

**ABTEILUNG FÜR SPORTORTHOPÄDIE DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN**

**(Leiter: Univ.-Prof. Dr. A. Imhoff)**

**VERHALTEN DES KNORPEL- UND MENISKUSVOLUMENS  
IM KNIEGELENK UNTER DAUERBELASTUNG**

**SYLVIA TITTEL**

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. A. Imhoff
2. apl. Prof. Dr. Dr. H.P. Rechl

Die Dissertation wurde am 09.01.2006 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 19.07.2006 angenommen.

*Für meine Großeltern*

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>GRUNDLAGEN.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>ANATOMISCHE GRUNDLAGEN.....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Gelenkknorpel .....	3
2.1.1.1	Funktion.....	3
2.1.1.2	Entwicklung.....	3
2.1.1.3	Ernährung.....	4
2.1.1.4	Morphologie .....	4
2.1.1.5	Anpassung an mechanische Belastung .....	9
2.1.2	Menisken .....	16
2.1.2.1	Funktion.....	16
2.1.2.2	Entwicklung und Ernährung .....	16
2.1.2.3	Morphologie .....	16
2.1.2.4	Anpassung an mechanische Belastung .....	18
<b>2.2</b>	<b>MESSTECHNISCHE GRUNDLAGEN .....</b>	<b>20</b>
2.2.1	Magnetresonanztomographie; physikalische Grundlagen .....	20
2.2.2	Darstellung des Kniegelenkknorpels mittels Magnetresonanztomographie .....	21
2.2.3	Quantitative Auswertung der MR-Datensätze .....	23
<b>3</b>	<b>FRAGESTELLUNG.....</b>	<b>25</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL UND METHODE .....</b>	<b>26</b>
4.1	STUDIENABLAUF .....	26
4.2	PROBANDEN .....	27
4.3	BILDAKQUISITION MITTELS MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE.....	29
4.4	DIGITALE BIBDBEARBEITUNG.....	30
4.5	STATISTISCHE ANALYSE .....	32
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>33</b>
<b>5.1</b>	<b>VOLUMENÄNDERUNGEN IN DEFINIERTEN KNIEBESTANDTEILEN NACH DAUERBELASTUNG (5, 10, 20 KM-LAUF).....</b>	<b>33</b>
5.1.1	Patellarknorpel.....	33
5.1.2	Tibiaknorpel .....	34
5.1.3	Menisken .....	36
5.1.4	Zusammenfassung der Volumenänderungen von Knorpeln und Menisken nach 5, 10 und 20 km- Lauf im Vergleich.....	39

<b>5.2</b>	<b>VOLUMENÄNDERUNG IM ZUSAMMENHANG MIT DER LÄNGE DER LAUFSTRECKE.....</b>	<b>42</b>
<b>5.3</b>	<b>VERHALTEN DES KNORPEL- UND MENISKUSVOLUMENS NACH EINER STUNDE ERHOLUNG NACH DAUERBELASTUNG (20 KM) .....</b>	<b>43</b>
5.3.1	Patellarknorpel.....	44
5.3.2	Tibiaknorpel .....	45
5.3.3	Menisken .....	46
<b>6</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>47</b>
<b>6.1</b>	<b>METHODIKDISKUSSION .....</b>	<b>47</b>
6.1.1	Auswahl der Probanden.....	47
6.1.2	Praktische Durchführung .....	51
6.1.3	Bildakquisition mit MRT.....	53
6.1.4	Quantitative Auswertung.....	54
6.1.5	Statistische Auswertung.....	56
<b>6.2</b>	<b>ERGEBNISDISKUSSION .....</b>	<b>57</b>
6.2.1	Volumenänderungen nach Dauerbelastung .....	57
6.2.2	Zusammenhang der Laufstrecke mit der gemessenen Volumenänderung.....	61
6.2.3	Volumenverhalten nach einer Stunde Erholung .....	62
<b>6.3</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNGEN .....</b>	<b>64</b>
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>66</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>68</b>
<b>9</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>79</b>
<b>10</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>80</b>

### 1 Einleitung

Der Laufsport stellt momentan eine der beliebtesten Sportarten dar. Wie der Bayerische Leichtathletik-Verband in seinem Jahresbericht bekannt gab, wurden alleine in Deutschland im Jahr 2003 bundesweit rund 3500 Laufveranstaltungen offiziell ausgetragen, an denen ca. 1,5 Millionen Sportler teilnahmen. Aufgrund seiner ubiquitären Durchführbarkeit sowie der vielfach positiven Aspekte auf körperliche Fitness, Herz- Kreislaufsystem und individuelles Wohlbefinden gewinnt Langstreckenlaufen weltweit immer mehr an Popularität. Immer wieder taucht jedoch auch angesichts der hohen Gelenkbelastung dieser Sportart die kritische Frage auf, ob Langstreckenlaufen nicht auch negative Aspekte hat.

Wie Untersuchungen an Hüftgelenksendoprothesen ergaben (Bergmann et al. 1993), können bereits bei normalem Gehen Kräfte bis zu 300 %, beim Laufen sogar bis zu 550 % des Körpergewichts auftreten. Van den Bogert et al. (1999) gaben sogar eine vier- bis achtmal höhere Krafteinwirkung beim Laufen im Vergleich zum Gehen an, was auch verständlich ist, wenn man bedenkt, dass Kraft durch die Beschleunigung einer trägen Masse definiert wird (Newtonsches Kraftgesetz). Ein Grossteil der eingeleiteten Kraft wird dabei zunächst von den Muskeln absorbiert. Bei längerer Belastungsdauer tragen die Gelenke schließlich einen größeren Teil der Belastung, was durch abweichende Bewegungsmuster bei zunehmender Ermüdung noch zusätzlich verstärkt wird (Cole et al. 1996, Buckwalter und Lane 1997). Bei der Untersuchung eines Kniegelenks nach einem Langstreckenlauf konnten mittels MRI stressbedingte Veränderungen wie Marködeme, Periostreaktionen oder Gelenkergüsse bei über zwei Drittel der Patienten nachgewiesen werden (Hohmann et al. 2004, Lazzarini et al. 1997).

Der Gelenkknorpel trägt dazu bei, diese enormen Kräfte möglichst gleichmäßig vom einen auf das nächste Skelettelement zu übertragen. Ob er es schafft, diese Aufgabe bei solch hoher Belastung rezidivierender Langstreckenläufe unbeschadet zu überstehen, wird kontrovers diskutiert (Buckwalter und Lane 1997, Cheng et al. 2000, Lequesne et al. 1997, Sohn und Micheli 1985).

Um den normalen Belastungen des Alltags standzuhalten, besitzt der Gelenkknorpel dank seines biochemischen Aufbaus aus einem Verbund von Knorpelzellen und hochvisköser Interzellulärsubstanz eine hohe elastische Druckfestigkeit verbunden mit einer geringen Zugfestigkeit. So wird eine optimale Kraftübertragung gewährleistet. Übersteigt die Beanspruchung eine bestimmte physiologische Grenze, so kann dies durch Schäden an der knorpeligen Matrix zu einer Arthrose führen (Roos und Dahlberg 2004, Kerin et al. 2002).

Zum besseren Verständnis dieser Zusammenhänge werden genaue Kenntnisse über die physiologischen Anpassungs- und Regenerationsmechanismen der Knorpel und Menisken benötigt. Durch die nichtinvasive 3D-Chondro-Gravimetrie wird ermöglicht, die kurz- und langfristigen Reaktionsmechanismen des Knorpels auf mechanische Belastung quantitativ am Lebenden darzustellen. Grundlage dafür ist die Magnetresonanztomographie, die sich mit ihrem hohen Weichteilkontrast und multiplanaren Darstellungsmethoden als besonders geeignet erweist.

Mit Hilfe von Nachbearbeitungsmethoden von fettunterdrückten WE-Gradientenechosequenzen (Hardy et al. 1998, Graichen et al. 2000, Glaser et al. 2001) können Volumen und Dicke des Gelenkknorpels aufgrund dreidimensionaler Rekonstruktion mit großer Validität (Eckstein et al. 1998b, Cohen et al. 1999, Graichen et al. 2000) und Präzision (Eckstein et al. 1996a, 1998c, 2001b, 2002b, Stammberger et al. 1999a,b, Hyhlik-Dürr et al. 2000, Heudorfer et al. 2000) bestimmt werden.

Mit der Nutzung dieser Technik ist es das Ziel der vorliegenden Studie, das Knorpel- und Meniskusvolumen nach starker dynamischer Belastung, wie sie bei Langstreckenläufen auftritt, auf Anpassungsverhalten und Regeneration zu untersuchen.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Anatomische Grundlagen

#### 2.1.1 Gelenkknorpel

##### 2.1.1.1 Funktion

Der Gelenkknorpel ermöglicht gemeinsam mit der Gelenkschmiere ein fast reibungsloses Gleiten der Gelenkkörper. Der Reibungskoeffizient im gesunden Gelenk beträgt 0,003 bis 0,02. Dies ist sehr gering, wenn man bedenkt, dass zum Beispiel nasses Eis auf nassem Eis schon einen Reibungskoeffizienten von 0,02 besitzt.

Durch die Verformbarkeit des Knorpels können geringgradige Inkongruenzen zwischen den artikulierenden Flächen ausgeglichen werden, was zu einer verbesserten Anpassung der Gelenkkörper führt. Auf diese Weise ist eine gleichmäßige Spannungsverteilung und eine optimale Kraftübertragung zwischen den Gelenkflächen gewährleistet (Rauber und Kopsch 1987).

Durch ein viskoelastisches Verhalten des Knorpels wird außerdem eine Art Stoßdämpferfunktion für das subchondrale Knochengewebe erreicht.

Obwohl schon mehrfach versucht, war es bisher noch nicht möglich, ein adäquates Material mit all diesen Eigenschaften des menschlichen Knorpels synthetisch herzustellen (Hunziker 2002).

##### 2.1.1.2 Entwicklung

Während der Skelettentwicklung ist der hyaline Gelenkknorpel Teil des Chondroskelettes, unterscheidet sich jedoch vom übrigen Hyalinknorpel der Skelettanlage durch das fehlende Perichondrium. Nach Abschluss des Epiphysenwachstums liegt er dem subchondralen Knochen auf (Rauber und Kopsch 1987).

Jones et al. (2003) untersuchten die Entwicklung des Knieknorpelvolumens in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren an 74 Kindern zwischen 9 und 18 Jahren. Hierzu wurden jeweils zwei Knorpelvolumenmessungen pro Proband an Patella, medialer und lateraler Tibia im Abstand von durchschnittlich 1,6 Jahren durchgeführt und die unterschiedliche Volumenzunahme unter den Kindern verglichen. Es fand sich eine deutlich schnellere Wachstumsrate bei männlichen, jüngeren und sportlich aktiveren Kindern.

Bei beiden Geschlechtern korrelierte das Knorpelvolumen signifikant mit der Körpergröße, nicht jedoch mit dem Gewicht.

### 2.1.1.3 Ernährung

Die Ernährung des selbst gefäßfreien Gelenkknorpels erfolgt fast ausschließlich durch Diffusion aus der Synovialflüssigkeit.

Während des Wachstums und bei dickem Gelenkknorpel tragen auch die Gefäße des subchondralen Knochengewebes zur Ernährung bei. Die Gefäße der Membrana synovialis der Gelenkkapsel gewährleisten den Stoffaustausch an der marginalen Übergangszone. Die Flüssigkeit dringt über interfibrilläre Kanalsysteme ein, was durch intermittierende Belastung bei Bewegung gefördert wird. Das Eindringen von Substanzen wie z.B. Glukose in den Knorpel wird so erleichtert („mechanische Stoffkonvektion“) und deren Aufnahme durch ihre Molekülgröße bestimmt. Dies stellt einen wichtigen positiven Einfluss sportlicher Betätigung auf die Ernährung und das Wachstum des Gelenkknorpels dar (Rauber und Kopsch 1987). Eckstein et al. (1999) konnten in der Erholungsphase nach 100 Kniebeugen einen signifikanten Flüssigkeitsfluss nachweisen, der sowohl für die Ernährung als auch für die biosynthetische Aktivität der Chondrozyten eine wichtige Rolle spielt.

Ist der Flüssigkeitsstrom dagegen zum Beispiel bei Immobilisation stark vermindert, sterben die Chondrozyten in den tieferen Gelenkknorpelschichten ab (Rauber und Kopsch 1987).

### 2.1.1.4 Morphologie

Der hyaline Gelenkknorpel ist weiß-bläulich, kann sich jedoch im Alter gelblich-trübe verfärben. Dies wird auf eine Verminderung der Chondrozytenzahl und eine Verschlechterung der Stoffwechselsituation mit nachfolgender mangelhafter Proteoglykansynthese zurückgeführt (Erggelet und Steinwachs 2001). Der gesunde Gelenkknorpel weist eine glatte Oberfläche auf.

Die Dicke des Knorpels variiert sowohl zwischen den einzelnen Gelenken als auch innerhalb einer Gelenkfläche sowie interindividuell in hohem Masse; sie ist von vielen Faktoren wie zum Beispiel vom Grad der Beanspruchung während seiner Entwicklung abhängig (Carter und Wong 1988, Eckstein et al. 2002a).

*Histologisch* besteht der hyaline Knorpel zu einem geringen Teil (1-10 %) aus Chondrozyten; hierbei besteht ein inverses Verhältnis zwischen Zelldichte und Knorpeldicke. Die Chondrozyten produzieren die Interzellulärschubstanz, die zu einem großen Teil aus Wasser und Ionen (70-80 %) und darüber hinaus aus einer Matrix aus Kollagen- und Proteoglykanmolekülen besteht. Eine Übersicht über die Zusammensetzung des Gelenkknorpels gibt folgende Tabelle:

**Tabelle 1**      *Zusammensetzung des hyalinen Gelenkknorpels,  
aus: Erggelet und Steinwachs 2001*

• <b>Chondrozyten</b>	1-10 %
• <b>Wasser</b>	70-80 %
• <b>Kollagen</b>	12-14 %
- Typ II	10-12 %
- Typ IX	ca. 1 %
- Typ XI	ca. 1 %
• <b>Proteoglykane</b>	7-9 %
- Hyaluronsäure-Proteoglykan-Aggregate	6-8 %
- Andere Proteoglykane, u.a. Decorin, Biglykan	ca. 1 %
• <b>Mineralsubstanzen</b>	< 4 %
• <b>Matrixproteine</b>	< 1 %

*Elektronenmikroskopisch* weist die Interzellulärschubstanz des Gelenkknorpels ein hohes Maß an Heterogenität auf. Es gibt einen charakteristischen laminären Aufbau mit einer spezifischen Anordnung der Chondrozyten und der Kollagenfasern, der sich in vier Zonen gliedern lässt.

Direkt auf das subchondrale Knochengewebe folgt die etwa 1/10 mm dicke **Zone des mineralisierten Knorpels** (Zone IV). Die Knochen-Knorpel-Grenze ist keine glatte Fläche, sondern es finden sich zahlreiche Fortsätze und Einsenkungen, die beide Gewebe miteinander verzahnen. Überbrückende Kollagenfasern scheinen jedoch weitgehend zu fehlen (Rauber und Kopsch 1987). Die Mineralisierungszone enthält relativ wenige, säulenförmig angeordnete Chondrozyten. Ebenso wie in den Knorpelzellen der Zone III wurden massive Glykogenansammlungen und blasenartige Veränderungen nachgewiesen, was auf ein Nachlassen der Zellfunktion in diesen basalen Schichten hinweist (Muir 1995).

Bei Kindern und Jugendlichen ist die Zone IV etwa doppelt so dick, da hier Zellteilungen stattfinden, die das gelenknahe Knochenwachstum (Epiphyse) durch enchondrale Ossifikation ermöglichen.

Auch bei Erwachsenen ist noch eine eingeschränkte Fähigkeit zur Knochenneubildung etwa bei Änderungen der Gelenkbeanspruchung vorhanden („remodeling“). Fehlt der Erhaltungsreiz für den Gelenkknorpel etwa bei Ruhigstellung oder Bewegungseinschränkung im Alter, schreitet die enchondrale Knochenbildung mit gleichzeitigem Knorpelabbau fort (Rauber und Kopsch 1987). Neben der Bedeutung dieser Zone IV für das Knochenwachstum hat sie auch wichtige mechanische Funktionen bei der Druckübertragung zwischen dem über ihr liegenden deformierbaren Knorpelgewebe und dem unter ihr liegenden festen Knochengewebe zu leisten.

An der Grenze zur nächsten Zone (Radiärzone, Zone III) findet sich ein bei der HE-Färbung auffälliger Streifen, der circa 2-5  $\mu\text{m}$  umfasst („**tidemark**“).

Die **Radiärzone** (Zone III) stellt die breiteste Schicht dar und besitzt große rundliche Knorpelzellen, die in senkrecht zur Oberfläche stehenden Säulen in isogenen Gruppen angeordnet sind. Durch ihren hohen Gehalt an endoplasmatischem Retikulum kann man ebenso wie bei den Zellen der Zone II auf eine starke Produktion von Extrazellulärmatrix schließen. Die Kollagenfibrillen haben hier im Vergleich zu den anderen Zonen den größten Durchmesser.

Charakteristisch für die **Übergangszone** (Zone II) sind die Kollagenfibrillen, die hier umbiegen und sich überkreuzen.

Die oberflächliche Knorpelzone (**Tangentialfaserzone**, Zone I) spielt für die biomechanischen Eigenschaften des Knorpels eine entscheidende Rolle durch größte Verformbarkeit bei höchstem Wassergehalt. Eine intakte Tangentialfaserzone trägt einen wesentlichen Teil dazu bei, Belastungsspitzen an der Oberfläche zu vermeiden (Glaser und Putz 2002). Chondrozyten und Kollagenfasern sind in dieser 100  $\mu\text{m}$  breiten Schicht tangential zur Gelenkoberfläche ausgerichtet (Hunziker 2002). Die fibroblastenähnlichen Zellen liegen einzeln und haben kurze Zytoplasmafortsätze sowie einen oval abgeplatteten Kern.

Im Vergleich zu tieferen Zonen ist ihr Gehalt an Zellorganellen niedriger; sie scheinen eher ruhende Zellen mit nur geringer Syntheseaktivität darzustellen (Weiss et al. 1968). In der Wachstumsphase stellen sie eine Art „Nachschubzone“ dar.

Die oberflächlichste zellfreie Lage wird als „**Lamina splendens**“ bezeichnet. Bei nachlassender Synthese von Grundsubstanz können die tangentialen Fasern demaskiert und bei oberflächlicher Knorpelbetrachtung als Fibrillenmuster makroskopisch sichtbar werden.

Die Chondrozyten enthalten im Sinne einer Anpassung an den niedrigen Sauerstoffdruck in ihrer Umgebung nur wenige kleine Mitochondrien (Ergelet und Steinwachs 2001). Meist besitzen sie als Energiespeicherreserven Lipidtröpfchen und Glykogen; nach den Leber- und Muskelzellen zählen sie zu den glykogenreichsten Zellen im tierischen Organismus (Montagna 1949).

Da sie sich unter physiologischen Bedingungen beim Erwachsenen nicht mehr teilen, sind die Knorpelzellen zellkinetisch zu den reversibel postmitotisch fixierten Zellen zu rechnen (Mohr 1984). Sie zeigen jedoch unter pathologischen Bedingungen ihre potentielle Fähigkeit zur Proliferation; in der Nähe von Läsionen wurde eine sehr langsame Zellteilung beobachtet, die jedoch zu unterscheiden ist von der dauernden Erneuerung („turn over“) der zellulären und extrazellulären Gelenkknorpel-Anteile mit einer angenommenen Halbwertszeit von 800 – 1000 Tagen (Ergelet und Steinwachs 2001).

Die Zellzahl der Chondrozyten nimmt im Alter ab (Rauber und Kopsch 1987), jedoch verbleiben zeitlebens einige syntheseaktive, teilungsfähige Zellen im Gelenkknorpel. Diese Chondroblasten können kleine Gewebedefekte nach Verletzungen durch Proliferation und Synthese von Interzellulärsubstanzen wie zum Beispiel Kollagen Typ II, VI, IX, X, XI sowie Aggrekan und Hyaluronsäure „heilen“. Der Regeneratknorpel besteht jedoch aus suboptimalem Faserknorpel, der eine andere Struktur und dadurch andere physikalische Eigenschaften als der hyaline Gelenkknorpel aufweist (Chen et al. 1999a,b).

Die *physikalischen Eigenschaften* des Gelenkknorpels sind von der Interaktion seiner Bestandteile geprägt.

Für die Permeabilität und Elastizität des Knorpels sind riesige Aggregate (MG bis zu 2 Mio. Da) verantwortlich (Erggelet und Steinwachs 2001), die zu 95 % aus den Glykosaminoglykanen Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat und Keratansulfat und zu 5 % aus Proteinen, wie z.B. Core- und Link-Proteinen, bestehen (Mow und Ratcliffe 1997). Grund für diese Eigenschaft ist ihre Fähigkeit, durch ihre geladenen Seitenketten Kationen und Wassermoleküle zu binden (Maroudas 1976). Von der Menge des gebundenen Wassers hängt wiederum die Steifigkeit des Knorpelgewebes ab.

