderungen im

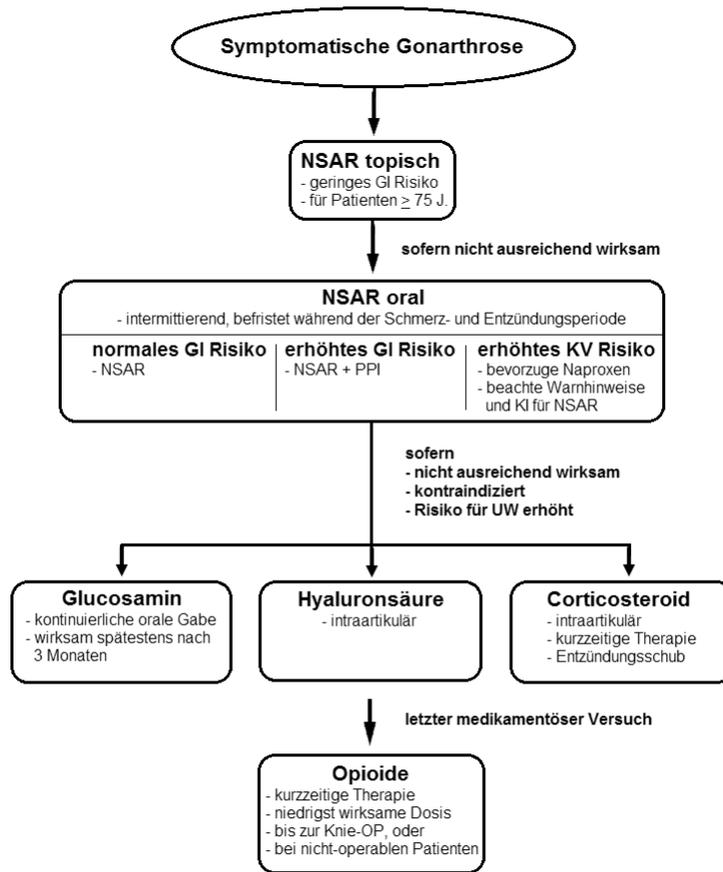
Knorpel darstellen, die mit Veränderungen des Kollagennetzwerks und des Proteoglykangehalts verknüpft sind.^{66,118,137,139}

Weitere, zum Teil relativ neue Verfahren sind Chemical-Exchange-Saturation-Transfer-MRT (CEST-MRT), Natrium-MRT und delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage (dGEMRIC). Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Datenlage bei allen genannten Verfahren im Vergleich zur T2-Messung trotz der vielversprechenden Ergebnisse noch gering ist. Für die Zukunft bleiben als Herausforderungen die fehlende Standardisierung und der hohe Zeitaufwand der Methoden.

3.6 Therapie der Gonarthrose

3.6.1 Konservative Therapie

Die konservative Therapie der Gonarthrose lässt sich in zwei Gruppen unterteilen: Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie. In der S2k-Leitlinie Gonarthrose der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (Stand 18.01.2018) wird zur medikamentösen Therapie als ein mögliches Beispiel für eine sinnvolle Therapiesequenz ein Stufenplan aufgeführt, der in *Abbildung 3* dargestellt ist.⁵⁰



Algorithmus der medikamentösen Therapie der Gonarthrose. GI, gastrointestinal; J, Jahre; KI, Kontraindikation; KV, kardiovaskulär; NSAR, Nichtsteroidale Antirheumatika = traditionelle NSAR + Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Inhibitor); OP, Operation; PPI, Protonenpumpeninhibitor; UW, unerwünschte Wirkungen.

Abbildung 3: Mögliches Therapieschema für die medikamentöse Behandlung der Gonarthrose. Quelle: S2k-Leitlinie Gonarthrose der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie.⁵⁰

Als erster Schritt kommen topische Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) zum Einsatz. In Studien waren sie Placebo überlegen und zeigten eine der oralen Einnahme vergleichbare analgetische Wirksamkeit. Erwartungsgemäß waren dabei gastrointestinale Nebenwirkungen weniger häufig, lokale Hautirritationen dagegen häufiger.^{5,49,50,116,129,179,183,200} Bei ungenügender Wirksamkeit können NSAR oral gegeben werden. In der o.g. Leitlinie wird weiterhin darauf hingewiesen, dass bei erhöhtem Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen an eine Kombination mit Protonenpumpeninhibitoren gedacht werden sollte, bei erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil ist die Gabe abzuwägen. Für die Therapieeskalation werden als mögliche Optionen die intraartikuläre Gabe von Corticosteroiden oder Hyaluronsäure und die orale Gabe von Glucosamin vorgeschlagen. Es wird darauf hingewiesen, dass die Studienlage zur symptomlindernden Wirksamkeit von Glucosamin widersprüchlich ist.⁵⁰ Opioiden können kurzzeitig bis zur Operation oder bei nicht-operablen Patienten eingesetzt werden. Zu beachten ist jedoch, dass die Wirksamkeit nicht höher als die der NSAR ist, und dass die typischen

Nebenwirkungen – vor allem die erhöhte Sturzneigung mit Hospitalisationen und/oder Frakturen – im Vergleich zu den Nebenwirkungen der NSAR häufiger auftreten. Vorteilhaft ist dagegen die bessere gastrointestinale Verträglichkeit.^{11,50,108,138}

Als nicht-medikamentöse Therapieoptionen der Gonarthrose kommen Orthopädietechnik, Physiotherapie, Physikalische Therapie, Ergotherapie und Naturheilkunde in Frage. Die nachfolgend genannten Einschätzungen der Studienlage bzw. Empfehlungen entstammen ebenfalls der S2k-Leitlinie Gonarthrose der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie. Bei der Orthopädietechnik (orthopädische Schuhtechnik und Orthesen) ist die Studienlage in Bezug auf die Wirksamkeit nicht eindeutig, der Einsatz ist vor allem bei Patienten mit Komorbiditäten eine Option. Die Physiotherapie (Kraft-, Ausdauer oder Beweglichkeitstraining bzw. eine Kombination daraus) wird dagegen ausdrücklich zur primären Therapie empfohlen. Im Bereich der physikalischen Therapie stehen unterschiedliche Verfahren wie (i) Transkutane Elektrische Nervenstimulation (TENS), (ii) Lasertherapie, (iii) Magnetfeldtherapie, (iv) elektrophysikalische Therapien, (v) Stoßwellentherapie, (vi) Traktionsbehandlung, (vii) Infrarottherapie und (viii) Neuromuskuläre Elektrische Stimulation (NMES) zur Verfügung. Dabei werden aufgrund der Studienlage (i) bis (vi) als Option empfohlen, (vii) und (viii) werden nicht empfohlen. In Bezug auf die Ergotherapie gibt es nur sehr wenige Studien, die sich mit Endpunkten wie Schmerz beschäftigen, außerdem liegt das Ziel ergotherapeutischer Ansätze eigentlich darin, die Selbstständigkeit wiederzuerlangen. Ergotherapie wird von den Autoren der Leitlinie als ergänzende Therapie empfohlen. Positiv bewertete naturheilkundliche Ansätze sind Akupunktur, Balneologie/Hydrotherapie, Schlamm packungen und topische Phytotherapie mit Beinwellextrakt-Gel. Für die Akupunktur ist die Studienlage dabei mit Abstand am besten.⁵⁰

3.6.2 Operative Therapie

Die operative Therapie der Gonarthrose kann in gelenkerhaltende und gelenkersetzende Operationsverfahren unterteilt werden. Zu den gelenkerhaltenden Verfahren zählen Osteotomien (valgierend/varisierend), arthroskopische Lavage/Debridement, arthroskopische Meniskus chirurgie und arthroskopische Knorpelersatzverfahren. Die gelenkersetzenden Verfahren umfassen Totalendoprothese, patellofemorale Endoprothese, unikondyläre Endoprothese sowie Arthrodesen. Im Folgenden werden die Empfehlungen der S2k-Leitlinie Gonarthrose der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie bezüglich der genannten operativen Verfahren zusammengefasst:⁵⁰

Osteotomien sind bei bestehenden Deformitäten eine therapeutische Option. Arthroskopische Lavage und/oder Debridement werden nicht empfohlen, da kein positiver Effekt auf Schmerz oder Funktion nachgewiesen werden konnte. Allerdings können Menishektomie oder die Entfernung freier Gelenkkörper nach wie vor z.B. bei Vorliegen von Blockaden sinnvoll sein. Arthroskopische Knorpelersatzverfahren wie Pridie-Bohrung oder autologe Knorpelzelltransplantation sind nicht sinnvoll. Eine Ausnahme bildet die fokale Früharthrose, auch wenn die Erfolgsrate hier geringer ist als bei fokalen traumatischen Defekten^{7,45}. Einen Spezialfall stellt noch die Radiosynoviorthese dar, bei der ein radioaktives Präparat in das Gelenk injiziert wird. Sinnvoll ist die Anwendung bei der aktivierten Gonarthrose, da durch die Bestrahlung die Synovitis zurückgeht und dadurch eine Schmerzreduktion erzielt werden kann. Empfohlen wird die Anwendung nach Ausschöpfung anderer Therapieverfahren.^{50,62}

Insgesamt stellen alle gelenkersetzenden operativen Verfahren effektive therapeutische Optionen dar. Bei bis zu 80 % der operierten Patienten können eine Schmerzbefreiung und eine Verbesserung der Funktion des Kniegelenks erreicht werden. Indiziert sind sie jedoch in der Regel erst bei fortgeschrittenen Stadien (KL-Grad 3 und 4). Bei geringeren Stadien sollte erst eine konservative Therapie über mindestens 6 Monate erfolglos geblieben sein.⁵⁰

3.7 Prävention der Gonarthrose

Einer der bedeutendsten Faktoren zur Senkung des Risikos für das Auftreten von Gonarthrose ist die Vermeidung von Übergewicht oder Adipositas. So konnte beispielsweise in einer prospektiven Kohortenstudie mit 1180 Medizinstudenten gezeigt werden, dass pro 8 kg höherem Körpergewicht im Alter von 20 bis 29 Jahren das Risiko, zu einem späteren Zeitpunkt (mediane Follow-up-Zeit: 36 Jahre) an Kniearthrose zu erkranken, um 70 % höher lag⁷³. In einer weiteren Untersuchung mit 1675 Probanden war Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) mit einem 2,8-fachen relativen Risiko für Kniearthrose 10 Jahre später vergesellschaftet⁷⁹.

Ein weiterer wichtiger beeinflussbarer Faktor ist die Vermeidung von Knieverletzungen. Etwa 50% der Patienten entwickeln 10-15 Jahre nach einer Verletzung des vorderen Kreuzbandes eine Arthrose im betroffenen Knie. Dabei ist es unerheblich, ob eine operative Wiederherstellung des Kreuzbandes stattgefunden hat oder nicht. Es ist in diesem Zusammenhang wichtig zu wissen, dass Verletzungen des vorderen Kreuzbandes selten allein auftreten, sondern fast immer Knochen, Bänder, Knorpel oder die Menisken ebenfalls geschädigt werden.^{69,121,142,145,157,163} Durch Präventionsprogramme, z.B. propriozeptives Training bei Fußballspielern, kann die Häufigkeit des Auftretens von Schädigungen des vorderen Kreuzbandes signifikant reduziert werden²⁸. Isoliert aus dem Blickwinkel der

Kniegesundheit betrachtet wäre es vorteilhaft, auf kniebelastende Sportarten und Tätigkeiten zu verzichten. Dazu gehören alle Aktivitäten, die unter Anderem übermäßiges Knien, Treppensteigen oder Heben verlangen^{19,36,41,44,126,168}

4 Material und Methoden

4.1 Die Osteoarthritis Initiative

Für die Erstellung dieser Arbeit wurden Daten der OAI verwendet. Die Datenbank und das Studienprotokoll sind unter <http://www.oai.ucsf.edu> öffentlich einsehbar. Die Studie wurde gemäß den Vorgaben des U.S. Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPPA) durchgeführt und es wurde eine Einwilligungserklärung aller Probanden eingeholt. Das Studienprotokoll und die Formulare für die Einwilligungserklärung wurden von der lokalen Prüfungskommission genehmigt. Die benutzten spezifischen Datensätze sind: Bilddatensatz 0.E.1, Bilddatensatz 6.E.1, klinischer Datensatz 0.2.2, klinischer Datensatz 6.2.2.

Es handelt sich bei der OAI um eine in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführte longitudinale, prospektive Beobachtungsstudie. Ziel der Studie ist es, den Verlauf der Kniegelenksarthrose anhand von radiologischer Bildgebung, klinischer Evaluation, Laborwerten und genetischen Markern in einer öffentlich zugänglichen Datenbank abzubilden. Dadurch soll die Grundlagenforschung zum Thema, die Entwicklung von Medikamenten und die Identifikation von Biomarkern erleichtert werden. Finanziert wird die Studie über eine Partnerschaft zwischen den staatlichen U.S. National Institutes of Health (NIH) und einigen Unternehmen der Pharmaindustrie.

Es wurden von Februar 2004 bis Mai 2006 4796 Studienteilnehmer im Alter von 45 bis 79 Jahren für die folgenden vier Testzentren rekrutiert: Ohio State University (Columbus), University of Maryland School of Medicine (Baltimore) gemeinsam mit der Johns Hopkins University School of Medicine (Baltimore), University of Pittsburgh School of Medicine (Pittsburgh), Brown University School of Medicine / Memorial Hospital of Rhode Island (Pawtucket). In jährlichen Abständen wurden bei den Probanden unter anderem MRT- und Röntgenaufnahmen der Knie angefertigt. Die klinische Charakterisierung erfolgte mit Fragebögen zu Schmerzen und weiteren Symptomen der Arthrose sowie durch Geh- und Krafttests. Es wurden ebenfalls Blut- und Urinproben abgenommen und kryokonserviert. Bilddaten liegen bis zum Zeitpunkt 96 Monate vor, klinische Daten bis zum Zeitpunkt 108 Monate.

Es gibt drei Subkohorten in der OAI. Die Progressionskohorte besteht aus Studienteilnehmern, die bei Aufnahme in die Studie schon manifeste Symptome der Arthrose aufwiesen. Das wird definiert als das gleichzeitige Vorliegen von:

1. Für mindestens einen Monat im letzten Jahr aufgetretene arthrosetypische Symptome wie Schmerzen und Steifheit im oder im Bereich des Knies
2. Im Röntgen sichtbaren Osteophyten im Sinne einer tibiofemorale Arthrose, einem KL-Grad ≥ 2 entsprechend.

Die Inzidenz-Kohorte bilden Probanden, die zu Studienbeginn nicht unter die o.g. Definition fallen, jedoch einen oder mehrere der folgenden Risikofaktoren für das spätere Auftreten der Arthrose aufweisen:

1. Im letzten Jahr aufgetretene arthrosetypische Symptome wie Schmerzen oder Steifheit im oder im Bereich des Knies; Alternativ: Einnahme von Medikamenten zur symptomatischen Behandlung an den meisten Tagen eines Monats im letzten Jahr,
2. Übergewicht,
3. Stattgehabte Knieverletzung,
4. Vorangegangene Knieoperation,
5. Positive Familienanamnese (= Kniegelenkersatz aufgrund Arthrose bei biologischen Eltern oder Geschwistern),
6. Heberden-Knoten an den Fingern,
7. Aktivität mit wiederholtem Beugen des Knies,
8. Alter 70-79.

Die dritte Subkohorte wird durch eine Referenzgruppe gebildet. Dabei weisen die Teilnehmer keine arthrosetypischen Symptome, Auffälligkeiten im Röntgen oder Risikofaktoren (außer Alter ≥ 70) auf. Die Beschreibung des Studiendesigns in diesem Abschnitt basiert auf den Angaben des Studienprotokolls.

4.2 Auswahl der Studienteilnehmer aus der OAI

Um die Assoziationen von Gewichtsverlust mit klinischen Outcomes und Parametern der Bildgebung zu evaluieren, wurden aus der Inzidenz- und Progressionskohorte der OAI 320 übergewichtige Teilnehmer (Body-Mass-Index(BMI) ≥ 25) mit unterschiedlichem Gewichtsverlauf über 48 Monate ausgewählt. Dazu wurden zunächst bei allen Probanden der OAI mit einer linearen Regression die jährlichen prozentualen Gewichtsveränderungen modelliert und basierend auf der Steigung der Regressionsgeraden drei Gruppen gebildet: Stabiles Gewicht (Δ BMI < 3 %), moderater Gewichtsverlust (5 % - 10 % des BMI) und ausgeprägter Gewichtsverlust (> 10 % des BMI).

Im Folgenden werden die Ausschluss- bzw. Selektionskriterien beschrieben (vgl. *Abbildung 4*): Probanden mit einem Gewichtsverlust von $3 - < 5 \%$ oder Gewichtszunahme $\geq 3 \%$ wurden ausgeschlossen. Stark schwankendes Gewicht im Untersuchungszeitraum würde die Ergebnisse verzerren. Es wurden daher alle Probanden ausgeschlossen, deren Wurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung der Werte (engl.: Root Mean Square Error, RMSE) von der Regressionsgeraden jenseits der 95. Perzentile lag (der RSME stellt einen vor allem für Ausreißer sensitiven Parameter dar).³² Aufgrund dieses Selektionskriteriums konnten nur Studienteilnehmer berücksichtigt werden, deren jährliche BMI-Werte lückenlos vorhanden waren. Darüber hinaus war als Grundlage für die Berechnung der T2-Relaxationszeit das Vorliegen einer sagittalen, zweidimensionalen Multi-Echo-Spin-Echo-Sequenz des rechten Knies zum Zeitpunkt 0 und 48 Monate Voraussetzung. Ausschlusskriterien waren weiterhin ein KL-Grad > 3 und die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis im Verlauf.

Um die nötige Stichprobengröße für den Vergleich zwischen den Gruppen festzulegen, wurde im Voraus eine Power-Analyse mittels Varianzanalyse (engl.: Analysis of Variance, ANOVA) durchgeführt. Durch vorläufige Daten einer vorangehenden Studie unserer Arbeitsgruppe war die Effektgröße bekannt: Bei 62 Probanden mit mehr als 10 % Gewichtsverlust und 65 Kontrollen mit stabilem Gewicht hatte sich im medialen Femur ein durchschnittliches $\Delta T2$ über 48 Monate von $0,67 \pm 2,05$ ms respektive $1,89 \pm 1,98$ ms ergeben. Daraus berechnete sich für die Gruppe mit $>10 \%$ Gewichtsverlust eine Stichprobengröße von mindestens 30, um eine Power von 0,9 zu erhalten. Unter der Annahme, dass bei einem geringeren Gewichtsverlust von 5-10 % die T2-Werte schneller ansteigen (z.B. $\Delta T2 = 1,2$ ms) als bei $> 10 \%$ Gewichtsverlust und der Unterschied im $\Delta T2$ relativ zu den Kontrollen somit geringer ist, ergab sich für die Gruppe mit 5-10 % Gewichtsverlust eine minimale Stichprobengröße von 92. Entsprechend wurden aus den nach dem o.g. Selektionsprozess verbliebenen Studienteilnehmern aus der Gruppe mit 5-10 % Gewichtsverlust 120 zufällig ausgewählt, aus der Gruppe mit $> 10 \%$ Gewichtsverlust 40.

Da sich gezeigt hat, dass Alter, Geschlecht, BMI und KL-Grad die Progression der T2-Werte beeinflussen, wurden die Kontrollen (stabiles Gewicht) den Fällen (Gewichtsverlust) mittels eines Gruppen-Matching zugeteilt^{15,96,97}. Für die T2-Texturparameter existieren noch kaum entsprechenden Untersuchungen, die Mechanismen der Beeinflussung sind jedoch wahrscheinlich ähnlich. In einer Studie von Baum et al. war der BMI signifikant mit der Höhe der Texturparameter assoziiert. Es wurde also für jeden Fall eine Kontrolle mit gleicher Ausprägung von Alter (45-54, 55-64 oder 65-79 Jahre), Geschlecht (weiblich oder männlich), BMI (in Schritten von $2,5 \text{ kg/m}^2$) und KL (0-1 oder 2-3) ausgewählt. Die Auswahl aus den

möglichen Kontrollen erfolgte zufällig. Die Methode wird auch Frequency Matching genannt, da die „Aufretenshäufigkeit“ von Probanden innerhalb jedes Stratum aus Alter, Geschlecht, BMI und KL bei Fällen und Kontrollen gleich ist. Das Ergebnis ist eine ähnliche Verteilung der Parameter in den Gruppen und damit eine bessere Vergleichbarkeit. Der gesamte Matching- und Selektionsprozess ist in *Abbildung 4* dargestellt.

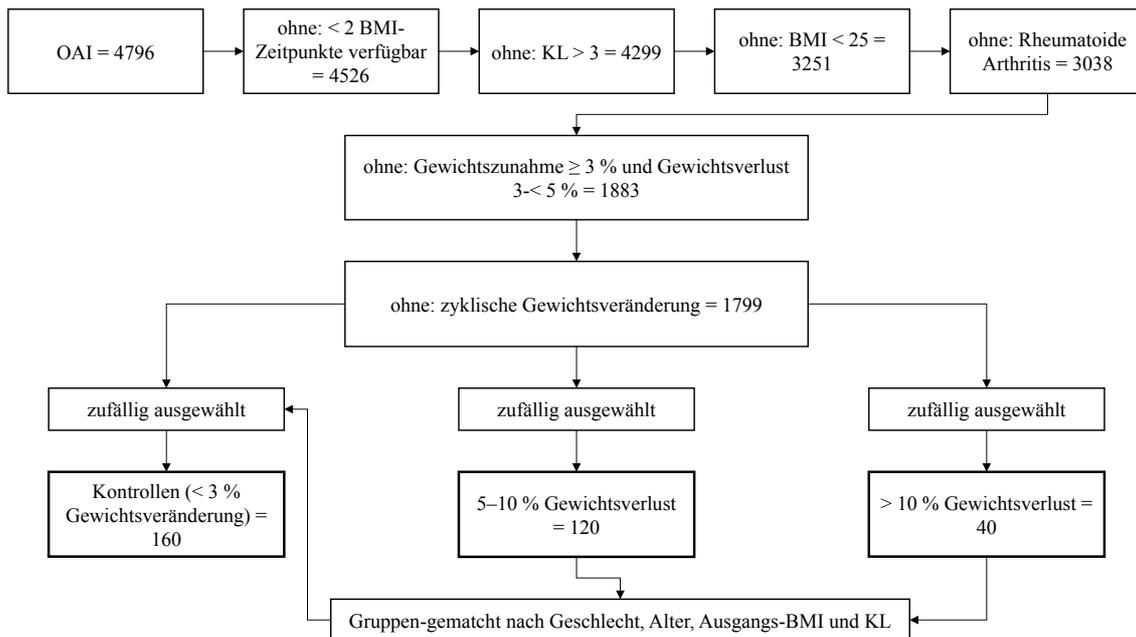


Abbildung 4: Auswahl der Studienteilnehmer aus der Osteoarthritis Initiative (OAI)

Im Verlauf der Segmentierungen zeigte sich bei 25 Probanden (4 in der Gruppe mit > 10 % Gewichtsverlust, 12 in der Gruppe mit 5-10 % Gewichtsverlust sowie 19 in der Kontrollgruppe) eine schlechte Bildqualität der Aufnahme oder eine Überlagerung mit Artefakten. Diese Studienteilnehmer wurden ausgeschlossen, um eine dadurch bedingte Beeinflussung der aus den Bildern berechneten Parameter auszuschließen.

Die Probanden mit einem KL-Grad von 3 wiesen (speziell in der Kontrollgruppe) ein untypisches Verhalten auf. Bei ihnen gab es im Gegensatz zu den übrigen Studienteilnehmern keine T2-Progression. Sie wurden daher ausgeschlossen (siehe 6.2 für die ausführliche Begründung). Es waren 46 (= 15,6 %) Probanden von den verbleibenden 295 betroffen. In der Gruppe mit > 10 % Gewichtsverlust fielen 9 von 36 weg (25,0 %), in der Gruppe mit 5-10 % Gewichtsverlust 17 von 108 (15,7 %) und in der Gruppe mit stabilem Gewicht 20 von 151 (13,2 %).

4.3 WOMAC-Fragenkatalog

Der Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) ist eine etablierte Methode zur Erfassung der Beeinträchtigung durch die Krankheit bzw. der Schwere der Symptome bei Patienten mit Arthrose der Hüfte und des Knies. Er wird auch bei Arthritis und anderen entzündlichen Erkrankungen verwendet. Er beinhaltet verschiedene Fragen zu Schmerz (Wertebereich von 0-20), Steifheit (Wertebereich von 0-8) und physischer Funktion wie z.B. Treppensteigen, Aufstehen, Gehen oder Socken an- und ausziehen (Wertebereich von 0-68). Höhere Werte bedeuten mehr Schmerz oder Steifheit und mehr Einschränkungen der physischen Funktion.^{16,72}

4.4 PASE-Fragenkatalog

Der Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) ist ein Fragebogen, der Angaben zur Häufigkeit und Dauer von unterschiedlich stark körperlich belastenden Freizeit-, Haushalts- und Sportaktivitäten der letzten sieben Tage beinhaltet. Die erreichbaren Werte liegen zwischen 0 und über 400, wobei höhere Werte eine höhere körperliche Aktivität anzeigen.¹⁹⁵

4.5 Das Bildgebungs-Protokoll der OAI

4.5.1 Beidseitige Röntgenaufnahmen der Knie

Beim Screening-Besuch und dann jährlich wurde eine Röntgenaufnahme der Knie in einer posterior-anterioren „fixed flexion“-Einstellung angefertigt. Im Stehen werden dabei die Beine durch einen Positionierungsrahmen aus Plexiglas (Synaflexer™, Synarc Inc., San Francisco, USA) in 20-30° Flexion und 10° Innenrotation gehalten. Darüber hinaus liegen die Knie immer im gleichen Abstand der Röntgenkassette fast an, um durchgehend dieselbe Projektion und damit Vergrößerung zu erhalten. Diese Maßnahmen gewährleisten eine hohe Reliabilität der Aufnahmen, z.B. für Messungen der Weite des Gelenkspalts. Alle Aufnahmen wurden von zwei erfahrenen Radiologen unabhängig voneinander in Bezug auf den vorliegenden KL-Score beurteilt. Weiterführende Angaben finden sich im Studienprotokoll und dem Handbuch für die radiographischen Abläufe der OAI.

4.5.2 MRT-Bildgebung der Knie

Ein zentraler Bestandteil der OAI ist die umfangreiche MRT-Bildgebung der Knie. Bei der großen Anzahl an Probanden und den jährlich wiederkehrenden Messungen über einen Zeitraum vom 8 Jahren war das Qualitätsmanagement des Bildgebungs-Prozesses von entscheidender Bedeutung. Um die Reproduzierbarkeit zwischen den Testzentren zu gewährleisten, wurden vier identische und exklusiv für die Studie genutzte 3-Tesla-MRT-Systeme (Trio, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) eingesetzt. Es wurden Transmit-Receive-Quadrature-Spulen benutzt (USA Instruments, Aurora, OH, USA). Eine monatliche Herstellerwartung der Scanner und eine regelmäßige Überprüfung von Parametern der Bildqualität durch Phantome stellten die longitudinale Vergleichbarkeit sicher. Die Varianzen von Signal-Rausch-Verhältnis, Signal-Einheitlichkeit und geometrischer Verzerrung waren gering. Die Reproduzierbarkeit der T2-Relaxationszeiten war vergleichbar mit ähnlichen Untersuchungen anderer Studien.^{100,110,171}

In der OAI wurde ein Spektrum an verschiedenen MRT-Sequenzen eingesetzt. Deren Parameter sind in *Tabelle 1* aufgelistet. Das Ziel war dabei, eine breite Basis für die Anwendung von etablierten Methoden und das Experimentieren mit neuen Methoden zu schaffen. Auch kommen spezifische Strukturen der Gelenke in den Sequenzen jeweils unterschiedlich gut zur Darstellung. Für die vorliegende Arbeit wurde die SAG 2D MESE-Sequenz verwendet. Hierbei werden sieben Echos akquiriert (Echozeit = 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 ms, Repetitionszeit = 2700 ms). Die Sequenz bietet Bildkontraste ohne Fettunterdrückung (Protonendichte, T2-gewichtet, intermediate-weighted). Gelenkstrukturen wie Sehnen und Bänder sowie insbesondere auch die Knorpel-Knochen-Grenze lassen sich damit beurteilen. Es ist außerdem möglich, die T2-Relaxationszeit des Knorpels zu bestimmen.¹⁴⁹

Tabelle 1: Parameter der in der OAI verwendeten MRT-Sequenzen. Quelle: Peterfy et al. (2008).¹⁴⁹

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

4.6 Bildauswertung

4.6.1 T2-Relaxationszeit

Für die Bilder zum Zeitpunkt 0 und 48 Monate der SAG 2D MESE-Sequenz der rechten Knie wurden zunächst T2-Maps erstellt. Pixel für Pixel werden dabei die jeweiligen T2-Werte berechnet. Zugrunde liegt die Formel $S(TE) = S_0 \cdot e^{-\frac{TE}{T_2}} + C$, wobei S für die Signalintensität, TE für die Echozeit und S_0 für die Signalintensität zum Zeitpunkt $TE = 0$ ms steht. C ist das Bildrauschen bei der jeweiligen Echozeit.^{22,155} Raya et al. legten dar, dass eine Rauschkorrektur beim T2-Mapping von großer Wichtigkeit für die Genauigkeit der Werte ist: Bei zunehmender Echozeit fällt die Signalintensität durch die zunehmende relative Beeinflussung durch das Rauschen nicht mehr exponentiell ab. Das führt zu einer systematischen Überschätzung der T2-Relaxationszeit, wenn nicht dafür korrigiert wird.¹⁵⁵ Wie aus der Formel oben ersichtlich, wird ein monoexponentieller Signalabfall bei zunehmender Echozeit angenommen. Obwohl es Hinweise auf ein multiexponentielles Signalverhalten bei Knorpel gibt, hat sich gezeigt, dass für individuelle Pixel ein monoexponentielles Modell eine gute Näherung darstellt^{43,123,140}. An

die sich aus den o.g. Berechnungen ergebenden Werte von S in Abhängigkeit von TE wird anschließend mittels der auf dem Levenberg-Marquardt-Algorithmus basierenden Methode eine Kurve angepasst¹²⁸. Das erste Echo wird beim Algorithmus unserer Arbeitsgruppe nicht einbezogen, um die Genauigkeit zu verbessern. Das erste Echo wird nämlich im Gegensatz zu den weiteren Echos nicht durch stimulierte Echos beeinflusst, enthält also keine T1-gewichtete Komponente.^{43,125,151,175} Die T2-Relaxationszeit ist schließlich definiert als der Zeitpunkt, zu dem die Signalintensität S auf 37 % ($\frac{1}{e}$) ihres Maximums abgefallen ist (siehe *Abbildung 5*). Dieser Zusammenhang ergibt sich aus der Formel für die Signalintensität bei TE = T2.