So führt ein Verlust von Chondroitinsulfat im Alter zu einer Viskoelastizitätsminderung und verminderten Druckfestigkeit des Gelenkknorpels (Rauber und Kopsch 1987).

Das fibrillenassoziierte Kollagen IX stellt kovalente Bindungen zwischen den kollagenen Fasern und den Glykosaminoglykanketten her (Olsen 1997).

Für Zugfestigkeit sorgen die Kollagenfibrillen des Gelenkknorpels. Ihr arkadenartiger Aufbau ist für die biomechanische Belastbarkeit von großer Bedeutung: Wird das Knorpelgewebe bei Belastung komprimiert, ordnen sich die gedehnten Fibrillen in Richtung der größten Zugspannung an und leisten so der Deformation Widerstand. Die Fibrillen, die zu über 95 % aus Kollagen Typ II bestehen, weisen eine Querstreifung mit einer Periodik von 64 nm auf. Sie sind in den oberflächlichen Knorpelschichten dünner als in der Tiefe. Bei degenerativen Veränderungen und im Alter werden sie dicker und führen zu einer Auffaserung der Gelenkoberfläche (Fibrillation).

Die Kollagenfibrillen ziehen senkrecht vom subchondralen Knochen aus oberflächenwärts und biegen im oberen Drittel bogenförmig um, wo sie tangential zur Oberfläche verlaufen (sogenannte „Tangentialzone“, siehe oben). Der Kollagengehalt ist also in dieser Zone am höchsten, was auch Sinn macht, da hier die größten Zugkräfte wirken (Rauber und Kopsch 2002, Benninghoff 1994). In den tieferen Zonen in Richtung Knochen (siehe unten) fällt der Kollagengehalt dann zugunsten des Proteoglykangehaltes ab. Ebenso verringert sich der interstitielle Wassergehalt mit zunehmendem Abstand zur Gelenkoberfläche (Mow und Ratcliffe 1997, Hunziker 1992).

### 2.1.1.5 Anpassung an mechanische Belastung

#### Zellphysiologische Untersuchungen

In zellphysiologischen Untersuchungen wurden an Zellkulturen und Knorpelproben erhöhte Syntheseraten der Chondrozyten nach dynamischer Belastung gemessen (Sah et al. 1989, Urban 1994, 2000), während bei rein statischer Kompression eine Stoffwechselhemmung registriert wurde (Urban 1994, 2000, Kim et al. 1995, Buschmann et al. 1996, Smith et al. 1996).

Wird der Knorpel druckbelastet, wirken mehr als nur die betroffenen Knorpelanteile an der Lastverteilung mit. Dabei bilden die Tangential- und Intermediärzone eine funktionelle Einheit, die eine hohe Faserquervernetzung und dadurch eine große Steifigkeit gegenüber Druckbelastung aufweist.

Glaser und Putz (2002) untersuchten die Deformation des Knorpels auf Belastung nach Entfernung der Tangentialzone. Dabei wurde der Knorpel in vitro einer statischen Kompression ausgesetzt. Im Vergleich zu intaktem Knorpel mit vorhandener Tangentialzone schien die flächige gleichmäßige Verteilung der lokal einwirkenden Belastung beeinträchtigt zu sein. Die Knorpelanteile, die direkt an der Lastübertragung beteiligt waren, wiesen ein deutlich reduziertes Volumen auf. Dies unterstreicht die wichtige Aufgabe der Tangentialzone, eine gleichmäßige Kraftweiterleitung ohne punktuelle Überlastungen von Knorpelanteilen zu gewährleisten.

Weiterhin wurde in zellphysiologischen Untersuchungen ein Einfluss der Belastungsfrequenz auf den Wassergehalt des Knorpels nachgewiesen. Während bei niedrigen Frequenzen von 0,0001 bis 0,001 Hz eine Flüssigkeitsabsonderung beobachtet wurde, fand bei Frequenzen von 0,01 bis 1 Hz eine Flüssigkeitsaufnahme und dadurch eine hydrostatische Druckerhöhung statt (Sah et al. 1989, Buschmann et al. 1999).

Diese Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebungen könnten wiederum einen Einfluss auf die Synthese der extrazellulären Matrix besitzen (Kim et al. 1995).

Die Volumenabnahme der Chondrozyten bei Kompression der interstitiellen Matrix wurde von Guillaud et al. (1995) mit Hilfe der Lasermikroskopie quantitativ bestimmt.

Hierbei wurde nach Kompression des Gelenkknorpels um 15 % eine Abnahme der Chondrozytenhöhe von 26 %, 19 % bzw. 20 % sowie eine Abnahme des Volumens um 22 %, 16 % bzw. 17 % beobachtet. Daneben fand sich eine laterale Expansion der Knorpelzellen in der Ebene senkrecht zu den Spaltlinien der Tangentialfaserzone. Wie Freeman et al. (1994) und Guilak et al. (2002) feststellten, soll dafür neben der rein mechanischen Kompression auch eine aktive osmotische Volumenregulation verantwortlich sein.

Es wurde eine hohe Korrelation zwischen dem Ausmaß an Deformation der Zelle und der Syntheserate von Aggrekanen gefunden (Buschmann et al. 1996, 1999). Unter hydrostatischem Druck von 5 MPa über 4 Stunden zeigte sich eine signifikant erhöhte Synthese von Aggrekan- mRNA ( $p < 0,01$ ) sowie ein signifikanter Anstieg von Typ II – Kollagen- mRNA um 50 % ( $p < 0,05$ ) (Toyoda et al. 2003).

### Anpassung des Knorpels an mechanische Belastung im Tiermodell

Die Anpassungsfähigkeit des Gelenkknorpels an den jeweiligen Grad der langfristigen Beanspruchung zeigte sich bereits in tierexperimentellen Studien, in denen die Auswirkungen von Immobilisation bzw. Remobilisation auf den Knorpel untersucht wurden.

So wurde beispielsweise bei jungen Hunden nach 11-wöchiger Immobilisation (im Gips) eine Verringerung der mittleren Knorpeldicke um 9 % sowie eine Reduzierung der Kompressionssteifigkeit um 42 % im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen (Jurvelin et al. 1986).

Zudem wurde in der immobilisierten Gruppe eine um 13 - 47 % geringere Konzentration an Glykosaminoglykanen und eine um 6 – 25 % dünnere kalzifizierte Knorpelschicht beobachtet.

Behrens et al. (1989) beobachteten bei Hunden nach einer Immobilisationsphase von 6 Wochen einen im Vergleich zu normalem Knieknorpel um 23 – 28 % niedrigeren Hexuronsäuregehalt und einen um 7 % erhöhten Wassergehalt. Dabei wurden je nach Art der Immobilisation verschiedene Ergebnisse gewonnen: Bei rigider externer Fixierung wurde eine stärkere Reduktion der Proteoglykansynthese und ein größerer Proteoglykanverlust gemessen als bei einer durch Gipsverbände auf 8-15°eingeschränkten Beweglichkeit.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung regelmäßiger Bewegung für einen gesunden Gelenkknorpel. Dass die Destabilisierung des Kniegelenkes, wie sie zum Beispiel nach Menishektomie oder Bänderrissen auftritt, zu noch größeren Veränderungen des Gelenkknorpels als Immobilisation führt, wurde in mehreren Studien nachgewiesen:

Bei Versuchen nach Menishektomie bei Hunden wurde im tibialen Knorpel im Vergleich zum kontralateralen Knie eine um 20 – 50 % geringere Kompressionssteifigkeit und ein geringeres Schermodul (Mass für die mechanische Steifigkeit des Knorpels) gefunden (LeRoux et al. 2000). Ein Verlust der oberflächlichen Knorpelschicht war im Polarisationsmikroskop bei 60 % der Knorpelproben zu erkennen; diese Veränderungen wurden bei derselben Arbeitsgruppe bei Immobilisation nicht beobachtet (Setton et al. 1997). In einer anderen Studie wurden 2 Gruppen von Kaninchen untersucht, bei der die eine Gruppe 6 Wochen lang immobilisiert wurde, während die andere einer destabilisierenden Operation unterzogen wurde (Entfernung des medialen Kollateralbandes, des vorderen Kreuzbands sowie des vorderen Drittels des medialen Meniskus). Der Wassergehalt war bei beiden Gruppen erhöht, die Glykosaminkonzentration war jedoch viel geringer und die degenerativen Veränderungen stärker bei den Knorpeln der operierten Kaninchen im Vergleich zu den immobilisierten Tieren.

Vanwanseele et al. (2002a) verfassten ein Review über die Knorpelveränderungen nach Immobilisation im Tiermodell.

Demnach ist das wesentliche Ergebnis früherer Studien, dass Immobilisation eine verminderte Proteoglykansynthese nach sich zieht und das Knorpelgewebe sowohl dünner als auch weicher wird.

Untersuchungen über die Knorpelanpassung auf Remobilisation nach Ruhigstellung belegen, wie wichtig moderate Beanspruchung für einen im Heilungsprozeß befindlichen Knorpel ist.

So zeigte ein Versuch von Kiviranta et al. (1994) bei 11 Wochen immobilisierten Hunden mit 15 wöchiger Remobilisation im Vergleich zu 11 Wochen immobilisierten und nicht remobilisierten Hunden einen höheren Proteoglykangehalt, eine größere Knorpeldicke und eine höhere Kompressionssteifigkeit des Knorpels in allen Anteilen des Kniegelenkes.

Im Vergleich zu Hunden, die zuvor nie immobilisiert worden waren, waren die Werte jedoch geringer.

Jortikka et al. (1997) und Haapala et al. (1999, 2000, 2001) untersuchten die Knieknorpel von 29 Wochen alten Hunden, die zunächst 11 Wochen lang immobilisiert und dann 50 Wochen remobilisiert wurden. Die Quervernetzungen der Kollagenfibrillen sowie die meisten anderen biomechanischen Knorpel Eigenschaften entsprachen nach der Remobilisation denen von niemals immobilisierten Tieren gleichen Alters. Lediglich das Schermodul war am lateralen Tibiaplateau signifikant um 15 % niedriger (Haapala et al. 2000) und die Glykosaminkonzentration war in den oberflächlichen Schichten des Tibiaknorpels und des medialen Femurknorpelanteils um 9 % bzw. 17 % niedriger als in der Kontrollgruppe (Haapala 1999).

Die gezeigten Veränderungen des Gelenkknorpels nach Immobilisation/Remobilisation geben einen Hinweis auf die Abhängigkeit der Knorpelmorphologie von der Stärke der einwirkenden Belastung.

Es ist daher naheliegend, dass auch dauerhaft einwirkende mechanisch-dynamische Stimuli eine Veränderung des Gelenkknorpels im Sinne einer Anpassung an Belastung nach sich ziehen können. So wurde bei Hunden bereits nach 15-wöchigem moderatem Lauftraining (Laufgeschwindigkeit 4 km/h, 1 Stunde pro Tag) eine deutliche Zunahme der Knorpeldicke sowie eine signifikante Erhöhung des Glykosamingehaltes in den intermediären und tiefen Schichten der belasteten Knorpelanteile registriert (Kiviranta et al. 1988).

Diese Dickenzunahme begünstigt eine höhere Kongruenz, die wiederum eine größere Kontaktfläche bei der Kraftübertragung zur Folge hat.

Arokoski et al. (1993) untersuchten mikroskopisch die Gelenkknorpel der Knie von Hunden, die 15 Wochen lang 40 km täglich gelaufen waren. Es wurde eine von der Kontrollgruppe abweichende optische Eigenschaft in der oberflächlichen Knorpelschicht bei gleicher Volumendichte der Kollagenfibrillen gefunden; dies wurde auf eine veränderte Organisation oder Reorientierung der oberflächlichen Knorpelmatrix zurückgeführt.

Dagegen fanden Newton et al. (1997) im Vergleich der Gelenkknorpel von sportlich trainierten Hunden (10 Jahre lang mindestens 4 km Lauftraining pro Tag in 75 Minuten) im Vergleich derer von untrainierten Hunden (kein

Lauftraining) keine signifikanten Unterschiede in der Knorpeldicke sowie in den biochemischen und mechanischen Knorpel­eigenschaften.

Die Ergebnisse aus den verschiedenen Tierversuchen sind zum Teil widersprüchlich und aufgrund der artspezifischen Unterschiede nur bedingt auf den Menschen übertragbar. Seit es die Möglichkeit gibt, mittels spezieller Verfahren nichtinvasive Knorpelmessungen am lebenden Menschen durchzuführen, kann die Reaktion des Gelenkknorpels auf mechanische Belastung auch am Menschen genauer untersucht werden.

### Anpassung des Knorpels auf mechanische Belastung beim Menschen

Die Auswirkungen der Ruhigstellung des menschlichen Knies wurden von Vanwanseele et al. (2002b) bei Querschnittsgelähmten 6, 12 und 24 Monate nach dem zum Querschnitt und somit zur Immobilisation führenden Ereignis untersucht. Es fand sich ein fortschreitender Verlust von Knorpeldicke im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (durchschnittlich -23 % an der Patella, -25 % am medialen Tibiaplateau und -19 % am lateralen Tibiaplateau nach 24 Monaten). Dies zeigt eindeutig, dass eine progressive Ausdünnung des menschlichen Knorpels bei fehlender mechanischer Beanspruchung stattfindet. Auch Hinterwimmer et al. (2004) konnten bei 20 Patienten mit Zustand nach Weber B und C Frakturen, die das Knie 7 Wochen lang nur teilbelasten durften, eine Minderung der mittleren Knorpeldicke um 2,9 % an der Patella und bis zu 6,6 % an der medialen Tibia nachweisen.

Diese Anpassung des Knorpels an veränderte mechanische Belastung kann man nicht nur im Immobilisationsmodell, sondern auch am gesunden Knorpel bei sportlicher Betätigung beobachten. Hierbei muss bei Betrachtung der kurz- und langfristigen Anpassungsvorgänge zwischen moderater und übermäßiger Beanspruchung sowie der Art der Belastung (statisch versus dynamisch) unterschieden werden.

Um einen Vergleich zwischen dynamischer und statischer Belastung bzw. deren Einfluss auf den Knorpel in vivo zu sehen, untersuchten Eckstein et al. (2000) den Unterschied der Patelladeformation nach 30 Kniebeugen (dynamisch) und Hocken in 90° Beugstellung (statisch).

Es fand sich nach den Kniebeugen eine mittlere Volumenminderung von 5,9 %, während die statische Hockbelastung eine Minderung von durchschnittlich 4,7 % bewirkte, wobei man aber bedenken muss, dass bei den Kniebeugen auch fast die gesamte Knorpeloberfläche in Kontakt mit dem distalen Femur kommt (Hehne 1990).

Herberhold et al. (1998, 1999) untersuchten die direkten Auswirkungen einer rein statischen Belastung von 150 % des Körpergewichts auf den menschlichen Knorpel im Knie. Hierbei fand sich an der Patella eine mittlere Deformation von 44 % nach 32 Stunden Belastung mit einem Mitteldruck von 3,6 MPa. Nur 7 % der endgültigen Deformation fand hierbei in der ersten Minute statt; das entspricht einem Absolutwert von 3 %.

Dieses Ergebnis passt zu früheren theoretischen Analysen (Mak et al. 1987, Ateshian et al. 1994), die postulieren, dass zunächst aufgrund der geringen Permeabilität des Knorpels wenig Flüssigkeit herausgepresst wird und sich dadurch das Volumen anfangs wenig ändert. Initial reagiert der Knorpel also wenig komprimierbar, indem die Knorpelflüssigkeit einen Grossteil der zugefügten Belastung trägt (Ateshian et al. 1994, Ateshian und Wang 1995). Die Gewebsteifheit scheint so bei der unmittelbaren Reaktion auf Belastung noch viel höher zu sein als nach einiger Zeit im Gleichgewichtszustand. In einer normalen Belastungssituation wird die Knorpelmatrix durch hydrostatische Auspressung von Flüssigkeit vor übermäßiger Beanspruchung und Gewebeschädigung geschützt. In der oben aufgeführten Studie von Herberhold et al. (1999) betrug der Flüssigkeitsverlust der interstitiellen Matrix nach 32 Stunden statischer Belastung insgesamt 43 %.

Ähnlich zu der Studie von Newton et al. (1997), in der keine signifikanten Unterschiede in der Knorpeldicke von 10 Jahre lang trainierten im Vergleich zu nicht trainierten Hunden nachgewiesen werden konnte (siehe oben), konnte dies auch in Untersuchungen an Menschen beobachtet werden:

Es wurden die Gelenkknorpel von männlichen trainierten Triathleten (10 Stunden Training pro Woche für mindestens 3 Jahre) mit denen einer unsportlichen Vergleichsgruppe (weniger als 1 Stunde sportliche Aktivität pro Woche im bisherigen Leben) verglichen (Mühlbauer et al. 1998, 2000, Eckstein et al. 2002). Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied der Knieknorpeldicke festgestellt werden.

Es fand sich jedoch eine Tendenz zu größeren Knorpelvolumina bei den Sportlern. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass sich zwar die Gelenkfläche in der Wachstumsphase anpassen kann, sich die Knorpeldicke jedoch im Gegensatz zu Muskel und Knochen langfristig nicht an mechanische Stimuli anpasst.

Auch die kurzzeitige Reaktion des Gelenkknorpels auf dynamische Belastung wurde in vivo anhand von Kniebeugen getestet. Hierbei wurde an der Patella in drei Studien derselben Arbeitsgruppe nach 30, 50 und 100 Kniebeugen eine signifikante Volumenminderung festgestellt, die im Mittel etwa bei 6 % lag (Eckstein et al. 1998, 1999, 2000).

Bisher gibt es erst wenige Untersuchungen darüber, wie schnell sich der Gelenkknorpel nach dynamischer Belastung wieder von seiner Deformierung erholt. Zur Erforschung der Regeneration nach mechanischer Belastung untersuchten Eckstein et al. (1999) das Knorpelverhalten in der Erholungsphase nach 100 Kniebeugen. Die Volumenänderungsrate, gemessen als „Flow per Oberflächeneinheit“, hatte in der Zeitspanne nach der Belastung einen weitgehend linearen Verlauf. Der gemessene Flow an in den Knorpel zurückströmender Flüssigkeit korrelierte mit dem Ausmaß an Deformation nach den Kniebeugen. Nach 90 Minuten hatte der Knorpel noch nicht wieder das ursprüngliche Volumen, das er vor den Kniebeugen besaß, erreicht. Die Erholung des Knorpels (im Sinne einer Regeneration des Volumens) scheint also ein langsamer Prozess zu sein. Auch Rubenstein et al. (1996) kamen bei ihren Kompressionsversuchen an Rinderknorpeln zu dem Schluss, dass die Deformierung während Belastung (in ihrem Fall ungefähr 4 MPa) schneller auftritt als die Reformierung in der Erholungsphase.

### 2.1.2 Menisken

#### 2.1.2.1 Funktion

Die wichtigste Funktion der Menisken ist die Vergrößerung der Kontaktfläche und die Gewährleistung einer weitgehend gleichmäßigen Kraftübertragung ohne Punktbelastung. Die Gewichtsübertragung beim stehenden erwachsenen Menschen erfolgt zu 40 – 60 % über die Menisken, wodurch diese eine übermäßige Kompression und daraus resultierende Verletzung des Gelenkknorpels verhindern (Reiser und Semmler 2002). Schon früh konnte eine erhöhte Inzidenz degenerativer Knorpelveränderungen nach Meniskektomie nachgewiesen werden (Fairbank 1948).

#### 2.1.2.2 Entwicklung und Ernährung

In der menschlichen Entwicklung können bereits in der 8. Woche komplett vaskularisierte Menisken gefunden werden; die zentralen Anteile (insgesamt zwei Drittel des gesamten Meniskus) werden später beim Heranwachsenden gefäßlos und müssen von außen her versorgt werden (Clark und Ogden 1983). Dies geschieht wie beim Gelenkknorpel über Diffusionsvorgänge aus den den Anheftungsstellen nahe liegenden Gefäßplexus, die aus Ästen der Aa. geniculares bestehen. Auch hier spielt wiederholtes mechanisches „Pumpen“, wie es bei körperlicher Aktivität und Bewegung des Kniegelenks auftritt, eine nicht unwesentliche Rolle bei der Versorgung der gefäßlosen inneren Meniskusanteile (Proctor et al. 1989). Die Durchblutungsstärke unterscheidet sich in den einzelnen Meniskusregionen. Wie Kobayashi et al. (2004) herausfanden, ist dies jedoch nicht der ausschlaggebende Grund für die bessere Heilungstendenz der peripheren Meniskusregionen.

#### 2.1.2.3 Morphologie

Die zwischen Femurkondylen und Tibiakopf liegenden Menisci stellen sichelförmige Halbscheiben dar, die im Querschnitt eine Dreiecksform aufweisen. Sie bestehen aus Vorder- und Hinterhorn sowie dem Pars intermedia, der die zentralen zwei Drittel ausmacht.

Zwischen den beiden Vorderhörnern von medialem und lateralem Meniskus verläuft ein Band, das Ligamentum transversum genus. Fixiert werden die Menisci nur an ihren Endpunkten (Vorder- und Hinterhorn) und durch die Verbindung ihrer Außenwand mit der Membrana synovialis der Gelenkkapsel. Der eher runde Außenmeniskus ist vorne und hinten an die area intercondylaris anterior bzw. posterior angeheftet; ansonsten ist er relativ lose an der Gelenkkapsel fixiert. Im Bereich der Unterkreuzung der Popliteussehne liegt sein Hinterhorn frei. Bei einem Teil der Bevölkerung kann man dorsal bzw. ventral des hinteren Kreuzbandes ein Band, das vom Hinterhorn zum medialen Femurkondylus zieht, finden („Wrisberg“ bzw. Humphry“). Der kommaförmige Innenmeniskus weist einen etwas größeren Radius auf. Im Bereich des Pars intermedia ist er mit den tiefen Schichten des Innenbands verbunden. Sein Tiefendurchmesser ist im Vorderhorn größer als in den übrigen Anteilen. Da der Innenmeniskus fast in seiner gesamten Länge mit der Kapsel verbunden und weniger als der Außenmeniskus gekrümmt ist, fällt seine Beweglichkeit geringer aus.

Strukturell bestehen die Menisken aus Faserknorpel, der aus Wasser (etwa 74 %) sowie Zellen und der von ihnen produzierten extrazellulären Matrix aufgebaut ist. Diese Matrix variiert in den verschiedenen Belastungszonen: An Stellen hoher Zugbelastung ist der Meniskus von fibrösem Charakter mit einem hohen Gehalt an Dermatansulfat, dagegen weist er an eher druckbelasteten Stellen eine hyaline Struktur und viel Chondroitinsulfat auf. Die Meniskustrockenmasse besteht zu 75 % aus Kollagen, 8-13 % weiteren Proteinen und etwa 1 % Hexosaminen (Adams und Hukins 1992).

Die Meniskuszellen besitzen morphologische Ähnlichkeit mit den Chondrozyten; sie sind von vergleichbarer Form und besitzen ebenso wie diese eine perizelluläre Matrix. Da sie Eigenschaften sowohl von Knorpelzellen als auch von Fibroblasten aufweisen, werden sie auch als Fibrochondrozyten bezeichnet (Webber et al. 1986). Die oberflächlichen Meniskuszellen sind oval geformt, vergleichbar mit den Knorpelzellen der Tangentialzone. Sie besitzen sehr kurze Zellausläufer und wenig Zytoplasma mit nur wenigen Organellen (Mitochondrien, rauhes endoplasmatisches Retikulum, Golgi-Komplex). In dieser Schicht befinden sich keine Glykogenpartikel.

Dagegen kann in den meist solitär auftretenden runden Fibrochondrozyten der tieferen Meniskusschicht ein hoher Organellengehalt sowie Glykogen festgestellt werden (Ghadially et al. 1978).

Die kollagenen Fasern bilden einen großen Anteil im Faserknorpel; die Stärkeren verlaufen vor allem außen in Längsrichtung, wohingegen die Schwächeren im Meniskusinneren radiär gelagert sind (Rössler und Rüter 2000, Reiser und Semmler 2002). Während im artikulären Knorpel Kollagen Typ II vorherrscht, dominiert bei den Menisken Kollagen Typ I. Der Kollagengehalt nimmt bis zum 30. Lebensjahr zu, bleibt dann konstant und nimmt nach dem 80. Lebensjahr wieder ab. Die Proteoglykane dagegen verringern ihren Anteil konstant bis zum 60. Lebensjahr von anfänglich 20 % auf circa 10 % (Ghosh und Taylor 1987). Die Funktion der Formerhaltung verdankt der Meniskus neben elastischen Mikrofibrillen einem unlöslichen Protein, dem Elastin, das nur 0,6 % der gesamten Kollagene ausmacht.

Für die Wasserspeicherung im Gewebe und somit die viskoelastischen Eigenschaften der Menisken sind ebenso wie im Gelenkknorpel die Proteoglykane zuständig, obwohl sie nur ca. 3 % der Meniskus-Trockenmasse ausmachen (Mow et al. 1984).

### 2.1.2.4 Anpassung an mechanische Belastung

Das funktionelle Verhalten der Menisken ist begründet auf ihrem biphasischen Charakter, bestehend aus einer flüssigen (interstitielles Wasser mit darin gelösten Ionen) und einer festen Phase (solide Matrix aus Kollagen und Proteoglykanen sowie anderen Makromolekülen). Ebenso wie der Gelenkknorpel weist der Meniskus bei Belastung ein viskoelastisches Verhalten auf. Bei der belastungsabhängigen Verformung spielen einmal die intrinsischen viskoelastischen Eigenschaften der Makromoleküle (und damit der soliden Matrix) und zum anderen die Fluktuation der Flüssigkeit durch die porenhaltige durchlässige Matrix eine Rolle (Fithian et al. 1990). Man fand in experimentellen Studien an komprimierten Menisken ein Elastizitätsmodul, das nur etwa halb so groß als das des hyalinen Gelenkknorpels war; die Permeabilität betrug sogar nur 1/6 bis 1/10 (Mow et al. 1992).

Dieser Sachverhalt zeigt, dass die Menisci durch ihre geringgradige Elastizität und Durchlässigkeit sowie ihre viel größere zusammenhängende Masse im Vergleich zum Gelenkknorpel gut geeignet sind, als Schockabsorber zu fungieren und einwirkende Kräfte gleichmäßig auf die Gelenkfläche zu verteilen.

### 2.2 Messtechnische Grundlagen

#### 2.2.1 Magnetresonanztomographie; physikalische Grundlagen

Das physikalische Prinzip der magnetischen Resonanz (MR) wurde bereits 1946 von Edward Purcell und Felix Bloch unabhängig voneinander entdeckt. Anfang der siebziger Jahre beschrieb dann P.C. Lauterbuhr (1973) die darauf aufbauende Technik zur Anfertigung von Schnittbildern des menschlichen Körpers. Schließlich wurde die MRT im Jahre 1980 in die Klinik eingeführt.

Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) können in allen Raumebenen (sagittal, koronar oder beliebig anguliert) anatomiegerechte Schnittbilder angefertigt werden, mit denen sich insbesondere Weichteilstrukturen mit gutem Kontrast und räumlicher Auflösung darstellen lassen, ohne ionisierende Strahlen zu verwenden. Die MRT nutzt vielmehr die Eigenschaften der im Gewebe enthaltenen Protonen (Reiser und Semmler 2002).

Gemäss der klassischen Modellvorstellung rotieren die Protonen ständig in einer bestimmten Frequenz, die von dem umgebenden Magnetfeld und dem charakteristischen gyromagnetischen Moment abhängig ist (Spin).

Sie bewegen somit auch ihre positive elektrische Ladung, was wiederum ein eigenes Magnetfeld senkrecht zur Drehachse induziert. Daher kann man sie auch als kleine Stabmagnete ansehen. Bringt man den Patienten in ein starkes externes Magnetfeld (in das des Kernspintomographen), so richten sich die Protonen entsprechend parallel und antiparallel dazu aus. Es entsteht in der Summe ein Magnetvektor in Richtung des äußeren Magnetfeldes (Longitudinalmagnetisierung). Hierbei ist die Rotations- (oder Präzessions-) frequenz gemäss der sogenannten Larmour-Gleichung proportional zum spezifischen gyromagnetischen Moment sowie zur Höhe des angelegten Magnetfeldes. Sie beträgt für Wasserstoff 64 MHz bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla (Sigal 1988).

Wird nun ein zur Larmourfrequenz äquivalenter Hochfrequenzimpuls eingestrahlt, so kann eine Energieübertragung auf die Protonen stattfinden und ihre Magnetisierung wird dadurch senkrecht zum Magnetfeld ausgelenkt; eine „Transversalmagnetisierung“ entsteht.

Bei Abschalten des Hochfrequenzimpulses kehren die Protonen in den energieärmeren Ausgangszustand zurück (Relaxation). Abhängig von der Gewebestruktur und der angewandten Sequenz können charakteristische Signale abgeleitet werden. Durch Überlagerung von Magnetfeldgradienten in den drei Raumrichtungen über das statische Magnetfeld wird eine Ortskodierung gewährleistet. Es können sowohl zwei- als auch dreidimensionale Datensätze akquiriert werden (Reiser und Semmler 2002).

Um die Kernspintomographie optimal für spezielle Fragestellungen zu nutzen, gibt es eine Vielzahl von zu modulierenden Parametern. Hierzu zählen die Echozeit  $T_E$  (Zeitspanne zwischen Anregungsimpuls und Messung des Echos), die Repetitionszeit  $T_R$  (Zeitspanne zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungsimpulsen in derselben Schicht), die Art der eingestrahlten Hochfrequenzimpulse, die Art der Echoerzeugung (z.B. Spinecho oder Gradientenecho) sowie der Flipwinkel, der die Auslenkung bei Anregung des Spinsystems beschreibt. Außerdem gibt es die Möglichkeit der Nutzung von Sättigungspulsen, die zum Beispiel der Fettunterdrückung oder der Vermeidung von Gefäßartefakten dienen. Auch durch die variable Einstellungsmöglichkeit von Auflösung („Matrix“), Bildgröße („Field of view“), Schichtdicke und auch durch die verwendete Spule kann Einfluss genommen werden auf die Qualität der Aufnahmen (Reiser und Semmler 2002).

### 2.2.2 Darstellung des Kniegelenkknorpels mittels Magnetresonanztomographie

Die MRT des Kniegelenks ist eine gute Alternative zur rein diagnostischen Arthroskopie geworden. Für eine optimale Bildgewinnung sorgt eine spezielle hochauflösende Volumenspule, in deren Mittelpunkt der Kniegelenksspalt platziert wird.

Zur Darstellung des Kniegelenkknorpels gibt es zahlreiche Pulssequenzen, deren Wahl entscheidend ist für Validität und Reproduzierbarkeit der Messung. Ein hoher Kontrast zwischen hyalinem Gelenkknorpel, Fettgewebe und intraartikulärer Flüssigkeit kann mit dreidimensionalen fettunterdrückenden Gradientenecho-Techniken erzielt werden.

Diese haben im Vergleich zu Spinechosequenzen den Vorteil, dass mit ihnen eine geringere Schichtdicke erzielt werden kann und die Möglichkeit einer multiplanaren Rekonstruktion gegeben ist. So stellen sie den Standard in der Knorpelforschung dar (Eckstein et al. 2001b, Gavazzeni et al. 1995, Sittek et al. 1996, Reiser und Semmler 2002). Durch T1-Wichtung stellt sich der Knorpel hell (signalreich) gegenüber seiner dunkleren (signalärmeren) Umgebung dar.

Um eine quantitative Analyse zu erleichtern, müssen Grenzflächenartefakte, die sogenannten „Chemical Shift“-Artefakte (König et al. 1986, Hodler et al. 1992), durch die es zu örtlichen Fehlcodierungen kommt, durch Fettunterdrückung entfernt werden. Hierzu wird direkt vor der Aufnahme ein Hochfrequenzimpuls eingestrahlt, der die fettgebundenen Protonen so absättigt, dass von ihnen bei der eigentlichen Akquisition kein Signal mehr ausgeht.

Beim Prinzip der indirekten Fettunterdrückung werden selektiv nur die nicht fettgebundenen Wasserprotonen angeregt („water excitation“). Somit trägt das Fettgewebe nicht zum Signal bei und erscheint signalarm bzw. signalfrei (Vahlensieck und Reiser 2002, Rummeny 2002). Diese Sequenz erwies sich als gut einsetzbar für die Volumen- und Dickenbestimmung des Gelenkknorpels, was sich im Vergleich mit der zuvor validierten (Eckstein et al. 1996a,b, 1998a,b, Westhoff 1997, Tieschky 1997) Gradientenechosequenz mit selektiver Fettunterdrückung (Glaser et al. 2001) oder im Vergleich zu CT-Arthrographie und A-mode-Ultraschall (Graichen et al. 2000) zeigte. Diese Technik nutzt die unterschiedliche Larmor-Frequenz von fett- und wassergebundenen Protonen, indem eine Serie von kurzen Anregungsimpulsen in entsprechendem Zeitabstand eingestrahlt wird. Gegenüber der selektiven Fettunterdrückung konnte die Akquisitionszeit hierbei um mehr als die Hälfte reduziert werden (Glaser et al. 2001).

Zur Bildakquisition mit dem Ziel einer anschließenden Volumenberechnung zeigte sich kein deutlicher Unterschied bei Verwendung dreier vergleichbarer MR-Geräte verschiedener Firmen (Morgan et al. 2004).

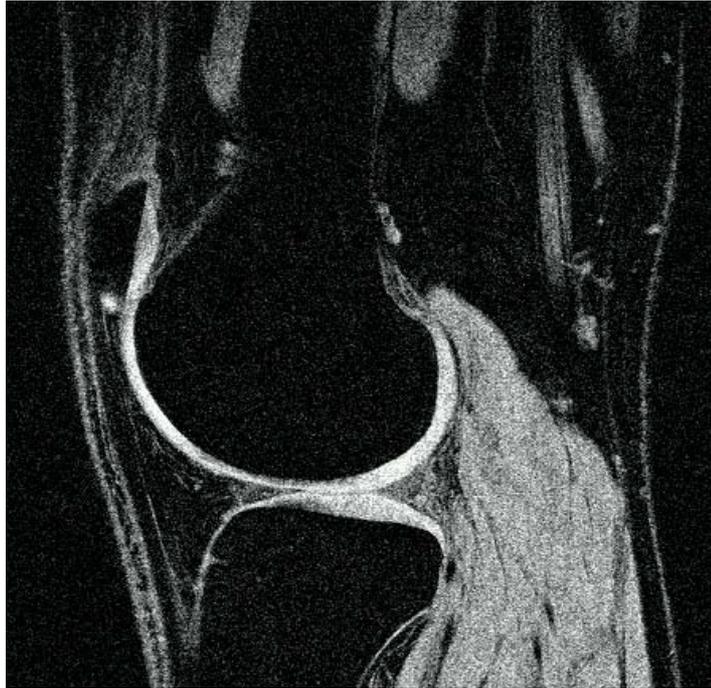


Abb. (1) Sagittaler Schnitt durchs Kniegelenk mittels MRI. Zur besseren Beurteilbarkeit des Knorpels wurde eine FLASH 3D WE Sequenz gewählt

### 2.2.3 Quantitative Auswertung der MR-Datensätze

Um die MR-Datensätze quantitativ auszuwerten, wurde ein Verfahren entwickelt (dreidimensionale MR-Chondro-Crassometrie – 3D MR-CCM), das bei Verwendung geeigneter Sequenzen sowohl das Volumen als auch die Dicke des Knorpels mit hoher Genauigkeit und unabhängig von der ursprünglichen Schichtebene analysieren kann (Eckstein et al. 1994, 1995a, b, 1996a, b, 2001b, Lösch et al. 1995, Stammberger et al. 1999, Piplani et al. 1996, Sittek et al. 1996, Schnier et al. 1997).

Für die 3D- Analyse werden die Datensätze digital auf eine geeignete Workstation (Octane Duo/ Silicon Graphics, Mountain View, CA, USA) übertragen. Die Daten werden in ein für den Computer lesbares Format konvertiert und anschließend codiert, um ein vom Untersucher unabhängiges und objektives Ergebnis zu erhalten. Unter visueller Kontrolle werden anschließend Tibia- und Patellarknorpel sowie die Menisken getrennt voneinander und in jeder einzelnen der insgesamt 64 Schichten von ihrer Umgebung abgegrenzt (segmentiert) und die Knochen-Knorpelgrenze automatisch (wenn nötig mit manueller Korrektur) festgelegt.

Nach der Segmentation erfolgt eine 3D-Rekonstruktion des Knorpels mit isotropen Voxeln durch einen Algorithmus, der sich an der Oberflächenkontur orientiert (Marshall et al. 1995).

Über Einbeziehung der Voxelgröße und Voxelzählung kann so das Knorpelvolumen durch den Computer mit hoher Genauigkeit (Peterfy et al. 1994, Sittek et al. 1996, Eckstein et al. 1996a, 1998b, Cohen et al. 1999, Graichen et al. 2000, 2004) und Präzision (Eckstein et al. 1998c, Stammberger et al. 1999a,b, Hyhlik-Dürr et al. 2000, Tieschky et al. 1997) quantifiziert werden.

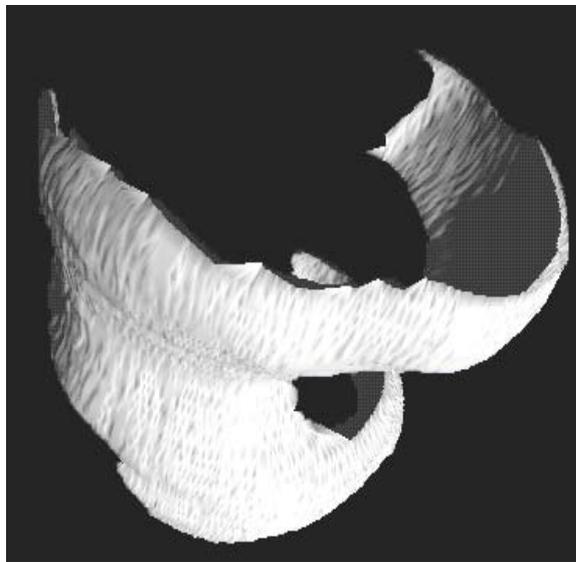


Abb. (2) Dreidimensionale Rekonstruktion des Knorpels am Beispiel des Femurs als Grundlage für die Volumen- und Dickenbestimmung

Bei Wiederholungsmessungen mit Repositionierung des Gelenks zwischen den einzelnen Untersuchungen wurde mit der WE-Sequenz ein Variationskoeffizient von 0,95 % für das Patellarvolumen gefunden (Eckstein et al. 2000), während es in vorherigen Studien unter Anwendung der fs-Sequenz noch 1,3 % Präzisionsfehler waren (Eckstein et al. 1998b). Für den tibialen Knorpel betrug der Präzisionsfehler hier zwischen 3,0 % (mediales Plateau) und 3,4 % (laterales Plateau).

### 3 Fragestellung

Langstreckenlaufen stellt derzeit eine sehr beliebte und immer häufiger praktizierte Sportart dar. Bisher gibt es einige Studien, in denen die qualitativen Veränderungen im Gelenkknorpel nach einem gelaufenen Marathon untersucht wurden (Hohmann et al. 2004, Krampla et al. 2001). Da es bis vor einiger Zeit keine geeigneten technischen Möglichkeiten gab, die Knorpelveränderungen nach Belastung auch quantitativ zu untersuchen, existieren kaum Daten, die die Deformation menschlichen Gelenkknorpels in vivo beschreiben. Seit der Einführung der 3D-Chondro-Grassometrie besteht die Möglichkeit, Knorpel am Lebenden quantitativ zu messen. Seither wurden Veränderungen der Knorpeldicke und des Knorpelvolumens nach statischer und dynamischer Belastung gemessen. Die dynamische Belastung wurde hierbei meist in Form von Kniebeugen herbeigeführt.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen dynamischer Belastung in Form von Langstreckenläufen an Knorpeln und Menisken im Knie quantitativ untersucht. Zu diesem Zweck wurde mit Hilfe von Magnetresonanztomographie eine quantitative Analyse des Kniegelenkknorpels (Tibia und Patella) sowie der Menisken bei gesunden männlichen Sportlern durchgeführt.

Hierbei wurde auf folgende Fragen eingegangen:

- a) Wie verändert sich das Knorpelvolumen von Tibia und Patella sowie das Volumen von medialem und lateralem Meniskus direkt nach einem Ausdauerlauf?
- b) Sind Zusammenhänge in der Größe der Volumenänderung und der Länge der gelaufenen Strecke (5, 10, 20 km) erkennbar?
- c) Wie verhält sich das direkt nach einem 20 km-Lauf veränderte Volumen nach einer Stunde Erholung?

## 4 Material und Methode

### 4.1 Studienablauf

Nach Akquirierung von Marathonläufern und Festlegung einer geeigneten MRT-Sequenz wurde mit der praktischen Durchführung der Studie begonnen:

Nachdem die individuellen Läuferdaten (Alter, Körpergröße, Gewicht, Häufigkeit des Lauftrainings, andere ausgeübte Sportarten, eventuelle Vorerkrankungen am Knie) erfasst worden waren, wurden die Probanden über die Art der Untersuchung sowie den weiteren Studienablauf aufgeklärt. Sie unterschrieben eine Einwilligungserklärung über die wissenschaftliche Nutzung ihrer Daten sowie über die Durchführung des Laufs auf eigene Gefahr.

Diese Zeit wurde für eine 60-minütige Ruhezeit im Liegen vor der ersten Untersuchung genutzt, um eine Beeinflussung von kurzfristiger Belastung auf das Knorpelvolumen vor dem Lauf zu minimieren. Nach Einhalten dieser Zeit, in der das Knie völlig entlastet wurde, folgte die erste Messung (M1) mittels Magnetresonanztomographie mit einem definierten Messprotokoll.