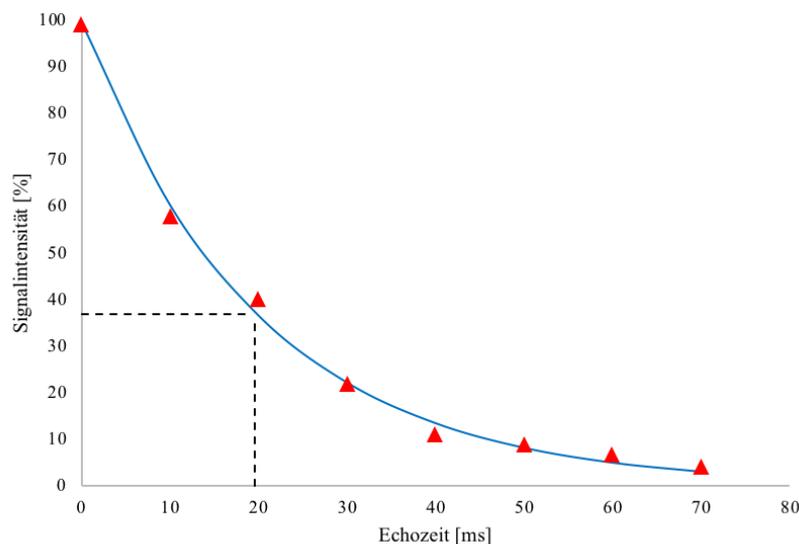


Abbildung 5: Beispielhafte Darstellung der T2-Berechnung für einen Pixel. Die Kurve des Signalabfalls wird den gemessenen Signalintensitäten angepasst. Die T2-Relaxationszeit ist die Zeit, zu der die Signalintensität auf 37% ($1/e$) des Maximalwerts abgefallen ist.

Der Knieknorpel wurde in fünf Kompartimente eingeteilt: lateraler Femurcondylus, medialer Femurcondylus, laterale Tibia, mediale Tibia und Patella. Mit einer in Matlab (MathWorks, Natick, MA, USA) entwickelten Software der Arbeitsgruppe wurden durch den Doktoranden die oben genannten Regions of Interest (ROI) segmentiert. Bei dieser Methode werden auf den T2-Maps semiautomatisch Bereiche artefaktfreien und gut abgegrenzten Knorpels markiert: Das Programm schlägt Linien für die Knorpel-Knochen-Grenze und die Gelenkoberfläche vor, die dann durch den Anwender korrigiert werden. In *Abbildung 6* ist die Technik am Beispiel der Patella dargestellt. Die mediale Seite des Kniegelenks ist deutlich häufiger im Rahmen einer Arthrose betroffen als die laterale Seite¹³¹. Das liegt wahrscheinlich am Adduktionsmoment der Tibia gegenüber dem Femur beim Gehen^{170,194}. Es wurden daher mediale Tibia und mediales

Femur sowie laterale Tibia und laterales Femur jeweils zum medialen und lateralen Kompartiment zusammengefasst und zusätzlich analysiert. Die Bildauswertung wurde von erfahrenen Radiologen mit Expertise in der muskuloskelettalen Bildgebung betreut. Im Anschluss an die Segmentierung wurden für die ROIs die Mittelwerte der T2-Relaxationszeit berechnet.

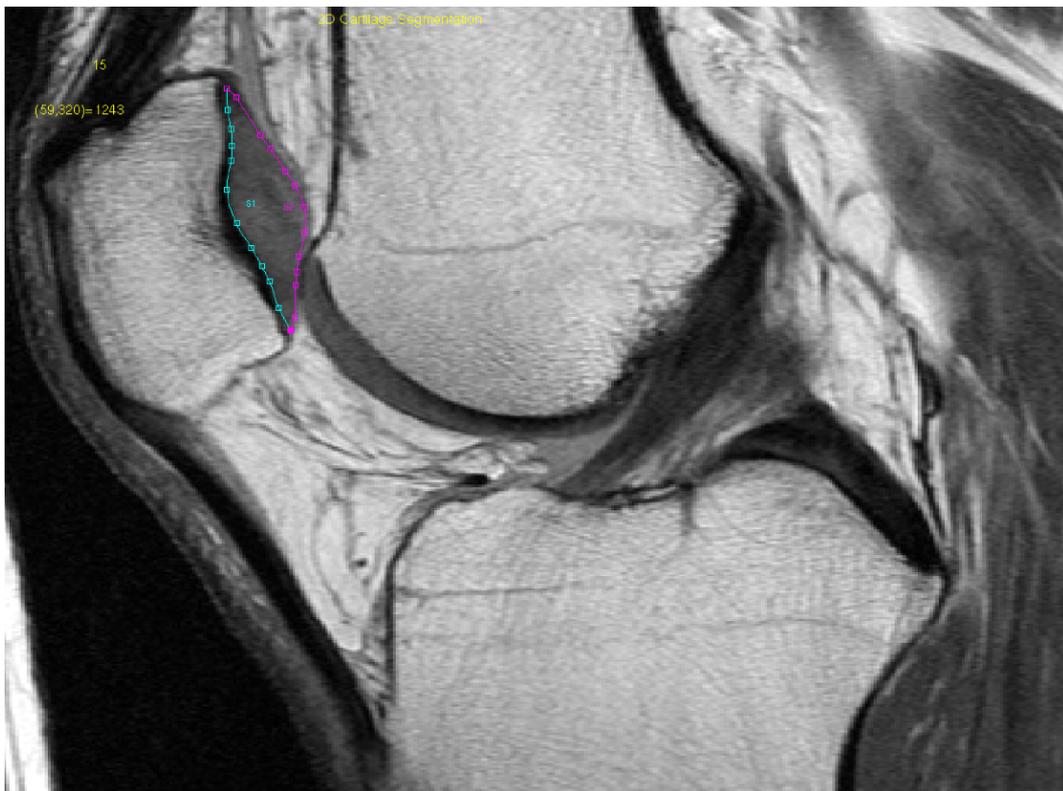


Abbildung 6: Knorpel-Segmentierung am Beispiel der Patella. Die Grenzen des Knorpels zum umliegenden Gewebe werden vom Anwender markiert.

4.6.2 Knorpeldicke und laminare Analyse

Für jedes ROI wurde ebenfalls die Knorpeldicke berechnet. Dafür wurden die euklidischen Abstände benutzt, wie von Carballido-Gamio et al. beschrieben: Für jeden Punkt der Linie der Knorpel-Knochen-Grenze wurde der minimal entfernteste Punkt auf der Linie der Gelenkoberfläche bestimmt und die Länge der Verbindungsstrecke gemessen²⁹. Der Mittelwert aller Abstände aller Schichten eines Kompartiments ergibt die Knorpeldicke. Des Weiteren wurde der Knorpel in eine oberflächliche und tiefe Schicht unterteilt. Die oberflächliche Schicht liegt in Richtung Gelenkoberfläche, die tiefe Schicht in Richtung Knorpel-Knochen-Grenze. Bei konstanter Knorpeldicke kann diese laminare Analyse möglicherweise zusätzliche

Zusammenhänge aufzeigen, indem in verschiedenen Schichten stattfindende strukturelle Veränderungen isoliert betrachtet werden³⁰.

4.6.3 Texturanalyse

Bildtextur beschreibt allgemein die räumliche Verteilung von Farbwerten und -intensitäten eines Gegenstandes oder Bildes. Eine Möglichkeit, diese numerisch – und damit für Computer auswertbar – abzubilden, ist die Grauwertmatrix-Analyse (engl.: Gray Level Co-Occurrence Matrix, GLCM).⁸² Dieses Prinzip lässt sich auch auf die T2-Maps anwenden. Es gibt drei verschiedene Untergruppen, in die die GLCM-Parameter eingeordnet werden können: Kontrast, Ordnung und Statistik. Für diese Studie wurden Varianz (Statistik-Gruppe), Entropie (Ordnungs-Gruppe) und Kontrast (Kontrast-Gruppe) benutzt. Die GLCM-Texturanalyse von T2-Maps mit diesen Parametern wurde in der Arbeitsgruppe bereits verwendet^{31,95}.

Die Varianz beschreibt das Ausmaß der Streuung der T2-Werte der Pixel um den Mittelwert. Entropie ist ein Maß für die „Unordnung“. Ein niedrigerer Wert für die Unordnung bedeutet, dass es wahrscheinlicher ist, zwei Pixel mit demselben Wert zu finden. Kontrast ist die Wahrscheinlichkeit, mit der zwei benachbarte Pixel einen hohen Unterschied im T2-Wert aufweisen.^{82,95}

4.7 Reproduzierbarkeit

Die Präzision der Knorpel-Segmentation hat einen unmittelbaren Einfluss auf die Güte der aus den ROIs berechneten Parameter. Zu Beginn und gegen Ende der Segmentierungsphase wurde vom Doktoranden jeweils das gleiche Set von 10 Probanden-Knien segmentiert, um die Reproduzierbarkeit zu testen. Aus den T2-Werten der ROIs der ersten vs. der zweiten Segmentierung lassen sich Mittelwert μ und Standardabweichung SD berechnen und daraus der Variationskoeffizient CV_{SD} : $CV_{SD} = \frac{SD}{\mu}$. Das Verfahren wurde analog für die Überprüfung der Reproduzierbarkeit zwischen den Beobachtern gegenüber einem Mitglied der Forschungsgruppe angewendet. Der Vorteil des Variationskoeffizienten als Maß der Präzision ist, dass er im Gegensatz zur Standardabweichung unabhängig von der verwendeten Maßeinheit ist. Er lässt also den direkten Vergleich zwischen verschiedenen Methoden zu. Der Variationskoeffizient eines gesamten Verfahrens wird nicht aus dem arithmetischen Mittel der einzelnen Variationskoeffizienten berechnet, sondern aus der Wurzel deren mittlerer

quadratischer Abweichung (root mean square). Er lässt sich (Anzahl der ROIs = m) wie folgt

$$\text{berechnen: } CV_{SD} = \sqrt{\sum_{j=1}^m \frac{CV_j^2}{m}} \cdot 76$$

4.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software Stata/IC Version 15.1 (StataCorp, College Station, TX, USA) und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05. Die Propensity-Scores (siehe 4.8.7) wurden mit dem twang-Paket (Toolkit for Weighting and Analysis of Nonequivalent Groups) Version 1.5 in R Version 3.4.3 (R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) berechnet^{152,159}.

4.8.1 Unterschiede zwischen den Gruppen zum Ausgangszeitpunkt

Es wurde getestet, ob zum Ausgangszeitpunkt bereits signifikante Unterschiede in der Studienpopulation zwischen den Gruppen mit unterschiedlich hohem Gewichtsverlust und der Kontrollgruppe bestanden: Für kategoriale Variablen mittels des Exakten Tests nach Fisher und für kontinuierliche Variablen mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA). Der exakte Test nach Fisher ist bei statistisch erwarteten Zellfrequenzen kleiner fünf dem Chi-Quadrat-Test aufgrund der besseren Genauigkeit vorzuziehen¹⁸⁵.

4.8.2 Assoziation von Gewichtsverlust mit Bildgebungs- und WOMAC-Parametern

Die Assoziationen des Gewichtsverlusts mit den Veränderungen von (i) globalem T2, (ii) T2 der tiefen Schicht, (iii) T2 der oberflächlichen Schicht, (iv) Parametern der GLCM-Texturanalyse, (v) WOMAC-Parametern und (vi) Knorpeldicke über 48 Monate wurden mittels multivariabler linearer Regression untersucht. Als zugrunde liegende mathematische Berechnungsmethode wurde Bootstrapping gewählt (Begründung in 4.8.6). Der interessierende Prädiktor war jeweils die Zugehörigkeit zu einer der drei Gruppen, je nach prozentualer BMI-Veränderung über 48 Monate.

Bei allen Parametern wurde für den jeweiligen Ausgangswert zum Zeitpunkt 0 adjustiert. Bei (vi) wurde außerdem für die Veränderung des KL-Grades (Δ KL über 48 Monate) und die Veränderung der körperlichen Aktivität (Δ PASE über 48 Monate) adjustiert. Bei allen anderen Parametern wurden zusätzlich als Prädiktoren Geschlecht, Alter, Ausgangs-BMI, Ausgangs-KL und ethnische Zugehörigkeit berücksichtigt. Eine Adjustierung erfolgte bei (i) bis (iv) darüber hinaus für die Veränderung der Knorpeldicke über 48 Monate. Die Knorpeldicke der

Patella konnte nicht bestimmt werden; eine entsprechende Adjustierung fehlt also bei den Bildgebungsparametern dieses Kompartiments.

4.8.3 Assoziation der Texturparameter mit den WOMAC-Parametern

Es wurde ebenfalls mit multivariabler Regression untersucht, ob signifikante Assoziationen zwischen den GLCM-Parametern zum Zeitpunkt 0 und den klinischen Outcomes (WOMAC-Scores) zum Zeitpunkt 48 Monate bestehen. Die Zielvariablen waren die WOMAC-Teilkomponenten (Schmerz, Steifheit und Funktion) zum Zeitpunkt 48 Monate. Die Prädiktoren von Interesse waren jeweils die Texturparameter (Kontrast, Entropie und Varianz) zum Ausgangszeitpunkt. Es wurde für Geschlecht, Alter, Ausgangs-BMI, Ausgangs-KL, ethnische Zugehörigkeit, Δ KL, Δ PASE, Δ BMI und die jeweiligen Ausgangswerte der WOMAC-Parameter adjustiert.

4.8.4 Gerichteter Azyklischer Graph

Alle Einflussgrößen sollten vor der Spezifikation des Regressionsmodells in einem gerichteten azyklischen Graphen (engl.: Directed Acyclic Graph, DAG) dargestellt werden. Pfeile zeigen hierbei kausale Beziehungen zwischen Größen an. Aus der Richtung des Pfeils lässt sich die Richtung der Wirkung erkennen, daher „gerichtet“. Azyklisch bedeutet, dass es keine Möglichkeit gibt, durch Folgen der Pfeile wieder zu einem Startpunkt zurückzukehren. Ein DAG ist ein Hilfsmittel, um die Wirkbeziehungen in Zusammenschau beurteilen zu können. Das ist wichtig, da es möglich ist, dass eine Adjustierung für eine Einflussgröße zu Bias führt, obwohl diese Größe die Zielvariable beeinflusst. Das ist der Fall, wenn es sich um einen sog. „Collider“ handelt – ein Faktor, zu dem mehrere Pfeile führen. Eine Adjustierung für einen Collider würde nämlich zur „Öffnung“ des Pfades durch ihn führen, während ein Collider, für den nicht adjustiert wird, den durch ihn führenden Pfad per definitionem blockt. Wird für einen Collider adjustiert, können weitere mit ihm verbundene Faktoren (inkl. Confounder) darüber indirekt auf die Zielvariable wirken. Glymour et al. beschreiben die Regeln und Anwendung von DAGs ausführlich.⁷⁷ *Abbildung 7* stellt die kausalen Zusammenhänge stellvertretend für die Bildgebungsparameter am Beispiel des globalen T2 als Zielvariable dar. Folgende Abkürzungen werden dabei benutzt:

- -X = beliebiger Zeitpunkt vor dem Zeitpunkt 0
- a = beliebige Zeitspanne, die zwischen den Zeitpunkten -X und 0 liegt
- 0 = Zeitpunkt 0, also Zeitpunkt der Erhebung der Ausgangswerte der Probanden
- b = beliebige Zeitspanne, die zwischen den Zeitpunkten 0 und 4 liegt

- 4 = Zeitpunkt 4 Jahre, also Zeitpunkt der Erhebung der Follow-up-Werte
- KS = „Knorpelstruktur“ als übergeordneter Begriff für die strukturelle und biochemische Zusammensetzung des Knorpels

Δ KS.b steht also beispielsweise für die Veränderung der „Knorpelstruktur“, die in der Zeitspanne b passiert. T2.0 ist kein Collider, ein Adjustierung für den Faktor führt also nicht zu o.g. Problematik. Zu Δ PASE, Δ KL oder Δ T2 führen Pfeile, während es von Δ Arthrose und Δ KS jeweils auch einen abgehenden Pfeil gibt. Der Hintergrund ist, dass PASE, KL und T2 nur Surrogate sind, die von sich aus keine Veränderung im Organismus hervorrufen. Ein Fortschreiten der Arthrose (Δ Arthrose.b) beispielsweise verändert jedoch die Ausprägung der Arthrose zum Zeitpunkt 48 Monate (Arthrose.4).

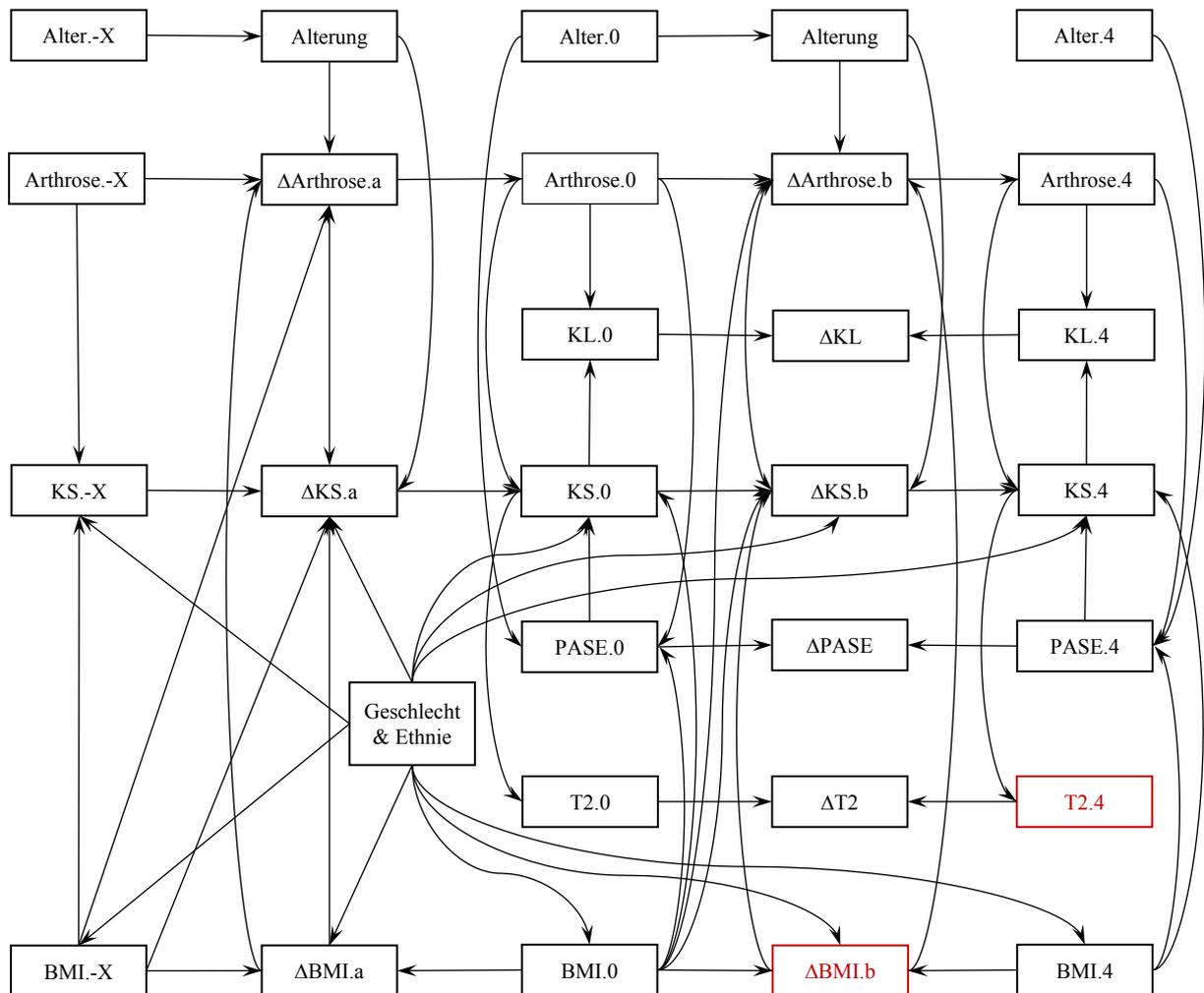


Abbildung 7: Gerichteter Azyklischer Graph, der die gegenseitigen kausalen Beziehungen zwischen den Prädiktoren und Zielvariablen des Regressionsmodells darstellt. Die Abkürzungen werden im Text erläutert. Die Zielvariable (T2.4) und der interessierende Prädiktor (Δ BMI.b) sind rot eingefärbt.

4.8.5 ANCOVA vs. Change-Scores

Für die lineare Regression gibt es zwei Alternativen, um die Veränderung einer Zielvariablen über einen Zeitraum zu modellieren: Kovarianzanalyse (engl.: Analysis of Covariance, ANCOVA) oder die Analyse der Differenz (engl.: Change-Score). Bei der ANCOVA nimmt man den Wert zum zweiten Zeitpunkt als Zielvariable und adjustiert für den Ausgangswert. Bei der Change-Score-Methode nimmt man die Differenz zwischen den Zeitpunkten als Zielvariable. Bei ihr wird also indirekt für den Ausgangswert adjustiert, da dieser in der Differenz enthalten ist. In der vorliegenden Arbeit wäre $\Delta T2$ als Zielvariable ein Beispiel für einen Change-Score. $T2$ zum Zeitpunkt 48 Monate als Zielvariable und Ausgangs- $T2$ als Prädiktor wäre ein Beispiel für ANCOVA.

Es wurde lange darüber gestritten, in welchen Situationen welche Methode unverfälschte Ergebnisse liefert. Das Thema ist unter dem Stichwort Lords Paradox bekannt. Es hat sich herauskristallisiert, dass ANCOVA generell vorteilhafter ist. Die einzige Ausnahme sind nicht-randomisierten Studien von vorbestehenden oder natürlich auftretenden Gruppen (z.B. Frauen vs. Männer). Dort führt ANCOVA in der Regel zu Bias. Das liegt an deren impliziten Annahme, dass zum Ausgangszeitpunkt nur eine Studienpopulation existiert, also keine systematische (= nicht-zufällige) Differenz in der Zielvariablen zwischen den Gruppen vorhanden ist. Beide Methoden haben außerdem unterschiedliche Annahmen in Bezug auf das Verhalten der Zielvariablen über die Zeit in Abwesenheit einer Intervention bzw. eines beeinflussenden Zustandes: Change-Scores implizieren, dass die relativen Unterschiede zwischen den Gruppen konstant bleiben. ANCOVA impliziert die Regression zu einer gemeinsamen Mitte. Beide Annahmen sind ohne eine zweite Kontrollgruppe oder eine zweite Ausgangsmessung nicht überprüfbar. Es wird in einem solchen Fall die vergleichende Anwendung beider Verfahren empfohlen. Besteht übereinstimmend eine signifikante Assoziation in die gleiche Richtung, ist die Einschätzung als robust anzusehen.¹⁸⁷

Generell stellen Change-Scores und ANCOVA aus statistischer Sicht unterschiedliche Fragen: ANCOVA schätzt den direkten Effekt einer Intervention auf die Zielvariable ein. Change-Scores schätzen den gesamten Effekt auf die Veränderung der Zielvariable, beinhalten also auch die indirekten Pfade via des Ausgangswertes. Es kann durchaus sein, dass sich direkter und indirekter Effekt im Vorzeichen unterscheiden. Pearl beschreibt das anschaulich anhand des Effekts der Pockenimpfung auf die Mortalität einer Studienpopulation: Die Impfung birgt für einzelne Personen oder Personengruppen (Strata) die Gefahr des Todes durch

Nebenwirkungen. Das entspricht dem direkten (negativen) Effekt auf die Mortalität. Betrachtet man den Gesamteffekt – also die Auswirkung auf die Mortalität der gesamten Population –, ist dieser positiv durch die Ausrottung der Pocken.¹⁴⁷

Dieser Arbeit liegt eine nicht-randomisierte Studie zugrunde. Es käme also theoretisch sowohl der Einsatz von Change-Scores, als auch der von ANCOVA in Frage. Alle drei o.g. Kriterien sprechen jedoch für ANCOVA: Die Gruppen sind nicht natürlich auftretend in dem Sinne, dass man systematische, nicht zufällige Unterschiede in den Mittelwerten (z.B. des T2) zu Studienbeginn erwarten würde. In Abwesenheit einer Intervention – also stabiles Gewicht über 48 Monate in allen drei Gruppen – ist es außerdem plausibler anzunehmen, dass die mittleren T2-Werte sich wieder zu einer gemeinsamen Mitte bewegen würden, falls vorher Unterschiede bestanden. Zusätzlich ist die relevante klinische Fragestellung eher diese: Ist bei Probanden mit gleichem initialen T2 Gewichtsverlust mit T2-Veränderungen über die Zeit assoziiert? Weniger: Sind T2-Veränderungen in der gesamten Studienpopulation mit Gewichtsverlust assoziiert? Man könnte z.B. daran interessiert sein, Patientengruppen zu identifizieren, bei welchen anhand bestimmter Merkmale (in Kombination mit dem aktuellen T2-Wert) vorausgesagt werden kann, dass sie mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Gewichtsabnahme profitieren. Die Höhe des initialen T2 spiegelt dabei eine unterschiedlich hohen Grad der Degeneration des Knorpels wider. Eine allgemeine „T2-Optimierung“ der Bevölkerung unabhängig vom Ausgangswert (im Sinne der Impfung in Pearls Beispiel) erscheint dagegen wenig sinnvoll.

4.8.6 Überprüfung der Voraussetzungen für die lineare Regression

Für die sinnvolle Anwendung multivariabler linearer Regressionsmodelle sollten gewisse Annahmen erfüllt sein. Deren Zutreffen wurde vor der Analyse überprüft. Im Folgenden werden die Punkte anhand des über alle Kompartimente gemittelte T2 zum Zeitpunkt 48 Monate als Zielvariable beispielhaft dargestellt.

1. Es sollten keine bedeutenden Ausreißer vorhanden sein, da diese die Passung des Regressionsmodells für die übrigen Werte verschlechtern. Eine detaillierte Beurteilung ist möglich, wenn man für jeden Probanden den Einfluss (gemessen in Standardabweichungen) berechnet, den er auf die einzelnen Prädiktoren hat. Anders ausgedrückt: Wie verändert sich das β des jeweiligen Regressionskoeffizienten, wenn man den Studienteilnehmer in die Analyse aufnimmt, statt ihn auszuschließen. *Abbildung 8* zeigt die entsprechende graphische Darstellung. Man sieht, dass es bei diesem Beispiel keine sehr starken Ausreißer gibt. Des Weiteren verteilt sich die Beeinflussung durch die etwas weiter außen liegenden Werte auf

mehrere Prädiktoren, sodass man davon ausgehen kann, dass keine systematische Verzerrung vorliegt. Numerisch kann der Einfluss eines Ausreißers auf das gesamte Regressionsmodell mit der Cook-Distanz angegeben werden. Sie enthält Informationen über das Residuum, also der Abweichung des gemessenen Werts vom Regressions-Modell, und den Hebelwert. Die empfohlenen oberen Grenzen liegen bei 1 oder $4/n$. Bei hohen Cook-Distanzen sollte der zugrunde liegende Fall auf Besonderheiten untersucht werden, die die Abweichung erklären können.^{33,38}

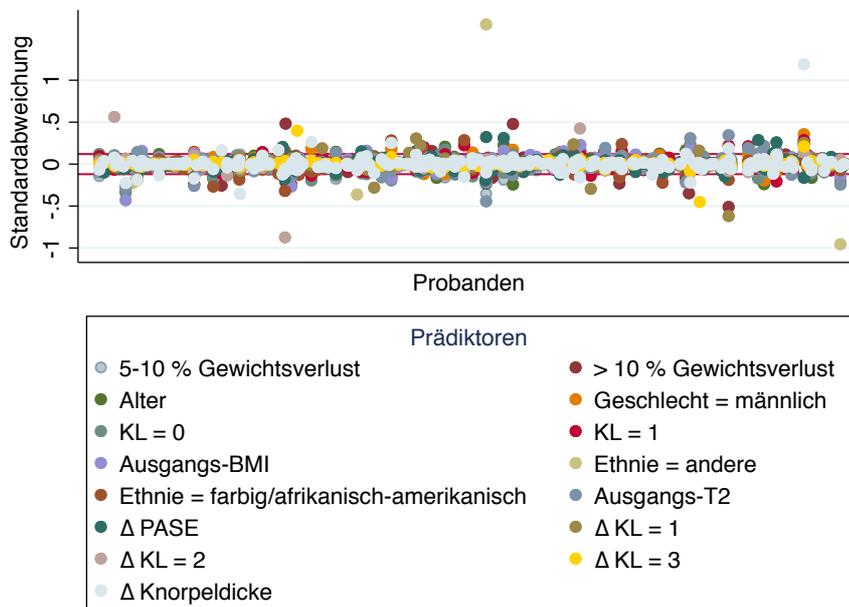


Abbildung 8: Einfluss der einzelnen Probanden auf die Standardabweichung der Regressionskoeffizienten der Prädiktoren des Regressionsmodells.