Ohne vorheriges Aufwärmen liefen die Probanden anschließend in einem angrenzenden Waldstück eine genau vorgegebene und vorher ausgemessene Strecke (5, 10 oder 20 km) mit Anfangs- und Endpunkt im MRT-Untersuchungsraum.



Abb. (3) Laufstrecke mit Anfangs- und Endpunkt im Untersuchungsraum

Um eine einheitliche Geschwindigkeit während der einzelnen Läufe zu erzielen, wurde den Läufern eine Zeit vorgegeben, die sie ungefähr einhalten sollten. Da alle Probanden über eine Mindest Erfahrung im Laufsport verfügten, konnte die vorgegebene Laufzeit fast in allen Fällen auf Minuten genau eingehalten werden. Für die 20 km-Strecke wurden 105 Minuten, für 10 km 52 min und für 5 km 26 Minuten vorgegeben. Das entspricht bei allen Laufstrecken einer Geschwindigkeit von ungefähr 11 km/h.

Mit einer Latenz von maximal 90 Sekunden, die durch Lagerung im Magnetresonanztomographen sowie Sequenzpositionierung zustande kam, erfolgte direkt nach dem Lauf eine erneute Messung (M2) mit dem gleichen Messprotokoll wie vor dem Lauf.

Bei einigen Probanden, die die 20 km- Strecke gelaufen waren, wurde nach einer einstündigen Ruhepause das Knie noch einmal mit derselben Sequenz gemessen (M3). In dieser Stunde wurde das zu messende Knie im Liegen entlastet.

Schließlich wurden die MR- Daten auf eine Workstation transferiert und das Volumen von Tibia- und Patellarknorpel sowie das der Menisken dreidimensional rekonstruiert. Die gewonnenen Daten wurden statistisch auf eine signifikante Volumenänderung vor zu nach dem Lauf, einem Einfluss der Länge der Laufstrecke auf die Höhe der Volumenänderung, die Erholung nach einer Stunde sowie auf eine mögliche Korrelation dieser Werte zu biometrischen Daten der Läufer geprüft.

### **4.2 Probanden**

Untersucht wurden die Kniegelenke von 30 männlichen Sportlern unterschiedlichen Alters und Trainingszustandes. Um zusätzliche Variablen durch verschiedene Geschlechter zu vermeiden (siehe Csintalan et al. 2002, Faber et al. 2001, Eckstein et al. 1998c) wurde die Arbeit auf männliche Probanden beschränkt. Es wurden nur Kniegelenke ohne anamnestisch angegebene Schmerzen bzw. ohne bekannte Vorerkrankung untersucht.

Bei drei asymptomatischen Probanden wurden arthrotische Veränderungen im MRT nachgewiesen. Diese Probanden wurden nachträglich aus der Studie ausgeschlossen.

## 4 Material und Methode

---

Die Probanden waren zwischen 21 und 65 Jahre alt, das mittlere Alter lag bei 38 ( $\pm 14$ ) Jahren.

Die im Durchschnitt 180 ( $\pm 10$ ) cm großen Läufer wiesen bei einem mittleren Gewicht von 73,7 ( $\pm 8,3$ ) kg einen BMI (= Body Mass Index in der Einheit  $\text{kg}/\text{cm}^2$ ) von 22,6 ( $\pm 1,6$ ) auf und lagen damit im Bereich der Normalgewichtigen (BMI zwischen 20 und 25).

Die Trainingsleistung der Probanden variierte zwischen 20 und 150 km Laufleistung pro Woche (im Mittel 67,1 [ $\pm 35$ ] km/Woche).

Auch die vorhergehende jahrelange Belastung durch regelmäßiges Lauftraining wies Unterschiede auf (Lauferfahrung zwischen 23 Jahren und 1 Jahr, durchschnittlich 8,5 [ $\pm 6,5$ ] Jahre).

Aus diesem Gesamtkollektiv ergab sich für die 5 km-Strecke eine Fallzahl von 7 Probanden mit einem mittleren Alter von 48 [ $\pm 14$ ] Jahren und einem BMI von 22,2 [ $\pm 2,0$ ], für die 10 km-Strecke eine Fallzahl von 9 Probanden mit durchschnittlich 46 [ $\pm 14$ ] Jahren und einem BMI von 22,4 [ $\pm 1,7$ ] sowie für die 32 Probanden der 20 km-Strecke ein Alter von 36 [ $\pm 13$ ] und ein BMI von 22,6 [ $\pm 1,6$ ]. Eine Übersicht hierüber soll folgende Tabelle geben:

**Tabelle 2** Übersicht über die Probandengruppen bei den unterschiedlichen Laufstrecken

Laufstrecke	Fallzahl	Alter (Jahre)	BMI ( $\text{kg}/\text{cm}^2$ )
5 km	7	48 $\pm$ 14	22,2 $\pm$ 2,0
10 km	9	46 $\pm$ 14	22,4 $\pm$ 1,7
20 km	32	36 $\pm$ 13	22,6 $\pm$ 1,6

### 4.3 Bildakquisition mittels Magnetresonanztomographie

Für die bildliche Darstellung wurde ein Magnetresonanztomograph (Magnetom SYMPHONY, Siemens, Erlangen) mit der Feldstärke 1,5 Tesla sowie eine konventionelle zirkulär-polarisierte Extremitätenspule verwendet. Zur Knieuntersuchung wurden die Probanden auf dem Rücken liegend mit den Füßen voran in der Mitte platziert.



Abb. (4) Bildgewinnung mit einem Magnetresonanztomographen 1,5 T (Magnetom Symphony)

Zur Darstellung des Knieknorpels sowie der Menisken wurde eine zuvor validierte (Glaser et al. 2001) FLASH (=Fast Low Angle Shot)- 3D - Sequenz mit Nutzung der WE (=Water excitation)- Technik gewählt. Die zu modulierenden Parameter wurden folgendermaßen eingestellt: TR= 19,2 ms, TE = 9,5 ms, FA = 30°, Anzahl der Mittlungen = 1, Auslesebandbreite = 65 Hz, Messzeit circa 8 Minuten. Die Auflösung betrug  $0,31 \times 0,31 \text{ mm}^2$  (Bildfeld = 16 cm, Matrix =  $512^2$  Pixel).

Um Patellarknorpel, Tibiaknorpel sowie Menisken gut quantitativ beurteilen zu können, wurde ein sagittaler Datensatz gewählt. So konnten auch alle zu untersuchenden Elemente aus einem Datensatz rekonstruiert werden. Es wurden 64 Schnittbilder mit einer jeweiligen Schichtdicke von 1,5 mm angefertigt, um das Knie in seiner Gesamtheit zu erfassen.

### 4.4 Digitale Bildbearbeitung

Für die anschließende geblindete Bildbearbeitung wurden die MR-Datensätze auf ein Parallelrechnersystem (Octane Duo, Silicon Graphics, Mountain View, CA, USA) transferiert und in ein von der Workstation lesbares Format konvertiert.

Hierbei erfolgte zur Wahrung der Objektivität eine Codierung der Datensätze, sodass der Untersucher die MR-Daten auswertete, ohne zu wissen, welcher Datensatz von vor bzw. von nach dem Lauf stammte.

Die Volumenbestimmung wurde halbautomatisch durchgeführt, indem die Knorpeloberfläche Schicht für Schicht per Hand markiert und die Knorpel-Knochengrenze automatisch (mit möglicher manueller Korrektur) ermittelt wurde.

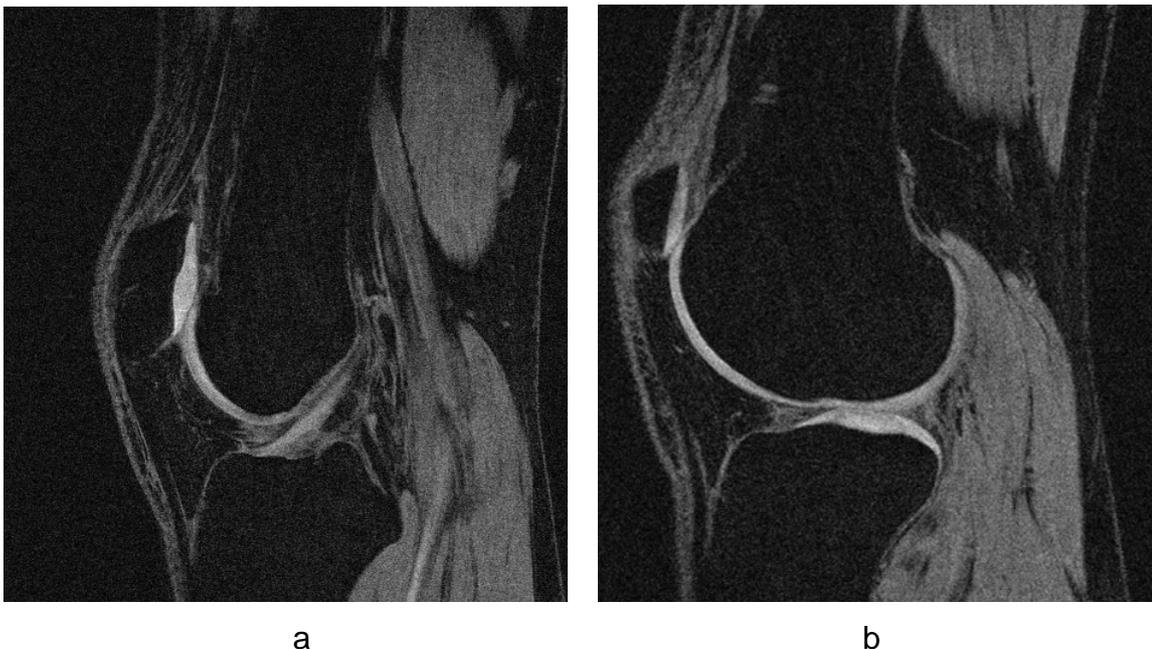


Abb. (5) Manuelle Markierung des Knorpels in jedem einzelnen der 64 Schnittbilder;  
a) Patella, b) Tibia

Nachdem dies für den jeweiligen Knorpel (Patella, Tibia) bzw. Meniskus (Innenmeniskus, Außenmeniskus) durch alle Schichten hindurch erfolgt war, konnte über eine dreidimensionale Rekonstruktion anhand der isotropen Voxel das Volumen des Knorpels bzw. der Menisken vom Computer berechnet werden.

Da nur eine aneinanderhängende Fläche rekonstruiert und berechnet werden kann, wurde der tibiale Knorpel entsprechend den beiden Tibiaplateaus in einen medialen und einen lateralen Anteil zerlegt.

Die Menisken wurden unterteilt in Vorderhorn, Pars intermedia und Hinterhorn. Das Volumen der einzelnen Anteile wurde danach jeweils addiert.

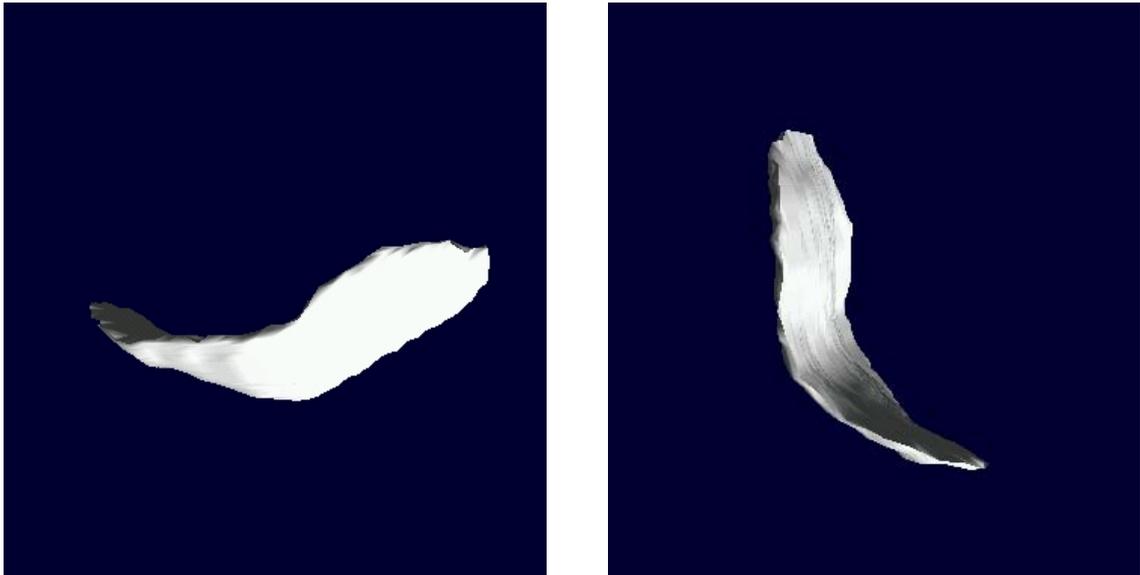


Abb. (6) 3D- Rekonstruktionen des Patellarknorpels

Die Segmentierung erfolgte immer paarweise, das heißt, es wurden die gleichen Knorpel (bzw. Menisken) der Messung vor dem Lauf und der Messung nach dem Lauf hintereinander segmentiert, wobei die Daten durch eine vorher erfolgte Codierung geblindet waren. Es wurde darauf geachtet, dass die Anzahl der segmentierten Schichten in den beiden korrelierenden Untersuchungen identisch war.

Zielgröße der Auswertung war die relative Volumenänderung der Knorpel und Menisken nach dynamischer Dauerbelastung.

### 4.5 Statistische Analyse

Für die quantitativ erhobenen demographischen Daten (Alter, Gewicht, Größe, BMI) wurde der Mittelwert sowie die Standardabweichung berechnet. Um sich einen ungefähren Überblick über die „Belastungsvorgeschichte“ des einzelnen Sportlers zu verschaffen, wurde die Laufleistung pro Woche (in km/ Woche) multipliziert mit der Zeit, seit der ein regelmäßiges Lauftraining praktiziert wird (in Jahren).

Es wurde die prozentuale Änderung der Knorpelvolumina, die jeweils vor und nach dem Lauf gemessen wurden, für Patella, Tibia und Menisken einzeln berechnet und der Mittelwert sowie die Standardabweichung für die unterschiedlichen Laufstrecken (5, 10, 20 km) bestimmt. Um die prozentuale Volumenänderung auf statistische Signifikanz zu überprüfen, wurde der Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test für Differenzen gewählt.

Genauso wurde auch für die erweiterte Fragestellung verfahren, bei der an 10 Probanden die Änderung des Volumens eine Stunde nach dem Lauf im Vergleich zu vor bzw. direkt nach dem Lauf ermittelt werden sollte.

Um mögliche Zusammenhänge zwischen der Größe der Volumenänderungen mit der Länge der gelaufenen Strecke zu erfassen, wurde wiederum der Wilcoxon-Test eingesetzt.

Es gibt bisher noch keine Daten über die Validität und Genauigkeit der 3D-Chondro-Grassometrie hinsichtlich der Meniskus-Volumenmessung. Daher wurde für diese Studie eine Präzisionsmessung an sechs zufällig aus der Probandenmenge gegriffenen Datensätzen durchgeführt.

Diese Datensätze wurden jeweils sechs Mal an verschiedenen Tagen von demselben Untersucher bezüglich des Volumens von Innen- und Außenmeniskus ausgewertet und der Variationskoeffizient berechnet, indem die Standardabweichung durch das arithmetische Mittel dividiert wurde.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Volumenänderungen in definierten Kniebestandteilen nach Dauerbelastung (5, 10, 20 km-Lauf)

#### 5.1.1 Patellarknorpel

Das Volumen des Retropatellarknorpels nahm bei einer Laufstrecke von 5 km durchschnittlich um  $6,6 \% \pm 2,5 \%$  (Min: 4,2 %; Max: 11,1 %) ab.

Bei 10 km betrug die Volumenminderung  $6,1 \% \pm 2,2 \%$

(Min: 3,2 %; Max: 9,1 %). Das Patellarvolumen minderte sich nach dem 20 km-Lauf durchschnittlich um  $8,2 \% \pm 4,8 \%$  (Min: 0,9 %; Max: 19,0 %).

Alle Strecken zeigten eine statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Minderung im Vergleich zum Ausgangswert (M1).

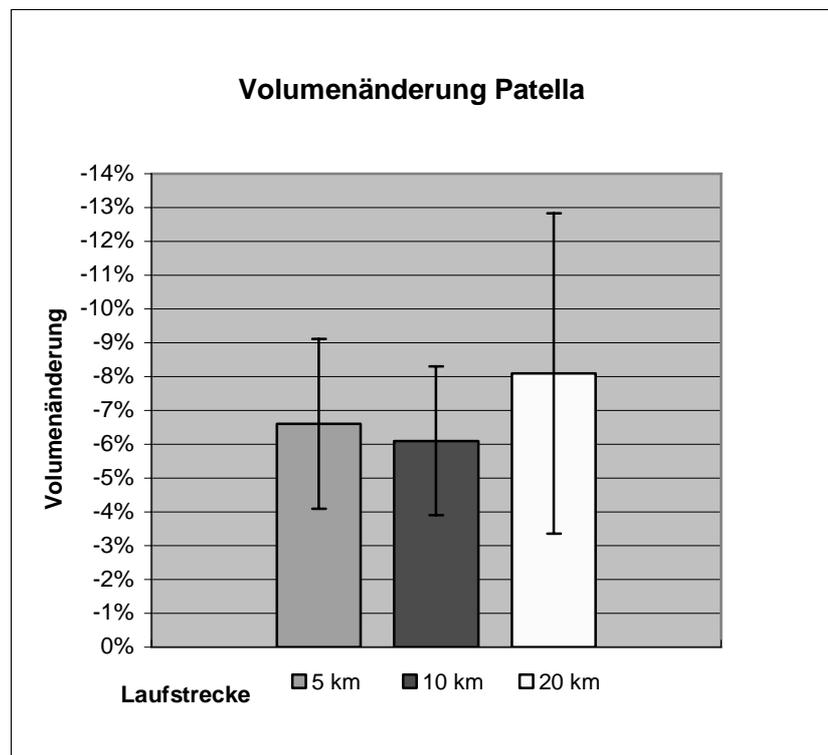


Abb. (7) Volumenänderung des Patellarknorpels nach 5, 10 und 20 km-Lauf im Vergleich zum Ausgangswert (M1)

## 5 Ergebnisse

Insgesamt fand sich bezüglich der Volumenänderung der Patella eine hohe interindividuelle Variabilität beim Vergleich der einzelnen Werte. In der folgenden Abbildung wird die Variabilität am Beispiel der 20 km-Strecke graphisch dargestellt.

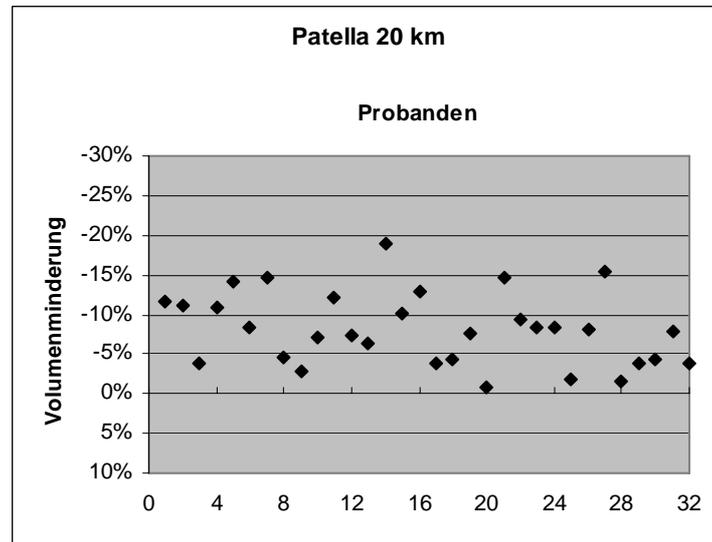


Abb. (8) Variabilität der Volumenänderung der Patella nach 20 km-Lauf bei 32 Probanden

### 5.1.2 Tibiaknorpel

Das tibiale Volumen verringerte sich bei 5 km um  $3,6 \% \pm 2,5 \%$  (Min: 0,7 %; Max: 6,9 %).

Nach 10 km Ausdauerlauf ergab sich eine durchschnittliche Volumenminderung von  $5,0 \% \pm 3,0 \%$  (Min: 0,2 %; Max: 9,2 %). Nach 20 km wurde ein einziger positiver Wert innerhalb der Grenze der Messtoleranz gemessen. Durchschnittlich nahm jedoch das Volumen signifikant um  $6,1 \% \pm 3,4 \%$  (Min: +0,8 %; Max: 11,9 %) ab.

Bei allen Laufstrecken verringerte sich das tibiale Volumen signifikant zu M1.



## 5 Ergebnisse

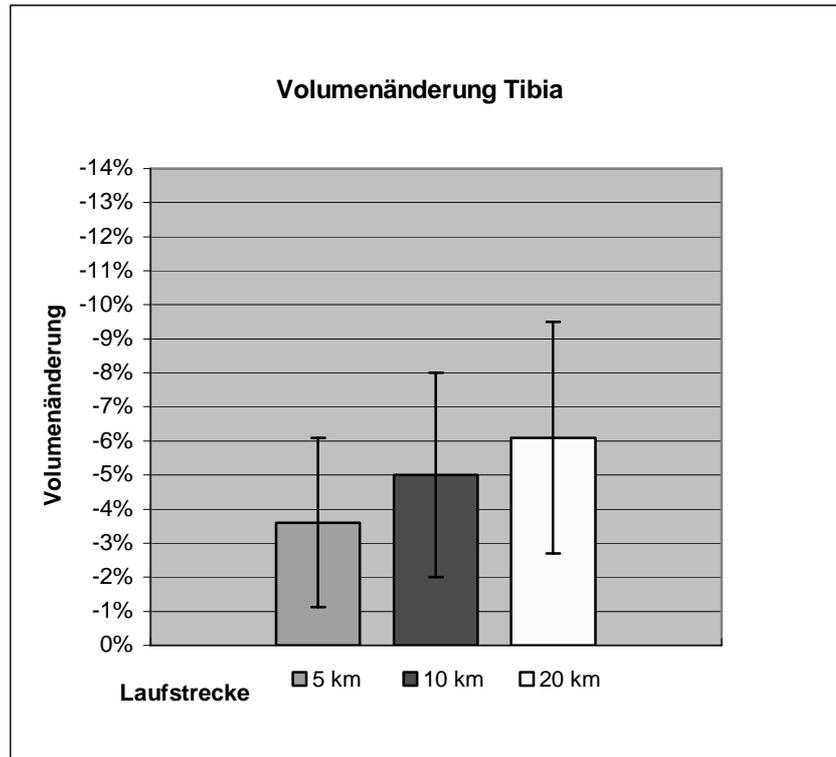


Abb. (9) Volumenminderung des tibialen Knorpels nach 5, 10 und 20 km-Lauf im Vergleich zum Ausgangswert (M1)

Auch die Volumenänderungen an der Tibia wiesen interindividuelle Unterschiede auf, wenn auch in geringerem Maße als bei der Patella.

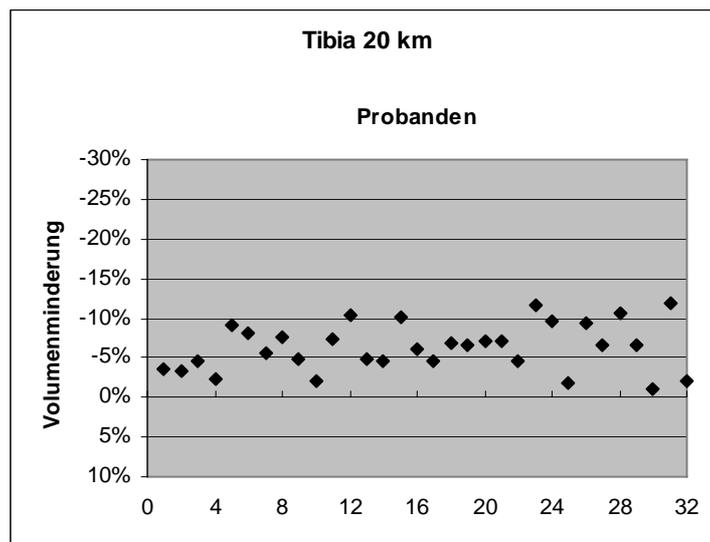
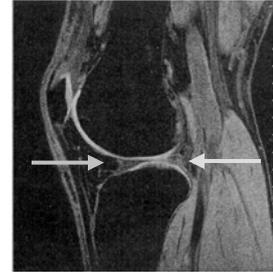


Abb. (10) Variabilität der Volumenänderung der Tibia nach 20 km-Lauf an 32 Probanden

### 5.1.3 Menisken

Um die Genauigkeit der Volumenmessung an den Menisken einschätzen zu können, wurden die Datensätze von sechs zufällig aus der Menge gegriffenen Probanden



jeweils sechs Mal an verschiedenen Tagen von demselben Untersucher ausgewertet. Es fanden sich bei den sechs Datensätzen Variationskoeffizienten zwischen 1,7 % und maximal 5,2 % für den Außenmeniskus; im Durchschnitt betrug die Variation hier 3,4 %. Für den Innenmeniskus wurden Variationskoeffizienten von 1,4 % bis hin zu 5,4 % errechnet, das Mittel betrug 3,1 %.

Die Messung der Volumenänderungen der Menisken auf die verschiedenen Laufstrecken war bei allen gemessenen Wertepaaren statistisch signifikant.

Nach 5 km nahm das Innenmeniskusvolumen um  $5,2 \% \pm 1,7 \%$  (Min: 2,9 %; Max: -7,6 %), das Volumen des Außenmeniskus um  $5,5 \% \pm 2,4 \%$  (Min: 3,4 %; Max: 9,1 %) ab.

Bei der 10 km-Strecke konnten im Durchschnitt  $7,5 \% \pm 5,1 \%$  (Min: 2,0 %; Max: 17,1 %) beim Innenmeniskus und  $8,2 \% \pm 4,7 \%$  (Min: 1,2 %; Max: 17,5 %) Abnahme beim Außenmeniskus festgestellt werden. Nach 20 km fand sich eine Volumenminderung am Innenmeniskus von durchschnittlich  $10,1 \% \pm 4,8 \%$  (Min: +1,8 %; Max: 18,4 %), diejenige am Außenmeniskus betrug nach dieser Laufstrecke  $7,7 \% \pm 5,9 \%$  (Min: +0,7 %; Max: 18,9 %).

Sowohl beim Innen- als auch beim Außenmeniskus wurde jeweils ein positiver Wert gemessen (+1,8 % bzw. +0,7 %).

## 5 Ergebnisse

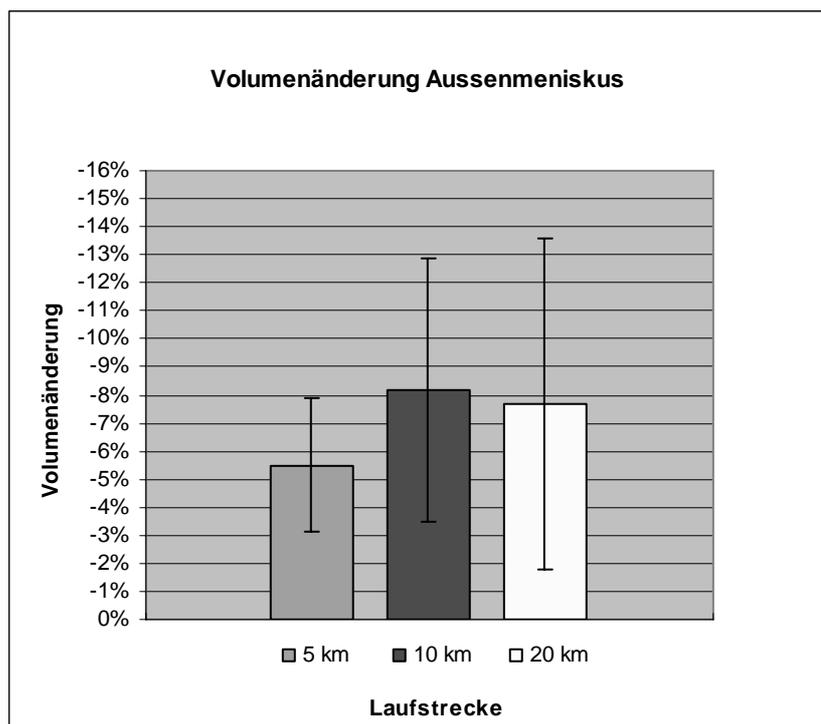
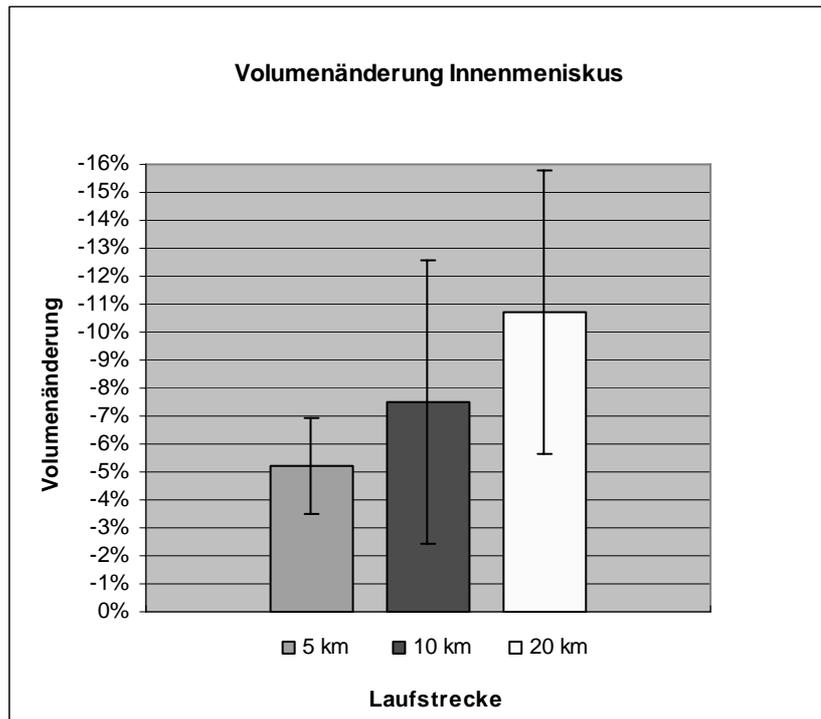


Abb. (11) Volumenminderungen des Innen- und Außenmeniskus nach 5, 10 und 20 km-Lauf im Vergleich zum Ausgangswert (M1)

## 5 Ergebnisse

Wie auch bei den Knorpeln zeigte sich bei den Menisken interindividuell eine deutliche Streuung der Höhe der gemessenen Volumenänderungen bei den einzelnen Probanden.

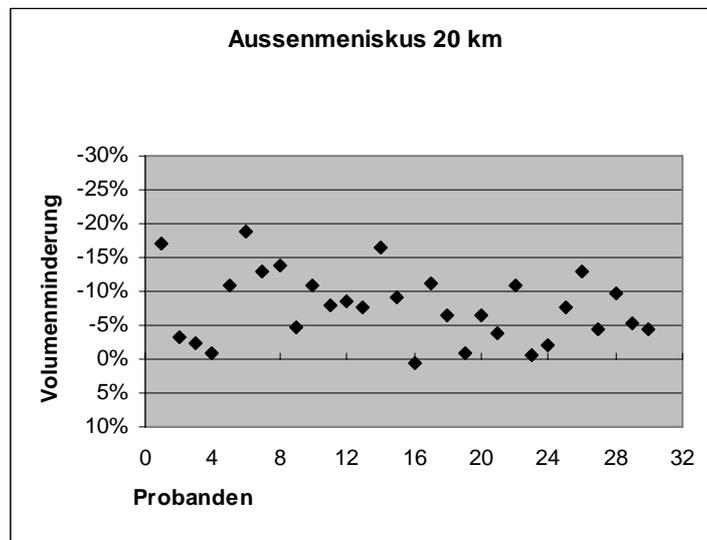
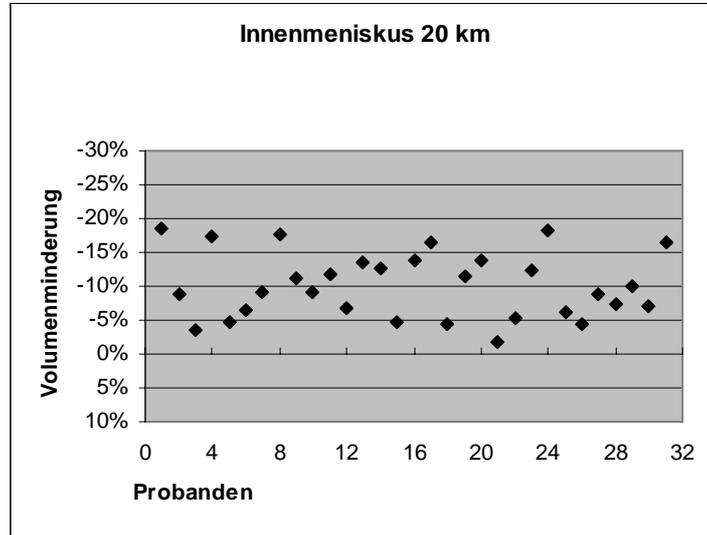


Abb. (12) Auch bei den Menisken fand sich eine hohe interindividuelle Variabilität bei Vergleich der einzelnen Messwerte; hier dargestellt nach 20 km Laufbelastung

5.1.4 Zusammenfassung der Volumenänderungen von Knorpeln und Menisken nach 5, 10 und 20 km- Lauf im Vergleich

Es fanden sich allesamt signifikante Volumenminderungen ( $p < 0,05$ ) des Tibia- und Patellarknorpels sowie der Menisken nach Dauerbelastung des Knies durch 5, 10 und 20 km-Läufe.

Eine zusammenfassende Übersicht über die Volumenabnahme der untersuchten Regionen nach unterschiedlich starker Belastung gibt folgende Tabelle:

**Tabelle 3: Volumenabnahme nach Belastung.**

In der linken Spalte ist die untersuchte Region dargestellt. Rechts die Anzahl die untersuchten Datensätze (n). Die Verringerung des Volumens wurde in Prozent vom Ausgangsvolumen (M1) nach 5 km, 10 km und 20 km-Läufen nach folgender Formel angegeben:  
 Volumenabnahme in % =  $(M1-M2) / M1 \cdot 100$

	<b>5 km</b>	<b>10 km</b>	<b>20 km</b>
<b>Patella</b>	n = 7 6,6% (p= 0,016)	n = 8 6,1% (p= 0,008)	n = 27 8,2% (p= 0,001)
<b>Tibia</b>	n = 8 3,6% (p= 0,008)	n = 10 5,0% (p= 0,002)	n = 27 6,1% (p= 0,001)
<b>Innenmeniskus</b>	n = 7 5,2% (p= 0,016)	n = 8 7,5% (p= 0,008)	n = 25 10,1% (p= 0,001)
<b>Außenmeniskus</b>	n = 8 5,5% (p= 0,008)	n = 9 8,2% (p= 0,004)	n = 26 7,7% (p= 0,001)

## 5 Ergebnisse

Es zeigte sich nach allen Laufstrecken eine stärkere Volumenabnahme der Patella im Vergleich zur Tibia.

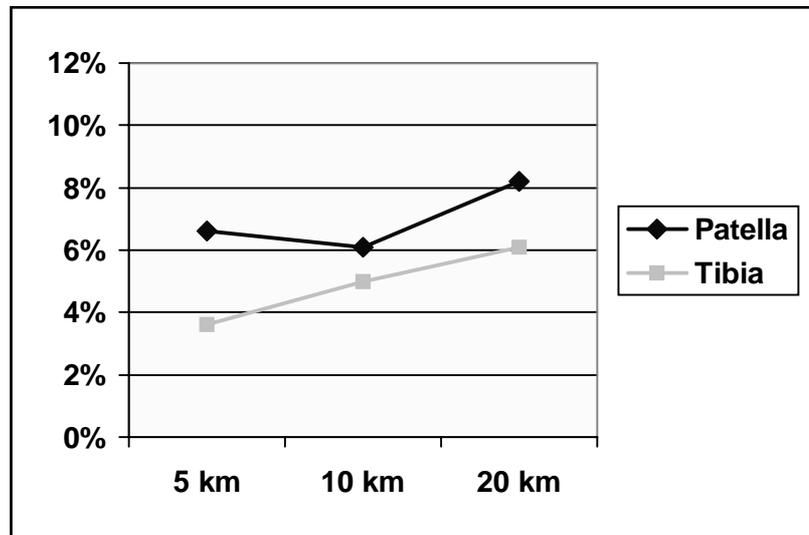


Abb. (13) Vergleich der patellaren und tibialen Volumenabnahme nach Laufbelastung

Vergleicht man die Volumenänderung der Menisken untereinander, so fand sich nach 5 und 10 km eine stärkere Abnahme beim Außenmeniskus; nach 20 km Laufbelastung war das Volumen des Innenmeniskus stärker vermindert.

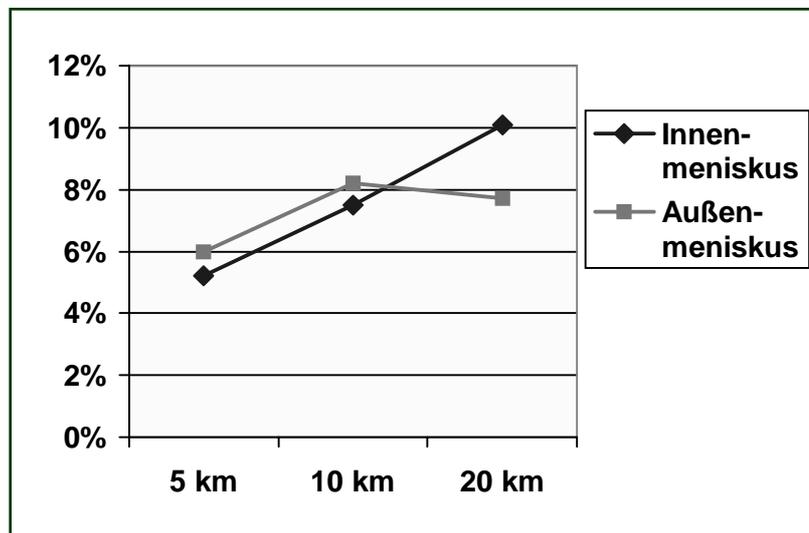


Abb. (14) Vergleich der Volumenabnahme an Außen- und Innenmeniskus nach Laufbelastung

Vergleicht man den Mittelwert der durchschnittlichen Volumenabnahmen über die verschiedenen Laufstrecken, so verloren die Menisken durchschnittlich mehr an Volumen als die untersuchten Knorpel.

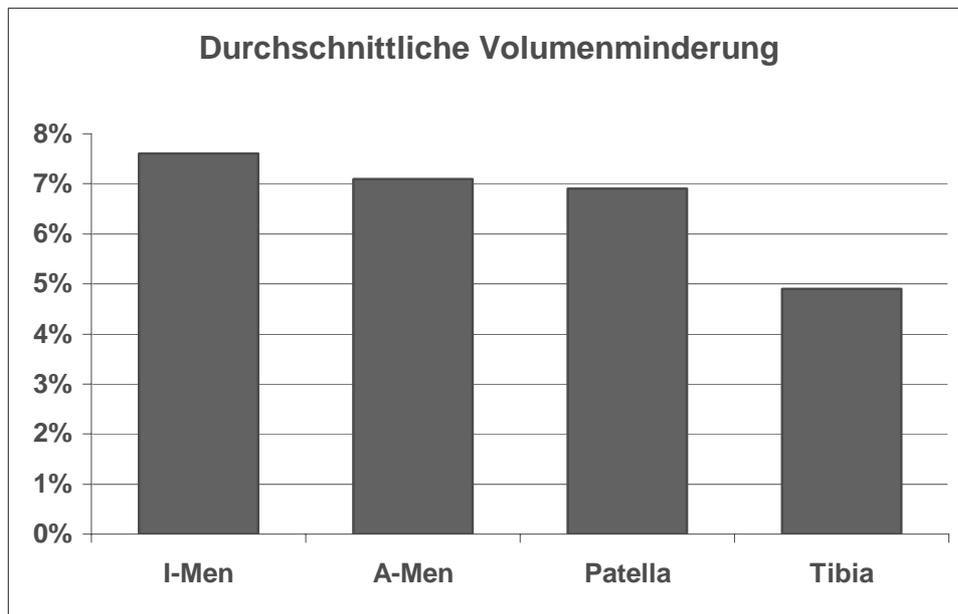


Abb. (15) Durchschnittliche Volumenabnahme über alle Laufstrecken im Vergleich

## 5.2 Volumenänderung im Zusammenhang mit der Länge der Laufstrecke

Nicht statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ) zeigten sich die Unterschiede der Volumenänderungen von Innenmeniskus, Patella und Tibia jeweils im Vergleich der 5 km- zur 20 km- Strecke. Dabei waren jedoch einige p-Werte nur knapp nicht signifikant (siehe Tabelle 4).

Lediglich der Vergleich der Volumenänderung des Innenmeniskus nach 10 und nach 20 km erbrachte einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,03$ ). Bei den durchgeführten Untersuchungen hatte die Länge der Laufstrecke keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Grad der Knorpeldeformation.