2. Die Residuen sollten normalverteilt sein. Einen Plot der Verteilung der Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion gegen die der Normalverteilung zeigt *Abbildung 9*.

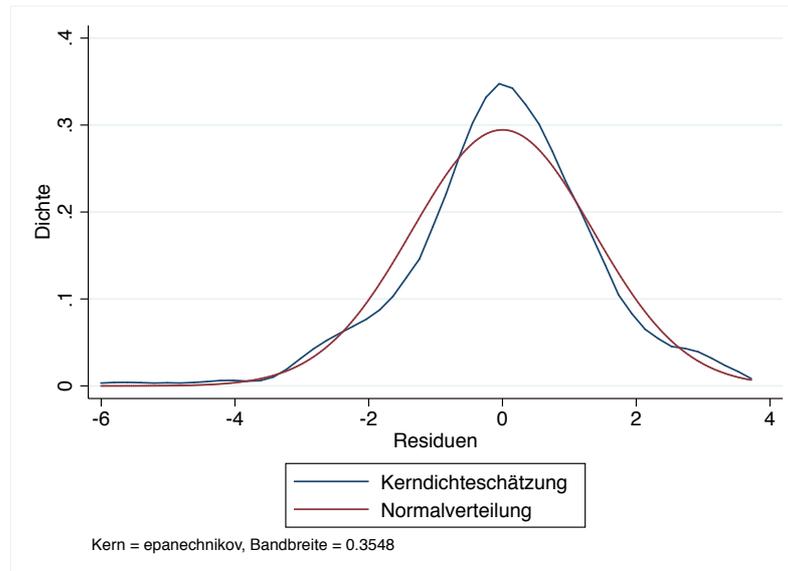


Abbildung 9: Kerndichteschätzung der Residuen. Im Vergleich eine Normalverteilung (rot eingefärbt).

Eine Normalverteilung scheint in diesem Fall in etwa vorzuliegen. Numerisch untersucht die Nullhypothese der Normalverteilung unter anderem der Shapiro-Wilk-Test: Es ergibt sich in dem dargestellten Beispielfall ein p -Wert von 0,002 ($< 0,05$). Damit wird die Nullhypothese einer Normalverteilung abgelehnt.³³ Der Shapiro-Wilk-Test ist zwar sensitiv für Ausreißer, sollte also nicht überbewertet werden, allerdings wird die Verteilung bei anderen Parametern teilweise graphisch noch deutlicher von der Normalverteilung ab³⁷. Aus diesem Grund wurde Bootstrapping statt Objective Least Squares als Berechnungsmethode gewählt. Dabei wird durch Resampling die Verteilungsfunktion der Residuen ermittelt, eine Normalverteilung wird nicht vorausgesetzt⁵⁶.

3. Die Varianz der Residuen sollte homogen verteilt sein. Falls dies nicht zutrifft, spricht man von Heteroskedastizität. Das lässt sich graphisch oder mit dem Breusch-Pagan-Test überprüfen. Dieser testet die Nullhypothese der Varianzhomogenität, bei einem p -Wert $> 0,05$ ist nicht von Heteroskedastizität auszugehen.³³

4. Zwischen den Prädiktoren und der Zielvariable sollten lineare Beziehungen bestehen. Zur Überprüfung eignen sich Streudiagramme der kontinuierlichen Prädiktoren gegen die Zielvariable. Man legt eine lineare Regressionsgerade und eine besser angepasste Regressionslinie auf Basis der gewichteten Regression (= LOWESS, engl. Abkürzung für Locally Weighted Scatterplot Smoothing) in die Punktwolke. Weicht die angepasste Linie stark von der Geraden ab, ist die Beziehung nicht linear.³³ Ein Beispiel (T2 vs. Ausgangs-BMI) zeigt *Abbildung 10*, hier ist zu erkennen, dass die Linien kaum voneinander abweichen.

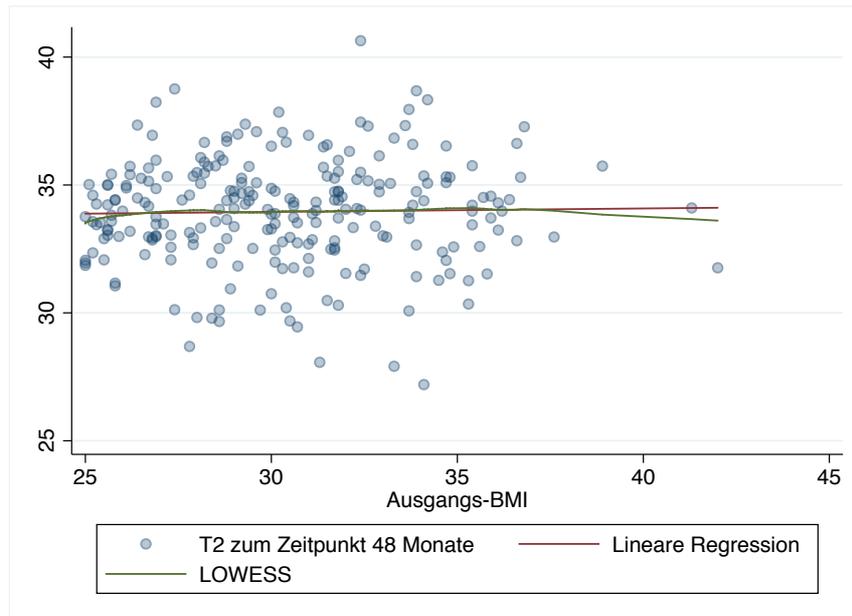


Abbildung 10: Beispiel der Abschätzung der Linearität zwischen Prädiktoren und Zielvariable anhand T2 und Ausgangs-BMI. Es werden Lineare Regression und LOWESS verglichen.

5. Das Modell sollte korrekt spezifiziert sein. Das heißt, es sind keine relevanten Prädiktoren weggelassen oder nicht relevante Prädiktoren aufgenommen worden. Beides würde die Schätzung der anderen Prädiktoren verfälschen. Es gibt in Stata zwei Funktionen, die die Korrektheit der Modell-Spezifikation überprüfen: Linktest und Ovttest. Die Verfahren sind ähnlich und generieren basierend auf den bestehenden Prädiktoren neue. Sind diese signifikant ($p < 0,05$), kann man auf eine fehlerhafte Spezifikation schließen.³³

6. Die Beobachtungen sollten unabhängig voneinander sein, sich also räumlich und zeitlich nicht beeinflussen. Im engeren Sinne bedeutet das, dass die Fehler (engl.: Error Term) der linearen Regression nicht untereinander korreliert sind. Das Erfüllen dieser Voraussetzung wird in der Regel anhand theoretischen Überlegungen überprüft.³³

7. Es sollte keine (Multi)kollinearität der unabhängigen Variablen bestehen: (Multi)kollinearität bedeutet, dass eine starke Korrelation zwischen zwei (Kollinearität) oder mehreren (Multikollinearität) unabhängigen Variablen besteht. Liegt (Multi)kollinearität vor, hat das zum einen zur Folge, dass der Einfluss und die Signifikanz einzelner Prädiktoren nicht mehr voneinander abgegrenzt werden können. Zum anderen bewirken kleine Änderungen in der Struktur der zugrundeliegenden Daten große Änderungen im Regressionsmodell. Ein mögliches Verfahren, um bei einem Regressionsmodell auf das Vorliegen von Multikollinearität zu testen, sind die Varianzinflationsfaktoren der Prädiktoren. Sie sind ein Maß dafür, wie stark die Varianz der einzelnen Prädiktoren aufgrund der linearen Beziehungen zwischen ihnen vergrößert wird. Während es nicht sinnvoll ist, feste Grenzen für den

Varianzinflationsfaktor zu verwenden, wird als Bereich, in dem man sich zumindest über das Phänomen Gedanken machen sollte, oft 4 bis 10 angegeben. Darunterliegende Werte weisen darauf hin, dass kein Problem mit Multikollinearität besteht.^{17,33,130,144} Varianzinflationsfaktoren werden bei Regressionsmodellen benutzt, die auf der Methode der kleinsten Quadrate basieren, nicht bei Bootstrapping, sie wurden aber zum besseren Verständnis der Zusammenhänge trotzdem berechnet.

4.8.7 Propensity Scoring

Propensity Scoring (propensity = Neigung) wurde 1983 von Rosenbaum und Rubin im Zusammenhang mit der Beurteilung von kausalen Effekten in Beobachtungsstudien beschrieben¹⁶⁵. Ein Propensity Score ist die Wahrscheinlichkeit, dass – im Hinblick auf alle beobachteten Baseline-Prädiktoren – ein Studien-Subjekt eine bestimmte Behandlung erhält. Bei randomisierten Studien mit zwei Behandlungen ist er 0,5. Wenn man bei nicht-randomisierten Studien den wahren Propensity Score wüsste und für ihn adjustieren würde, dann wäre die Verteilung der Prädiktoren zum Ausgangszeitpunkt identisch in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit, dass ein einzelnes Subjekt eine bestimmte Behandlung erhält. Bei Beobachtungsstudien können die Propensity Scores für die einzelnen Studienteilnehmer mit verschiedenen Methoden geschätzt werden, z.B. mit logistischer Regression. Die ermittelten Scores fließen dann über eines der alternativ möglichen Verfahren (z.B. Stratifizierung, Matching oder Regressions-Adjustierung) in die weitere Auswertung ein.^{9,132}

In Beobachtungsstudien ist folgender Bias möglich: Faktoren, die die Wahl der Behandlung (im vorliegenden Fall: Gewichtsabnahme vs. Stabiles Gewicht) beeinflussen, wirken sich auch auf die Zielvariable (im vorliegenden Fall: Unterschiede in den MRT-Parametern zum Zeitpunkt 48 Monate) aus. Vorstellbar wäre, dass Probanden, die körperlich aktiver sind, eher Gewicht verlieren, gleichzeitig aber ihr Knie mehr belasten. Man könnte fälschlicherweise einen Zusammenhang zwischen den MRT-Parametern und der Gewichtsabnahme herstellen, obwohl zumindest ein Teil des Zusammenhangs durch einen Confounder (das Ausmaß der körperlichen Aktivität) bestimmt wird. Durch Adjustierung für diese gemessenen, möglichen Confounder in einer normalen linearen Regression wird dem damit verknüpften Bias entgegengewirkt. Allerdings lässt sich nicht feststellen, ob die Adjustierung ausreichend war, um die unterschiedliche Verteilung in den Prädiktoren zwischen den Behandlungsgruppen auszugleichen. Falls die Gruppen eigentlich zu unterschiedlich wären, um vergleichbar zu sein, wird trotzdem zwischen ihnen extrapoliert. Hier bietet das Propensity Scoring den Vorteil, dass es die Vergleichbarkeit (auch „Overlap“) quantifiziert und

sichtbar macht. Dadurch kann man sich zwischen den folgenden drei Handlungsoptionen entscheiden: (i) Man findet einen guten Overlap der Prädiktoren und kann dadurch guten Gewissens mit der Analyse fortfahren; (ii) Der Overlap ist gering und man vergleicht nur den Teil der Stichprobe, der gut vergleichbar ist; (iii) Man stellt fest, dass die Gruppen unterschiedlich sind bzw. der Teil, der vergleichbar wäre, zu klein ist, und fährt nicht mit der Analyse fort. Der (zusätzliche) Einsatz von Propensity Scoring kann also für die Interpretierbarkeit und Solidität der Auswertung vorteilhaft sein. Es gibt neben anderen noch nachfolgende Vorteile der Methode gegenüber der reinen Adjustierung für Prädiktoren in einer Regression: Die Anzahl der Freiheitsgrade wird durch Zusammenfassung aller Prädiktoren zu einer Variablen erhöht. Außerdem wird das Modell ohne Beachtung der Zielvariablen spezifiziert, womit man nicht in Versuchung kommt, auf die Ergebnisse zu schielen und sich durch sie in der Modellspezifikation beeinflussen zu lassen.^{9,132,166,167,181}

Zur Schätzung der Propensity Scores wurden in der vorliegenden Arbeit aufgrund ihrer Überlegenheit gegenüber anderen Methoden Gradient Boosting, genauer Boosted Logistic Regression, verwendet. Gradient Boosting ist ein auf der wiederholten Kombination von Entscheidungsbäumen basierendes Verfahren des Machine Learning. Vorzüge sind die gute Stabilität und Präzision der Schätzer sowie die Fähigkeit, mit fehlenden Werten, nichtlinearen Effekten und Interaktionen zwischen den Prädiktoren umgehen zu können.^{132,133} R bietet mit dem `twang`-Paket eine Möglichkeit, Gradient Boosting zu nutzen, das Verfahren wird hier Generalized Boosted Models (GBM) genannt. Es wurde initial versucht, mittels der `mnp`-Funktion des `twang`-Pakets alle drei Gruppen in die Auswertung einzubeziehen. Es ließen sich allerdings keine Konvergenz des Algorithmus für die Gruppe mit > 10 % Gewichtsverlust erzielen. Das lag sehr wahrscheinlich an der kleinen Gruppengröße. Die Gruppe wurde daher von der Analyse mittels Propensity Scoring ausgeschlossen.

Es wurden folgende Einstellungen für die `ps`-Funktion des `twang`-Pakets gewählt: (i) Anzahl der Iterationen: 10000, (ii) Tiefe der Variablen-Interaktionen: 3, (iii) Schrumpfung 0,005, (iv) Stopregeln: `es.mean` und `ks.mean`. Als Schätzwert wurde ATE (Average Treatment Effect = durchschnittlicher Behandlungseffekt) definiert. Er beschreibt den Unterschied im Mittelwert der Zielvariablen für den Fall, dass die gesamte Studienpopulation eine Behandlung (in diesem Fall Gewichtsverlust) bekommen hätte vs. dass die gesamte Studienpopulation eine alternative Behandlung bekommen hätte (in diesem Fall stabiles Gewicht).⁷⁸

Im Folgenden sind die vor der Verwendung der Propensity Scores erforderliche Bestimmung der Anzahl der Iterationen und die Überprüfung der Ausgeglichenheit zwischen den Gruppen beispielhaft dargestellt. Die Zielvariable für die zugehörigen Prädiktoren ist dabei der Kontrast

im lateralen Femur zum Zeitpunkt 48 Monate. Für die übrigen Zielvariablen wurde analog verfahren. Die optimale Anzahl an Wiederholungen wurde in diesem Beispiel für es.mean mit 790 und für ks.mean mit 970 ermittelt. In *Abbildung 11* ist die Optimierungskurve des GBM-Algorithmus zu sehen. Man kann in etwa erkennen, dass ab 790 bzw. 970 Iterationen die Ausgeglichenheit wieder abnimmt (die Werte steigen wieder an) und eine größere Anzahl an Wiederholungen keine Verbesserung mehr erwarten lässt.

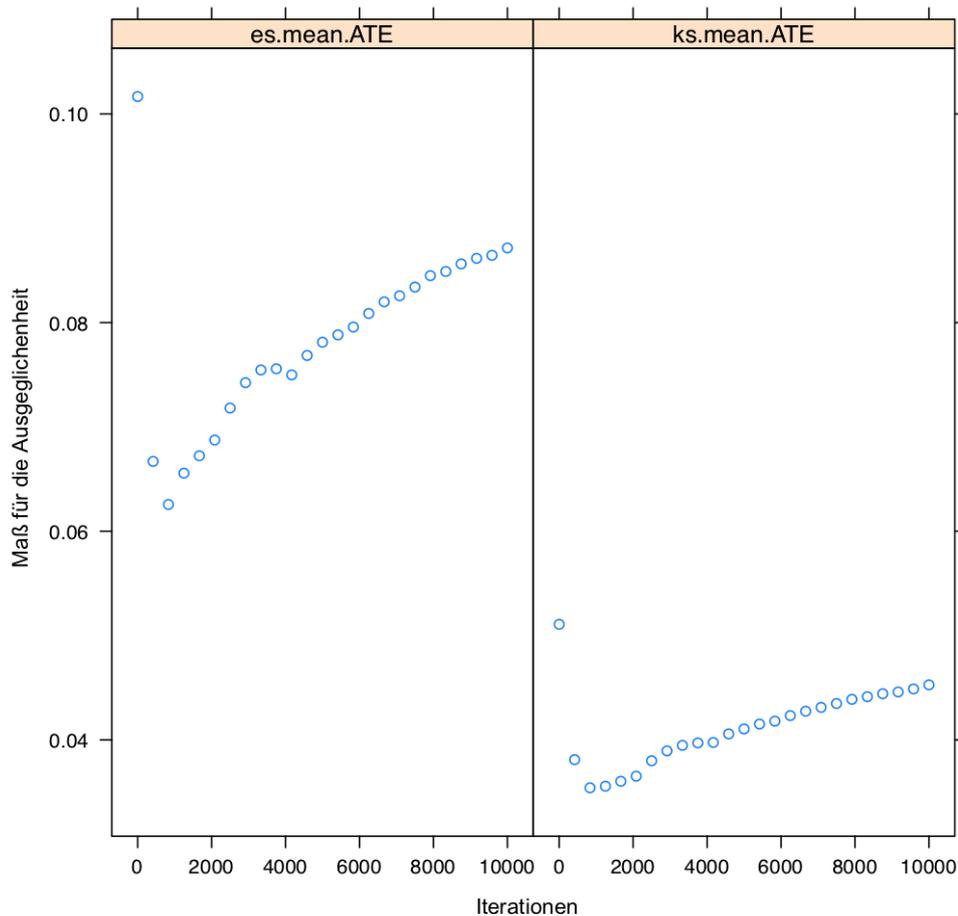


Abbildung 11: Optimierungsplot des GBM-Algorithmus.

In *Abbildung 12* sind die unterschiedlichen Effektgrößen der Prädiktoren auf die Unausgeglichenheit zwischen den Gruppen jeweils vor und nach der Gewichtung durch die Propensity Scores dargestellt. Man sieht, dass die Unausgeglichenheit im Beispiel in den meisten Fällen abnimmt (blaue Linien) und in nur wenigen Fällen leicht zunimmt (rote Linien). Von einer guten Ausgeglichenheit wird bei einem Wert von unter 0,2 gesprochen.

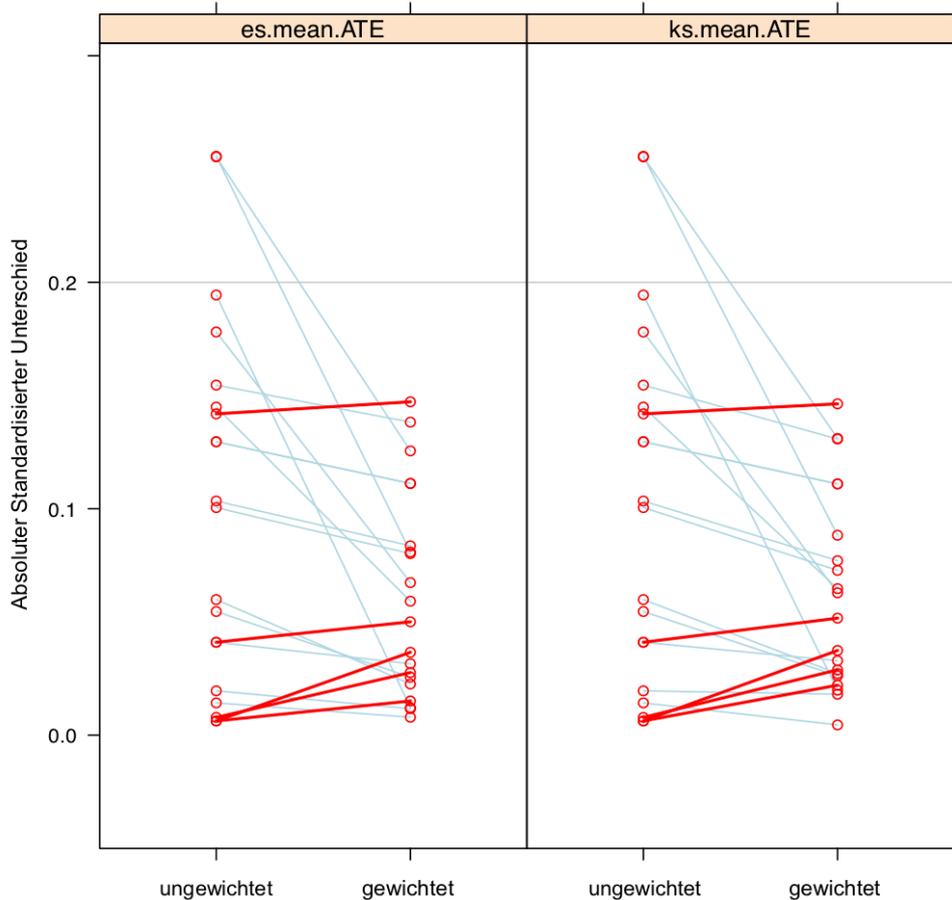


Abbildung 12: Standardisierte Effektgröße der Prädiktoren auf die Unausgeglichenheit zwischen den Gruppen vor und nach der Gewichtung. Blaue Linien zeigen eine Abnahme des Unterschieds, rote Linien eine Zunahme.

Abbildung 13 zeigt die p -Werte der t -Tests der Gruppen-Mittelwerte der Prädiktoren vor und nach Gewichtung. Man kann erkennen, dass allgemein die Signifikanz durch die Gewichtung abnimmt, die Werte der Prädiktoren zwischen den Gruppen also weniger unterschiedlich verteilt sind. Fast alle p -Werte liegen nach der Gewichtung über der blauen Linie, die die kumulative Verteilungsfunktion einer stetigen Gleichverteilung darstellt. Sie sind also größer, als es in einer randomisierten Studie zu erwarten wäre. Es wurde im Fall der beispielhaft dargestellten Zielvariablen (Kontrast des lateralen Femur zum Zeitpunkt 48 Monate) wegen der etwas besseren Ausgeglichenheits-Parameter bei vergleichbarer effektiver Stichprobengröße die Stoppregel es.mean gewählt.

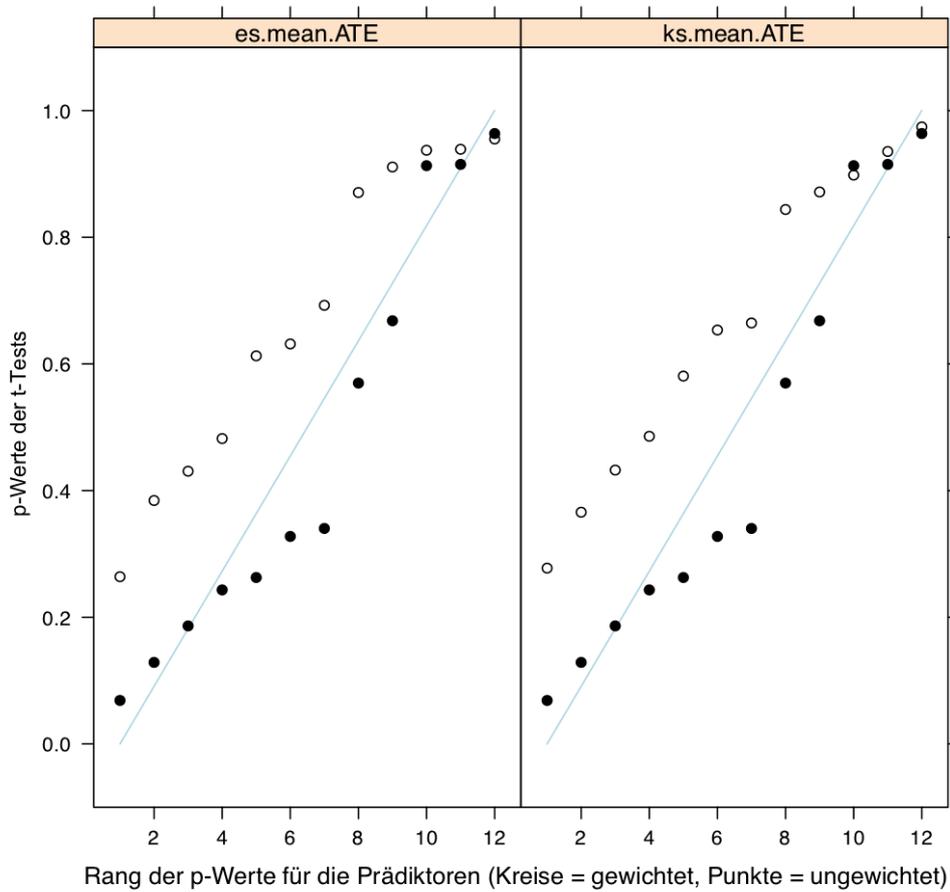


Abbildung 13: *p*-Werte der *t*-Tests der Gruppen-Mittelwerte der Prädiktoren vor (Punkte) und nach (Kreise) der Gewichtung. Die blaue Linie repräsentiert die Verteilung, wie sie in einer randomisierten Studie zu erwarten wäre.

Mit den mit GBM berechneten Propensity Scores wurde im Anschluss eine gewichtete lineare Regression durchgeführt. Der Gewichtungsmodus war dabei „sampling weights“. Es wurde im Sinne einer doppelt robusten Schätzung zusätzlich für alle Prädiktoren adjustiert.^{12,78,89}

5 Ergebnisse

5.1 Reproduzierbarkeit

Um die Reproduzierbarkeit der Segmentierung zu untersuchen, wurde die T2-Relaxationszeit der beiden Durchläufe der Test-Segmentationen für die einzelnen Kompartimente verglichen: Es ergaben sich folgende Variationskoeffizienten: Gesamt für alle Kompartimente 1,87 %, Patella 2,81 %, mediale Tibia 2,28 %, mediales Femur 1,36 %, laterales Femur 1,10 % und laterale Tibia 1,34 %. Bei der Reproduzierbarkeit zwischen den Beobachtern ergaben sich gegenüber einem Mitglied der Forschungsgruppe nachfolgende Variationskoeffizienten: Gesamt für alle Kompartimente 3,83 %, Patella 6,60 %, mediale Tibia 2,51 %, mediales Femur 2,95 %, laterales Femur 2,85 % und laterale Tibia 2,57 %.

5.2 Überprüfung der Voraussetzungen für die statistischen Modelle

5.2.1 Lineare Regression

Die Voraussetzungen und Annahmen, die für die Prädiktoren und Zielvariablen in einer linearen Regression gelten, wurden vor der Durchführung überprüft.

1. Die Cook-Distanz war maximal 0,2, es waren also keine bedeutenden Ausreißer vorhanden.

2. In den Plots der Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion der Residuen gegen die der Normalverteilung zeigt sich teilweise eine deutliche Abweichung, auch im Shapiro-Wilk-Test waren einige p -Werte $< 0,05$, was bedeutet, dass die Nullhypothese einer Normalverteilung abgelehnt wurde.

3. Die graphische Auswertung der Varianzhomogenität der Residuen zeigte keine Hinweise auf Heteroskedastizität. Im Breusch-Pagan-Test war p stets $> 0,05$, was ebenfalls für die Varianzhomogenität spricht.

4. Prädiktoren und abhängige Variablen verhielten sich in den Plots der linearen Regression vs. LOWESS linear zueinander.

5. Beim Linkstest hatten die Variablen der quadrierten Vorhersage einen p -Wert $> 0,05$. Beim Ovttest war p ebenfalls immer $> 0,05$, wodurch sich kein Anhalt für eine inkorrekte Modellspezifikation ergab.

6. Aufgrund der zufälligen Auswahl der Studienteilnehmer ist davon auszugehen, dass die Beobachtungen unabhängig voneinander sind.

7. Die Werte Varianzinflationsfaktoren waren in der Regel $\leq 1,35$ und der mittlere Varianzinflationsfaktor lag größtenteils im Bereich von etwas über 1.

5.2.2 Propensity Scoring

Die Ausgeglichenheit zwischen den Gruppen in Bezug auf die Verteilung der Prädiktoren nahm durch das Propensity Scoring in den meisten Fällen zu.