**Tabelle 4** Prüfung eines Zusammenhangs zwischen Länge der Laufstrecke und der gemessenen Volumenänderungen; ist der p –Wert  $< 0,05$ , gilt der untersuchte Parameter als signifikant von Null verschieden

<b>Tibia</b>	5 km vs. 10 km	$p = 0,59$
	10 km vs. 20 km	$p = 0,27$
	5 km vs. 20 km	$p = 0,08$
<b>Patella</b>	5 km vs. 10 km	$p = 1,00$
	10 km vs. 20 km	$p = 0,56$
	5 km vs. 20 km	$p = 0,06$
<b>Außenmeniskus</b>	5 km vs. 10 km	$p = 0,62$
	10 km vs. 20 km	$p = 0,34$
	5 km vs. 20 km	$p = 0,20$
<b>Innenmeniskus</b>	5 km vs. 10 km	$p = 0,87$
	10 km vs. 20 km	$p = 0,03$
	5 km vs. 20 km	$p = 0,06$

### 5.3 Verhalten des Knorpel- und Meniskusvolumens nach einer Stunde Erholung nach Dauerbelastung (20 km)

Die an 10 Probanden durchgeführte Messung zeigte eine signifikante Volumenänderung von Tibia- und Patellarknorpel sowie der Menisken nach dem 20 km-Lauf. Keine statistische Signifikanz dagegen wurde beim Vergleich des Innenmeniskusvolumens direkt nach dem Lauf, verglichen mit den Werten einer Stunde nach dem Lauf, erzielt ( $p = 0,36$ ).

Auch der Vergleich der Ruhemessung vor dem Lauf zur Messung eine Stunde nach dem Lauf wies keinen signifikanten Unterschied im Volumen von Innenmeniskus ( $p = 0,055$ ) sowie Tibia ( $p = 0,44$ ) und Patella ( $p = 0,16$ ) auf, da sich das nach dem Lauf verminderte Volumen wieder in Richtung Ausgangswert erholte (siehe auch Ergebnisdiskussion).

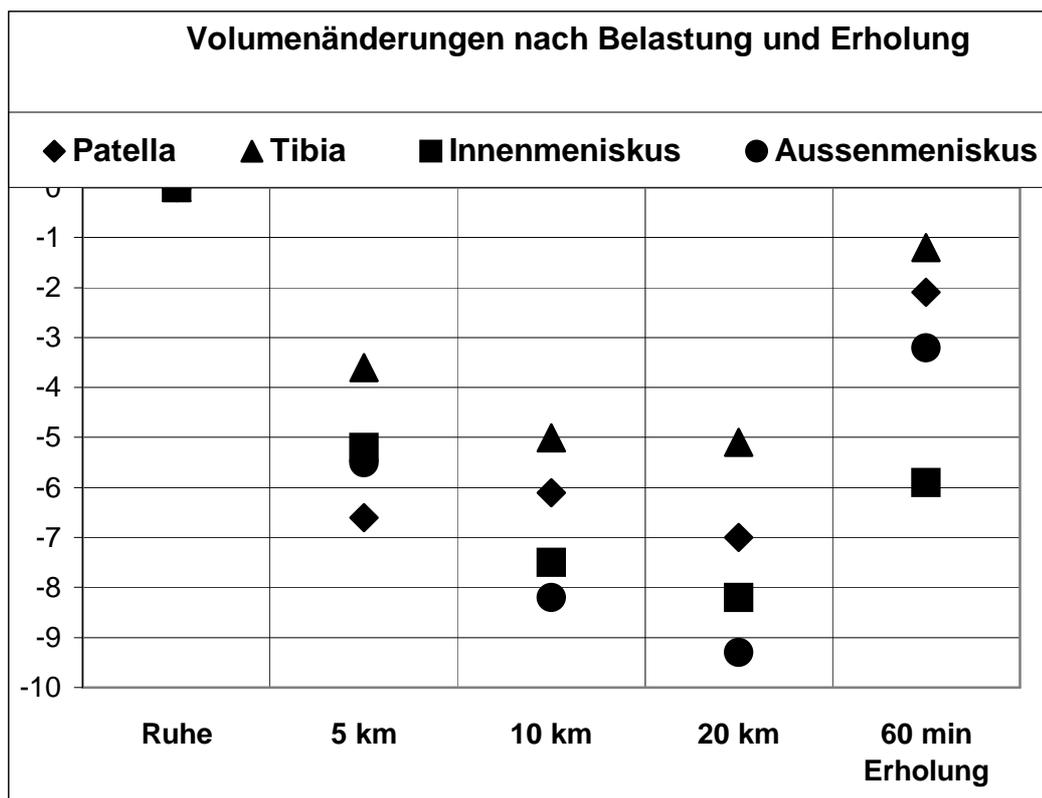


Abb. (16) Durchschnittliche Volumenänderung der Knorpel und Menisken nach verschiedenen Laufstrecken und nach einer Stunde Erholung nach Belastung

### 5.3.1 Patellarknorpel

Das Patellarvolumen, das um durchschnittlich 7,0 % signifikant ( $p = 0,002$ ) abgenommen hatte (M1-M2), wurde erneut nach einer Stunde Erholungspause gemessen (M3). Hierbei hatte das Knorpelvolumen wieder um 5,3 % signifikant ( $p= 0,002$ ) zugenommen und betrug also im Vergleich zu der ersten Messung (M1) nur noch 2,1 % weniger. Bei der Signifikanztestung war  $p= 0.16$ , was bedeutet, dass der Volumenwert nach der Erholungsphase (M3) keinen signifikanten Unterschied mehr zum Volumenwert vor der Belastung (M1) zeigte.

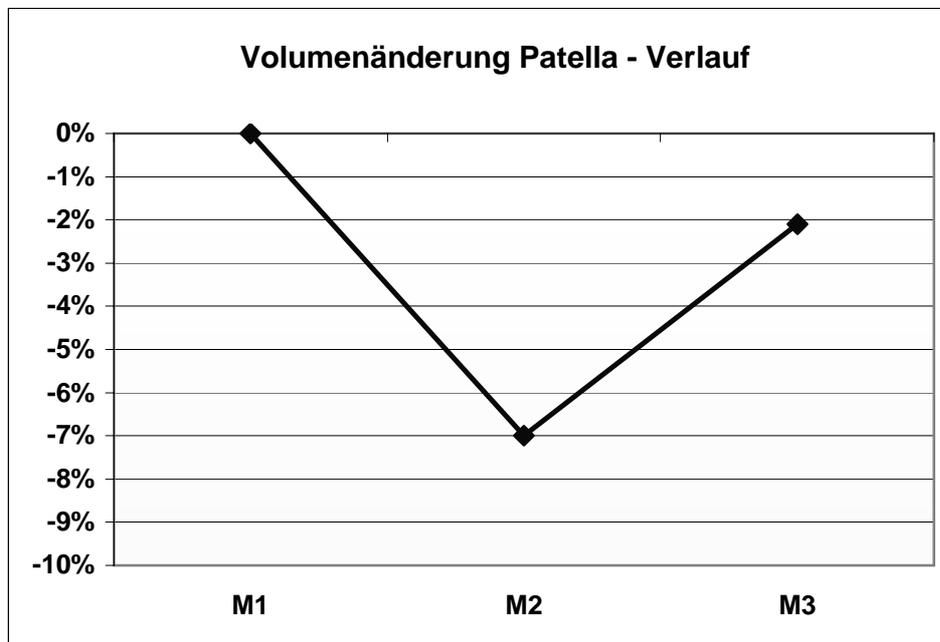


Abb. (17) Verhalten des Patellarknorpels direkt nach dem 20 km-Lauf (M2) und nach einer Stunde Erholung nach dem Lauf (M3) im Vergleich zur Ruhemessung (M1)

### 5.3.2 Tibiaknorpel

Die Probanden zeigten nach dem 20 km- Lauf eine mittlere Volumenminderung von 5,1 % ( $p = 0,02$ ); nach einer Stunde war diese bereits wieder um 4,3 % ( $p = 0,048$ ) ausgeglichen. Es resultiert also eine Knorpelvolumenminderung von 1,2 % eine Stunde nach dem Lauf im Vergleich zu der Ruhemessung vor dem Lauf, die bei der Signifikanztestung  $p = 0,44$  aufwies, was bedeutet, dass der Volumenwert nach der Erholungsphase (M3) keinen signifikanten Unterschied zum Volumenwert vor der Belastung (M1) zeigte.

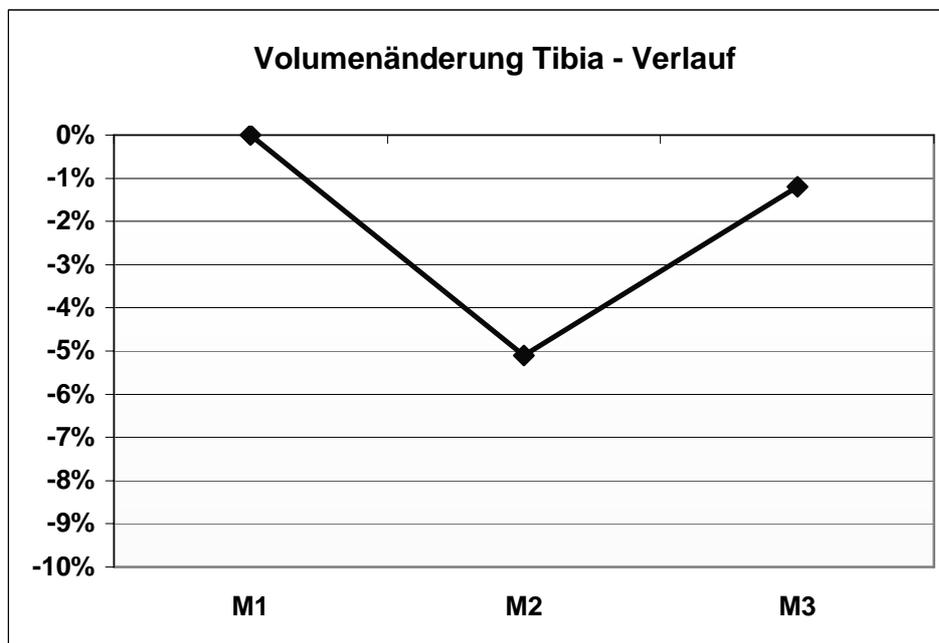


Abb. (18) Verhalten des tibialen Knorpels direkt nach dem 20 km-Lauf (M2) und nach einer Stunde Erholung nach dem Lauf (M3) im Vergleich zur Ruhemessung (M1)

### 5.3.3 Menisken

Der Außenmeniskus wies eine Minderung von 9,3 % direkt nach dem Lauf und von 3,2 % nach einer Stunde Erholung auf. Er gewann also in dieser Stunde um 6,8 % an Volumen (in allen drei Vergleichen mit statistischer Signifikanz).

Nach einer Volumenabnahme von 8,2 % am Innenmeniskus hatte das Volumen nach einer Stunde wieder um 2,7 % zugenommen und war folglich um 5,9 % geringer als bei der Ruhemessung ( $p = 0.05$ ). Der Außenmeniskus wies eine Änderung von 9,3 % direkt nach dem Lauf und von 3,2 % nach einer Stunde Erholung auf. Er gewann also in dieser Stunde um 6,8 % an Volumen ( $p < 0.05$ ). Das bedeutet, dass der Volumenwert für Innen- und Außenmeniskus nach der Erholungsphase (M3) keinen signifikanten Unterschied zum Volumenwert vor der Belastung (M1) zeigte.

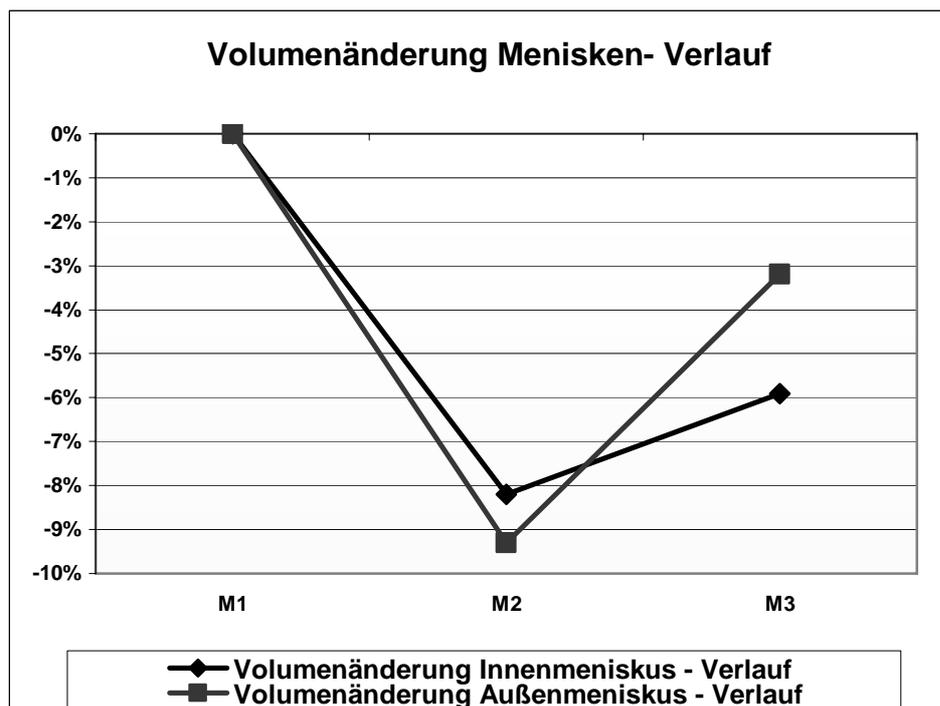


Abb. (19) Verhalten der Menisken direkt nach dem 20 km-Lauf (M2) und nach einer Stunde Erholung nach dem Lauf (M3) im Vergleich zur Ruhemessung (M1)

### **6 Diskussion**

Kenntnisse über physiologische Reaktionen des Gelenkknorpels auf mechanische Belastung sind die Grundlage weiterführender Untersuchungen über pathologische Veränderungen.

Ziel der vorliegenden Studie war es daher, die Anpassungsmechanismen des Knorpels im Knie auf dynamische Belastung sowie ihr Regenerationsverhalten zu untersuchen. Der Einfluss eines Langstreckenlaufs über 20 km auf das Volumen von Patella, Tibia sowie Innen- und Außenmeniskus wurde mit Hilfe der Magnetresonanztomographie an 32 gesunden Probanden getestet. Dieselben Messungen wurden an 7 bzw. 9 Probanden dieses Kollektivs nach einem Lauf von jeweils 5 bzw. 10 km vorgenommen. 10 der Probanden wurden eine Stunde nach dem Lauf erneut untersucht, um eine mögliche Regenerierung des Knorpels zum Ausgangsvolumen zu erfassen.

Wir fanden eine signifikante Volumenminderung nach Belastung. Es zeigte sich tendenziell eine Beeinflussung der Volumenänderung durch die Länge der Laufstrecke, eine statistische Signifikanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Nach einer Stunde Erholung nach dem 20 km- Lauf wurde eine signifikante Volumenzunahme im Sinne einer Regeneration des Knorpels gemessen.

#### **6.1 Methodikdiskussion**

##### **6.1.1 Auswahl der Probanden**

Da pathologische Prozesse im Kniegelenk auch eine Veränderung des biomechanischen Knorpelverhaltens bewirken, wurden nur Läufer untersucht, die anamnestisch keine vorangegangenen Traumata oder aktuelle Beschwerden am Knie angegeben hatten.

Instabilitäten nach Bandverletzungen können genauso wie Meniskusläsionen durch Minderung der protektiven Komponente zu einer stärkeren Krafteinwirkung und damit zu einer höheren Knorpeldeformierung führen.

Durch eine veränderte tibiofemorale Kontaktfläche bei Belastung eines Knies mit Zustand nach Kreuzbandruptur beispielsweise können degenerative Veränderungen in Menisken und Gelenkknorpel hervorgerufen werden (Andriacchi und Dyrby 2005).

Auch bei Patienten, die sich einer partiellen Meniskektomie unterziehen mussten, wurde eine deutliche Knorpelminderung festgestellt. Außerdem kann eine stärkere Knorpeldeformierung auch durch eine erhöhte Permeabilität, wie sie bei Knorpeldefekten besteht, hervorgerufen werden (Armstrong und Mow 1982, Setton et al. 1993). Daher wurden auch asymptotische Probanden, bei denen pathologische Befunde im MRI festgestellt wurden, nachträglich aus der Studie ausgeschlossen.

Eine weitere Variable, die einen möglichen Einfluss auf das Ergebnis haben kann, stellt das Geschlecht der Probanden dar. Man konnte in früheren Studien geschlechtsspezifische Unterschiede feststellen, wie zum Beispiel bezüglich der patellofemorale Kontaktflächen und dem auftretenden Druck. Dies ist durch einen im Allgemeinen schwächeren M. quadriceps bei Frauen bedingt (Csintalan et al. 2002). Der höher wirkende Druck bewirkt eine stärkere Knorpeldeformierung bei Belastung.

In diesem Sinn zeigte sich auch in verschiedenen Studien eine durchschnittlich geringere Knorpeloberfläche, Volumen und Knorpeldicke bei Frauen (Faber et al. 2001, Hudelmaier et al. 2001, Eckstein et al. 1998c, Lukasz et al. 1998). Cicuttini et al. (2002a) fanden bei 166 Probanden geringere Knorpeldicken und Knorpelvolumina an der medialen und lateralen Tibia bei Frauen im Vergleich zu Männern, unabhängig von BMI und Knochengröße. Auch Ding et al. (2003) fanden bei insgesamt 372 Probanden gemischten Geschlechts ein 33-42 % höheres Knorpelvolumen an Patella und Tibia bei den Männern. Dieser Unterschied blieb auch bei Einbezug von Körpergröße, Gewicht und Knochengröße mit 8-18 % statistisch signifikant. Der Einbezug der körperlichen Aktivität als weiteren Parameter hatte keinen Einfluss auf diesen Unterschied. Außerdem ist es möglich, dass bei Frauen hormonelle Einflüsse des weiblichen Zyklus auf die Biochemie des Gelenkknorpels bestehen. Um diese Variable zu eliminieren, wurden nur männliche Läufer untersucht.

Das Alter der Probanden wurde nicht als Ausschlusskriterium definiert. In mehreren Studien wurde bisher untersucht, ob es im Alter zu einer regelmäßigen Ausdünnung des Knorpels kommt oder ob dies nur Menschen mit vorbestehender Arthrose betrifft.

Karvonen et al. (1994) fanden unabhängig vom Vorliegen einer Arthrose eine signifikante Knorpeldickenabnahme im Bereich der femorotibialen Kontaktflächen, nicht jedoch an Patella oder Tibia.

Hudelmaier et al. (2001) untersuchten ältere Männer (Alter zwischen 50 und 74) ohne subjektive Knieschmerzen, vorausgegangene Traumata oder Operationen am Knie. Im Vergleich zu jüngeren Männern (Alter zwischen 20 und 30) wurde an der Patella eine um 6 % geringere mittlere Knorpeldicke gemessen, die jedoch statistisch nicht signifikant war. An der Tibia war die Knorpeldicke bei den älteren Probanden um 1% medial und um 7 % lateral geringer als bei den Jüngeren; auch hier jedoch ohne statistische Signifikanz. Lediglich im Vergleich der femoralen Knorpeldicke fand sich eine statistisch signifikante geringere Dicke (13 %). Da in der vorliegenden Studie nicht die absoluten Volumenwerte, sondern die relative Volumenänderung nach Belastung bewertet wurde, untersuchten wir Läufer jeden Alters.

Mit einem durchschnittlichen BMI von 22,6 ( $\pm$  1,6) wurden nur normalgewichtige Probanden untersucht. Auch wenn in manchen Studien nur eine schwache Korrelation zwischen der Knorpelmorphologie und Körpergewicht bzw. Körpergröße nachgewiesen wurde (Eckstein et al. 2001a, b, Burgkart et al. 2003, Cicuttini et al. 2002a, 2003), so wurde in anderen Studien gezeigt, dass die Gewichtsbelastung durchaus einen Einfluss auf das Knorpelverhalten haben kann.

Wie eine Studie an 188 familiär vorbelasteten Patienten im Vergleich zu einer gleichgroßen Kontrollgruppe zeigte, scheint ein höherer BMI neben geringerer Muskelkraft ein einflussnehmender Faktor bei der Entwicklung von Arthrose zu sein (Jones et al. 2004). Vor allem bei moderaten Beinachsenabweichungen im Bereich von 2-7° zeigte sich ein signifikanter Einfluss des BMI auf den Fortschritt der Erkrankung (Felson et al. 2004). Laut Buckwalter und Lane (1997) beschleunigt ein erhöhter BMI pathologische Prozesse im Kniegelenk. Auch Eskelinen et al. (2004) bestätigten in ihrer retrospektiven Studie an 88 jungen männlichen Patienten, dass Übergewicht einen Risikofaktor für frühe Knorpelschäden darstellen kann. Um Einflüsse durch zu hohes Körpergewicht auf die Knorpeldeformation auszuschließen, wurden daher nur normalgewichtige Läufer in die Studie aufgenommen.

Weitere Faktoren, die auf die Knorpelmorphologie und sein biomechanisches Verhalten Einfluss nehmen können, konnten in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt werden. Hierzu zählt zum Beispiel die genetische Komponente. Hunter et al. (2003) untersuchten 136 erwachsene weibliche Zwillingspaare und stellten ähnliche Knorpelvolumina vor allem bei den monozygoten, aber auch bei den heterozygoten Zwillingen fest. Auch die positive Assoziation zwischen dem tibialen Knorpelvolumen und der Knochendichte, die Cicuttini et al. (2004) an 86 erwachsenen Probanden nachweisen konnten, kann einen Hinweis auf die genetische Komponente geben.