5.3 Eigenschaften der Studienteilnehmer

Die Eigenschaften der Studienpopulation zum Startzeitpunkt zeigt *Tabelle 2*. Es wurden 249 Probanden in die Auswertung einbezogen. Das mittlere Alter lag bei $61,02 \pm 9,02$ Jahren (Altersbereich 45 bis 79 Jahre). Der mittlere BMI betrug $30,38 \pm 3,44$ kg/m². Die Gruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant in Bezug auf Alter, BMI, Geschlecht, Studienort, ethnische Zugehörigkeit oder PASE-Wert. WOMAC- und KL-Parameter waren zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich verteilt. Probanden der Gruppe mit > 10 % Gewichtsverlust nahmen über 48 Monate im Schnitt $13,53 \pm 2,93$ % des BMI ab, Probanden in der Gruppe mit 5-10 % Gewichtsverlust $7,10 \pm 1,39$ % des BMI. In der Kontrollgruppe nahmen die Studienteilnehmer durchschnittlich $0,19 \pm 1,60$ % des BMI zu.

Tabelle 2: Eigenschaften der Studienteilnehmer und Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Studienteilnehmer wurden je nach Gewichtsveränderung über 48 Monate in drei Gruppen aufgeteilt.

	Alle	stabiles Gewicht*	5-10 % Gewichtsverlust*	> 10 % Gewichtsverlust*	p-Wert der Gruppe mit 5-10 % Gewichtsverlust vs. der Gruppe mit stabilem Gewicht	p-Wert der Gruppe mit > 10 % Gewichtsverlust vs. der Gruppe mit stabilem Gewicht
n	249 (100%)	131 (52,6%)	91 (36,6%)	27 (10,8%)		
Alter (Jahre; Mittelwert \pm SD)	61,02 \pm 9,02	61,12 \pm 8,47	60,57 \pm 9,62	62,07 \pm 9,79	0,665†	0,613†
Ausgangs-BMI (kg/m ² ; Mittelwert \pm SD)	30,38 \pm 3,44	30,38 \pm 3,51	30,33 \pm 3,13	30,58 \pm 4,15	0,919†	0,781†
WOMAC Funktion (Mittelwert \pm SD)	7,14 \pm 10,05	6,38 \pm 8,98	8,42 \pm 11,20	6,54 \pm 10,81	0,139†	0,940†
WOMAC Schmerz (Mittelwert \pm SD)	2,03 \pm 2,95	1,92 \pm 2,75	2,28 \pm 3,19	1,67 \pm 3,06	0,380†	0,681†
WOMAC Steifheit (Mittelwert \pm SD)	1,39 \pm 1,53	1,32 \pm 1,42	1,52 \pm 1,66	1,33 \pm 1,62	0,349†	0,969†
PASE (Mittelwert \pm SD)	158,72 \pm 82,92	166,28 \pm 83,21	146,67 \pm 83,34	162,67 \pm 78,18	0,084†	0,836†
					<u>p-Wert</u>	
Geschlecht (Weibliche; n(%))	146 (58,6%)	79 (60,3%)	49 (53,9%)	18 (66,7%)	0,444‡	
Studienort					0,383‡	
A	41 (16,5%)	20 (15,3%)	17 (18,7%)	4 (14,8%)		
B	51 (20,5%)	21 (16,0%)	24 (26,4%)	6 (22,2%)		
C	77 (30,9%)	45 (34,4%)	26 (28,6%)	6 (22,2%)		
D	57 (22,9%)	34 (26,0%)	17 (18,7%)	6 (22,2%)		
E	23 (9,2%)	11 (8,4%)	7 (7,7%)	5 (18,5%)		
Ethnische Zugehörigkeit					0,403‡	
sonstige	4 (1,6%)	1 (0,8%)	3 (3,3%)	0 (0,0%)		
farbig/afrikanisch	48 (19,3%)	22 (16,8%)	19 (20,9%)	7 (25,9%)		
amerikanisch						
weiß/kaukasisch	197 (79,1%)	108 (82,4%)	69 (75,9%)	20 (74,1%)		
Ausgangs-KL-Score						
KL = 0 (n (%))	90 (36,1%)	48 (36,6%)	33 (36,3%)	9 (33,3%)	0,852‡	
KL = 1 (n (%))	62 (24,9%)	30 (22,9%)	23 (25,3%)	9 (33,3%)		
KL = 2 (n (%))	97 (39,0%)	53 (40,5%)	35 (38,5%)	9 (33,3%)		

† Varianzanalyse (ANOVA)

‡ Exakter Test nach Fisher

* Die Probanden mit stabilem Gewicht (Kontrollgruppe) sind in Bezug auf Geschlecht, Alter, Ausgangs-BMI und KL Gruppen-gematcht

5.4 Assoziation der T2-Parameter mit Gewichtsverlust

Gewichtsverlust über 48 Monate war mit einer signifikant niedrigeren T2-Relaxationszeit des Knieknorpels nach dieser Zeitspanne assoziiert. In der Gruppe mit 5-10 % Gewichtsverlust zeigte sich dieser Effekt beim Knorpel der lateralen Tibia ($p = 0,030$, 95 % Konfidenzintervall (KI): -1,07 bis -0,06 ms). Bei der isolierten Betrachtung der oberflächlichen und tiefen Knorpelschicht blieb der signifikante Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe bestehen (oberflächliche Schicht: $p = 0,031$, 95 % KI: -1,44 bis -0,07 ms; tiefe Schicht: $p = 0,037$, 95 % KI: -0,85 bis -0,03 ms).

In der Gruppe mit > 10 % Gewichtsverlust war T2 über alle Kompartimente gemittelt – sowohl global als auch jeweils in der oberflächlichen und tiefen Schicht – signifikant niedriger als in der Gruppe mit stabilem Gewicht (Globales T2: $p = 0,003$, 95 % KI: -1,75 bis -0,35 ms; oberflächliche Schicht: $p = 0,007$, 95 % KI: -1,83 bis -0,29 ms; tiefe Schicht: $p = 0,006$, 95 % KI: -1,88 bis -0,31 ms). Bei den folgenden einzelnen Kompartimenten ergab sich der gleiche Effekt: (i) mediales Kompartiment global, in der oberflächlichen Schicht und in der tiefen Schicht ($p = 0,005$, 95 % KI: -2,18 bis -0,38 ms; $p = 0,003$, 95 % KI: -2,38 bis -0,49 ms; $p = 0,018$, 95 % KI: -2,13 bis -0,20 ms), (ii) Patella global und in der tiefen Schicht ($p = 0,014$, 95 % KI: -2,37 bis -0,27 ms; $p < 0,000$, 95 % KI: -2,58 bis -0,76 ms), (iii) mediale Tibia global sowie in der oberflächlichen und tiefen Schicht ($p = 0,003$, 95 % KI: -2,17; -0,44 ms; $p = 0,005$, 95 % KI: -2,51 bis -0,45 ms; $p = 0,006$, 95 % KI: -2,12 bis -0,35 ms). Bei der medialen Tibia (global, oberflächlich und tief) unterschieden sich die T2-Werte bereits zum Ausgangszeitpunkt signifikant. Dies stellt per se durch die Adjustierung für den Ausgangswert für die Betrachtung der Werte zum Zeitpunkt 48 Monate kein Problem dar. Im Übrigen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit Gewichtsverlust und der Kontrollgruppe. Die detaillierten Ergebnisse finden sich in *Tabelle 3*.

Tabelle 3: T2-Relaxationszeit zu den Zeitpunkten 0 und 48 Monate, aufgeschlüsselt nach den Knorpel-Kompartimenten des Knies. Die Gruppen mit Gewichtsverlust werden mit der Kontrollgruppe mit stabilem Gewicht verglichen.

Parameter	Kompartiment		Stabiles Gewicht	5-10 % Gewichtsverlust	p-Wert 5-10 % Gewichtsverlust vs. stabiles Gewicht [95 % - Konfidenzintervall]†	> 10 % Gewichtsverlust	p-Wert > 10 % Gewichtsverlust vs. stabiles Gewicht [95 % - Konfidenzintervall]†	
Globales T2 (ms, Mittelwert ± SD)	alle Kompartimente	Ausgangswert	32,82 ± 2,11	33,08 ± 1,86	0,296 [-0,25; 0,81]	33,16 ± 2,05	0,281 [-0,36; 1,25]	
		48 Monate	33,95 ± 1,99	34,09 ± 2,14	0,336 [-0,59; 0,20]	33,44 ± 2,26	0,003 [-1,75; -0,35]	
	mediales Kompartiment	Ausgangswert	34,27 ± 2,90	34,56 ± 2,63	0,425 [-0,44; 1,06]	35,10 ± 2,62	0,125 [-0,24; 1,98]	
		48 Monate	35,04 ± 2,86	35,42 ± 2,93	0,620 [-0,66; 0,39]	34,56 ± 2,73	0,005 [-2,18; -0,38]	
	laterales Kompartiment	Ausgangswert	31,92 ± 2,56	32,25 ± 2,28	0,212 [-0,23; 1,06]	31,87 ± 2,16	0,831 [-0,82; 1,01]	
		48 Monate	33,52 ± 2,57	33,44 ± 2,55	0,279 [-0,76; 0,22]	33,22 ± 2,12	0,325 [-1,36; 0,45]	
	PAT*	Ausgangswert	31,05 ± 2,90	31,44 ± 2,84	0,526 [-0,62; 1,21]	30,97 ± 2,71	0,843 [-1,13; 1,38]	
		48 Monate	32,29 ± 2,64	32,14 ± 3,26	0,101 [-1,30; 0,12]	31,41 ± 3,30	0,014 [-2,37; -0,27]	
	MF*	Ausgangswert	39,99 ± 2,87	39,91 ± 2,99	0,992 [-0,84; 0,83]	40,70 ± 2,94	0,276 [-0,54; 1,91]	
		48 Monate	41,09 ± 2,68	40,82 ± 3,05	0,477 [-0,80; 0,37]	40,85 ± 2,47	0,239 [-1,41; 0,35]	
	MT*	Ausgangswert	29,42 ± 2,12	29,66 ± 2,26	0,348 [-0,32; 0,91]	30,47 ± 2,52	0,015 [0,24; 2,17]	
		48 Monate	30,42 ± 2,08	30,72 ± 2,65	0,956 [-0,60; 0,57]	30,09 ± 2,47	0,003 [-2,17; -0,44]	
	LF*	Ausgangswert	36,71 ± 2,62	36,47 ± 2,86	0,592 [-0,94; 0,54]	36,22 ± 2,56	0,466 [-1,40; 0,64]	
		48 Monate	38,38 ± 2,59	37,89 ± 2,98	0,262 [-0,91; 0,25]	37,81 ± 2,24	0,702 [-1,19; 0,80]	
	LT*	Ausgangswert	27,56 ± 1,90	28,08 ± 2,06	0,070 [-0,04; 1,05]	27,85 ± 2,71	0,467 [-0,67; 1,46]	
		48 Monate	29,02 ± 2,39	28,99 ± 2,61	0,030 [-1,07; -0,06]	29,10 ± 2,70	0,432 [-1,35; 0,58]	
	T2 oberflächliche Schicht (ms, Mittelwert ± SD)	alle Kompartimente	Ausgangswert	35,92 ± 2,43	36,18 ± 2,26	0,371 [-0,34; 0,91]	36,33 ± 2,37	0,233 [-0,36; 1,47]
			48 Monate	37,23 ± 2,32	37,30 ± 2,58	0,191 [-0,79; 0,16]	36,95 ± 2,61	0,007 [-1,83; -0,29]
mediales Kompartiment		Ausgangswert	37,26 ± 3,30	37,58 ± 3,06	0,466 [-0,55; 1,20]	38,30 ± 2,91	0,060 [-0,05; 2,34]	
		48 Monate	38,18 ± 3,25	38,52 ± 3,28	0,353 [-0,86; 0,31]	37,85 ± 3,03	0,003 [-2,38; -0,49]	
laterales Kompartiment		Ausgangswert	35,23 ± 2,88	35,53 ± 2,78	0,338 [-0,39; 1,13]	35,32 ± 2,81	0,613 [-0,84; 1,42]	
		48 Monate	37,07 ± 2,93	36,85 ± 3,23	0,181 [-1,06; 0,20]	37,21 ± 2,71	0,544 [-1,37; 0,72]	
PAT*		Ausgangswert	33,91 ± 3,36	34,41 ± 3,60	0,497 [-0,71; 1,47]	33,44 ± 3,08	0,756 [-1,66; 1,21]	
		48 Monate	35,28 ± 3,07	35,15 ± 3,76	0,124 [-1,48; 0,18]	34,55 ± 4,04	0,119 [-2,50; 0,28]	
MF*		Ausgangswert	42,65 ± 3,23	42,56 ± 3,26	0,910 [-0,98; 0,87]	43,54 ± 3,11	0,158 [-0,36; 2,23]	
		48 Monate	43,83 ± 3,07	43,30 ± 3,38	0,119 [-1,18; 0,13]	43,62 ± 2,68	0,170 [-1,66; 0,29]	
MT*		Ausgangswert	32,72 ± 2,87	33,06 ± 3,08	0,354 [-0,44; 1,23]	33,96 ± 3,00	0,016 [0,26; 2,60]	
		48 Monate	33,89 ± 2,85	34,32 ± 3,44	0,747 [-0,83; 0,60]	33,71 ± 3,17	0,005 [-2,51; -0,45]	
LF*		Ausgangswert	39,42 ± 3,08	38,85 ± 3,13	0,207 [-1,39; 0,30]	38,93 ± 3,03	0,590 [-1,60; 0,91]	
		48 Monate	41,12 ± 3,04	40,28 ± 3,41	0,208 [-1,15; 0,25]	40,79 ± 2,67	0,707 [-1,36; 0,92]	
LT*		Ausgangswert	31,49 ± 2,52	32,25 ± 2,99	0,052 [-0,01; 1,52]	31,89 ± 3,47	0,388 [-0,76; 1,95]	
		48 Monate	33,34 ± 3,11	33,40 ± 3,80	0,031 [-1,44; -0,07]	33,86 ± 3,60	0,686 [-1,57; 1,03]	
T2 tiefe Schicht (ms, Mittelwert ± SD)		alle Kompartimente	Ausgangswert	29,75 ± 1,94	29,96 ± 1,62	0,309 [-0,23; 0,72]	30,04 ± 1,90	0,378 [-0,41; 1,08]
			48 Monate	30,81 ± 1,98	31,03 ± 2,24	0,699 [-0,52; 0,35]	30,06 ± 2,27	0,006 [-1,88; -0,31]
	mediales Kompartiment	Ausgangswert	31,41 ± 2,75	31,62 ± 2,45	0,479 [-0,45; 0,97]	31,98 ± 2,49	0,293 [-0,49; 1,62]	
		48 Monate	32,19 ± 2,86	32,67 ± 3,32	0,844 [-0,58; 0,71]	31,56 ± 2,81	0,018 [-2,13; -0,20]	
	laterales Kompartiment	Ausgangswert	28,55 ± 2,48	28,86 ± 1,96	0,197 [-0,20; 0,97]	28,43 ± 1,77	0,928 [-0,83; 0,76]	
		48 Monate	29,97 ± 2,56	30,02 ± 2,31	0,514 [-0,60; 0,30]	29,30 ± 2,16	0,198 [-1,60; 0,33]	
	PAT*	Ausgangswert	28,16 ± 2,71	28,43 ± 2,32	0,613 [-0,60; 1,01]	28,46 ± 2,55	0,428 [-0,69; 1,62]	
		48 Monate	29,36 ± 2,61	29,15 ± 3,03	0,127 [-1,28; 0,16]	28,21 ± 2,82	0,000 [-2,58; -0,76]	
	MF*	Ausgangswert	37,41 ± 3,02	37,29 ± 3,20	0,985 [-0,86; 0,88]	37,89 ± 3,01	0,529 [-0,85; 1,66]	
		48 Monate	38,72 ± 2,98	38,65 ± 3,47	0,893 [-0,64; 0,74]	38,40 ± 3,07	0,440 [-1,41; 0,61]	
	MT*	Ausgangswert	26,29 ± 1,84	26,41 ± 1,90	0,540 [-0,36; 0,69]	27,13 ± 2,43	0,041 [0,04; 1,86]	
		48 Monate	27,18 ± 1,92	27,53 ± 3,00	0,542 [-0,47; 0,90]	26,72 ± 2,42	0,006 [-2,12; -0,35]	
	LF*	Ausgangswert	33,96 ± 2,55	33,96 ± 2,84	0,932 [-0,70; 0,76]	33,45 ± 2,36	0,391 [-1,37; 0,54]	
		48 Monate	35,64 ± 2,67	35,49 ± 2,95	0,452 [-0,78; 0,35]	34,84 ± 2,39	0,762 [-1,14; 0,83]	
	LT*	Ausgangswert	23,57 ± 1,58	23,86 ± 1,59	0,233 [-0,17; 0,70]	23,86 ± 2,24	0,509 [-0,58; 1,18]	
		48 Monate	24,69 ± 1,99	24,53 ± 2,03	0,037 [-0,85; -0,03]	24,49 ± 2,49	0,141 [-1,37; 0,20]	

* PAT = Patella, MF = Mediales Femur, MT = Mediale Tibia, LF = Laterales Femur, LT = Laterale Tibia

† Mittels multivariabler Regression (adjustiert für Geschlecht, Alter, Ausgangs-BMI, Ausgangs-KL und Ethnie und bei den Werten für 48 Monate zusätzlich für Δ PAE, Δ KL, Δ Knorpeldicke und die jeweiligen Ausgangswerte) wurden die Assoziationen zwischen der T2-Relaxationszeit und dem Gewichtsverlust über 48 Monate untersucht. Signifikante Ergebnisse (p < 0,05) sind fett markiert.

In *Abbildung 14* sind zur Veranschaulichung T2-Color-Maps jeweils korrespondierender Schichten der medialen Tibia zweier Probanden dargestellt. Die unteren Bilder gehören zu einem Probanden der Kontrollgruppe. Die T2-Relaxationszeit des Kompartiments stieg um 1,7 ms über die 48 Monate. Die oberen Bilder stammen von einem Studienteilnehmer der Gruppe mit > 10 % Gewichtsverlust. Das T2 sank hier leicht um 0,5 ms.

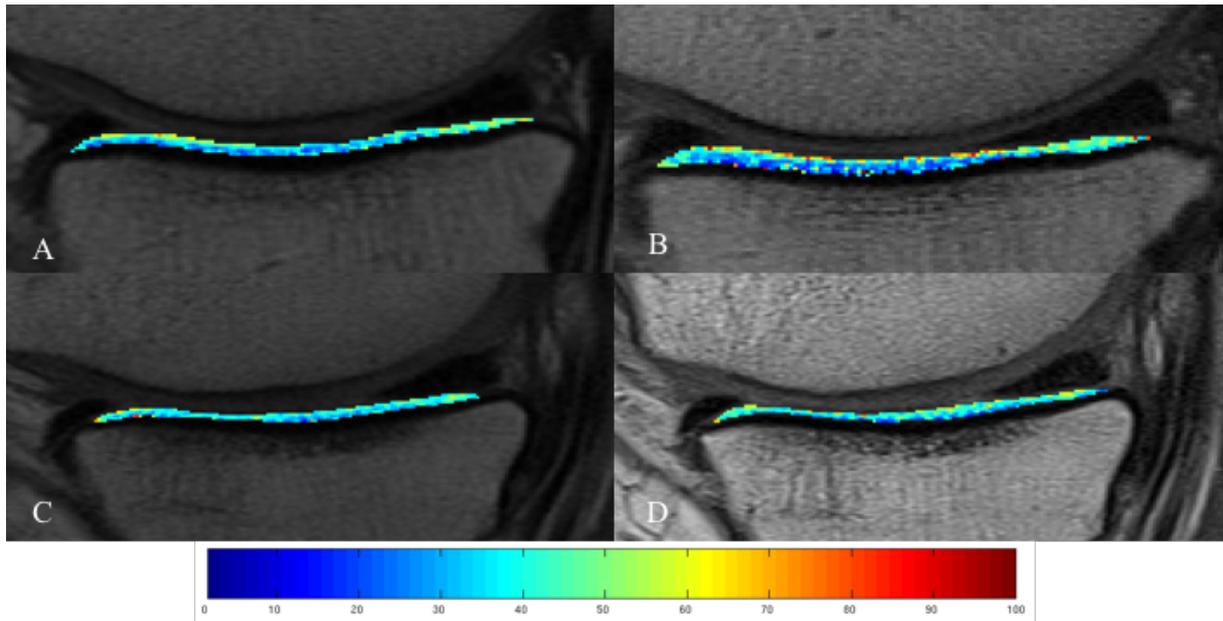


Abbildung 14: T2-Color-Maps der medialen Tibia. Bei Proband 1 (oben, Gruppe mit > 10 % Gewichtsverlust) sank das T2 über 48 Monate von A nach B. Bei Proband 2 (unten, Kontrollgruppe) stieg das T2 von C nach D.

Die Ergebnisse der Analyse der T2-Parameter mittels Propensity Scoring und anschließender gewichteter Regression waren ähnlich der der linearen Regression. T2 der lateralen Tibia war global und in der oberflächlichen Schicht in der Gruppe mit 5-10 % Gewichtsverlust signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p = 0,027$, 95 % KI: -1,01 bis -0,06 ms; $p = 0,026$, 95 % KI: -1,41 bis -0,09 ms). In der tiefen Schicht war das T2 der lateralen Tibia im Vergleich zur Gruppe mit stabilem Gewicht im Trend niedriger, die Assoziation war jedoch gerade nicht mehr statistisch signifikant ($p = 0,053$, 95 % KI: -0,80 bis 0,00 ms). Siehe *Tabelle 4* für die ausführlichen Ergebnisse.

Tabelle 4: T2-Relaxationszeit zum Zeitpunkt 48 Monate, aufgeschlüsselt nach den Knorpel-Kompartimenten des Knies. Die Gruppe mit 5-10 % Gewichtsverlust wird mit der Kontrollgruppe mit stabilem Gewicht verglichen. Analyse mittels Propensity Scoring.

Parameter	Kompartiment		Stabiles Gewicht	5-10 % Gewichtsverlust	p-Wert 5 - 10 % Gewichtsverlust vs. stabiles Gewicht [95 % - Konfidenzintervall]†
Globales T2 (ms, Mittelwert ± SD)	alle Kompartimente	48 Monate	33,95 ± 1,99	34,09 ± 2,14	0,394 [-0,55; 0,22]
	mediales Kompartiment	48 Monate	35,04 ± 2,86	35,42 ± 2,93	0,966 [-0,55; 0,52]
	laterales Kompartiment	48 Monate	33,52 ± 2,57	33,44 ± 2,55	0,178 [-0,80; 0,15]
	PAT*	48 Monate	32,29 ± 2,64	32,14 ± 3,26	0,085 [-1,31; 0,09]
	MF*	48 Monate	41,09 ± 2,68	40,82 ± 3,05	0,510 [-0,80; 0,40]
	MT*	48 Monate	30,42 ± 2,08	30,72 ± 2,65	0,807 [-0,49; 0,63]
	LF*	48 Monate	38,38 ± 2,59	37,89 ± 2,98	0,304 [-0,86; 0,27]
	LT*	48 Monate	29,02 ± 2,39	28,99 ± 2,61	0,027 [-1,01; -0,06]
T2 oberflächliche Schicht (ms, Mittelwert ± SD)	alle Kompartimente	48 Monate	37,23 ± 2,32	37,30 ± 2,58	0,178 [-0,80; 0,15]
	mediales Kompartiment	48 Monate	38,18 ± 3,25	38,52 ± 3,28	0,533 [-0,78; 0,40]
	laterales Kompartiment	48 Monate	37,07 ± 2,93	36,85 ± 3,23	0,105 [-1,10; 0,10]
	PAT*	48 Monate	35,28 ± 3,07	35,15 ± 3,76	0,124 [-1,42; 0,17]
	MF*	48 Monate	43,83 ± 3,07	43,30 ± 3,38	0,087 [-1,15; 0,08]
	MT*	48 Monate	33,89 ± 2,85	34,32 ± 3,44	0,683 [-0,82; 0,54]
	LF*	48 Monate	41,12 ± 3,04	40,28 ± 3,41	0,252 [-1,04; 0,27]
	LT*	48 Monate	33,34 ± 3,11	33,40 ± 3,80	0,026 [-1,41; -0,09]
T2 tiefe Schicht (ms, Mittelwert ± SD)	alle Kompartimente	48 Monate	30,81 ± 1,98	31,03 ± 2,24	0,693 [-0,49; 0,33]
	mediales Kompartiment	48 Monate	32,19 ± 2,86	32,67 ± 3,32	0,538 [-0,42; 0,81]
	laterales Kompartiment	48 Monate	29,97 ± 2,56	30,02 ± 2,31	0,559 [-0,57; 0,31]
	PAT*	48 Monate	29,36 ± 2,61	29,15 ± 3,03	0,083 [-1,31; 0,08]
	MF*	48 Monate	38,72 ± 2,98	38,65 ± 3,47	0,841 [-0,73; 0,59]
	MT*	48 Monate	27,18 ± 1,92	27,53 ± 3,00	0,398 [-0,36; 0,89]
	LF*	48 Monate	35,64 ± 2,67	35,49 ± 2,95	0,580 [-0,72; 0,40]
	LT*	48 Monate	24,69 ± 1,99	24,53 ± 2,03	0,053 [-0,80; 0,00]

* PAT = Patella, MF = Mediales Femur, MT = Mediale Tibia, LF = Laterales Femur, LT = Laterale Tibia

† Mittels gewichteter Regression (adjustiert für Geschlecht, Alter, Ausgangs-BMI, Ausgangs-KL, Ethnie, Δ PASE, Δ KL, Δ Knorpeldicke und die jeweiligen Ausgangswerte) nach Propensity Scoring wurden die Assoziationen zwischen der T2-Relaxationszeit und dem Gewichtsverlust über 48 Monate untersucht. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind fett markiert.

5.5 Assoziation der Texturparameter mit Gewichtsverlust

Die GLCM-Parameter wiesen in beiden Gruppen mit Gewichtsverlust nach 48 Monaten signifikant niedrigere Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. In der Gruppe mit 5-10 % Gewichtsverlust war dies bei der Varianz über alle Kompartimente gemittelt der Fall ($p = 0,047$, 95 % KI: -26,61; -0,17). Des Weiteren betraf es das laterale Kompartiment in Bezug auf alle drei Texturparameter (Kontrast: $p = 0,031$, 95 % KI: -38,17 bis -1,88; Entropie: $p = 0,025$, 95 % KI: -0,10 bis -0,01; Varianz: $p = 0,009$, 95 % KI: -25,87 bis -3,69). Ebenfalls signifikant unterschiedlich in dieser Gruppe waren folgende Entitäten: (i) Entropie der Patella ($p = 0,045$, 95 % KI: -0,14 bis -0,00), (ii) Varianz des medialen Femurs ($p = 0,023$, 95 % KI: -52,01 bis -3,82), (iii) Kontrast und Varianz des lateralen Femurs ($p = 0,016$, 95 % KI: -48,94 bis -5,02; $p = 0,004$, 95 % KI: -31,26 bis -5,83), (iv) Kontrast und Varianz der lateralen Tibia ($p = 0,003$, 95 % KI: -40,72 bis -8,35; $p = 0,001$, 95 % KI: -27,53 bis -6,52). Zum Ausgangszeitpunkt war der Kontrast des lateralen Femurs signifikant niedriger ($p = 0,040$, 95 % KI: -31,21 bis -0,73). In der Gruppe mit > 10 % Gewichtsverlust waren alle drei Textur-Parameter über alle Kompartimente gemittelt signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (Kontrast: $p = 0,043$,

95 % KI: -71,97 bis -1,18; Entropie: $p = 0,013$, 95 % KI: -0,12 bis -0,01; Varianz: $p = 0,015$, 95 % KI: -39,58 bis -4,33). Ebenfalls signifikant niedriger waren Kontrast und Varianz der Patella ($p = 0,001$, 95 % KI: -79,16 bis -20,49; $p = 0,001$, -49,93 bis -13,73) sowie die Entropie des medialen Kompartiments und der medialen Tibia ($p = 0,027$, 95 % KI: -0,12 bis -0,01; $p = 0,019$, 95 % KI: -0,17 bis -0,01). In den übrigen Parametern unterschieden sich die Gruppen mit Gewichtsverlust nicht signifikant von der Gruppe mit stabilem Gewicht. *Tabelle 5* beinhaltet alle Ergebnisse en détail.

Tabelle 5: Texturparameter zum Zeitpunkt 0 und 48 Monate, aufgeschlüsselt nach den Knorpel-Kompartimenten des Knies. Die Gruppen mit Gewichtsverlust werden mit der Kontrollgruppe mit stabilem Gewicht verglichen.