Andere Studien beschreiben hormonelle Einflüsse als einflussnehmenden Faktor auf die Knorpelmorphologie. Hanna et al. (2005) fanden bei 28 gesunden Männern eine Knorpelminderung von durchschnittlich 2,8 % pro Jahr, die mit dem freien Testosteronspiegel im Serum unabhängig vom Alter, BMI oder Knochenmineralgehalt assoziiert war.

### 6.1.2 Praktische Durchführung

Es wurde angestrebt, für den Versuchsaufbau möglichst identische Bedingungen in allen Komponenten zu schaffen.

Die Läufer wurden angewiesen, am Tag vor der Untersuchung keine stärkeren sportlichen Belastungen mehr zu tätigen, um Kniebeanspruchungen, die das alltägliche Maß übersteigen, zu vermeiden. Dies beruht auf der Überlegung, dass sich die Knorpeldeformation nach vorangegangenen Belastungen aufgrund des dann veränderten Flüssigkeitsgehaltes anders verhält als die Deformation eines ausgeruhten Knorpels.

Dies zeigen auch Studien, die den Einfluss der Tageszeit auf Knorpelvolumen und -dicke untersuchten. Waterton et al. (2000) untersuchten Probanden morgens und abends nach einem Tag mit hauptsächlich stehender Tätigkeit. Es wurde keine Änderung des Knorpelvolumens des Femur festgestellt, jedoch nahm die Knorpeldicke an den patellofemorale und tibiofemorale Kontaktflächen des Femurs ab. Diejenigen Regionen, die keine Kontaktflächen im Stehen aufweisen, nahmen dagegen an Dicke zu. Der Grund hierfür wurde in der Umverteilung von interstitieller Flüssigkeit innerhalb des Knorpels von den belastungstragenden zu den nicht-belastungstragenden Knorpelanteilen vermutet. Sitoci et al. (2003) führten Messungen nach einem Tag normaler Aktivitäten und am darauffolgenden Morgen durch, wobei die Probanden die Nacht in der MR-Einheit liegend verbrachten. Es fand sich eine Volumensteigerung von 2,2 %.

Da die MR-Tomographen für die Messungen unserer Studie nur zu Zeiten außerhalb des Routinebetriebes, also abends und an Wochenenden, zur Verfügung standen, konnte die Tageszeit nicht berücksichtigt werden. Um trotzdem möglichst gleiche Ausgangsbedingungen zu schaffen, mussten die Probanden vor der ersten Messung eine einstündige Ruhezeit im Liegen einhalten. Dies wirkt auch kurzfristigen Belastungseinflüssen entgegen, da schon geringe physische Aktivität messbare Effekte auf das Knorpelvolumen haben kann (Eckstein et al. 1999).

Auch in früheren Studien, in denen die Probanden nach normaler körperlicher Aktivität 45 Minuten vor der MR-Messung ruhten, zeigte sich bei wiederholten Messungen in liegender Position keine signifikante Änderung des Knorpelvolumens (Eckstein et al. 1998b, Tieschky et al. 1997).

Daraus lässt sich ableiten, dass eine Ruhezeit von 45 bis 60 Minuten ausreichend ist, relevante Einflüsse körperlicher Aktivität auf das Ergebnis zu minimieren.

Einen weiteren wichtigen Aspekt stellt die Laufgeschwindigkeit dar, da bei höherer Geschwindigkeit auch höhere Kräfte auf das Femoropatellargelenk wirken. Die Energie, mit der Läufer ihr Gelenk belasten, steigt neben dem Einfluss des Körpergewichts (lineare Abhängigkeit: Doppeltes Gewicht erzeugt doppelte Beanspruchung) mit dem Quadrat der Geschwindigkeit an, das bedeutet, dass eine Verdoppelung des Tempos eine vierfache Belastung nach sich zieht (Diem 2002). Daher wurde den Probanden der vorliegenden Studie Zeiten für die jeweiligen Laufstrecken vorgegeben, die möglichst genau eingehalten werden sollten.

Eine Variable, die in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt werden konnte, stellt die Schuhwahl dar. Der Schuh kann aufgrund seiner Dämpfungseigenschaften einen Einfluss auf die Gelenkbelastung haben, der je nach Beschaffenheit der Sohle variiert (Diem 2002).

Der Boden, auf dem die Läufe stattfanden, ist je nach dem Grad seiner Härte wichtig hinsichtlich der Größe der Knorpelminderung nach Belastung. Aus diesem Grund wurde allen Probanden eine einheitliche Laufstrecke vorgegeben, um bei allen Läufern denselben Anteil an Waldboden und Asphalt zu erzielen. Eine witterungsbedingte Variation der Härte des Bodens (nasser / trockener Waldboden) war jedoch nicht zu vermeiden.

Diese Faktoren könnten eine Erklärung für die hohe interindividuelle Variabilität, die in der vorliegenden Studie gefunden wurde, bieten.

### 6.1.3 Bildakquisition mit MRT

Die Magnetresonanztomographie stellt eine hervorragende Möglichkeit dar, um den Gelenkknorpel darzustellen und darüber hinaus quantitative Messungen am Lebenden vorzunehmen.

Hierbei bewährte sich eine T1-gewichtete 3D-Gradientenechosequenz mit Fettunterdrückung (T1-w 3D GRE fs), die ein akzeptables Signal-zu-Rausch-Verhältnis und gute Abgrenzung des Gelenkknorpels von seiner Umgebung aufweist (Eckstein et al 1996a, Recht et al. 1993). Mithilfe dieser Sequenz kann eine reproduzierbare und valide Volumen- und Dickenmessung des Gelenkknorpels vorgenommen werden, wie in vielen Studien bestätigt wurde (Eckstein et al. 1996 a,b, 1998b, Marshall et al. 1995, Peterfy et al. 1994, Piplani et al. 1996, Uhl et al. 1998).

Durch Einsatz einer „water excitation“ (WE) – Technik, die ebenfalls dauerhafte Fettunterdrückung bei kürzerer Akquisitionszeit ermöglicht (Hardy et al. 1998), konnte diese Knorpelsequenz noch optimiert werden. Hierbei werden die nicht-fettgebundenen Protonen selektiv angeregt und dadurch das Fettsignal unterdrückt. Bei hoher Signalintensität und guter Abgrenzbarkeit des Knorpels gegenüber dem umliegenden Gewebe konnte die Messzeit eines kompletten sagittalen Datensatzes im Vergleich zur fettunterdrückten Sequenz auf die Hälfte auf etwa 7 Minuten reduziert werden. Die hohe Auflösung von  $0,31 \times 0,31 \times 2 \text{ mm}^3$  bei einer Matrix von  $512 \times 512$  Pixeln begünstigt die Erfassung der quantitativen Unterschiede bei den nur einigen Millimeter dicken Schichten. Am günstigsten im Sinne des Signal zu Rausch-Verhältnisses erwies sich ein Flipwinkel von  $30^\circ$  (Glaser et al. 2001).

Die Validierung dieser WE-Sequenz erfolgte durch Glaser et al. (2001) durch Vergleich mit der herkömmlichen und zuvor validierten fs-Sequenz (siehe oben). Hierbei fand sich eine Abweichung von +1,3 % am Patellarknorpel und +4,3 % am medialen bzw. +4,4 % am lateralen Tibiaplateau von der fs-Sequenz. Bezüglich der Reproduzierbarkeit lag der Variationskoeffizient bei 2,3 % an der Patella und 2,5 % am medialen bzw. 2,9 % am lateralen Tibiaplateau. Auch im Vergleich mit CT-Arthrographie und A-Mode-Ultraschall fanden sich für die WE-Sequenz übereinstimmende Ergebnisse (Graichen et al. 2000).

Um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten, wurde bei der zweiten Messung (M2, nach dem Lauf) eine kürzestmögliche Verzögerung angestrebt (ca. 90 Sekunden bedingt durch die Positionierung des Knies in der Spule), um eine möglichst geringe Abweichung von der Deformierung, die während des Laufs bestanden hatte, in Kauf nehmen zu müssen. Da aus der sagittalen Schichtführung sämtliche Berechnungen (Volumen von Patella, Tibia, Menisken) durchgeführt werden konnten (Eckstein et al 2000), fiel hier eine weitere Verzögerungsmöglichkeit weg, wie sie bei mehreren Sequenzen hintereinander bestanden hätte.

### 6.1.4 Quantitative Auswertung

Die Bildbearbeitung erfolgte mit einer in Vorstudien validierten Methode (Eckstein et al. 1998, 2000, Cohen et al. 1999, Cicuttini et al. 2000, Graichen et al. 2004). Hierbei wird der Knorpel zunächst dreidimensional rekonstruiert und anschließend sein Volumen von der ursprünglichen Schnittführung unabhängig berechnet. Dadurch konnten Messfehler, die durch eine unterschiedliche Schnittführung entstehen würden, verhindert werden.

Die Reproduzierbarkeit dieser Messmethode wurde bereits in früheren Studien untersucht und eine hohe Präzision festgestellt (Stamberger et al. 1999, Cicuttini et al. 2000, Eckstein et al. 1998, 2002b): Der Variationskoeffizient für quantitative Messungen des Patellarknorpels ergab bei sagittalen Aufnahmen gesunder Probanden Werte zwischen 1,3 % und 2,4 %, an der Tibia zwischen 2,5 % und 3,2 %. Diese Werte sind deutlich geringer als die gefundenen Volumenänderungen in dieser Studie.

Da es zum momentanen Zeitpunkt noch keine gesicherten Untersuchungen über die Validität und die Genauigkeit von Volumenmessungen der Menisken mit der oben genannten Methode gibt, wurde für diese Studie eine Präzisionsmessung an sechs zufällig aus der Probandenmenge gegriffenen Datensätzen durchgeführt. Diese Datensätze wurden jeweils sechs Mal an verschiedenen Tagen von demselben Untersucher hinsichtlich des Volumens von Innen- sowie Außenmeniskus ausgewertet.

Der Variationskoeffizient betrug für den Außenmeniskus im Durchschnitt 3,4 %, für den Innenmeniskus 3,1 %.

Da auch diese Werte unterhalb der gefundenen Volumenänderungen liegen, kann eine ausreichend präzise Volumenmessung der Menisken angenommen werden; man muss jedoch im Auge behalten, dass die für die Menisken gefunden Werte aufgrund der noch nicht offiziell etablierten Methodik eher experimentellen Charakters sind und lediglich einen Hinweis auf ihr Deformationsverhalten geben können.

Um subjektive Einflüsse durch den Untersucher auszuschließen, wurden die auszuwertenden Datensätze so codiert, dass der Untersucher zwar zusammenhängende Datensätze identifizieren, nicht aber deren Reihenfolge (vor / nach dem Lauf) nachvollziehen konnte. Diese Codierung wurde erst nach vollständiger Auswertung wieder aufgeschlüsselt. Da in einigen Studien größere Präzisionsfehler bei mehreren Untersuchern im Vergleich zu einem einzelnen festgestellt wurden (Cicutini et al. 2000, Eckstein et al. 1996, Stammberger et al. 1999b, Glaser et al. 2003), wurden in der vorliegenden Studie alle Datensätze von demselben Untersucher ausgewertet.

Schwierigkeiten gab es in wenigen Fällen bei der Abgrenzung des Knorpels von seiner Umgebung bei der zweiten Messung nach dem Lauf, bei der der MR-Datensatz unscharfe Konturen aufwies. Dies ist wahrscheinlich auf Muskelzuckungen nach der Laufbelastung zurückzuführen. In diesen Fällen waren nicht alle Bestandteile (Patella, Tibia Menisken) auszuwerten, ohne einen Verlust von Genauigkeit in Kauf zu nehmen. So ergaben sich unterschiedliche Fallzahlen für die einzelnen Bestandteile in demselben Datensatz.

Die Anzahl der Schichten wurde in den zwei bzw. drei korrelierenden Untersuchungen (vor und nach dem Lauf bzw. noch einmal eine Stunde danach) einander angepasst, um systematische Fehler zu vermeiden.

### 6.1.5 Statistische Auswertung

Für die Frage nach Signifikanz der gefundenen Volumenänderungen vor zu nach dem Lauf sowie der Volumenänderungen im Vergleich der einzelnen Laufstrecken (5, 10, 20 km) wurde der Wilcoxon-Rang-Test für Differenzen angewendet, der bei verbundenen Stichproben angewendet werden kann.

Da die Gruppen durch die unterschiedlichen Laufbelastungen bei jeweils einem Probanden gebildet werden (intraindividueller Vergleich), ist diese Voraussetzung erfüllt. Der Wilcoxon-Test hat den Vorteil gegenüber anderen statistischen Verfahren, dass aufgrund des paarweisen Vergleichs eine detailliertere Aussage zu den Unterschieden der Gruppen getroffen werden kann. Zum Wilcoxon-Test ist jedoch zu bemerken, dass die Tests von der Unabhängigkeit der Beobachtungen (in diesem Fall der Unabhängigkeit der Differenzen) ausgehen. Das bedeutet, jeder Läufer konnte nur mit einem Wert in die Analyse aufgenommen werden, obwohl einige wenige Probanden zweimal an verschiedenen Tagen die 20 km-Strecke gelaufen sind. Hier wurde in den Signifikanztest nur der erste Wert (des ersten Laufs) miteinbezogen, ansonsten ließen sich jedoch alle Daten verwenden.

### 6.2 Ergebnisdiskussion

#### 6.2.1 Volumenänderungen nach Dauerbelastung

Knorpelvolumen und Dicke des Kniegelenks wurden als wichtige Faktoren im Bereich physiologischer wie auch pathologischer Vorgänge bereits in früheren Studien untersucht.

MRI-Messungen zeigten bei 11 an Arthrose erkrankten Patienten im Verlauf von drei Jahren keine signifikanten Volumenänderungen in den Knorpeln der verschiedenen Kniekompartimente (Gandy et al. 2002). Demgegenüber stehen die Ergebnisse der Studie von Karvonen et al. (1994), die an 52 Patienten mit Arthrose eine signifikante Dickenabnahme im Sinne einer Knorpelausdünnung in den medialen und lateralen Anteilen des Femurknorpels des rechten Knies und im lateralen Anteil des linken Knies im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellte; das Verhalten des Knorpelvolumens wurde hierbei jedoch nicht untersucht. Wluka et al. (2004) konnten eine schwache Korrelation zwischen tibialen Knorpelverlust und zunehmender Beschwerdesymptomatik bei Arthrose nachweisen. An 166 gesunden Patienten untersuchten Cicuttini et al. (2002a) den tibialen Knorpel mittels MRI. Lateral waren Knorpeldicke und Knorpelvolumen bei jedem Patienten größer als medial. Es wurde die Überlegung angestellt, dass die Menge und Verteilung des vorhandenen Knorpels beim Einzelnen einen Risikofaktor für Arthrose darstellen könnte.

Ob der Laufsport als dynamische Belastungsform mit an späterer Arthrose beteiligt ist, wird oft diskutiert. Die meisten Studien zeigen jedoch übereinstimmend, dass moderates Lauftraining eine positive Wirkung im Sinne einer Prävention von Arthrose hat. Übermäßiges Training dagegen soll genauso wie starke körperliche Inaktivität insbesondere bei Hinzukommen weiterer Faktoren schädlich auf den Knorpel wirken und die Entstehung von Arthrose begünstigen. So ist beispielsweise eine starke sportliche Aktivität bei Menschen mit Gelenkinkongruenz, Vorerkrankungen bzw. Voroperationen, zu hohem BMI und schwacher Muskelkraft schädlich (Buckwalter und Lane 1997). Auch Lequesne et al. (1997) fanden bei vorangegangenen Trauma ein erhöhtes Arthroserisiko.

Cheng et al. (2000) postulierten in ihrer Studie eine zu hohe sportliche Betätigung als Risikofaktor für OA bei Männern unter 50 Jahren. Diese Sachverhalte bestätigen Roos und Dahlberg (2004), die in einem Review zusammenfassen, dass sowohl zu hohe als auch zu geringe Belastung über eine Verringerung des Proteoglykangehaltes des Knorpels ein potentielles Risiko für die Entwicklung von Arthrose darstellt.

Um mögliche schädliche Einflüsse des Laufsports beurteilen zu können, muss zunächst das kurzfristige Anpassungsverhalten des menschlichen Knorpels auf längere dynamische Belastung sowie seine Regenerationsfähigkeit untersucht werden. Die vorliegende Studie nutzt in vivo Messungen, um die Deformation des Gelenkknorpels beim Laufsport zu untersuchen und damit einen Hinweis auf sein biomechanisches Verhalten zu gewinnen.

Die gemessenen signifikanten Volumenminderungen nach Belastung in Form von 5, 10 und 20 km-Läufen entsprechen unseren vorherigen Erwartungen, dass durch das Auspressen von Knorpelflüssigkeit eine Deformierung im Sinne einer Volumenabnahme resultiert. Die solide Matrix des Knorpels wird als annähernd unkomprimierbar betrachtet (Bachrach et al. 1995). Dass die beobachteten Volumenänderungen daher hauptsächlich auf einem Verlust der interstitiellen Flüssigkeit im Knorpel basieren, wurde bereits in anderen Untersuchungen mittels spezieller T2-gewichteter MR-Sequenzen und Informationen über den biochemischen Aufbau und die Ultrastruktur wie Wassergehalt, Kollagen- oder Proteoglykangehalt des Gelenkknorpels gewonnen (Hohe et al. 2000, Eckstein et al. 2001b).

Wenn man beachtet, dass der hyaline Knorpel zu ungefähr 75 % aus Wasser besteht (Mow et al. 1997, Erggelet und Steinwachs 2001), kann man die Menge der gesamten interstitiellen Flüssigkeit berechnen, die bei Belastung aus dem Knorpel entweicht. So verliert der Patellarknorpel in der vorliegenden Studie etwa 10,9 % nach dem Lauf über 20 km und der Tibiaknorpel etwa 8,1 % nach 20 km-Lauf, gemessen am gesamten Flüssigkeitsgehalt.

Für die hohe, sich über Stunden hinziehende Belastung des 20 km-Laufs ist dies eine relativ geringe Volumenminderung. Dies könnte auch daran liegen, dass sich das Gewebe bei dynamischer Beanspruchung zwischen den sich kurzzeitig wiederholenden Belastungszyklen erholen kann.

Ob die Knorpelmatrix dabei geschädigt wird, lässt sich bei unserem Studienaufbau nicht eindeutig ausschließen; es ist jedoch davon auszugehen, dass der hydrostatische Druck, der durch das Auspressen von Flüssigkeit entsteht, den Grossteil der einwirkenden Belastung trägt und somit einer Matrixschädigung entgegenwirkt. Diese Annahme stützt sich auf eine experimentelle Studie, in der bestätigt wurde, dass 90 % der über mehrere Minuten lang eingeleiteten mechanischen Kraft durch den hydrostatischen Druck getragen wird (Soltz und Ateshian 1998). Da physiologische Belastungsereignisse jedoch meist nur von kurzer Dauer sind, scheint die Matrix dabei nur wenig beansprucht zu werden (Eckstein et al. 2001b).

Die Volumenänderungen, die in der vorliegenden Studie an der Patella nach Belastung gemessen wurden, entsprechen in ihrer Größenordnung den Ergebnissen früherer Studien (Eckstein et al. 1998, 1999, 2000). Der tibiale Knorpel wurde in dieser Studie das erste Mal in vivo auf sein Belastungsverhalten untersucht; es gibt keine vergleichbaren Ergebnisse bisher.

Vergleicht man die Volumenminderungen von Patellar- und Tibiaknorpel, so fällt auf, dass der Tibiaknorpel nach allen gemessenen Laufstrecken im Durchschnitt weniger an Volumen verlor, als es beim Patellarknorpel der Fall war. Eine mögliche Erklärung für das unterschiedliche Deformationsverhalten liegt in dem protektiven Einfluss der Menisken, die wie Stossdämpfer die Belastung abfangen und somit einer tibialen Knorpelüberbelastung entgegenwirken. Wie wichtig die Menisken für die Aufrechterhaltung eines gesunden Knorpels sind, unterstreicht auch die Studie von Cicuttini et al. (2002b), in der sich eine jährlich zunehmende signifikante Knorpelminderung nach partieller Menishektomie zeigte.

Wie beim tibialen Knorpel, so gibt es auch bei den Menisken keine vergleichbaren Vorstudien; Erkenntnisse über das quantitative Volumenverhalten der Menisken nach Belastung gab es bisher noch nicht. Untersucht wurde bisher lediglich die Meniskusverformung in vivo unter Gewichtsbelastung (Tibesku et al. 2004). Hierbei zeigte sich eine Höhenminderung des Innen- und Außenmeniskushinterhorns bei Belastung, während Innen- und Außenabstand zunahm.

Dabei nahm der Innenabstand mehr zu als der Außenabstand, was eine Kompression der Meniskusperipherie von innen nach außen bedeutet.

Einen Anhalt, wie stark sich die Menisken verformen können, um eine optimale Druckübertragung und -verteilung zu gewährleisten, gibt es jedoch erst durch die vorliegende Studie.