Parameter	Kompartiment		Stabiles Gewicht	5-10 % Gewichtsverlust	p -Wert 5-10 % Gewichtsverlust vs. stabiles Gewicht [95 % - Konfidenzintervall]†		p -Wert > 10 % Gewichtsverlust vs. stabiles Gewicht [95 % - Konfidenzintervall]†		
					> 10 % Gewichtsverlust		> 10 % Gewichtsverlust		
Kontrast (Mittelwert ± SD)	alle Kompartimente	Ausgangswert	288,11 ± 72,21	280,17 ± 61,71	0,287 [-25,85; 7,66]	301,11 ± 84,15	0,309 [-14,46; 45,68]		
		48 Monate	337,05 ± 104,29	317,55 ± 119,67	0,088 [-45,60; 3,18]	323,95 ± 111,38	0,043 [-71,97; -1,18]		
	mediales Kompartiment	Ausgangswert	372,24 ± 118,14	364,43 ± 96,22	0,488 [-36,51; 17,42]	391,94 ± 121,42	0,228 [-15,87; 66,66]		
		48 Monate	450,00 ± 157,75	436,12 ± 186,35	0,161 [-66,05; 10,98]	440,35 ± 184,66	0,108 [-105,39; 10,43]		
	laterales Kompartiment	Ausgangswert	225,79 ± 48,35	222,50 ± 44,63	0,577 [-15,72; 8,76]	232,49 ± 64,77	0,578 [-17,40; 31,20]		
		48 Monate	259,59 ± 80,16	237,32 ± 79,75	0,031 [-38,17; -1,88]	261,17 ± 103,39	0,331 [-43,42; 14,62]		
	PAT*	Ausgangswert	231,23 ± 70,07	226,33 ± 80,65	0,533 [-31,30; 16,18]	236,32 ± 98,35	0,772 [-32,46; 43,70]		
		48 Monate	252,93 ± 101,61	242,34 ± 116,49	0,397 [-49,03; 19,43]	211,36 ± 71,99	0,001 [-79,16; -20,49]		
	MF*	Ausgangswert	466,56 ± 141,61	448,14 ± 121,74	0,291 [-54,15; 16,26]	465,06 ± 135,86	0,723 [-43,61; 62,85]		
		48 Monate	590,51 ± 201,05	543,80 ± 219,45	0,055 [-94,63; 0,94]	551,99 ± 220,74	0,186 [-136,81; 26,57]		
	MT*	Ausgangswert	293,33 ± 104,31	287,52 ± 85,88	0,602 [-31,36; 18,18]	329,78 ± 120,41	0,050 [-0,05; 82,72]		
		48 Monate	347,49 ± 120,84	344,57 ± 177,40	0,511 [-52,75; 26,24]	349,91 ± 174,83	0,182 [-90,92; 17,23]		
	LF*	Ausgangswert	284,15 ± 59,74	268,60 ± 55,38	0,040 [-31,21; -0,73]	277,54 ± 71,06	0,655 [-31,60; 19,87]		
		48 Monate	318,64 ± 95,71	287,31 ± 90,39	0,016 [-48,94; -5,02]	305,26 ± 92,06	0,449 [-48,36; 21,40]		
	LT*	Ausgangswert	172,10 ± 44,76	176,74 ± 48,27	0,613 [-9,36; 15,86]	185,97 ± 73,78	0,339 [-14,47; 41,97]		
		48 Monate	202,18 ± 70,49	181,66 ± 67,15	0,003 [-40,72; -8,35]	221,05 ± 131,18	0,451 [-40,88; 18,16]		
	Entropie (Mittelwert ± SD)	alle Kompartimente	Ausgangswert	6,04 ± 0,28	6,09 ± 0,21	0,148 [-0,01; 0,10]	5,99 ± 0,26	0,724 [-0,10; 0,07]	
			48 Monate	6,02 ± 0,29	6,06 ± 0,25	0,150 [-0,07; 0,01]	5,96 ± 0,25	0,013 [-0,12; -0,01]	
		mediales Kompartiment	Ausgangswert	6,10 ± 0,37	6,17 ± 0,29	0,258 [-0,04; 0,13]	6,07 ± 0,33	0,930 [-0,12; 0,11]	
			48 Monate	6,04 ± 0,38	6,12 ± 0,32	0,863 [-0,05; 0,04]	5,99 ± 0,31	0,027 [-0,12; -0,01]	
laterales Kompartiment		Ausgangswert	6,05 ± 0,30	6,10 ± 0,26	0,225 [-0,03; 0,11]	6,04 ± 0,30	0,636 [-0,08; 0,14]		
		48 Monate	6,08 ± 0,32	6,08 ± 0,29	0,025 [-0,10; -0,01]	6,09 ± 0,24	0,349 [-0,13; 0,05]		
PAT*		Ausgangswert	5,84 ± 0,43	5,88 ± 0,37	0,831 [-0,10; 0,12]	5,67 ± 0,29	0,105 [-0,25; 0,02]		
		48 Monate	5,83 ± 0,46	5,82 ± 0,35	0,045 [-0,14; -0,00]	5,67 ± 0,37	0,364 [-0,14; 0,05]		
MF*		Ausgangswert	6,73 ± 0,29	6,74 ± 0,26	0,961 [-0,07; 0,07]	6,68 ± 0,29	0,758 [-0,12; 0,09]		
		48 Monate	6,66 ± 0,31	6,65 ± 0,29	0,498 [-0,05; 0,02]	6,62 ± 0,29	0,379 [-0,07; 0,03]		
MT*		Ausgangswert	5,59 ± 0,34	5,65 ± 0,28	0,207 [-0,03; 0,14]	5,57 ± 0,35	0,792 [-0,11; 0,14]		
		48 Monate	5,58 ± 0,32	5,66 ± 0,33	0,681 [-0,04; 0,07]	5,54 ± 0,32	0,019 [-0,17; -0,01]		
LF*		Ausgangswert	6,58 ± 0,29	6,57 ± 0,27	0,474 [-0,09; 0,04]	6,60 ± 0,25	0,270 [-0,04; 0,14]		
		48 Monate	6,55 ± 0,30	6,51 ± 0,31	0,164 [-0,06; 0,01]	6,61 ± 0,27	0,513 [-0,03; 0,07]		
LT*		Ausgangswert	5,58 ± 0,32	5,65 ± 0,32	0,153 [-0,02; 0,15]	5,55 ± 0,39	0,974 [-0,16; 0,15]		
		48 Monate	5,66 ± 0,36	5,67 ± 0,35	0,060 [-0,12; 0,00]	5,64 ± 0,29	0,531 [-0,16; 0,08]		
Varianz (Mittelwert ± SD)		alle Kompartimente	Ausgangswert	206,76 ± 45,46	203,40 ± 37,53	0,461 [-14,48; 6,57]	212,58 ± 53,24	0,379 [-10,23; 26,88]	
			48 Monate	236,79 ± 57,60	224,86 ± 66,87	0,047 [-26,61; -0,17]	228,42 ± 63,07	0,015 [-39,58; -4,33]	
		mediales Kompartiment	Ausgangswert	251,91 ± 70,08	249,79 ± 56,54	0,711 [-18,59; 12,68]	262,99 ± 73,45	0,237 [-9,91; 40,11]	
			48 Monate	293,39 ± 84,61	286,95 ± 101,82	0,156 [-34,59; 5,53]	286,25 ± 94,77	0,062 [-53,47; 1,32]	
	laterales Kompartiment	Ausgangswert	175,09 ± 35,04	173,56 ± 33,11	0,772 [-10,55; 7,83]	177,45 ± 46,33	0,665 [-13,53; 21,20]		
		48 Monate	200,04 ± 48,22	183,99 ± 51,78	0,009 [-25,87; -3,69]	203,47 ± 64,52	0,307 [-25,93; 8,17]		
	PAT*	Ausgangswert	170,98 ± 50,02	168,58 ± 53,58	0,606 [-20,72; 12,08]	170,46 ± 64,07	0,952 [-24,79; 26,37]		
		48 Monate	187,05 ± 63,95	180,36 ± 71,19	0,390 [-29,34; 11,44]	159,27 ± 52,86	0,001 [-49,93; -13,73]		
	MF*	Ausgangswert	315,09 ± 82,54	309,18 ± 72,18	0,558 [-26,19; 14,14]	317,88 ± 81,83	0,544 [-21,78; 41,30]		
		48 Monate	384,51 ± 101,69	357,33 ± 114,27	0,023 [-52,01; -3,82]	362,19 ± 112,68	0,176 [-66,49; 12,21]		
	MT*	Ausgangswert	199,49 ± 59,83	195,27 ± 50,16	0,546 [-18,30; 9,67]	216,18 ± 73,56	0,110 [-4,56; 45,11]		
		48 Monate	225,74 ± 66,07	226,71 ± 101,82	0,779 [-24,53; 18,39]	226,49 ± 89,97	0,107 [-47,53; 4,61]		
	LF*	Ausgangswert	210,75 ± 42,67	200,02 ± 40,59	0,052 [-21,89; 0,08]	203,09 ± 45,93	0,477 [-23,65; 11,05]		
		48 Monate	234,18 ± 54,82	210,90 ± 55,08	0,004 [-31,26; -5,83]	228,01 ± 58,09	0,593 [-24,42; 13,96]		
	LT*	Ausgangswert	142,97 ± 31,98	147,45 ± 35,37	0,420 [-5,47; 13,14]	150,72 ± 52,32	0,344 [-10,22; 29,28]		
		48 Monate	167,15 ± 46,55	154,91 ± 53,25	0,001 [-27,53; -6,52]	180,40 ± 82,29	0,263 [-29,41; 8,02]		

* PAT = Patella, MF = Mediales Femur, MT = Mediale Tibia, LF = Laterales Femur, LT = Laterale Tibia

† Mittels multivariabler Regression (adjustiert für Geschlecht, Alter, Ausgangs-BMI, Ausgangs-KL und Ethnie und bei den Werten für 48 Monate zusätzlich für Δ PASE, Δ KL, Δ Knorpeldicke und die jeweiligen Ausgangswerte) wurden die Assoziationen zwischen der T2-Relaxationszeit und dem Gewichtsverlust über 48 Monate untersucht. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind fett markiert.

Auch bei den Textur-Parametern unterschieden sich die Ergebnisse der gewichteten Regression nach Propensity Scoring nicht wesentlich von denen der multivariablen linearen Regression. Unterschiedlich waren folgende Kompartimente: Die Entropie des Knorpels der lateralen Tibia war signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p = 0,034$, 95 % KI: -0,12 bis -0,00). Bei der multivariablen linearen Regression war lediglich eine Tendenz in diese Richtung erkennbar ($p = 0,060$). Außerdem war die über alle Kompartimente gemittelte Varianz nicht mehr signifikant unterschiedlich zur Kontrollgruppe. Die gesamten Ergebnisse sind in *Tabelle 6* zu finden.

Tabelle 6: Texturparameter zum Zeitpunkt 48 Monate, aufgeschlüsselt nach den Knorpel-Kompartimenten des Knies. Die Gruppe mit 5-10 % Gewichtsverlust wird mit der Kontrollgruppe mit stabilem Gewicht verglichen. Analyse mittels Propensity Scoring.

Parameter	Kompartiment		Stabiles Gewicht	5-10 % Gewichtsverlust	p-Wert 5 - 10 % Gewichtsverlust vs. stabiles Gewicht [95 % - Konfidenzintervall]†
Kontrast (Mittelwert ± SD)	alle Kompartimente	48 Monate	337,05 ± 104,29	317,55 ± 119,67	0,076 [-43,40; 2,14]
	mediales Kompartiment	48 Monate	450,00 ± 157,75	436,12 ± 186,35	0,324 [-54,40; 18,05]
	laterales Kompartiment	48 Monate	259,59 ± 80,16	237,32 ± 79,75	0,014 [-38,45; -4,39]
	PAT*	48 Monate	252,93 ± 101,61	242,34 ± 116,49	0,384 [-52,14; 20,21]
	MF*	48 Monate	590,51 ± 201,05	543,80 ± 219,45	0,059 [-88,00; 1,74]
	MT*	48 Monate	347,49 ± 120,84	344,57 ± 177,40	0,709 [-43,04; 29,31]
	LF*	48 Monate	318,64 ± 95,71	287,31 ± 90,39	0,016 [-47,36; -4,97]
	LT*	48 Monate	202,18 ± 70,49	181,66 ± 67,15	0,003 [-38,27; -7,74]
Entropie (Mittelwert ± SD)	alle Kompartimente	48 Monate	6,02 ± 0,29	6,06 ± 0,25	0,262 [-0,06; 0,02]
	mediales Kompartiment	48 Monate	6,04 ± 0,38	6,12 ± 0,32	0,659 [-0,06; 0,04]
	laterales Kompartiment	48 Monate	6,08 ± 0,32	6,08 ± 0,29	0,021 [-0,09; -0,01]
	PAT*	48 Monate	5,83 ± 0,46	5,82 ± 0,35	0,032 [-0,14; -0,01]
	MF*	48 Monate	6,66 ± 0,31	6,65 ± 0,29	0,524 [-0,05; 0,02]
	MT*	48 Monate	5,58 ± 0,32	5,66 ± 0,33	0,646 [-0,04; 0,07]
	LF*	48 Monate	6,55 ± 0,30	6,51 ± 0,31	0,149 [-0,06; 0,01]
	LT*	48 Monate	5,66 ± 0,36	5,67 ± 0,35	0,034 [-0,12; -0,00]
Varianz (Mittelwert ± SD)	alle Kompartimente	48 Monate	236,79 ± 57,60	224,86 ± 66,87	0,060 [-24,46; 0,53]
	mediales Kompartiment	48 Monate	293,39 ± 84,61	286,95 ± 101,82	0,237 [-29,82; 7,42]
	laterales Kompartiment	48 Monate	200,04 ± 48,22	183,99 ± 51,78	0,003 [-26,98; -5,58]
	PAT*	48 Monate	187,05 ± 63,95	180,36 ± 71,19	0,393 [-31,27; 12,36]
	MF*	48 Monate	384,51 ± 101,69	357,33 ± 114,27	0,019 [-47,56; -4,31]
	MT*	48 Monate	225,74 ± 66,07	226,71 ± 101,82	0,930 [-20,32; 18,57]
	LF*	48 Monate	234,18 ± 54,82	210,90 ± 55,08	0,004 [-30,16; -6,01]
	LT*	48 Monate	167,15 ± 46,55	154,91 ± 53,25	0,001 [-26,35; -6,93]

* PAT = Patella, MF = Mediales Femur, MT = Mediale Tibia, LF = Laterales Femur, LT = Laterale Tibia

† Mittels gewichteter Regression (adjustiert für Geschlecht, Alter, Ausgangs-BMI, Ausgangs-KL, Ethnie, Δ PASE, Δ KL, Δ Knorpeldicke und die jeweiligen Ausgangswerte) nach Propensity Scoring wurden die Assoziationen zwischen der T2-Relaxationszeit und dem Gewichtsverlust über 48 Monate untersucht. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind fett markiert.

5.6 Assoziation der WOMAC-Parameter mit Gewichtsverlust

In Bezug auf die WOMAC-Parameter ergab sich eine zum Zeitpunkt 48 Monate signifikant höhere Steifheit in der Gruppe mit > 10 % Gewichtsverlust ($p = 0,037$, 95 % KI: 0,05 bis 1,41). Ansonsten waren die Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. In *Tabelle 7* sind die

ausführlichen Ergebnisse aufgelistet. Bei der Auswertung durch Propensity Scoring und gewichteter Regression ergaben sich kaum Unterschiede. Einzig die Steifheit war in der Gruppe mit 5-10 % Gewichtsverlust fast signifikant höher ($p = 0,061$, 95 % KI: -0,02 bis 0,79, vorher $p = 0,132$).

Tabelle 7: WOMAC-Parameter zum Zeitpunkt 0 und 48 Monate. Die Gruppen mit Gewichtsverlust werden mit der Kontrollgruppe mit stabilem Gewicht verglichen.

Parameter		Stabiles Gewicht	5-10 % Gewichtsverlust	p -Wert 5-10 % Gewichtsverlust vs. stabiles Gewicht [95 % - Konfidenzintervall]†	> 10 % Gewichtsverlust	p -Wert > 10 % Gewichtsverlust vs. stabiles Gewicht [95 % - Konfidenzintervall]†
WOMAC Schmerz (Mittelwert ± SD)	Ausgangswert	1,92 ± 2,75	2,28 ± 3,19	0,605 [-0,56; 0,96]	1,67 ± 3,06	0,515 [-1,50; 0,75]
	48 Monate	1,60 ± 2,58	2,05 ± 3,29	0,523 [-0,51; 1,00]	2,00 ± 2,67	0,402 [-0,58; 1,45]
WOMAC Steifheit (Mittelwert ± SD)	Ausgangswert	1,32 ± 1,42	1,52 ± 1,66	0,360 [-0,22; 0,60]	1,33 ± 1,62	0,857 [-0,67; 0,56]
	48 Monate	1,00 ± 1,32	1,43 ± 1,76	0,132 [-0,09; 0,71]	1,74 ± 1,58	0,037 [0,05; 1,41]
WOMAC Funktion (Mittelwert ± SD)	Ausgangswert	6,38 ± 8,98	8,42 ± 11,20	0,237 [-1,03; 4,17]	6,54 ± 10,81	0,741 [-4,48; 3,19]
	48 Monate	4,94 ± 8,03	6,90 ± 11,45	0,522 [-1,63; 3,22]	7,70 ± 11,12	0,270 [-1,81; 6,50]

† Mittels multivariabler Regression (adjustiert für Geschlecht, Alter, Ausgangs-BMI, Ausgangs-KL und Ethnie und bei den Werten für 48 Monate zusätzlich für Δ PASE, Δ KL und die jeweiligen Ausgangswerte) wurden die Assoziationen zwischen den WOMAC-Parametern und dem Gewichtsverlust über 48 Monate untersucht. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind fett markiert.

5.7 Assoziation der Texturparameter mit den WOMAC-Parametern

Höhere Werte der GLCM-Parameter Kontrast, Entropie und Varianz zum Ausgangszeitpunkt waren signifikant mit einer niedrigeren Ausprägung der WOMAC-Parameter Schmerz und Steifheit zum Zeitpunkt 48 Monate verknüpft. Für die Ausprägung des Schmerzes galt dies für Kontrast und Varianz in der medialen Tibia (Kontrast: $p = 0,024$, 95 % KI: -0,007 bis -0,001; Varianz: $p = 0,032$, 95 % KI: -0,012 bis -0,001). Bei der Steifheit bestand die Assoziation über alle Kompartimente gemittelt (Kontrast: $p = 0,021$, 95 % KI: -0,005 bis -0,000; Entropie: $p = 0,024$, 95 % KI: -1,584 bis -0,113; Varianz: $p = 0,030$, 95 % KI: -0,009 bis -0,000), für das mediale Kompartiment (Kontrast: $p = 0,010$, 95 % KI: -0,003 bis -0,000; Varianz: $p = 0,007$, 95 % KI: -0,006 bis -0,001), für das laterale Kompartiment (Entropie: $p = 0,037$, 95 % KI: -1,177 bis -0,038), für die mediale Tibia (Kontrast: $p = 0,021$, 95 % KI: -0,004 bis -0,000; Varianz: $p = 0,008$, 95 % KI: -0,007 bis -0,001) sowie die laterale Tibia (Entropie: $p = 0,046$, 95 % KI: -0,982 bis -0,008). Die höchsten Effektgrößen fanden sich bei der Beziehung zwischen Steifheit und Entropie (über alle Kompartimente gemittelt und im lateralen Kompartiment). Obwohl der mögliche Wertebereich der Steifheit (0 bis 8) im Vergleich zu Schmerz (0 bis 20) und Funktion (0 bis 68) am kleinsten ist und der dynamische Bereich der Entropie deutlich geringer ist als der von Kontrast und Varianz, ergab sich eine maximal

mögliche (im Konfidenzintervall liegende) Verminderung der Steifheit von ca. 1,5 pro Einheit Erhöhung der Entropie. Stichprobenartig wurde die Richtung des Zusammenhangs bei der Assoziation der Texturparameter zum Ausgangszeitpunkt mit den WOMAC-Parametern zum Ausgangszeitpunkt überprüft. Hier gingen höhere GLCM-Werte mit höheren WOMAC-Werten einher (z.B.: Entropie des lateralen Kompartiments vs. Steifheit: $p = 0,007$, 95 % KI: 0,243 bis 1,527). Für die WOMAC-Komponente Funktion bestanden keine signifikanten Zusammenhänge mit den Texturparametern zum Zeitpunkt 0. Die gesamten Ergebnisse finden sich in *Tabelle 8*.

Tabelle 8: Assoziationen der Texturparameter zum Ausgangszeitpunkt mit dem klinischen Zustand (anhand des WOMAC) zum Zeitpunkt 48 Monate.

		Zeitpunkt 48 Monate		
		WOMAC Schmerz†	WOMAC Steifheit†	WOMAC Funktion†
Kontrast	alle Kompartimente	0,272 [-0,008; 0,002]	0,021 [-0,005; -0,000]	0,708 [-0,019; 0,013]
	mediales Kompartiment	0,069 [-0,006; 0,000]	0,010 [-0,003; -0,000]	0,308 [-0,014; 0,004]
	laterales Kompartiment	0,134 [-0,015; 0,002]	0,084 [-0,007; 0,000]	0,336 [-0,040; 0,014]
	PAT*	0,204 [-0,002; 0,011]	0,933 [-0,003; 0,003]	0,282 [-0,007; 0,025]
	MF*	0,314 [-0,004; 0,001]	0,057 [-0,002; 0,000]	0,544 [-0,011; 0,006]
	MT*	0,024 [-0,007; -0,001]	0,021 [-0,004; -0,000]	0,063 [-0,019; 0,001]
	LF*	0,139 [-0,013; 0,002]	0,028 [-0,008; -0,000]	0,183 [-0,046; 0,009]
Ausgangszeitpunkt Entropie	alle Kompartimente	0,599 [-1,698; 0,979]	0,024 [-1,584; -0,113]	0,491 [-5,416; 2,597]
	mediales Kompartiment	0,527 [-1,374; 0,703]	0,116 [-1,075; 0,118]	0,849 [-2,819; 3,425]
	laterales Kompartiment	0,627 [-1,415; 0,853]	0,037 [-1,177; -0,038]	0,220 [-5,397; 1,244]
	PAT*	0,420 [-0,661; 1,587]	0,909 [-0,592; 0,527]	0,902 [-3,099; 2,732]
	MF*	0,747 [-1,159; 1,615]	0,273 [-1,128; 0,319]	0,664 [-5,442; 3,467]
	MT*	0,096 [-2,119; 0,172]	0,072 [-1,148; 0,050]	0,370 [-4,789; 1,783]
	LF*	0,719 [-1,644; 1,134]	0,162 [-1,242; 0,208]	0,273 [-6,542; 1,848]
Ausgangszeitpunkt Varianz	alle Kompartimente	0,496 [-0,011; 0,006]	0,030 [-0,009; -0,000]	0,794 [-0,027; 0,021]
	mediales Kompartiment	0,170 [-0,009; 0,002]	0,007 [-0,006; -0,001]	0,601 [-0,020; 0,012]
	laterales Kompartiment	0,255 [-0,018; 0,005]	0,171 [-0,009; 0,002]	0,312 [-0,052; 0,017]
	PAT*	0,109 [-0,002; 0,017]	0,604 [-0,003; 0,006]	0,232 [-0,009; 0,036]
	MF*	0,659 [-0,006; 0,004]	0,065 [-0,004; 0,000]	0,750 [-0,017; 0,012]
	MT*	0,032 [-0,012; -0,001]	0,008 [-0,007; -0,001]	0,160 [-0,030; 0,005]
	LF*	0,084 [-0,019; 0,001]	0,054 [-0,010; -0,000]	0,071 [-0,067; 0,003]
	LT*	0,786 [-0,014; 0,010]	0,595 [-0,007; 0,004]	0,802 [-0,030; 0,039]

* PAT = Patella, MF = Mediales Femur, MT = Mediale Tibia, LF = Laterales Femur, LT = Laterale Tibia
 † Mittels multivariabler Regression (adjustiert für Geschlecht, Alter, Ausgangs-BMI, Ausgangs-KL, Ethnie, Δ PASE, Δ KL, Δ BMI und die jeweiligen Ausgangswerte) wurden die Assoziationen zwischen den Texturparametern zum Ausgangszeitpunkt und den WOMAC-Parametern zum Zeitpunkt 48 Monate untersucht. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind fett markiert.

5.8 Assoziation der Knorpeldicke mit Gewichtsverlust

Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Knorpeldicke zwischen den drei Gruppen. Die mittlere Dicke zum Ausgangszeitpunkt über alle Kompartimente (exklusiv der Patella) gemittelt betrug $0,98 \pm 0,25$ mm in der Kontrollgruppe, $0,99 \pm 0,22$ mm in der Gruppe mit 5-10 % Gewichtsverlust und $0,92 \pm 0,22$ mm in der Gruppe mit >10 % Gewichtsverlust. Für den Zeitpunkt 48 Monate war der Mittelwert in der Kontrollgruppe $0,91 \pm 0,25$ mm, in der Gruppe mit 5-10 % Gewichtsverlust $0,91 \pm 0,22$ mm und in der Gruppe mit >10 % Gewichtsverlust $0,89 \pm 0,21$ mm. Die ausführlichen Werte sind in *Tabelle 9* aufgelistet. Durch das Propensity

Scoring mit anschließender gewichteter Regression ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede.

Tabelle 9: Knorpeldicke zum Zeitpunkt 0 und 48 Monate. Die Gruppen mit Gewichtsverlust werden mit der Kontrollgruppe mit stabilem Gewicht verglichen.

Parameter	Kompartiment		Stabiles Gewicht	5-10 % Gewichtsverlust	p-Wert 5-10 % Gewichtsverlust vs. stabiles Gewicht [95 % - Konfidenzintervall]†	> 10 % Gewichtsverlust	p-Wert > 10 % Gewichtsverlust vs. stabiles Gewicht [95 % - Konfidenzintervall]†
Knorpeldicke (mm, Mittelwert ± SD)	alle Kompartimente	Ausgangswert	0,98 ± 0,25	0,99 ± 0,22	0,681 [-0,05; 0,07]	0,92 ± 0,22	0,222 [-0,05; 0,07]
		48 Monate	0,91 ± 0,25	0,91 ± 0,22	0,516 [-0,03; 0,01]	0,89 ± 0,21	0,344 [-0,01; 0,04]
	mediales Kompartiment	Ausgangswert	0,79 ± 0,22	0,80 ± 0,20	0,601 [-0,04; 0,07]	0,73 ± 0,20	0,171 [-0,14; 0,03]
		48 Monate	0,71 ± 0,20	0,73 ± 0,19	0,992 [-0,02; 0,02]	0,70 ± 0,18	0,093 [-0,00; 0,05]
	laterales Kompartiment	Ausgangswert	1,17 ± 0,31	1,15 ± 0,27	0,715 [-0,09; 0,06]	1,13 ± 0,27	0,570 [-0,15; 0,08]
		48 Monate	1,10 ± 0,31	1,07 ± 0,27	0,413 [-0,03; 0,01]	1,10 ± 0,26	0,761 [-0,03; 0,05]
	MF*	Ausgangswert	0,81 ± 0,24	0,81 ± 0,24	0,985 [-0,07; 0,07]	0,74 ± 0,19	0,120 [-0,16; 0,02]
		48 Monate	0,75 ± 0,21	0,73 ± 0,21	0,609 [-0,06; 0,03]	0,71 ± 0,21	0,898 [-0,08; 0,09]
	MT*	Ausgangswert	0,77 ± 0,25	0,80 ± 0,23	0,411 [-0,04; 0,09]	0,70 ± 0,26	0,190 [-0,18; 0,04]
		48 Monate	0,70 ± 0,24	0,74 ± 0,23	0,079 [-0,00; 0,08]	0,68 ± 0,23	0,691 [-0,06; 0,09]
	LF*	Ausgangswert	0,89 ± 0,28	0,89 ± 0,28	0,948 [-0,08; 0,08]	0,92 ± 0,26	0,611 [-0,08; 0,14]
		48 Monate	0,84 ± 0,28	0,81 ± 0,25	0,243 [-0,08; 0,02]	0,89 ± 0,24	0,050 [-0,00; 0,14]
	LT*	Ausgangswert	1,43 ± 0,39	1,43 ± 0,36	0,928 [-0,11; 0,10]	1,33 ± 0,36	0,200 [-0,26; 0,05]
		48 Monate	1,35 ± 0,40	1,33 ± 0,37	0,532 [-0,09; 0,05]	1,30 ± 0,36	0,958 [-0,10; 0,11]

* PAT = Patella, MF = Mediales Femur, MT = Mediale Tibia, LF = Laterales Femur, LT = Laterale Tibia

† Mittels multivariabler Regression (bei den Werten für 48 Monate für Δ PASE, Δ KL und die jeweiligen Ausgangswerte adjustiert) wurden die Assoziationen zwischen der Knorpeldicke und dem Gewichtsverlust über 48 Monate untersucht. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind fett markiert.

6 Diskussion

6.1 Übersicht über die Ergebnisse dieser Studie

Es konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass bei übergewichtigen/adipösen Individuen mit Risikofaktoren für Kniearthrose oder bereits bestehender Kniearthrose Gewichtsverlust über 48 Monate mit einer signifikant niedrigeren T2-Relaxationszeit und signifikant niedrigeren Werten der Texturparameter assoziiert war. Der Zusammenhang bestand sowohl für einen geringen Gewichtsverlust (5-10 % des BMI) als auch für einen ausgeprägten Gewichtsverlust (> 10 % des BMI) gegenüber der Kontrollgruppe mit stabilem Gewicht (Δ BMI < 3 %).

Beim ausgeprägten Gewichtsverlust galt dies für die über alle Kompartimente gemittelte T2-Relaxationszeit (global sowie oberflächliche und tiefe Schicht einzeln betrachtet) und die über alle Kompartimente gemittelten Texturparameter. Zusätzlich war die Assoziation bei einzelnen Kompartimenten signifikant.

Beim geringen Gewichtsverlust war die T2-Relaxationszeit in der lateralen Tibia (global und oberflächliche Schicht) signifikant niedriger. Bei den Texturparametern bestand der Zusammenhang bei mehreren einzelnen Kompartimenten.

Für die klinische Ausprägung der Arthrose, erfasst durch den WOMAC-Fragebogen, lag eine signifikante Assoziation mit Gewichtsverlust vor: In der Gruppe mit > 10 % Gewichtsverlust war die Steifheit zum Zeitpunkt 48 Monate im Vergleich zur Kontrollgruppe höher. Auf die Knorpeldicke hatte Gewichtsverlust keine signifikanten Auswirkungen.

Bei der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen den Texturparametern zum Ausgangszeitpunkt und der Schwere der Arthrose zum Zeitpunkt 48 Monate (erfasst mittels WOMAC) ergaben sich signifikante Assoziationen mit der Steifheit für alle drei Texturparameter über alle Kompartimente gemittelt. Dasselbe galt für einzelne Kompartimente bei Steifheit und Schmerz.

6.2 Ausschluss der Probanden mit einem KL-Grad von 3

Eine vorausgehende Studie der Arbeitsgruppe fand, dass die T2-Relaxationszeit für fortgeschrittene Stadien der Arthrose möglicherweise eine beschränkte Aussagekraft aufweist. Eine mögliche Ursache sehen die Autoren im Ceiling-Effekt, also der physikalisch begründeten Tatsache, dass die T2-Werte ab einem gewissen Krankheitsstadium nicht mehr weiter ansteigen

und folglich im zeitlichen Verlauf ein Maximum erreichen. Als weiterer in Frage kommender Mechanismus wird angeführt, dass mit zunehmender Arthrose-Progression und dem damit einhergehenden Knorpelverlust die tiefe Schicht (mit niedrigeren T2-Werten) relativ mehr zum Tragen kommt.⁹⁷

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich dieser Effekt ebenfalls. Nicht nur T2, sondern auch die Texturparameter verhielten sich speziell in der Kontrollgruppe ab einem KL-Grad von 3 anders. Gegensätzlich zu den niedrigeren KL-Graden fand hier keine Progression der Werte über die 4 Jahre statt. *Abbildung 15* zeigt die Mediane der über alle Kompartimente gemittelten T2-Veränderungen über 48 Monate, aufgeschlüsselt nach Zugehörigkeit zu einer der drei Gewichts(verlust)-Gruppen sowie nach KL-Grad. *Abbildung 16* stellt Selbiges für den Kontrast (stellvertretend für die Texturparameter) dar. Bei den Textur-Parametern wirken möglicherweise, ähnlich wie bei den T2-Parametern, bei fortgeschrittener Arthrose andere physikalische und biochemische Mechanismen.

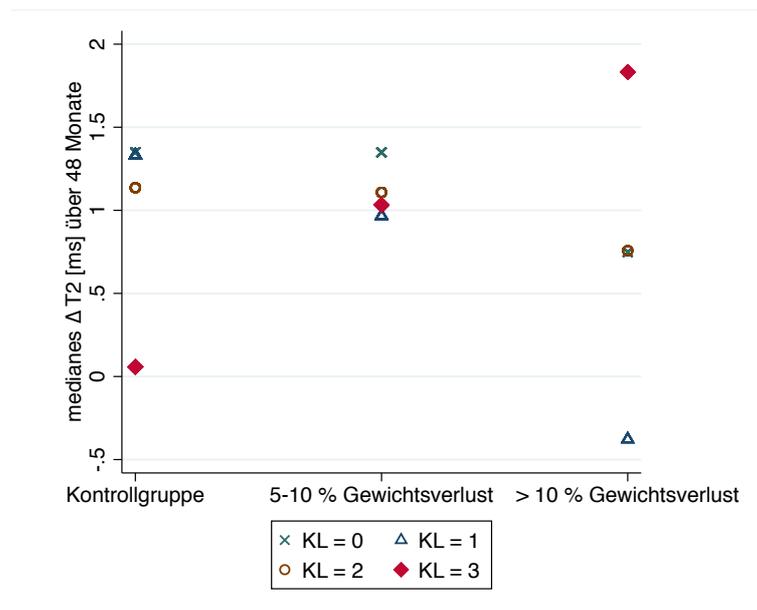


Abbildung 15: Veränderung des Medians (der jeweiligen Kombination aus KL-Grad und Studiengruppe) der T2-Relaxationszeit (gemittelt über alle Kompartimente) über 48 Monate (= medianes ΔT_2), aufgeschlüsselt nach KL-Grad und Studiengruppe.

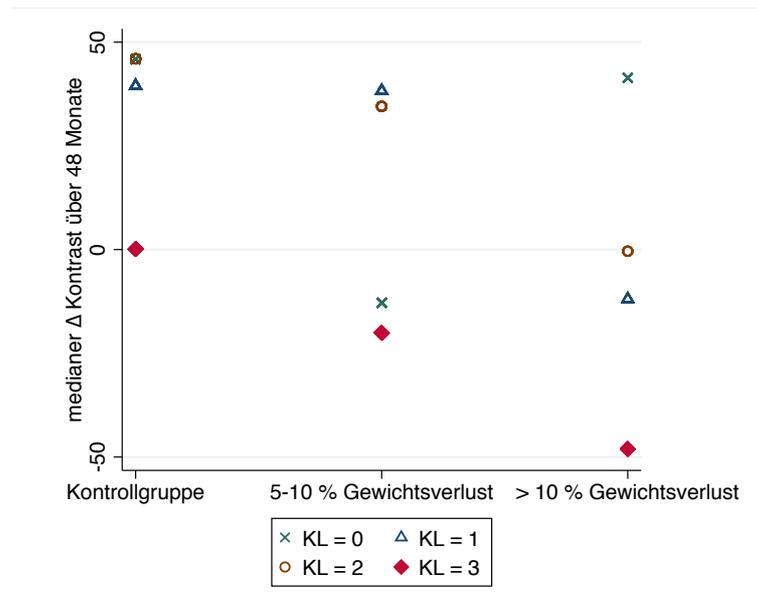


Abbildung 16: Veränderung des Medians (der jeweiligen Kombination aus KL-Grad und Studiengruppe) des Kontrasts (gemittelt über alle Kompartimente) über 48 Monate (= medianer Δ Kontrast), aufgeschlüsselt nach KL-Grad und Studiengruppe.

Interessant ist noch, dass die Standardabweichung der Bildgebungsparameter bei den Probanden mit einem KL-Grad von 3 um bis zu 46% höher war als beim Durchschnitt der Probanden mit einem KL-Grad von 0 bis 2. Das liegt sehr wahrscheinlich zumindest zum Teil an den erschwerten Segmentations-Bedingungen bei fortgeschrittener Arthrose. Um die Ergebnisse also durch o.g. Mechanismen nicht zu verzerren, wurden die Daten unter Ausschluss der Studienteilnehmer mit einem KL-Grad von 3 analysiert.

6.3 Auswahl der Prädiktoren der Regressionsmodelle

Es ist unstrittig, dass alle bekannten und plausiblen Einflussgrößen in ein Regressionsmodell aufgenommen werden müssen, um – als wichtigstes Kriterium jedes statistischen Modells – eine möglichst unverzerrte Schätzung des interessierenden Effekts zu erhalten. Es wurden daher neben den Einflussgrößen, die bereits beim Matching berücksichtigt wurden (siehe 4.2), weitere Prädiktoren mit in die Regressionsmodelle aufgenommen (siehe 4.8.2 und 4.8.3). Im Folgenden wird die Auswahl begründet:

1. Die Veränderung des KL-Grades über 48 Monate (Δ KL): Beginnende Arthrose führt zu Knorpelschwellung und würde somit den Effekt des Gewichtsverlustes auf die Knorpeldicke verfälschen^{13,27,122,127}. Das Auftreten oder Fortschreiten der Arthrose

verändert auch die klinische Symptomatik (WOMAC) und die Parameter der Bildgebung (T2 und GLCM)^{52,94,95,111}.

2. Die Veränderung des PASE-Scores über 48 Monate (Δ PASE): Das Ausmaß der körperlichen Aktivität wirkt sich auf die T2-Relaxationszeit (sowie mutmaßlich ebenfalls auf die Texturparameter) und die WOMAC-Parameter aus^{105,117}. Eine Veränderung des Levels der körperlichen Aktivität zum Zeitpunkt der zweiten Messung im Vergleich zum Zeitpunkt der ersten Messung würde eine Veränderung der genannten Größen bewirken, die nicht auf Gewichtsabnahme zurückzuführen ist. Darüber hinaus wird die Knorpeldicke durch körperliche Aktivität kurzfristig beeinflusst⁵⁴.
3. Die Knorpeldicke: Eine Veränderung der Knorpeldicke sorgt dafür, dass die tiefe oder oberflächliche Schicht des Knorpels zu den T2-Werten relativ mehr beiträgt. Die räumliche Anordnung der Kollagenfasern und die biochemische Zusammensetzung des Knorpels werden ebenfalls verändert, was zusätzlich Auswirkungen sowohl auf die T2-Relaxationszeit als auch sehr wahrscheinlich auf die Textur hat.^{23,34,52,97}
4. Die ethnische Zugehörigkeit: Das Ausmaß der natürlich auftretenden T2-Veränderungen über die Zeit hängt von ihr ab¹⁰⁶. Dem Autor sind keine Studien bekannt, die den Zusammenhang zwischen Veränderungen der GLCM-Parameter über die Zeit und der ethnischen Zugehörigkeit untersucht haben. Da es aber naheliegend ist, dass die Mechanismen, die bei der T2-Relaxationszeit wirken, auch die Knorpeltextur beeinflussen, wurde sicherheitshalber bei allen Bildgebungsparametern für die ethnische Zugehörigkeit adjustiert. Schmerzwahrnehmung als Teil des WOMAC ist außerdem wahrscheinlich unter anderem kulturell geprägt^{39,55}.
5. Die Differenz des BMI zwischen Zeitpunkt 48 Monate und dem Ausgangszeitpunkt: Der BMI hat Einfluss auf alle Komponenten des WOMAC⁵⁷.

Bei der Verwendung zu vieler Prädiktoren in einem Regressionsmodell besteht die Gefahr der Überanpassung (engl.: Overfitting). Liegt diese vor, kann das Modell Werte der Zielvariablen im vorliegenden Datensatz gut vorhersagen. Es ist allerdings so spezifisch auf diese Daten angepasst, dass es bei Anwendung auf einen anderen oder größeren Datensatz „versagt“, also keine gute Voraussage mehr liefert. Es lassen sich somit die Ergebnisse der Studie nicht auf die Gesamtpopulation übertragen. Traditionell wurde als Daumenregel, um die maximale mögliche Anzahl an Prädiktoren pro Beobachtung abzuschätzen, die sogenannte „Eins-in-zehn-Regel“ herangezogen. Diese Regel bezog sich ursprünglich primär auf Proportional-Hazards-Modelle und logistische Regression, wurde jedoch auch auf die lineare Regression übertragen. Neuere

Studien zeigen sowohl, dass die Eins-in-zehn-Regel für Proportional-Hazards-Modell und logistische Regression vermutlich zu konservativ ist, als auch, dass sie nicht auf die lineare Regression übertragbar ist. Für die lineare Regression sind möglicherweise zwei Beobachtungen pro Prädiktor ausreichend.^{10,192} Mit minimal 16 Beobachtungen pro Prädiktor ist die Anzahl der verwendeten Prädiktoren in der vorliegenden Arbeit weit von dieser Grenze entfernt.

6.4 Gewichtsverlust und T2-Relaxationszeit

Gewichtszunahme erhöht das Risiko für das Auftreten von degenerativen Veränderungen im Knorpel und für Kniearthrose, während Gewichtsabnahme das Gegenteil bewirkt^{25,65,74}. Dies leuchtet unter biomechanischen Gesichtspunkten betrachtet ein, da man davon ausgehen kann, dass durch Gewichtsveränderungen das beim Gehen auftretende Adduktionsmoment der Tibia gegenüber dem Femur beeinflusst wird. Die T2-Relaxationszeit des Knieknorpels korreliert sowohl mit der klinischen Schwere der Kniearthrose (bestimmt mit dem WOMAC), als auch mit der radiologisch bestimmten Schwere (bestimmt in der MRT oder anhand des KL-Grads im Röntgen)^{52,111}. Darüber hinaus ist sie in der Lage, die Entwicklung einer Kniearthrose vorherzusagen. Ein höheres T2 zum Zeitpunkt 0 war in einer Studie von Liebl et al. mit Daten der OAI mit einem erhöhten Risiko verbunden, nach vier Jahren eine Kniearthrose zu entwickeln.¹¹⁵ Eine vorangehende Untersuchung von Serebrakian et al. konnte bereits zeigen, dass Gewichtsabnahme von > 10 % des BMI mit einer langsameren Progression der T2-Relaxationszeit einherging¹⁷².

In dieser Studie war die T2-Relaxationszeit in der Gruppe mit > 10 % Gewichtsverlust gegenüber der Kontrollgruppe mit stabilem Gewicht über alle Kompartimente gemittelt signifikant niedriger und zusätzlich bei der isolierten Betrachtung des medialen Kompartiments sowie der medialen Tibia und der Patella. Kniearthrose tritt besonders häufig im medialen Kompartiment, der Patella oder gemischt medial/patellar auf¹³¹. Dass das T2 gerade der Patella und des medialen Kompartiments „sensibel“ auf den Gewichtsverlust reagiert hat, spricht also dafür, dass es als geeigneter Surrogatmarker für die Kniebelastung aufgefasst werden kann. Die Ergebnisse von Serebrakian et al. werden durch die vorliegenden bekräftigt und erweitert, da im Vergleich zur genannten Arbeit für weitere mögliche Confounder adjustiert wurde, auch 5-10 % Gewichtsverlust untersucht wurde und zusätzlich durch das Propensity Scoring sichergestellt war, dass die Gruppen vergleichbar waren. Außerdem wurde eine laminare Analyse und eine Analyse der Texturparameter durchgeführt.

Carballido-Gamio et al. konnten in einer Pilotstudie Hinweise dafür finden, dass die laminare Analyse des Knorpel-T2 sensitiver für longitudinale Veränderungen ist als die Analyse des globalen T2³⁰. Anhand der Ergebnisse dieser Studie konnte das allerdings nicht bestätigt werden, da die laminare Betrachtung keine neuen Zusammenhänge aufzeigte. Allerdings war die Stichprobengröße in der Gruppe mit > 10 % Gewichtsverlust möglicherweise nicht ausreichend groß, um bestehende Assoziationen zu detektieren.

In der vorliegenden Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass bereits ein moderater Gewichtsverlust von 5-10 % des BMI mit einem signifikant niedrigeren T2 assoziiert war. Interessanterweise fand sich dieser Zusammenhang aber nicht in medialem Kompartiment oder Patella, sondern in der lateralen Tibia. Das spricht dafür, dass sich kleine Gewichtsveränderungen in Bezug auf die Kinematik beim Gehen anders auswirken als große, sodass die Veränderungen in anderen Kompartimenten sichtbar werden.

6.5 Gewichtsverlust und Texturparameter

Nach ersten vielversprechenden Ergebnissen in Bezug auf die GLCM-Texturanalyse des Knieknorpels von Carballido-Gamio et al. fanden Joseph et al., dass die GLCM-Texturparameter bei Studienteilnehmern der Inzidenzgruppe (mit Risikofaktoren für Arthrose) der OAI gegenüber den Kontrollen (ohne Risikofaktoren für Arthrose) verändert waren. Bei ihnen waren GLCM-Kontrast und GLCM-Varianz erhöht.^{31,95}

In dieser Arbeit sprachen die signifikanten Assoziationen zwischen Gewichtsverlust und Veränderungen der Texturparameter ebenfalls für die Sensitivität dieser Methode für frühe Veränderungen in der Knorpelstruktur. In der Gruppe mit > 10 % Gewichtsverlust waren die Texturparameter über alle Kompartimente gemittelt zum Zeitpunkt 48 Monate signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Für Varianz und Kontrast der Patella und die Entropie im medialen Kompartiment und in der medialen Tibia galt dasselbe. Die Ergebnisse sind also deckungsgleich mit denen für die T2-Relaxationszeit und legen nahe, dass die GLCM-Analyse hier ebenbürtig ist.

Für die Gruppe mit 5-10 % Gewichtsverlust konnte erstmals gezeigt werden, dass eine signifikante Assoziation mit Veränderungen der GLCM-Parameter besteht. Wieder ähnlich zu den Ergebnissen für die T2-Relaxationszeit bestand die Assoziation in der lateralen Tibia. Überraschend war, dass sich diese Beziehung zusätzlich auch im lateralen Femur und lateralen Kompartiment sowie in der medialen Tibia und in der Patella fand. Dass die GLCM-Texturanalyse empfindlicher als das reine T2 auf die Veränderungen der Knorpelmatrix bei geringem Gewichtsverlust reagierte, weist darauf hin, dass sie für die Darstellung geringfügiger

Veränderungen sogar überlegen sein könnte. Es sollten weitere Studien in diese Richtung durchgeführt werden, um die Methode besser zu evaluieren, beispielsweise durch eine Korrelation der MRT-Bildgebung mit polarisierter Lichtmikroskopie, wie von Nieminen et al. mit der T2-Relaxationszeit durchgeführt¹⁴³.

Die Auswertung der Ergebnisse der T2-Relaxationszeit und der GLCM-Textur mittels Propensity Scoring führte generell zu relativ ähnlichen Ergebnissen, wobei sich die Signifikanz in drei Fällen änderte, wo jeweils der *p*-Wert nahe an der Grenze des Signifikanzniveaus lag. Der Grund dafür war zum Teil, dass die Gruppen durch das Gruppen-Matching in Bezug auf einen Teil der Prädiktoren (nämlich KL, Geschlecht, Alter und BMI) schon relativ gut balanciert waren. Dies war eine nützliche Zusatzinformation, die belegt, dass die Gruppe mit 5-10 % Gewichtsverlust von Natur aus schon relativ gut mit der Kontrollgruppe vergleichbar war. Propensity Scoring sollte daher in zukünftigen ähnlichen Analysen standardmäßig verwendet werden.

6.6 Gewichtsverlust und WOMAC-Parameter

In einer randomisierten Interventionsstudie von Christensen et al. wurde die Auswirkung von Gewichtsverlust auf den WOMAC-Score nach 2 Monaten untersucht. Ähnlich wie in dieser Studie gab es zwei Gruppen mit unterschiedlich hohem Gewichtsverlust (4,3 % des Körpergewichts und 11,1 % des Körpergewichts). Geringer Gewichtsverlust hatte keine Auswirkungen auf den WOMAC, hoher Gewichtsverlust führte zu einer signifikanten Reduktion der WOMAC-Scores, also einer Verbesserung des klinischen Zustands (Gesamt und physische Funktion). Steifheit und Schmerz waren nicht signifikant. Aufgrund des höheren initialen BMI 35,9 kg/m² statt 30,4 kg/m² und des viel kürzeren Beobachtungszeitraums sind die Ergebnisse allerdings nicht gut vergleichbar.³⁵

In einer retrospektiven Untersuchung von 1410 Teilnehmern der OAI und der Multicenter Osteoarthritis - Studie fanden Riddle und Stratford ebenfalls ab einer Körpergewichtsveränderung von > 10 % signifikante Veränderungen im WOMAC (Schmerz und physische Funktion). Gewichtsabnahme war mit einer Abnahme der Scores nach drei Jahren verbunden, also einer Verbesserung. Die Steifheit wurde nicht untersucht. Es wurden allerdings nur Studienteilnehmer mit bestehender Kniearthrose betrachtet (KL ≥ 2). Es bestanden infolgedessen im Vergleich deutlich höhere Ausgangslevel der WOMAC-Komponenten Schmerz (8,05 ± 3,17 vs. 2,03 ± 2,95) und Einschränkungen der physischen Funktion (25,91 ± 10,57 vs. 7,14 ± 10,05).¹⁵⁸

Da der Anteil der Probanden mit einem KL-Grad von ≥ 2 zum Ausgangszeitpunkt in der vorliegenden Arbeit nur 39 % betrug, war mit Veränderungen im WOMAC eigentlich nicht unbedingt zu rechnen. Dennoch ergab sich eine signifikant höhere Steifheit in der Gruppe mit > 10 % Gewichtsverlust, während Schmerz und physische Funktion nicht signifikant unterschiedlich waren. Denkbar wäre in diesem Zusammenhang, dass ein niedrigeres Körpergewicht mit einer insgesamt höheren körperlichen Beweglichkeit einhergeht und die Steifheit dadurch tendenziell bewusster wird.

6.7 Texturparameter und WOMAC-Parameter

Auch die Auswertung der Bildeigenschaften von T2-Maps (zu denen auch die GLCM-Parameter gehören) stellt eine vielversprechende Möglichkeit dar, Biomarker zu entwickeln, die den Krankheitsverlauf vorhersagen können. Mosher et al. entwickelten einen aus 22 Bildeigenschaften von T2-Maps bestehenden Klassifikator, der mit einer Sensitivität und Spezifität von etwas über 70 % die klinische Verschlechterung (anhand des WOMAC) nach drei Jahren vorhersagen konnte¹⁸⁶.

In der vorliegenden Studie waren höhere Werte in den Texturparametern zum Ausgangszeitpunkt mit signifikant niedrigeren WOMAC-Werten (Schmerz und Steifheit) zum Zeitpunkt vier Jahre verknüpft. Dies bestätigt das Ergebnis von Mosher dahingehend, dass nicht nur die T2-Relaxationszeit allein, sondern auch die Bildeigenschaften die frühen Vorgänge im Knorpel bei der Arthroseentstehung widerspiegeln. Die Richtung des Zusammenhangs erscheint auf den ersten Blick kontraintuitiv, allerdings waren zum Ausgangszeitpunkt höhere Werte in den Texturparametern mit einem schlechteren klinischen Status assoziiert. Studienteilnehmer, die zum Ausgangszeitpunkt bereits höhere Werte in den Texturparametern aufwiesen (deren Knorpel folglich schon in einem schlechteren Zustand war) befanden sich wahrscheinlich also schon weiter vorne auf der Zeitkurve der klinischen Symptomatik bzw. hatten, anders ausgedrückt, zum Zeitpunkt 0 eine schon länger bestehende Arthrose-Symptomatik. Da für Δ KL adjustiert wurde, wurden vereinfacht gesagt nur diejenigen Probanden verglichen, deren Arthrose nicht weiter fortgeschritten ist. Bei diesen trat vermutlich ein gewisser Gewöhnungseffekt ein, bei der die Steifheit subjektiv als weniger schlimm bewertet wird. Außerdem ist davon auszugehen, dass ein gewisser Anteil der Studienteilnehmer im Verlauf auch Schmerzmittel einnahm, tendenziell eher die, bei denen die Schmerzen schon länger bestanden.

6.8 Gewichtsverlust und Knorpeldicke

Die Knorpeldicke unterschied sich nicht signifikant zwischen der Gruppe mit stabilem Gewicht und den Gruppen mit Gewichtsverlust. Das bedeutet, dass die Werte der Bildgebungsparameter nicht durch unterschiedliche Knorpeldicken verzerrt wurden. Das ist insbesondere für die reine Betrachtung der T2-Relaxationszeit von Relevanz: Durch einen Verlust der oberflächlichen Knorpelschicht durch das Fortschreiten der Arthrose würde die tiefe Knorpelschicht, die einen höheren T2-Wert aufweist, mehr zum globalen T2 beitragen und damit die Ergebnisse verzerren (siehe 6.2). Darüber hinaus wurde in den linearen Regressionen mit den Bildgebungsparametern als Zielvariablen für die Differenz der Knorpeldicke adjustiert, sodass ein Bias durch den genannten Mechanismus ausgeschlossen werden kann.

6.9 Limitationen

Eine Beschränkung dieser Studie war, dass die Gruppenzugehörigkeit durch einen nicht gemessenen Confounder beeinflusst worden sein könnte. Ein gemeinsamer Mechanismus könnte also gleichzeitig den Gewichtsverlauf über die 48 Monate und die Bildgebungsparameter zum Zeitpunkt 48 Monate beeinflusst haben. Theoretisch vorstellbar wäre eine relative Verschiebung einzelner Komponenten der körperlichen Aktivität, die sich nicht im absoluten PASE-Score niederschlagen. Auch veränderte (epi)genetische Prozesse, veränderte Ernährungsgewohnheiten oder Erkrankungen, die mit Gewichtsverlust einhergehen, haben Einfluss auf die biochemischen Abläufe im Körper und damit potentiell auch auf den Knorpelstoffwechsel. Sichtbar wird dies auch im DAG (siehe *Abbildung 7* bzw. 4.8.4): $\Delta\text{BMI.b}$, also der interessierende Prädiktor, ist ein Collider, wodurch ein Confounder über $\Delta\text{KS.b}$ und KS.4 auf T2.4 (also die Zielvariable) wirken könnte. Möglicher Bias durch ungemessene Confounder ist jedoch ein grundsätzliches Problem aller nicht-randomisierten Studien. Hilfreich wäre eine randomisierte Interventionsstudie, die den Effekt von Gewichtsabnahme auf die Bildgebungsparameter untersucht. Aufgrund der hohen nötigen Stichprobengröße und der Tatsache, dass nach einer Intervention das Gewicht typischerweise nach sechs Monaten wieder ansteigt, erscheint eine solche allerdings als nicht durchführbar⁶⁸.

Es besteht keine sehr gute Korrelation von KL mit Knorpelverlust²⁴. Es wäre daher wünschenswert, wenn eine umfangreiche Studie in Zukunft die Assoziation von Gewichtsverlust mit den Veränderungen der Bildgebungsparameter im MRT untersucht und dabei nach einem präziseren Score, zum Beispiel nach dem WORMS gematcht wird.

Die Knorpeldicke der Patella lag nicht vor, wodurch eine entsprechende Adjustierung hierfür für dieses Kompartiment fehlt. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss also berücksichtigt werden, dass die Konfidenzintervalle und p -Werte möglicherweise bei einer Adjustierung anders ausgefallen wären.

Es gibt Hinweise dafür, dass der WOMAC teilweise auch durch psychologische Faktoren wie z.B. Depression beeinflusst wird¹⁹⁸. Um den dadurch möglichen Bias zu minimieren, wäre eine Adjustierung für diese Faktoren hilfreich gewesen. Allerdings ist eine großflächige und gleichzeitig präzise Erfassung psychologischer Erkrankungen schwierig. Screening-Scores für Depression beispielsweise haben entweder eine mäßige Sensitivität oder eine niedrige Spezifität, sodass sie für die Adjustierung kaum geeignet sind⁸.

Wider Erwarten war bei der Gruppe mit > 10 % Gewichtsverlust die T2-Relaxationszeit über alle Kompartimente gemittelt im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich und bei den Parametern der Grauwertematrix gab es weniger signifikante Zusammenhänge für einzelne Kompartimente als bei der Gruppe mit 5-10 % Gewichtsverlust. Das lag sehr wahrscheinlich daran, dass sich durch die rigorose Selektion in Bezug auf Bildqualität und den Wegfall der Probanden mit $KL = 3$ die Stichprobengröße von 40 auf 27 reduzierte. Das ist etwas unterhalb der durch die Power-Berechnung ermittelten minimalen Stichprobengröße von 30. Über alle Kompartimente gemittelt waren jedoch alle GLCM-Parameter in der Gruppe mit > 10 % Gewichtsverlust geringer, sodass die Gesamtassoziation trotzdem erfasst wurde. Das ist ein weiteres Indiz dafür, dass die Texturparameter möglicherweise sensibler sind als die reine T2-Relaxationszeit.

6.10 Ausblick

Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der Fortschritte im Bereich Computer Vision / Maschinelles Sehen in Zukunft eine automatische Knorpelsegmentierung möglich sein wird. Dadurch würde der zeitaufwändige Prozess um ein Vielfaches beschleunigt und die Auswertung von ungleich größeren Stichproben möglich. Zusätzlich würde die fehlende Untersucherabhängigkeit zu einer noch größeren Präzision der Methode beitragen. Auch die rasante Entwicklung in Bezug auf Maschinelles Lernen allgemein eröffnet neue Möglichkeiten. Sehr wahrscheinlich wird vor allem die Kombination von Bildeigenschaften in der MRT (wie z.B. die GLCM) untereinander sowie mit klinischen und genetischen Parametern in großen Datensätzen bisher verborgene Zusammenhänge zutage fördern. Das ermöglicht dann ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge bei der Arthroseentstehung. Außerdem werden dadurch die Voraussetzungen für die Entwicklung von

zuverlässigen Biomarkern und Scores für die Prävention und die Auswahl der passenden individuellen Therapie geschaffen. Die MRT-Bildgebung bietet durch die Möglichkeit zur quantitativen, nichtinvasiven Darstellung von Gelenkknorpel gute Voraussetzungen, um in Zukunft eine tragende Rolle in der klinischen Routinediagnostik und Verlaufsbeurteilung zu spielen.

7 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass sowohl ein hoher ($> 10\%$ des BMI) als auch ein geringer Gewichtsverlust (5-10 % des BMI) mit einer signifikant niedrigeren T2-Relaxationszeit und mit signifikant niedrigeren Werten der GLCM-Texturparameter assoziiert ist. Durch den Fokus auf eine sorgfältige und umfassende Auswertung mit modernen statistischen Methoden und unter Einbeziehung einer Vielzahl möglicher Confounder wurde der Faktor Gewichtsverlust so gut wie in einer nicht-randomisierten Studie möglich isoliert. In Zusammenschau mit dem bestehenden Wissen über die biomechanischen Abläufe im Knie sprechen die Ergebnisse dafür, dass bei übergewichtigen Menschen mit Risikofaktoren für Kniearthrose oder bestehender Kniearthrose Gewichtsverlust unabhängig vom Ausmaß einen protektiven Effekt auf den Knieknorpel hat.

Die Ergebnisse legen zusätzlich dar, dass das T2-Mapping und insbesondere die Analyse der Grauwertematrix gute Methoden darstellen, um nichtinvasiv geringe und frühzeitige Veränderungen der Knorpelstruktur darzustellen. Dass auch signifikante Zusammenhänge zwischen den GLCM-Parametern zum Ausgangszeitpunkt und der Ausprägung der klinischen Symptome der Arthrose nach vier Jahren bestand, spricht weiterhin für deren Wert als Biomarker der Kniearthrose.

Diese Studie ist Teil der Anstrengung, die pathophysiologischen Abläufe der Arthroseentstehung besser zu verstehen, um wirkungsvollere Möglichkeiten der Früherkennung, Prävention und Therapie zu schaffen.

8 Zusammenfassung / Abstract

8.1 Zusammenfassung auf Deutsch

Der Einfluss von Gewichtsabnahme auf die biochemische und strukturelle Degeneration des Kniegelenks – Eine longitudinale Analyse mittels ANCOVA und Propensity Scoring durch Gradient Boosting

Zielsetzung

Das Ziel dieser Studie war es, die Zusammenhänge zwischen unterschiedlich hohem Gewichtsverlust über vier Jahre und den auf 3-Tesla-Magnetresonanztomographie basierenden Messungen von T2-Relaxationszeit (kurz: T2) sowie Texturparametern der T2-Grauwertematrix im Knieknorpel zu untersuchen. Ein weiteres Ziel war es, die Assoziationen zwischen Gewichtsverlust und der Schwere der Arthrosesymptome (gemessen mit dem Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC) im Knie sowie der Knorpeldicke zu analysieren. Zusätzlich waren die Zusammenhänge zwischen den Texturparametern zum Ausgangszeitpunkt und dem WOMAC nach vier Jahren von Interesse.

Material und Methoden

Als Datengrundlage diente eine Studienpopulation aus 320 Probanden der Osteoarthritis Initiative (OAI), einer multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie mit 4796 Teilnehmern. Es wurden aus allen übergewichtigen oder adipösen Teilnehmern mit Risikofaktoren für Kniearthrose oder bereits bestehende Kniearthrose zufällig 120 ausgewählt, die über vier Jahre 5-10 % des Body Mass Index (BMI) an Körpergewicht verloren und 40, die > 10 % des BMI verloren. Als Kontrollgruppe dienten 160 mittels eines Gruppen-Matchings (in Bezug auf Alter, Geschlecht, Ausgangs-BMI und Ausgangswert in der Kellgren-Lawrence-Klassifikation) zugeteilte Probanden. Es wurden mit Hilfe einer sagittale, zweidimensionale Multi-Echo-Spin-Echo-Sequenz T2-Maps erstellt und auf diesen der Knorpel segmentiert. Für die einzelnen Kompartimente wurden zum Zeitpunkt 0 und 48 Monate die T2-Relaxationszeit (inkl. separater Berechnung der oberflächlichen und tiefen Schicht), die Werte für die Texturparameter und die Knorpeldicke berechnet. Die statistischen Zusammenhänge zwischen den MRT-Bildgebungsparametern, Gewichtsverlust, dem WOMAC und der Knorpeldicke wurden mittels linearer Regression sowie Propensity Scoring durch Gradient Boosting mit

anschließender gewichteter linearer Regression analysiert. Dabei wurde für eine Vielzahl von möglichen Confoundern adjustiert.

Ergebnisse

Sowohl hoher (> 10 % des BMI) als auch niedriger (5-10 % des BMI) Gewichtsverlust war im Vergleich zur Kontrollgruppe mit signifikant niedrigeren Werten der T2-Relaxationszeit und der Texturparameter assoziiert. Der Zusammenhang bestand für niedrigen Gewichtsverlust für das T2 der lateralen Tibia sowie für mehrere Kompartimente bei Kontrast, Entropie und Varianz. Beim hohen Gewichtsverlust unterschieden sich das T2 (über alle Kompartimente gemittelt und in einzelnen Kompartimenten) sowie Kontrast (über alle Kompartimente gemittelt und Patella), Entropie (über alle Kompartimente gemittelt und in einzelnen Kompartimenten) und Varianz (über alle Kompartimente gemittelt und Patella) signifikant von der Kontrollgruppe. Die separate Analyse der T2-Relaxationszeit der oberflächlichen und tiefen Schicht ergab im Vergleich zur globalen Analyse keine zusätzlichen Assoziationen.

Gewichtsverlust stand in keinem signifikanten Zusammenhang mit Veränderungen der Knorpeldicke. > 10 % Gewichtsverlust war mit einer höheren WOMAC Steifheit assoziiert.

Höhere Werte der Texturparameter zum Ausgangszeitpunkt (über alle Kompartimente gemittelt und in einzelnen Kompartimenten) waren signifikant mit niedrigeren Werten in den WOMAC-Komponenten Schmerz und Steifheit zum Zeitpunkt vier Jahre verknüpft.

Schlussfolgerungen

Bei übergewichtigen oder adipösen Probanden mit Risikofaktoren für Kniearthrose oder bestehender Kniearthrose war Gewichtsverlust unabhängig vom Ausmaß mit einer niedrigeren T2-Relaxationszeit und niedrigeren Werten der GLCM-Texturparameter nach vier Jahren assoziiert. In Zusammenschau mit dem bestehenden Wissen über die biomechanischen Abläufe im Kniegelenk deutet das darauf hin, dass Gewichtsverlust unabhängig von der Höhe einen protektiven Effekt auf den Knieknorpel hat.

Die Ergebnisse legen außerdem nahe, dass das T2-Mapping und insbesondere die Analyse der T2-Grauwertematrix Potential als nichtinvasive Biomarker für geringe und frühzeitige Veränderungen der Knorpelstruktur haben.

8.2 Abstract in English

Impact of Weight Loss on Knee Joint Biochemical and Structural Degeneration – A Longitudinal Analysis using ANCOVA and Propensity Scoring via Gradient Boosting

Purpose

The purpose of this study was to examine the relationships between different degrees of weight loss over four years and 3 Tesla magnetic resonance imaging - based measurements of T2 relaxation time (T2) as well as T2 gray level co-occurrence matrix (GLCM) texture parameters in knee articular cartilage. One further aim was to analyze the associations of weight loss with knee osteoarthritis symptom severity (measured by Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC) as well as with cartilage thickness. Additionally, the interrelationships between the texture parameters at baseline and the WOMAC after four years were of interest.

Material and Methods

The data basis was provided by a study population of 320 subjects from the Osteoarthritis Initiative (OAI), a multicenter, prospective observational study with 4796 participants. From all overweight or obese study participants with risk factors for knee osteoarthritis or manifest knee osteoarthritis, 120 subjects with a weight loss of 5-10 % of their body mass index (BMI) over four years and 40 with a > 10 % weight loss were randomly selected. 160 frequency-matched (as to age, sex, baseline BMI and baseline Kellgren-Lawrence classification grade) individuals served as control group. T2 maps were created by means of a sagittal, two-dimensional multi-echo spin-echo sequence and were used for cartilage segmentation. For each compartment, T2 relaxation time (including laminar analysis), texture parameters and cartilage thickness were calculated for time points 0 and 48 months. The interrelationships between MRI imaging parameters, weight loss, WOMAC and cartilage thickness were analyzed using linear regression as well as propensity scoring via gradient boosting with subsequent weighted linear regression. Regression models were adjusted for a large number of possible confounders.

Results

Both substantial (> 10 % of BMI) and moderate (5-10 % of BMI) weight loss were associated with significantly lower values of T2 relaxation time and texture parameters. For 5-10 % weight loss, this relationship existed for the T2 of the lateral tibia as well as for several compartments

regarding contrast, entropy and variance. As to > 10 % weight loss, T2 (mean over all compartments and in several single compartments) as well as contrast (mean over all compartments and patella), entropy (mean over all compartments and in several single compartments) and variance (mean over all compartments and patella) were significantly different from the control group. T2 laminar analysis did not yield additional associations.

There was no significant relationship between weight loss and changes in cartilage thickness. > 10 % weight loss was associated with higher WOMAC stiffness.

Higher values of baseline texture parameters (mean over all compartments and in several single compartments) were significantly associated with lower values of WOMAC pain and stiffness at time point four years.

Conclusion

In overweight or obese subjects with risk factors for knee osteoarthritis or manifest knee osteoarthritis, weight loss, irrespective of the amount, was significantly associated with a lower T2 relaxation time and lower values of GLCM texture parameters after four years. In synopsis with existing knowledge of knee joint biomechanical processes, this indicates that weight loss of any amount has a protective effect on knee cartilage.

The results also suggest that T2 mapping and particularly analysis of T2 gray level co-occurrence matrix parameters have potential as non-invasive biomarkers for minor and early changes in cartilage structure.

9 Literaturverzeichnis

1. Abhishek A, Doherty M. Disease diagnosis and clinical presentation. In: Y. H, Hunter DJ, Kawaguchi H. OARSI Online Primer: OARSI; 2011.
2. Abhishek A, Doherty M. Diagnosis and clinical presentation of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39(1):45-66.
3. Akella SV, Regatte RR, Gougoutas AJ, Borthakur A, Shapiro EM, Kneeland JB, Leigh JS, Reddy R. Proteoglycan-induced changes in T1rho-relaxation of articular cartilage at 4T. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine.* 2001;46(3):419-423.
4. Akella SVS, Regatte RR, Wheaton AJ, Borthakur A, Reddy R. Reduction of residual dipolar interaction in cartilage by spin-lock technique. *Magnetic Resonance in Medicine.* 2004;52(5):1103-1109.
5. Altman RD, Barthel HR. Topical Therapies for Osteoarthritis. *Drugs.* 2011;71(10):1259-1279.
6. Andriacchi TP, Favre J. The nature of in vivo mechanical signals that influence cartilage health and progression to knee osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(11):463.
7. Angele P, Niemeyer P, Steinwachs M, Filardo G, Gomoll AH, Kon E, Zellner J, Madry H. Chondral and osteochondral operative treatment in early osteoarthritis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy.* 2016;24(6):1743-1752.
8. Arroll B, Goodyear-Smith F, Crengle S, Gunn J, Kerse N, Fishman T, Falloon K, Hatcher S. Validation of PHQ-2 and PHQ-9 to Screen for Major Depression in the Primary Care Population. *Annals of Family Medicine.* 2010;8(4):348-353.
9. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res.* 2011;46(3):399-424.
10. Austin PC, Steyerberg EW. The number of subjects per variable required in linear regression analyses. *Journal of clinical epidemiology.* 2015;68(6):627-636.
11. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society.* 2007;15(8):957-965.
12. Bang H, Robins JM. Doubly robust estimation in missing data and causal inference models. *Biometrics.* 2005;61(4):962-973.
13. Bank RA, Soudry M, Maroudas A, Mizrahi J, TeKoppele JM. The increased swelling and instantaneous deformation of osteoarthritic cartilage is highly correlated with collagen degradation. *Arthritis & Rheumatism.* 2000;43(10):2202-2210.
14. Baum T. 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. 2012;35(2):370-378.
15. Baum T, Joseph GB, Nardo L, Virayavanich W, Arulanandan A, Alizai H, Carballido-Gamio J, Nevitt MC, Lynch J, McCulloch CE, Link TM. Correlation of magnetic resonance imaging-based knee cartilage T2 measurements and focal knee lesions with body mass index: thirty-six-month followup data from a longitudinal, observational multicenter study. *Arthritis care & research.* 2013;65(1):23-33.
16. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *The Journal of rheumatology.* 1988;15(12):1833-1840.

17. Belsley D, Kuh E, Welsch R. *Regression Diagnostics: Identifying Influential Data and Sources of Collinearity* (Wiley Series in Probability and Statistics): Wiley-Interscience; 1980.
18. Bittersohl B, Hosalkar HS, Hughes T, Kim YJ, Werlen S, Siebenrock KA, Mamisch TC. Feasibility of T2* mapping for the evaluation of hip joint cartilage at 1.5T using a three-dimensional (3D), gradient-echo (GRE) sequence: a prospective study. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2009;62(4):896-901.
19. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2010;18(1):24-33.
20. Blazek K, Asay JL, Erhart-Hledik J, Andriacchi T. Adduction moment increases with age in healthy obese individuals. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 2013;31(9):1414-1422.
21. Blazek K, Favre J, Asay J, Erhart-Hledik J, Andriacchi T. Age and obesity alter the relationship between femoral articular cartilage thickness and ambulatory loads in individuals without osteoarthritis. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 2014;32(3):394-402.
22. Bloch F. Nuclear Induction. *Physical Review*. 1946;70(7-8):460-474.
23. Blumenkrantz G, Lindsey CT, Dunn TC, Jin H, Ries MD, Link TM, Steinbach LS, Majumdar S. A pilot, two-year longitudinal study of the interrelationship between trabecular bone and articular cartilage in the osteoarthritic knee. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2004;12(12):997-1005.
24. Brandt KD, Fife RS, Braunstein EM, Katz B. 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 and rheumatism*. 1991;34(11):1381-1386.
25. Bucknor MD, Nardo L, Joseph GB, Alizai H, Srikhun W, Nevitt MC, Lynch JA, McCulloch CE, Link TM. Association of cartilage degeneration with four year weight gain– 3T MRI data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2015;23(4):525-531.
26. Bytyqi D, Shabani B, Lustig S, Cheze L, Karahoda Gjurgjeala N, Neyret P. Gait knee kinematic alterations in medial osteoarthritis: three dimensional assessment. *Int Orthop*. 2014;38(6):1191-1198.
27. Calvo E, Palacios I, Delgado E, Sanchez-Pernaute O, Largo R, Egido J, Herrero-Beaumont G. Histopathological correlation of cartilage swelling detected by magnetic resonance imaging in early experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2004;12(11):878-886.
28. Caraffa A, Cerulli G, Progetti M, Aisa G, Rizzo A. Prevention of anterior cruciate ligament injuries in soccer. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 1996;4(1):19-21.
29. Carballido-Gamio J, Bauer JS, Stahl R, Lee KY, Krause S, Link TM, Majumdar S. Inter-subject comparison of MRI knee cartilage thickness. *Med Image Anal*. 2008;12(2):120-135.
30. Carballido-Gamio J, Blumenkrantz G, Lynch JA, Link TM, Majumdar S. Longitudinal analysis of MRI T(2) knee cartilage laminar organization in a subset of patients from the osteoarthritis initiative. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2010;63(2):465-472.
31. Carballido-Gamio J, Joseph GB, Lynch JA, Link TM, Majumdar S. Longitudinal analysis of MRI T2 knee cartilage laminar organization in a subset of patients from the osteoarthritis initiative: a texture approach. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2011;65(4):1184-1194.
32. Chai T, Draxler RR. Root mean square error (RMSE) or mean absolute error (MAE)? – Arguments against avoiding RMSE in the literature. *Geoscientific Model Development*. 2014;7(3):1247-1250.

33. Chen X, Ender P, Mitchell M, Wells C. Regression with Stata. [E-Book]. 2003; <https://stats.idre.ucla.edu/stata/webbooks/reg/>. Zugriffsdatum: 23.08.2017.
34. Choi JA, Gold GE. MR imaging of articular cartilage physiology. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2011;19(2):249-282.
35. Christensen R, Astrup A, Bliddal H. Weight loss: the treatment of choice for knee osteoarthritis? A randomized trial. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2005;13(1):20-27.
36. Coggon D, Croft P, Kellingray S, Barrett D, McLaren M, Cooper C. Occupational physical activities and osteoarthritis of the knee. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(7):1443-1449.
37. Coin D. Testing normality in the presence of outliers. *Statistical Methods & Applications*. 2008;17(1):3-12.
38. Cook RD, Weisberg S. *Residuals and Influence in Regression*: Chapman & Hall; 1982.
39. Creamer P, Lethbridge-Cejku M, Hochberg MC. Determinants of pain severity in knee osteoarthritis: effect of demographic and psychosocial variables using 3 pain measures. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(8):1785-1792.
40. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, Bridgett L, Williams S, Guillemin F, Hill CL, Laslett LL, Jones G, Cicuttini F, Osborne R, Vos T, Buchbinder R, Woolf A, March L. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(7):1323-1330.
41. D'Souza JC, Werner RA, Keyserling WM, Gillespie B, Rabourn R, Ulin S, Franzblau A. Analysis of the third national health and nutrition examination survey (NHANES III) using expert ratings of job categories. *American Journal of Industrial Medicine*. 2008;51(1):37-46.
42. Danfelter M, Onnerfjord P, Heinegard D. Fragmentation of proteins in cartilage treated with interleukin-1: specific cleavage of type IX collagen by matrix metalloproteinase 13 releases the NC4 domain. *J Biol Chem*. 2007;282(51):36933-36941.
43. Dardzinski BJ, Mosher TJ, Li S, Van Slyke MA, Smith MB. Spatial variation of T2 in human articular cartilage. *Radiology*. 1997;205(2):546-550.
44. Dawson J, Juszczak E, Thorogood M, Marks SA, Dodd C, Fitzpatrick R. An investigation of risk factors for symptomatic osteoarthritis of the knee in women using a life course approach. *Journal of epidemiology and community health*. 2003;57(10):823-830.
45. de Girolamo L, Kon E, Filardo G, Marmotti AG, Soler F, Peretti GM, Vannini F, Madry H, Chubinskaya S. Regenerative approaches for the treatment of early OA. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2016;24(6):1826-1835.
46. de Visser SK, Bowden JC, Wentrup-Byrne E, Rintoul L, Bostrom T, Pope JM, Momot KI. Anisotropy of collagen fibre alignment in bovine cartilage: comparison of polarised light microscopy and spatially resolved diffusion-tensor measurements. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2008;16(6):689-697.
47. Deacon A, Bennell K, Kiss ZS, Crossley K, Brukner P. Osteoarthritis of the knee in retired, elite Australian Rules footballers. *The Medical journal of Australia*. 1997;166(4):187-190.
48. Deng X, Farley M, Nieminen MT, Gray M, Burstein D. Diffusion tensor imaging of native and degenerated human articular cartilage. *Magn Reson Imaging*. 2007;25(2):168-171.
49. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(9):Cd007400.
50. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC). S2k-Leitlinie Gonarthrose: AWMF online; 2018.

51. DeVita P, Hortobagyi T. Age causes a redistribution of joint torques and powers during gait. *Journal of Applied Physiology*. 2000;88(5):1804-1811.
52. Dunn TC, Lu Y, Jin H, Ries MD, Majumdar S. T2 relaxation time of cartilage at MR imaging: comparison with severity of knee osteoarthritis. *Radiology*. 2004;232(2):592-598.
53. Eckstein F, Kwoh CK, Link TM, investigators OAI. Imaging research results from the osteoarthritis initiative (OAI): a review and lessons learned 10 years after start of enrolment. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(7):1289-1300.
54. Eckstein F, Lemberger B, Gratzke C, Hudelmaier M, Glaser C, Englmeier KH, Reiser M. In vivo cartilage deformation after different types of activity and its dependence on physical training status. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(2):291-295.
55. Edwards CL, Fillingim RB, Keefe F. Race, ethnicity and pain. *PAIN*. 2001;94(2):133-137.
56. Efron B. Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife. *Ann. Statist.* 1979;7(1):1-26.
57. Elbaz A, Debbi EM, Segal G, Haim A, Halperin N, Agar G, Mor A, Debi R. Sex and body mass index correlate with Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index and quality of life scores in knee osteoarthritis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2011;92(10):1618-1623.
58. Ellermann J, Ziegler C, Nissi MJ, Goebel R, Hughes J, Benson M, Holmberg P, Morgan P. Acetabular cartilage assessment in patients with femoroacetabular impingement by using T2* mapping with arthroscopic verification. *Radiology*. 2014;271(2):512-523.
59. Elster AD. Questions and Answers in MRI. GRE vs SE. [Internetseite]. <http://mri-q.com/gre-vs-se.html>. Zugriffsdatum: 09.02.2018.
60. Elster AD. Questions and Answers in MRI. Susceptibility Artifact. [Internetseite]. <http://mri-q.com/susceptibility-artifact.html>. Zugriffsdatum: 09.02.2018.
61. Elster AD. Questions and Answers in MRI. T2 Relaxation: Definition. [Internetseite].
62. Farahati J, Reiners C, Fischer M, Mödder C, Franke C, Mahlstedt J, Sörensen H. Leitlinie für die Radiosynoviorthese. [Internetseite]. 1997; <http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/radiosynoviorthese.php>. Zugriffsdatum: 29.03.2018.
63. Favre J, Erhart-Hledik JC, Andriacchi TP. Age-related differences in sagittal-plane knee function at heel-strike of walking are increased in osteoarthritic patients. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2014;22(3):464-471.
64. Felson DT, Lynch J, Guermazi A, Roemer FW, Niu J, McAlindon T, Nevitt MC. Comparison of BLOKS and WOMBS scoring systems part II. Longitudinal assessment of knee MRIs for osteoarthritis and suggested approach based on their performance: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2010;18(11):1402-1407.
65. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman B, Aliabadi P, Levy D. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly. The framingham study. *Arthritis & Rheumatism*. 1997;40(4):728-733.
66. Filidoro L, Dietrich O, Weber J, Rauch E, Oerther T, Wick M, Reiser MF, Glaser C. High-resolution diffusion tensor imaging of human patellar cartilage: Feasibility and preliminary findings. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2005;53(5):993-998.
67. Fransson EI, Batty GD, Tabák AG, Brunner EJ, Kumari M, Shipley MJ, Singh-Manoux A, Kivimäki M. Association between Change in Body Composition and Change in Inflammatory Markers: An 11-Year Follow-Up in the Whitehall II Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(12):5370-5374.

68. Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, Boucher JL, Histon T, Caplan W, Bowman JD, Pronk NP. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *Journal of the American Dietetic Association*. 2007;107(10):1755-1767.
69. Frobell RB, Roos HP, Roos EM, Hellio Le Graverand MP, Buck R, Tamez-Pena J, Totterman S, Boegard T, Lohmander LS. The acutely ACL injured knee assessed by MRI: are large volume traumatic bone marrow lesions a sign of severe compression injury? *Osteoarthritis and Cartilage*. 2008;16(7):829-836.
70. Fuchs J, Rabenberg M, Scheidt-Nave C. Prävalenz ausgewählter muskuloskelettaler Erkrankungen. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Berlin: Robert Koch-Institut; 2013.
71. Furukawa T, Eyre DR, Koide S, Glimcher MJ. Biochemical studies on repair cartilage resurfacing experimental defects in the rabbit knee. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. 1980;62(1):79-89.
72. Gandek B. Measurement properties of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index: a systematic review. *Arthritis care & research*. 2015;67(2):216-229.
73. Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, Wang NY, Wigley FM, Klag MJ. Body mass index in young men and the risk of subsequent knee and hip osteoarthritis. *The American journal of medicine*. 1999;107(6):542-548.
74. Gersing AS, Schwaiger BJ, Nevitt MC, Joseph GB, Chanchek N, Guimaraes JB, Mbapte Wamba J, Facchetti L, McCulloch CE, Link TM. Is Weight Loss Associated with Less Progression of Changes in Knee Articular Cartilage among Obese and Overweight Patients as Assessed with MR Imaging over 48 Months? Data from the Osteoarthritis Initiative. *Radiology*. 2017;284(2):508-520.
75. Gersing AS, Solka M, Joseph GB, Schwaiger BJ, Heilmeier U, Feuerriegel G, Nevitt MC, McCulloch CE, Link TM. 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 and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2016;24(7):1126-1134.
76. Glüer CC, Blake G, Lu Y, Blunt BA, Jergas M, Genant HK. Accurate assessment of precision errors: How to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporosis International*. 1995;5(4):262-270.
77. Glymour MM, Weuve J, Berkman LF, Kawachi I, Robins JM. When is baseline adjustment useful in analyses of change? An example with education and cognitive change. *Am J Epidemiol*. 2005;162(3):267-278.
78. Griffin BA, Ridgeway G, Morral AR, Burgette LF, Martin C, Almirall D, Ramchand R, Jaycox LH, McCaffrey DF. Toolkit for Weighting and Analysis of Nonequivalent Groups (TWANG) Website. [Internetseite]. 2014; <https://www.rand.org/statistics/twang/stata-tutorial.html>. Zugriffsdatum: 18.01.2018.
79. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC musculoskeletal disorders*. 2008;9:132.
80. Hackenbroch MH. Arthrosen. Basiswissen zu Klinik, Diagnostik und Therapie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2002.
81. Hackenbroch MH. Periphere Arthrosen. . In: Bischoff HP, Heisel J, H. L. Praxis der konservativen Orthopädie. Stuttgart: Thieme; 2009.
82. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein IH. Textural Features for Image Classification. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*. 1973;SMC-3(6):610-621.
83. Heathfield TF, Onnerfjord P, Dahlberg L, Heinegard D. Cleavage of fibromodulin in cartilage explants involves removal of the N-terminal tyrosine sulfate-rich region by proteolysis at a site that is sensitive to matrix metalloproteinase-13. *J Biol Chem*. 2004;279(8):6286-6295.

84. Heinegard D, Saxne T. The role of the cartilage matrix in osteoarthritis. *Nature reviews. Rheumatology*. 2011;7(1):50-56.
85. Hesper T, Hosalkar HS, Bittersohl D, Welsch GH, Krauspe R, Zilkens C, Bittersohl B. T2* mapping for articular cartilage assessment: principles, current applications, and future prospects. *Skeletal Radiol*. 2014;43(10):1429-1445.
86. Holmberg S, Stiernstrom EL, Thelin A, Svardsudd K. Musculoskeletal symptoms among farmers and non-farmers: a population-based study. *International journal of occupational and environmental health*. 2002;8(4):339-345.
87. Holmberg S, Thelin A, Thelin N. Is there an increased risk of knee osteoarthritis among farmers? A population-based case-control study. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2004;77(5):345-350.
88. Hooper MM, Stellato TA, Hallowell PT, Seitz BA, Moskowitz RW. Musculoskeletal findings in obese subjects before and after weight loss following bariatric surgery. *International journal of obesity (2005)*. 2007;31(1):114-120.
89. Hullsiek KH, Louis TA. Propensity score modeling strategies for the causal analysis of observational data. *Biostatistics*. 2002;3(2):179-193.
90. Hunter DJ, Guermazi A, Lo GH, Grainger AJ, Conaghan PG, Boudreau RM, Roemer FW. Evolution of semi-quantitative whole joint assessment of knee OA: MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score). *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2011;19(8):990-1002.
91. Hunter DJ, Lo GH, Gale D, Grainger AJ, Guermazi A, Conaghan PG. 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). *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(2):206-211.
92. Hunter DJ, Schofield D, Callander E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. *Nature reviews. Rheumatology*. 2014;10(7):437-441.
93. Jiang L, Tian W, Wang Y, Rong J, Bao C, Liu Y, Zhao Y, Wang C. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2012;79(3):291-297.
94. Joseph GB, Baum T, Alizai H, Carballido-Gamio J, Nardo L, Virayavanich W, Lynch JA, Nevitt MC, McCulloch CE, Majumdar S, Link TM. 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 and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2012;20(7):727-735.
95. Joseph GB, Baum T, Carballido-Gamio J, Nardo L, Virayavanich W, Alizai H, Lynch JA, McCulloch CE, Majumdar S, Link TM. Texture analysis of cartilage 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 research & therapy*. 2011;13(5):R153.
96. Joseph GB, McCulloch CE, Nevitt MC, Heilmeyer U, Nardo L, Lynch JA, Liu F, Baum T, Link TM. A reference database of cartilage 3 T MRI T2 values in knees without diagnostic evidence of cartilage degeneration: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2015;23(6):897-905.
97. Jungmann PM, Kraus MS, Nardo L, Liebl H, Alizai H, Joseph GB, Liu F, Lynch J, McCulloch CE, Nevitt MC, Link TM. T(2) relaxation time measurements are limited in monitoring progression, once advanced cartilage defects at the knee occur: longitudinal data from the osteoarthritis initiative. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2013;38(6):1415-1424.
98. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1957;16(4):494-502.

99. Kettunen JA, Kujala UM, Kaprio J, Koskenvuo M, Sarna S. Lower-limb function among former elite male athletes. *The American journal of sports medicine*. 2001;29(1):2-8.
100. Kjos BO, Ehman RL, Brant-Zawadzki M. Reproducibility of T1 and T2 relaxation times calculated from routine MR imaging sequences: phantom study. *AJR. American journal of roentgenology*. 1985;144(6):1157-1163.
101. Kojima T, Mwale F, Yasuda T, Girard C, Poole AR, Lavery S. Early degradation of type IX and type II collagen with the onset of experimental inflammatory arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2001;44(1):120-127.
102. Koonce RC, Bravman JT. Obesity and osteoarthritis: more than just wear and tear. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013;21(3):161-169.
103. Kornaat PR, Ceulemans RY, Kroon HM, Riyazi N, Kloppenburg M, Carter WO, Woodworth TG, Bloem JL. MRI assessment of knee osteoarthritis: Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS)--inter-observer and intra-observer reproducibility of a compartment-based scoring system. *Skeletal Radiol*. 2005;34(2):95-102.
104. Kotlarz H, Gunnarsson CL, Fang H, Rizzo JA. Insurer and out-of-pocket costs of osteoarthritis in the US: evidence from national survey data. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(12):3546-3553.
105. Kovar PA, Allegrante JP, MacKenzie CR, Peterson MG, Gutin B, Charlson ME. Supervised fitness walking in patients with osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1992;116(7):529-534.
106. Kretzschmar M, Heilmeier U, Yu A, Joseph GB, Liu F, Solka M, McCulloch CE, Nevitt MC, Link TM. Longitudinal analysis of cartilage T2 relaxation times and joint degeneration in African American and Caucasian American women over an observation period of 6 years - data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2016;24(8):1384-1391.
107. Kujala UM, Kettunen J, Paananen H, Aalto T, Battie MC, Impivaara O, Videman T, Sarna S. Knee osteoarthritis in former runners, soccer players, weight lifters, and shooters. *Arthritis and rheumatism*. 1995;38(4):539-546.
108. Labianca R, Sarzi-Puttini P, Zuccaro SM, Cherubino P, Vellucci R, Fornasari D. Adverse effects associated with non-opioid and opioid treatment in patients with chronic pain. *Clinical drug investigation*. 2012;32 Suppl 1:53-63.
109. Le Pen C, Reygrobelle C, Gerentes I. Financial cost of osteoarthritis in France. The "COART" France study. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2005;72(6):567-570.
110. Lerski RA, McRobbie DW, Straughan K, Walker PM, de Certaines JD, Bernard AM. V. Multi-center trial with protocols and prototype test objects for the assessment of MRI equipment. *Magnetic Resonance Imaging*. 1988;6(2):201-214.
111. Li X, Benjamin Ma C, Link TM, Castillo DD, Blumenkrantz G, Lozano J, Carballido-Gamio J, Ries M, Majumdar S. In vivo T1ρ and T2 mapping of articular cartilage in osteoarthritis of the knee using 3T MRI. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2007;15(7):789-797.
112. Li X, Cheng J, Lin K, Saadat E, Bolbos RI, Jobke B, Ries MD, Horvai A, Link TM, Majumdar S. Quantitative MRI using T1ρ and T2 in human osteoarthritic cartilage specimens: correlation with biochemical measurements and histology. *Magn Reson Imaging*. 2011;29(3):324-334.
113. Li X, Majumdar S. Quantitative MRI of articular cartilage and its clinical applications. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2013;38(5):991-1008.
114. Li X, Padoia V, Kumar D, Rivoire J, Wyatt C, Lansdown D, Amano K, Okazaki N, Savic D, Koff MF, Felmlee J, Williams SL, Majumdar S. Cartilage T1ρ and T2 relaxation times: longitudinal reproducibility and variations using different coils, MR systems and sites. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2015;23(12):2214-2223.

115. Liebl H, Joseph G, Nevitt MC, Singh N, Heilmeier U, Subburaj K, Jungmann PM, McCulloch CE, Lynch JA, Lane NE, Link TM. Early T2 changes predict onset of radiographic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(7):1353-1359.
116. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2004;329(7461):324.
117. Lin W, Alizai H, Joseph GB, Srikkum W, Nevitt MC, Lynch JA, McCulloch CE, Link TM. 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 and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2013;21(10):1558-1566.
118. Link TM, Neumann J, Li X. Prestructural cartilage assessment using MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2017;45(4):949-965.
119. Link TM, Steinbach LS, Ghosh S, Ries M, Lu Y, Lane N, Majumdar S. Osteoarthritis: MR imaging findings in different stages of disease and correlation with clinical findings. *Radiology*. 2003;226(2):373-381.
120. Little CB, Barai A, Burkhardt D, Smith SM, Fosang AJ, Werb Z, Shah M, Thompson EW. Matrix metalloproteinase 13-deficient mice are resistant to osteoarthritic cartilage erosion but not chondrocyte hypertrophy or osteophyte development. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(12):3723-3733.
121. Lohmander LS, Englund PM, Dahl LL, Roos EM. The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis. *The American journal of sports medicine*. 2007;35(10):1756-1769.
122. Lorenzo P, Bayliss MT, Heinegard D. Altered patterns and synthesis of extracellular matrix macromolecules in early osteoarthritis. *Matrix Biol*. 2004;23(6):381-391.
123. Lusse S, Claassen H, Gehrke T, Hassenpflug J, Schunke M, Heller M, Gluer CC. Evaluation of water content by spatially resolved transverse relaxation times of human articular cartilage. *Magn Reson Imaging*. 2000;18(4):423-430.
124. Lynch JA, Roemer FW, Nevitt MC, Felson DT, Niu J, Eaton CB, Guermazi A. Comparison of BLOKS and WORMS scoring systems part I. Cross sectional comparison of methods to assess cartilage morphology, meniscal damage and bone marrow lesions on knee MRI: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2010;18(11):1393-1401.
125. Maier CF, Tan SG, Hariharan H, Potter HG. T2 quantitation of articular cartilage at 1.5 T. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2003;17(3):358-364.
126. Manninen P, Heliövaara M, Riihimäki H, Suomalainen O. Physical workload and the risk of severe knee osteoarthritis. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2002(1):25-32.
127. Maroudas A, Venn M. Chemical composition and swelling of normal and osteoarthrotic femoral head cartilage. II. Swelling. *Annals of the rheumatic diseases*. 1977;36(5):399-406.
128. Marquardt DW. An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters. *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics*. 1963;11(2):431-441.
129. Mason L, Moore RA, Edwards JE, Derry S, McQuay HJ. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *BMC musculoskeletal disorders*. 2004;5:28.
130. Mason RL, Gunst RF, Hess JL. *Statistical Design and Analysis of Experiments: Applications to Engineering and Science*. New York: Wiley; 1989.
131. McAlindon TE, Snow S, Cooper C, Dieppe PA. Radiographic patterns of osteoarthritis of the knee joint in the community: the importance of the patellofemoral joint. *Annals of the rheumatic diseases*. 1992;51(7):844-849.

132. McCaffrey DF, Griffin BA, Almirall D, Slaughter ME, Ramchand R, Burgette LF. A Tutorial on Propensity Score Estimation for Multiple Treatments Using Generalized Boosted Models. *Statistics in medicine*. 2013;32(19):3388-3414.
133. McCaffrey DF, Ridgeway G, Morral AR. Propensity score estimation with boosted regression for evaluating causal effects in observational studies. *Psychological methods*. 2004;9(4):403-425.
134. Michael JWP, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *Deutsches Arzteblatt International*. 2010;107(9):152-162.
135. Miehleke RK, Schmidt K. Degenerative rheumatische Erkrankungen. In: Hettenkofer H. *Rheumatologie: Diagnostik, Klinik, Therapie*. Stuttgart: Thieme; 2003.
136. Miller GD, Nicklas BJ, Davis C, Loeser RF, Lenchik L, Messier SP. Intensive weight loss program improves physical function in older obese adults with knee osteoarthritis. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(7):1219-1230.
137. Miller KL, Hargreaves BA, Gold GE, Pauly JM. Steady-state diffusion-weighted imaging of in vivo knee cartilage. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2004;51(2):394-398.
138. Miller M, Sturmer T, Azrael D, Levin R, Solomon DH. Opioid analgesics and the risk of fractures in older adults with arthritis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(3):430-438.
139. Mlynárik V, Sulzbacher I, Bittšanský M, Fuiko R, Trattnig S. Investigation of apparent diffusion constant as an indicator of early degenerative disease in articular cartilage. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2003;17(4):440-444.
140. Mosher TJ, Dardzinski BJ. Cartilage MRI T2 relaxation time mapping: overview and applications. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2004;8(4):355-368.
141. Mosher TJ, Dardzinski BJ, Smith MB. Human articular cartilage: influence of aging and early symptomatic degeneration on the spatial variation of T2--preliminary findings at 3 T. *Radiology*. 2000;214(1):259-266.
142. Muthuri SG, McWilliams DF, Doherty M, Zhang W. History of knee injuries and knee osteoarthritis: a meta-analysis of observational studies. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2011;19(11):1286-1293.
143. Nieminen MT, Rieppo J, Toyras J, Hakumaki JM, Silvennoinen J, Hyttinen MM, Helminen HJ, Jurvelin JS. T2 relaxation reveals spatial collagen architecture in articular cartilage: a comparative quantitative MRI and polarized light microscopic study. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2001;46(3):487-493.
144. O'Brien RM. A Caution Regarding Rules of Thumb for Variance Inflation Factors. *Quality & Quantity*. 2007;41(5):673-690.
145. Oiestad BE, Engebretsen L, Storheim K, Risberg MA. Knee osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury: a systematic review. *The American journal of sports medicine*. 2009;37(7):1434-1443.
146. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis and rheumatism*. 1995;38(8):1134-1141.
147. Pearl J. Lord's Paradox Revisited – (Oh Lord! Kumbaya!). *Journal of Causal Inference*. 2016;4(2).
148. Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, Tirman PF, Miaux Y, White D, Kothari M, Lu Y, Fye K, Zhao S, Genant HK. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2004;12(3):177-190.

149. Peterfy CG, Schneider E, Nevitt M. The osteoarthritis initiative: report on the design rationale for the magnetic resonance imaging protocol for the knee. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2008;16(12):1433-1441.
150. Poole AR, Kojima T, Yasuda T, Mwale F, Kobayashi M, Laverty S. Composition and Structure of Articular Cartilage: A Template for Tissue Repair. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2001;391:S26-S33.
151. Poon CS, Henkelman RM. Practical T2 quantitation for clinical applications. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 1992;2(5):541-553.
152. R Core Team. A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2017: <https://www.R-project.org/>.
153. Rabenberg M. Robert Koch-Institut (Hrsg). *Arthrose. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 54*. Berlin: RKI; 2013.
154. Raya JG, Arnoldi AP, Weber DL, Filidoro L, Dietrich O, Adam-Neumair S, Mutzel E, Melkus G, Putz R, Reiser MF, Jakob PM, Glaser C. Ultra-high field diffusion tensor imaging of articular cartilage correlated with histology and scanning electron microscopy. *Magma (New York, N.Y.)*. 2011;24(4):247-258.
155. Raya JG, Dietrich O, Horng A, Weber J, Reiser MF, Glaser C. T2 measurement in articular cartilage: impact of the fitting method on accuracy and precision at low SNR. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2010;63(1):181-193.
156. Regatte RR, Akella SV, Borthakur A, Kneeland JB, Reddy R. Proteoglycan depletion-induced changes in transverse relaxation maps of cartilage: comparison of T2 and T1rho. *Acad Radiol*. 2002;9(12):1388-1394.
157. Richmond SA, Fukuchi RK, Ezzat A, Schneider K, Schneider G, Emery CA. Are joint injury, sport activity, physical activity, obesity, or occupational activities predictors for osteoarthritis? A systematic review. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*. 2013;43(8):515-b519.
158. Riddle DL, Stratford PW. Body weight changes and corresponding changes in pain and function in persons with symptomatic knee osteoarthritis: a cohort study. *Arthritis care & research*. 2013;65(1):15-22.
159. Ridgeway G, McCaffrey DF, Morral AR, Beth AG, Burgette LF. twang: Toolkit for Weighting and Analysis of Nonequivalent Groups 2017: <https://cran.r-project.org/web/packages/twang/index.html>.
160. Roach HI, Tilley S. The pathogenesis of osteoarthritis. In: Bronner F, Farach-Carson MC. *Bone and Osteoarthritis*. London: Springer; 2007.
161. Robert Koch-Institut (Hrsg). *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012". Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Berlin: RKI; 2014.
162. Roemer FW, Hunter DJ, Crema MD, Kwok CK, Ochoa-Albiztegui E, Guermazi A. An illustrative overview of semi-quantitative MRI scoring of knee osteoarthritis: Lessons learned from longitudinal observational studies. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2016;24(2):274-289.
163. Roos EM, Arden NK. Strategies for the prevention of knee osteoarthritis. *Nature reviews. Rheumatology*. 2016;12(2):92-101.
164. Roos H, Lindberg H, Gärdsell P, Lohmander LS, Wingstrand H. The Prevalence of Gonarthrosis and Its Relation to Meniscectomy in Former Soccer Players. *The American journal of sports medicine*. 1994;22(2):219-222.
165. Rosenbaum P, Rubin D. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika*. 1983;70(1):41-55.
166. Rosenbaum PR, Rubin DB. Reducing Bias in Observational Studies Using Subclassification on the Propensity Score. *Journal of the American Statistical Association*. 1984;79(387):516-524.

167. Rubin DB. Using Propensity Scores to Help Design Observational Studies: Application to the Tobacco Litigation. *Health Services and Outcomes Research Methodology*. 2001;2(3):169-188.
168. Sandmark H, Hogstedt C, Vingård E. Primary osteoarthritis of the knee in men and women as a result of lifelong physical load from work. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2000(1):20-25.
169. Sandmark H, Vingård E. Sports and risk for severe osteoarthritis of the knee. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 1999;9(5):279-284.
170. Schipplein OD, Andriacchi TP. Interaction between active and passive knee stabilizers during level walking. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 1991;9(1):113-119.
171. Schneider E, Nessaiver M. The Osteoarthritis Initiative (OAI) magnetic resonance imaging quality assurance update. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2013;21(1):110-116.
172. Serebrakian AT, Poulos T, Liebl H, Joseph GB, Lai A, Nevitt MC, Lynch JA, McCulloch CE, Link TM. Weight loss over 48 months is associated with reduced progression of cartilage T2 relaxation time values: data from the osteoarthritis initiative. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2015;41(5):1272-1280.
173. Shelbourne KD, Gray T. Minimum 10-year results after anterior cruciate ligament reconstruction: how the loss of normal knee motion compounds other factors related to the development of osteoarthritis after surgery. *The American journal of sports medicine*. 2009;37(3):471-480.
174. Shiomi T, Nishii T, Myoui A, Yoshikawa H, Sugano N. Influence of knee positions on T2, T*2, and dGEMRIC mapping in porcine knee cartilage. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2010;64(3):707-714.
175. Smith HE, Mosher TJ, Dardzinski BJ, Collins BG, Collins CM, Yang QX, Schmithorst VJ, Smith MB. Spatial variation in cartilage T2 of the knee. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2001;14(1):50-55.
176. Spector TD, Harris PA, Hart DJ, Cicuttini FM, Nandra D, Etherington J, Wolman RL, Doyle DV. 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 and rheumatism*. 1996;39(6):988-995.
177. Stanton H, Rogerson FM, East CJ, Golub SB, Lawlor KE, Meeker CT, Little CB, Last K, Farmer PJ, Campbell IK, Fourie AM, Fosang AJ. ADAMTS5 is the major aggrecanase in mouse cartilage in vivo and in vitro. *Nature*. 2005;434:648.
178. Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland. Gliederungsmerkmale: Jahre, Alter, Geschlecht, ICD10 [Internetseite]. 2017; http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_2/1/XWD_CUBE.DRILL/_XWD_30/D.946/14501. Zugriffsdatum: 30.01.2018.
179. Steinmeyer J, Konttinen YT. Oral treatment options for degenerative joint disease--presence and future. *Advanced drug delivery reviews*. 2006;58(2):168-211.
180. Stockwell RA, Meachin G. The Chondrocytes. In: Freeman MAR. *Adult Articular Cartilage*. 2 ed. United Kingdom: Pitman Medical; 1979.
181. Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. *Statistical science : a review journal of the Institute of Mathematical Statistics*. 2010;25(1):1-21.
182. Tiku ML, Sabaawy HE. Cartilage regeneration for treatment of osteoarthritis: a paradigm for nonsurgical intervention. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2015;7(3):76-87.
183. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(1):Cd004257.
184. Turkiewicz A, Petersson IF, Bjork J, Hawker G, Dahlberg LE, Lohmander LS, Englund M. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a population-based study with projections to year 2032. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2014;22(11):1826-1832.

185. UCLA. Statistical Consulting Group. What statistical analysis should I use? Statistical analyses using Stata. [Internetseite]. <https://stats.idre.ucla.edu/stata/whatstat/what-statistical-analysis-should-i-usestatistical-analyses-using-stata/#1sampt>. Zugriffsdatum: 23.08.2017.
186. Urish KL, Keffalas MG, Durkin JR, Miller DJ, Chu CR, Mosher TJ. T2 texture index of cartilage can predict early symptomatic OA progression: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2013;21(10):1550-1557.
187. van Breukelen GJ. ANCOVA Versus CHANGE From Baseline in Nonrandomized Studies: The Difference. *Multivariate Behav Res*. 2013;48(6):895-922.
188. Venn MF. Variation of chemical composition with age in human femoral head cartilage. *Annals of the rheumatic diseases*. 1978;37(2):168-174.
189. Venn MF. Chemical composition of human femoral and head cartilage: influence of topographical position and fibrillation. *Annals of the rheumatic diseases*. 1979;38(1):57-62.
190. Vincent HK, Heywood K, Connelly J, Hurley RW. Obesity and weight loss in the treatment and prevention of osteoarthritis. *PM R*. 2012;4(5 Suppl):S59-67.
191. Vingard E, Alfredsson L, Goldie I, Hogstedt C. Occupation and osteoarthritis of the hip and knee: a register-based cohort study. *International journal of epidemiology*. 1991;20(4):1025-1031.
192. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol*. 2007;165(6):710-718.
193. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basanez MG, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabe E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fevre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gosselin R, Grainger R, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo JP, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lalloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Ma J, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Mensah GA, Merriman TR, Meyer AC, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA, 3rd, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, De Leon FR, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahraz S, Shepard DS, Shin H, Shivakoti R, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJ, Steer A, Steiner T,

- Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SR, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Zaidi AK, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163-2196.
- 194.** Wada M, Maezawa Y, Baba H, Shimada S, Sasaki S, Nose Y. Relationships among bone mineral densities, static alignment and dynamic load in patients with medial compartment knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2001;40(5):499-505.
- 195.** Washburn RA, Smith KW, Jette AM, Janney CA. The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation. *Journal of clinical epidemiology*. 1993;46(2):153-162.
- 196.** Wenham CYJ, Grainger AJ, Conaghan PG. The role of imaging modalities in the diagnosis, differential diagnosis and clinical assessment of peripheral joint osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014;22(10):1692-1702.
- 197.** Wluka AE, Lombard CB, Cicuttini FM. Tackling obesity in knee osteoarthritis. *Nature reviews. Rheumatology*. 2013;9(4):225-235.
- 198.** Wolfe F. Determinants of WOMAC function, pain and stiffness scores: evidence for the role of low back pain, symptom counts, fatigue and depression in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *Rheumatology*. 1999;38(4):355-361.
- 199.** Xia Y. Relaxation anisotropy in cartilage by NMR microscopy (muMRI) at 14-microm resolution. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 1998;39(6):941-949.
- 200.** Zacher J, Altman R, Bellamy N, Bruhlmann P, Da Silva J, Huskisson E, Taylor RS. Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: an evidence-based review. *Current medical research and opinion*. 2008;24(4):925-950.

10 Anhänge

10.1 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

10.1.1 Abbildungen

- Abbildung 1:** Aufbau des hyalinen Gelenkknorpels. In ein komplexes, zonal gegliedertes Gerüst aus Kollagen ist die extrazelluläre Matrix eingebaut. Sie besteht hauptsächlich aus Aggrecan und Hyaluronsäure, die für die Wasserbindekapazität des Knorpels verantwortlich sind, und wird durch eingestreute Chondrozyten produziert. Quelle: Poole et al. (2001).¹⁵⁰ 11
- Abbildung 2:** Röntgenaufnahmen von Knien mit einem Kellgren-Lawrence-Grad von 1 bis 4 (von A bis D) im anterior-posterioren (oben) und lateralen (unten) Strahlengang. A: Verstärkte Zeichnung an der medialen Tibia (Pfeil); kaum sichtbare Osteophyten (Pfeilspitzen); B: kleine Osteophyten (Pfeile); C: Verschlärter medialer Gelenkspalt (Pfeil) und Osteophyten (Pfeilspitzen); D: Deutlich verschlärter Gelenkspalt (Pfeil), subchondrale Sklerose (schwarze Pfeilspitze) und große Osteophyten (weiße Pfeilspitzen). Quelle: Link et al. (2003).¹¹⁹ 14
- Abbildung 3:** Mögliches Therapieschema für die medikamentöse Behandlung der Gonarthrose. Quelle: S2k-Leitlinie Gonarthrose der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie.⁵⁰ 19
- Abbildung 4:** Auswahl der Studienteilnehmer aus der Osteoarthritis Initiative (OAI) 26
- Abbildung 5:** Beispielhafte Darstellung der T2-Berechnung für einen Pixel. Die Kurve des Signalabfalls wird den gemessenen Signalintensitäten angepasst. Die T2-Relaxationszeit ist die Zeit, zu der die Signalintensität auf 37% (1/e) des Maximalwerts abgefallen ist. 30
- Abbildung 6:** Knorpel-Segmentierung am Beispiel der Patella. Die Grenzen des Knorpels zum umliegenden Gewebe werden vom Anwender markiert. 31
- Abbildung 7:** Gerichteter Azyklischer Graph, der die gegenseitigen kausalen Beziehungen zwischen den Prädiktoren und Zielvariablen des Regressionsmodells darstellt. Die Abkürzungen werden im Text erläutert. Die Zielvariable (T2.4) und der interessierende Prädiktor (Δ BMI.b) sind rot eingefärbt. 35
- Abbildung 8:** Einfluss der einzelnen Probanden auf die Standardabweichung der Regressionskoeffizienten der Prädiktoren des Regressionsmodells. 38

Abbildung 9: Kerndichteschätzung der Residuen. Im Vergleich eine Normalverteilung (rot eingefärbt).	39
Abbildung 10: Beispiel der Abschätzung der Linearität zwischen Prädiktoren und Zielvariable anhand T2 und Ausgangs-BMI. Es werden Lineare Regression und LOWESS verglichen.	40
Abbildung 11: Optimisierungsplot des GBM-Algorithmus.	43
Abbildung 12: Standardisierte Effektgröße der Prädiktoren auf die Unausgeglichenheit zwischen den Gruppen vor und nach der Gewichtung. Blaue Linien zeigen eine Abnahme des Unterschieds, rote Linien eine Zunahme.	44
Abbildung 13: p-Werte der t-Tests der Gruppen-Mittelwerte der Prädiktoren vor (Punkte) und nach (Kreise) der Gewichtung. Die blaue Linie repräsentiert die Verteilung, wie sie in einer randomisierten Studie zu erwarten wäre.	45
Abbildung 14: T2-Color-Maps der medialen Tibia. Bei Proband 1 (oben, Gruppe mit > 10 % Gewichtsverlust) sank das T2 über 48 Monate von A nach B. Bei Proband 2 (unten, Kontrollgruppe) stieg das T2 von C nach D.	50
Abbildung 15: Veränderung des Medians (der jeweiligen Kombination aus KL-Grad und Studiengruppe) der T2-Relaxationszeit (gemittelt über alle Kompartimente) über 48 Monate (= medianes $\Delta T2$), aufgeschlüsselt nach KL-Grad und Studiengruppe.....	58
Abbildung 16: Veränderung des Medians (der jeweiligen Kombination aus KL-Grad und Studiengruppe) des Kontrasts (gemittelt über alle Kompartimente) über 48 Monate (= medianer Δ Kontrast), aufgeschlüsselt nach KL-Grad und Studiengruppe.	59

10.1.2 Tabellen

Tabelle 1: Parameter der in der OAI verwendeten MRT-Sequenzen. Quelle: Peterfy et al. (2008). ¹⁴⁹	29
Tabelle 2: Eigenschaften der Studienteilnehmer und Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Studienteilnehmer wurden je nach Gewichtsveränderung über 48 Monate in drei Gruppen aufgeteilt.....	47
Tabelle 3: T2-Relaxationszeit zu den Zeitpunkten 0 und 48 Monate, aufgeschlüsselt nach den Knorpel-Kompartimenten des Knies. Die Gruppen mit Gewichtsverlust werden mit der Kontrollgruppe mit stabilem Gewicht verglichen.	49

Tabelle 4: T2-Relaxationszeit zum Zeitpunkt 48 Monate, aufgeschlüsselt nach den Knorpel-Kompartimenten des Knies. Die Gruppe mit 5-10 % Gewichtsverlust wird mit der Kontrollgruppe mit stabilem Gewicht verglichen. Analyse mittels Propensity Scoring.	51
Tabelle 5: Texturparameter zum Zeitpunkt 0 und 48 Monate, aufgeschlüsselt nach den Knorpel-Kompartimenten des Knies. Die Gruppen mit Gewichtsverlust werden mit der Kontrollgruppe mit stabilem Gewicht verglichen.	52
Tabelle 6: Texturparameter zum Zeitpunkt 48 Monate, aufgeschlüsselt nach den Knorpel-Kompartimenten des Knies. Die Gruppe mit 5-10 % Gewichtsverlust wird mit der Kontrollgruppe mit stabilem Gewicht verglichen. Analyse mittels Propensity Scoring.	53
Tabelle 7: WOMAC-Parameter zum Zeitpunkt 0 und 48 Monate. Die Gruppen mit Gewichtsverlust werden mit der Kontrollgruppe mit stabilem Gewicht verglichen.	54
Tabelle 8: Assoziationen der Texturparameter zum Ausgangszeitpunkt mit dem klinischen Zustand (anhand des WOMAC) zum Zeitpunkt 48 Monate.	55
Tabelle 9: Knorpeldicke zum Zeitpunkt 0 und 48 Monate. Die Gruppen mit Gewichtsverlust werden mit der Kontrollgruppe mit stabilem Gewicht verglichen.	56

10.2 Bemerkungen & Danksagung

10.2.1 Eigene Darstellungen bei Abbildungen und Tabellen

Sofern bei Abbildungen und Tabellen keine Quelle angegeben ist, handelt es sich um eigene Darstellungen.

10.2.2 Vereinbarung über die Datennutzung

Diese Arbeit wurde unter Verwendung eines öffentlichen Datensatzes der OAI erstellt und spiegelt nicht notwendigerweise die Meinungen oder Sichtweisen der OAI-Forscher, der NIH oder der privaten Finanzierungs-Partner wider. Die Osteoarthritis Initiative ist eine öffentlich-private Partnerschaft bestehend aus fünf Verträgen (N01-AR-2-2258; N01-AR-2-2259; N01-AR-2-2260; N01-AR-2-2261; N01-AR-2-2262), die durch die National Institutes of Health (einer Zweigstelle des Department of Health and Human Services) finanziert werden. Die Durchführung erfolgt durch die OAI-Forscher. Private Finanzierungs-Partner sind Merck Research Laboratories, Novartis Pharmaceuticals Corporation, GlaxoSmithKline und Pfizer, Inc. Die private Mitfinanzierung der OAI wird durch die Foundation for the National Institutes of Health verwaltet.

10.2.3 Publikationen

1. Kretzschmar M, Heilmeier U, Yu A, Joseph GB, Liu F, Solka M, McCulloch CE, Nevitt MC, Link TM. Longitudinal analysis of cartilage T2 relaxation times and joint degeneration in African American and Caucasian American women over an observation period of 6 years - Data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 2016;8:1384-91
2. Gersing AS, Solka M, Joseph GB, Schwaiger BJ, Heilmeier U, Feuerriegel G, Nevitt MC, McCulloch CE, Link TM. 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* 2016;7:1126-34
3. Gersing AS, Solka M, et al. Weight loss is associated with slower cartilage degeneration over 48 months in obese and overweight subjects: Data from the Osteoarthritis Initiative. Abstract presented at the 101ST Radiological Society of North America Scientific Assembly and Annual Meeting; 2015 Nov 29 - Dec 4; Chicago, IL, USA.

10.2.4 Vorveröffentlichung von Teilen dieser Arbeit

Teile dieser Arbeit wurden vorab von Gersing AS, Solka M et al. als „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.“ in *Osteoarthritis and Cartilage* publiziert.⁷⁵

10.2.5 Persönliche Danksagung

Die Erstellung dieser Arbeit wäre ohne die exzellente Unterstützung durch Prof. Thomas M. Link nicht möglich gewesen. Ich möchte ihm sehr herzlich dafür danken, dass er mir zu jeder Zeit als fachlicher und persönlicher Mentor zur Seite stand. Besonders schätze ich seine wohlwollende und zugewandte Art.

Mein großer Dank gebührt auch Prof. Ernst J. Rummeny für seine Hilfe während der Betreuung dieser Dissertation.

Besonders möchte ich außerdem Dr. Ursula Heilmeier und Dr. Hans Liebl dafür danken, dass sie kontinuierlich mit tatkräftiger Hilfe und wertvollen Ratschlägen für mich da waren.

Meiner Familie bin ich zutiefst verbunden für die stetige liebevolle Unterstützung.