Betrachtet man die durchschnittliche Volumenminderung über alle Laufstrecken, so verloren die Menisken mehr an Volumen als die untersuchten Knorpel. Eine mögliche Erklärung stellt das im Vergleich zum Knorpel unterschiedliche Gewebe dar. Da die Menisken eine höhere Permeabilität als Knorpelgewebe besitzen, kann bei Belastung mehr Flüssigkeit abgegeben und eine dadurch stärkere Deformation erreicht werden.

Vergleicht man die Volumenänderungen der Knorpel im Einzelnen, so kann man eine hohe interindividuelle Variabilität erkennen, welche auch in früheren Studien schon bezüglich Knorpelvolumen und -dicke beobachtet worden war (Eckstein et al. 2001a,b, Burgkart et al. 2003, Hudelmaier et al. 2001, 2003, Cicuttini et al. 2002a, 2003).

Diese hohe Variabilität kann ihre Ursache in vielfältigen Faktoren haben, die auch schon weiter oben erläutert wurden: In der vorliegenden Studie zu berücksichtigende Variablen sind neben der genetischen Determination auch äußere Faktoren wie Bodenbeschaffenheit, Schuhwahl, Tageszeit und Vorbelastung der vorhergehenden Tage.

Auffällig ist eine etwas stärkere Streuung der patellaren im Vergleich zu den tibialen Werten; auch dieser Sachverhalt könnte mit der protektiven Vorausschaltung der Menisken zusammenhängen, die Belastungsspitzen abfangen und so besonders hohe Deformationen des tibialen Knorpels verhindern.

Da es zum derzeitigen Standpunkt noch keine vergleichbaren Studien über das Volumenverhalten der Menisken auf Belastung gibt, stellen die hier gewonnenen Werte einen ersten Anhaltspunkt im Hinblick auf die Variabilität des Deformationsverhaltens der Menisken dar. Auch hier fand sich ein interindividuell unterschiedliches Ausmaß an Deformation.

### 6.2.2 Zusammenhang der Laufstrecke mit der gemessenen Volumenänderung

Vergleicht man die Abnahme des Volumens nach den verschiedenen Laufstrecken, so lässt sich insgesamt eine stärkere Abnahme nach längerer Laufstrecke erkennen.

Vor allem das Volumenverhalten des tibialen Knorpels sowie des Innenmeniskus entspricht der Vorstellung dessen, was wir vorher erwartet hatten: Bei zunehmender Länge der Laufstrecke findet sich eine stärkere Abnahme des Volumens. Dies kann jedoch nur als Tendenz angesehen werden, da keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte.

Die Vergleiche der 5 km- mit den 20 km-Werten konnten bei Patella, Tibia und Innenmeniskus jedoch nur knapp nicht statistisch signifikant nachgewiesen werden. Es ist daher durchaus möglich, dass bei höheren Probandenzahlen eine statistische Signifikanz eintritt.

Auffallend war die etwas stärkere Volumenminderung nach 5 im Vergleich zu 10 km bei der Patella und nach 10 im Vergleich zu 20 km beim Außenmeniskus. Die Differenz der Mittelwerte der beiden Messungen betrug jedoch in beiden Fällen nur 0,5 Prozentpunkte und ist damit geringer als die Genauigkeit der angewandten Methode. Diese Diskrepanz der etwas geringeren Deformation nach eigentlich stärkerer Belastung zeigte sich auch schon in früheren Studien, in denen die Auswirkungen dynamischer Belastung auf den Patellarknorpel untersucht wurden. Hierbei fanden sich nach Belastung durch 30 Kniebeugen 5,9 %, nach 50 Kniebeugen 6,0 % und nach 100 Kniebeugen 5,0 % Volumenabnahme (Eckstein et al. 2000, 1998, 1999).

Dies führte zu der Annahme, dass der Gelenknorpel in vivo durch nur relativ wenig Belastungszyklen zu einem plateauähnlichen Deformationsstatus („steady state“) gelangt, an dem weitere Belastung keine höhere Deformation mehr bewirkt (Eckstein et al. 2000).

So wurde auch nach wiederholten Zyklen von 50 Kniebeugen in 15 Minuten-Intervallen keine weitere Deformation des Patellarknorpels über einen Mittelwert von 6 % mehr festgestellt (Eckstein et al. 1999).

Die in der vorliegenden Arbeit gemessene Minderung des Volumens an der Patella von durchschnittlich 6,6 % und 6,1 % nach 5 bzw. 10 km-Lauf entsprechen auch bei anderer Belastungsform diesem Bild des plateauähnlichen Sättigungsverhaltens des Knorpels.

Zusammen mit der Theorie des „steady-state“-Modells führt dies zu der Annahme, dass der Knorpel bis zu einer bestimmten Belastungsgrenze mit einer ähnlichen Deformation reagiert und äußere Faktoren bzw. die Genauigkeit der Messmethode für die geringfügigen Unterschiede eine größere Rolle spielen als die Stärke der Belastung. Betrachtet man jedoch die Volumenabnahme von im Mittel 8,2 % nach dem 20 km-Lauf, so stellt dies eine stärker ausgeprägte Knorpeldeformierung dar, die das von Eckstein et al. postulierte Mittelwertsmaximum übersteigt. Bei noch stärkerer Belastung scheint der Knorpel also mit noch mehr Flüssigkeitsabgabe reagieren zu können. Ob über diesem Belastungs-Schwellenwert eine Zell- oder Matrixschädigung stattfindet, muss noch geklärt werden.

Insgesamt scheint also die Dauer des Laufs einen gewissen, schwachen Einfluss auf die Größe der Knorpeldeformierung zu haben; da jedoch die Fallzahl bei der 5- und 10 km Strecke geringer ausfällt, ist diese Aussage nur vorsichtig zu treffen.

### 6.2.3 Volumenverhalten nach einer Stunde Erholung

Betrachtet man das zeitliche Verhalten der Volumenänderungen nach einer Stunde Pause nach dem 20 km-Lauf, so kann man eine signifikante Volumenzunahme in Richtung des Ausgangswertes, der vor dem Lauf gemessen wurde, sowohl bei Patella, Tibia als auch dem Außenmeniskus feststellen. Lediglich die Zunahme beim Innenmeniskus erreicht zwar einen positiven, statistisch jedoch nicht signifikanten Wert. Auch die Vergleiche der Volumina vorher zu einer Stunde nachher erreichen mit Ausnahme des Außenmeniskus ( $p=0,047$ ) keine statistische Signifikanz, was bedeutet, dass sich der Knorpel nach einer Stunde schon wieder gut erholt hat. So beträgt die Deformierung nach einer Stunde Erholung an der Patella nur noch 30 % und am tibialen Knorpel sogar nur noch 23,5 % der ursprünglichen Deformierung, welche direkt nach dem Lauf gemessen wurde.

Im selben Vergleich weisen die Menisken höhere Werte auf; am Außenmeniskus bestehen noch 34,4 % Volumenänderung im Vergleich zur ersten Messung, am Innenmeniskus sind es sogar noch 72,0 %.

Tendentuell fand also die Volumenregeneration bei den Gelenkknorpeln (Patella, Tibia) in der vorliegenden Studie schneller als es bei den Menisken statt. Dieses Ergebnis passt zu früheren zellphysiologischen Untersuchungen, die eine deutlich niedrigere Permeabilität der Menisken im Vergleich zum Gelenkknorpel ermitteln konnten. Dieser strukturelle Unterschied ermöglicht es dem Meniskus, durch geringere Elastizität und Permeabilität als Schockabsorber zu fungieren und so den Gelenkknorpel vor übermäßigen Belastungsspitzen zu schützen.

Eckstein et al. (1999) untersuchten die Erholung des Patellarknorpels nach 100 Kniebeugen anhand des Flüssigkeitsrückflusses in den Knorpel. Die Volumenänderungsrate, gemessen als „Flow per Oberflächeneinheit“, hatte hierbei in der Zeitspanne nach der sportlichen Betätigung einen weitgehend linearen Verlauf. Bei einer durchschnittlichen Knorpelvolumenminderung von 5 % an der Patella nach Belastung zeigte sich ein zeitlich ähnliches Regenerationsverhalten zu unserer Studie. Eckstein et al. (1999) stellten fest, dass nach einer Erholungspause von 45 Minuten nach Beendigung der Kniebeugen erst die Hälfte des geminderten Volumens wieder zurückgeflossen war. Insgesamt brauchte der Knorpel über 90 Minuten, bis das ursprüngliche Volumen wieder erreicht war. Die in der vorliegenden Studie gemessenen Werte passen gut in dieses Zeitfenster. 60 Minuten nach Belastung hatte das Patellarvolumen wieder 70 % der ursprünglichen Volumenminderung zurückgewonnen, an der Tibia waren es 76,5 %.

Geht man von einer linearen Flüssigkeitsrückflussrate aus, so haben die untersuchten Knorpel ähnlich wie in der Studie von Eckstein et al. (1999) etwas weniger als 90 Minuten bis zur vollständigen Volumenregeneration nach dem 20 km-Lauf gebraucht. Das würde bedeuten, dass sich der Knorpel bei der ungefähren Laufzeit von 105 Minuten schneller erholte, als die Belastung andauert hatte. Die Menisken hingegen benötigten über 90 Minuten bis zum Erreichen des ursprünglichen Volumens, wiederum eine lineare Regeneration vorausgesetzt.

Bei Einhalten einer Erholungspause über die Zeit bis zur vollständigen Regeneration kann man davon ausgehen, dass für eine erneute Belastung wieder die intakte Knorpel- und Meniskusfunktion zur Verfügung stehen, wobei man jedoch auch die muskuläre Regeneration als wichtige Einflussgröße für die Stärke der Knorpelbelastung in die Überlegungen einbeziehen muss.

Durch den Flüssigkeitsfluss, der in der Erholungsphase zwischen der Knorpelmatrix und dem umgebenden Gewebe stattfindet, wird die Ernährung des Knorpels gewährleistet und die biosynthetische Aktivität der Chondrozyten wahrscheinlich über elektrische Potentiale reguliert (Kim et al. 1995). Dies erklärt auch den langfristigen positiven Effekt moderater sportlicher Belastung auf den Knorpel.

### 6.3 Schlussfolgerungen

1. Es fanden sich allesamt statistisch signifikante Volumenabnahmen an Patella, Tibia und den Menisken nach 5, 10 und 20 km – Lauf. Diese Volumenminderung ist auf den Verlust von interstitieller Flüssigkeit zurückzuführen.

Die Volumenänderung nach 5 und 10 km-Lauf an der Patella entspricht in ihrer Größenordnung derjenigen früherer Studien, die nach 20 km-Lauf übersteigt die früher gemessenen Werte.

Das tibiale Deformationsverhalten wurde unserem Wissen nach genauso wie das der Menisken in der vorliegenden Studie zum ersten Mal untersucht. Die hier gewonnenen Werte stellen erste Anhaltspunkte dar, in welchem Masse Tibia und Menisken sich an dynamische Belastung anpassen. Es zeigte sich eine geringere Volumenminderung der Tibia gegenüber dem patellaren Knorpel. Eine mögliche Ursache hierfür stellt der protektive Einfluss der Menisken für den tibialen Knorpel dar.

Bei den Menisken war die Volumenabnahme durchschnittlich höher als bei den untersuchten Knorpeln, was auf das unterschiedliche Gewebe zurückgeführt wurde.

Wie auch schon in früheren Studien beschrieben, fand sich eine hohe interindividuelle Variabilität der einzelnen Knorpelvolumenänderungen.

2. Die Länge der Laufstrecke hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Höhe der Volumenänderung an Patella, Tibia und den Menisken. Es zeigte sich jedoch tendentiell eine stärkere Volumenminderung nach längerer Laufstrecke.

Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass der Knorpel bei stärkerer Beanspruchung mit einer größeren Flüssigkeitsabgabe reagiert, um die höhere Belastung zu kompensieren und einer Matrixschädigung entgegenzuwirken.

3. Das Volumenverhalten nach einer Stunde Erholung nach 20 km-Lauf zeigte in allen Fällen eine Volumenzunahme in Richtung Ausgangswert, die bei Patella, Tibia und dem Außenmeniskus auch statistische Signifikanz aufwies. Entsprechend ihrem strukturellen Unterschied fand die Regeneration der Knorpel schneller statt als die der Menisken.

Wichtige Aufgabe dieses Flüssigkeitsaustausches zwischen Knorpel/Menisken und dem umgebenden Gewebe ist die mechanische Stoffkonvektion, die der Ernährung dient und biosynthetische Prozesse anregt. Dies unterstreicht den positiven Stellenwert häufiger Bewegung mit moderater Belastung auf den Knorpel.

### 7 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Deformation und damit Anpassung des menschlichen Knieknorpels und dessen Regenerationsverhalten nach starker dynamischer Belastung zu untersuchen. Die dynamische Belastung wurde im Versuchsaufbau durch Langstreckenläufe über 5, 10 und 20 km experimentell ausgelöst.

Als Indikatoren für Anpassung und Regeneration wurden das Knorpel- und Meniskusvolumens im Kniegelenk an insgesamt 33 Probanden ( $\bar{x}$  38,3 Jahre,  $\bar{x}$  73,7 kg,  $\bar{x}$  180 cm,  $\bar{x}$  BMI 22,6, unterschiedlicher Trainingszustand) mittels Magnetresonanztomographie (MRT) untersucht. Alle Probanden waren männlich, normalgewichtig und hatten keine Vorerkrankungen oder Beschwerden am untersuchten Knie. Für die MR- Messanordnung wurde eine zuvor validierte T1-gewichtete 3D-FLASH WE -Sequenz ( $T_R = 19,2$  ms,  $T_E = 9,5$  ms,  $F_A = 30^\circ$ , Anzahl der Mittlungen = 1, Auslesebandbreite = 65 Hz, Messzeit ca. 8 Minuten) mit einer Auflösung von  $0,31 \times 0,31 \text{ mm}^2$  (Bildfeld 16 cm, Matrix  $512^2$  Pixel) verwendet. Insgesamt ergaben sich 64 sagittale Schichten mit einer jeweiligen Dicke von 1,5 mm. Die MR- Datensätze wurden anschließend nach manueller Segmentierung halbautomatisch dreidimensional rekonstruiert und das Volumen von Tibia- und Patellarknorpel sowie das der Menisken ermittelt.

Hierzu wurde untersucht, ob und in welchem Ausmaß sich das Knorpelvolumen von Tibia und Patella sowie das Volumen der Menisken direkt nach einem Langstreckenlauf (5, 10 und 20 km) verändert. Das Volumen der Knorpel und Menisken war nach der Laufbelastung über alle Strecken (5, 10, 20 km) signifikant vermindert. An der Tibia: betrug die mittlere Volumenabnahme bei den unterschiedlichen Laufstrecken zwischen 3,6 und 6,1 %, an der Patella: zwischen 6,1 und 8,2 %. Das mittlere Volumen der Menisken nahm am Innenmeniskus zwischen 5,2 und 10,1 % ab, am Außenmeniskus zwischen 5,5 und 7,7 %.

Als weitere Zielsetzung in dieser Studie wurde die Frage bearbeitet, in welchem Umfang sich der Knorpel eine Stunde nach dem 20 km –Lauf wieder in Richtung seines ursprünglichen Volumens regeneriert. Nach einer Erholungsphase von 60 Minuten zeigte sich eine signifikante Volumenzunahme für alle untersuchten Anteile, die an der Tibia im Mittel 4,3 % und an der Patella 5,3 % betrug.

Auch die Menisken nahmen nach der einstündigen Erholungspause wieder an Volumen zu. Die Zunahme am Innenmeniskus lag bei 2,7 %, diejenige am Außenmeniskus bei 6,8 %.

Die hier angewandte Methodik eignet sich hervorragend, menschlichen Gelenkknorpel technisch valide mit einer hohen Präzision nichtinvasiv am Lebenden darzustellen. Die hierbei gewonnenen Daten erweitern unser Verständnis über die physiologische Deformation des menschlichen Knieknorpels und der Menisken auf dynamische Belastung, wie sie bei einem Langstreckenlauf auftritt.

Zum ersten Mal wurde die Deformation der Tibia und der Menisken nach Dauerbelastung untersucht. Es zeigte sich eine geringere Volumenänderung der Tibia sowohl gegenüber der Patella als auch gegenüber den Menisken, was auf die protektive Komponente der Menisken zurückgeführt wurde, welche die Tibia wie Stossdämpfer vor übermäßiger Belastung schützen.

Die Volumenminderung der Patella unterstützt die gefundenen Daten früherer Studien, in denen ähnliche Werte nach Kniebeugen nachgewiesen wurden.

Es ließ sich kein statistisch signifikanter Einfluss der Länge der Laufstrecke auf die Höhe der Volumenänderung feststellen; tendentiell zeigte sich jedoch eine stärkere Flüssigkeitsabgabe nach längerer Laufbelastung.

Die Volumenänderung nach einer Stunde Erholung nach dem 20 km-Lauf zeigte eine signifikante Volumenzunahme in Richtung Ausgangswert vor dem Lauf und kann im Sinne einer raschen Regeneration der Knorpel und Menisken gedeutet werden.

Diese Daten unterstützen die Aussage, dass sich moderates Lauftraining bei gesunden Sportlern nicht schädlich auf den Knorpel auswirkt und vielmehr durch die mechanische Stoffkonvektion, die durch den Flüssigkeitsfluss zwischen dem Knorpel und seiner Umgebung stattfindet, positive Auswirkungen auf den Knorpel hat und einer späteren Arthrose-Entstehung entgegenwirken kann.

### 8 Literaturverzeichnis

1. Adams ME, Hukins DWL  
The extracellular matrix of the meniscus  
In: "Knee meniscus: Basic and clinical foundations", Mow VC, Arnoczky SP, Jackson DW  
Raven Press Ltd., New York, 1992, 1<sup>st</sup> edition, 15-28
2. Andriacchi TP, Dyrby CO  
Interactions between kinematics and loading during walking for the normal and ACL deficient knee  
J Biomech. 2005; 38(2):293-298
3. Armstrong CG, Mow VC  
Variations in the intrinsic mechanical properties of human articular cartilage with age, degeneration, and water content  
J Bone Joint Surg Am 1982; 64(1):88-94
4. Arokoski J, Kiviranta I, Jurvelin J, Tammi M, Helminen HJ  
Long-distance running causes site-dependent decrease of cartilage glycosaminoglycan content in the knee joint of beagle dogs  
Arthritis Rheum 1993; 10:1451-1459
5. Ateshian GA, Lai WM, Zhu WB, Mow VC  
An asymptotic solution for the contact of two biphasic cartilage layers  
Journal of Biomechanics 1994; 27:1347-1360
6. Ateshian GA, Wang H  
A theoretical solution for the frictionless rolling contact of cylindrical biphasic articular cartilage layers  
Journal of Biomechanics 1995; 28:1341-1355
7. Bachrach NM, Valmu WB, Stazzone E, Ratcliffe A, Lai M, Mow VC  
Changes in proteoglycan synthesis of chondrocytes in articular cartilage are associated with the time dependent changes in their mechanical environment  
Journal of Biomechanics 1995; 28:1561-1569
8. Behrens F, Kraft EL, Oegema TR Jr  
Biochemical changes in articular cartilage after joint immobilization by casting or external fixation  
J Orthop Res 1989; 7(3):335-343
9. Bergmann G, Graichen F, Rohlmann A  
Hip joint loading during walking and running, measured in two patients  
J Biomech 1993; 26(8):969-990
10. Buckwalter JA, Lane NE  
Athletics and osteoarthritis  
Am J Sports Med. 1997 Nov-Dec; 25(6):873-881
11. Burgkart R, Glaser C, Hinterwimmer S, Hudelmaier M, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F  
Feasibility of T and Z scores from magnetic resonance imaging data for quantification of cartilage loss in osteoarthritis  
Arthritis Rheum. 2003; 48(10):2829-2835
12. Buschmann MD, Hunziker EB, Kim YJ, Grodzinsky AJ  
Altered aggrecan synthesis correlates with cell and nucleus structure in statically compressed cartilage  
J Cell Sci 1996; 109:499-508
13. Buschmann MD, Kim YJ, Wong M, Frank E, Hunziker EB, Grodzinsky AJ  
Stimulation of aggrecan synthesis in cartilage explants by cyclic loading is localized to regions of high interstitial fluid flow  
Arch Biochem Biophys. 1999; 366(1):1-7
14. Carter D, Wong M  
The role of mechanical loading histories in the development of diarthrodial joints  
J Orthop Res 1988; 6:804-816

## 8 Literaturverzeichnis

---

15. Chen FS, Frenkel SR, Di Cesare PE  
Repair of articular cartilage defects: part I. Basic Science of cartilage healing  
Am J Orthop 1999(a); 28(1):31-33
16. Chen FS, Frenkel SR, Di Cesare PE  
Repair of articular cartilage defects: part I. Treatment options  
Am J Orthop 1999(b); 28(1):88-96
17. Cheng Y, Macera CA, Davis DR, Ainsworth BE, Troped PJ, Blair SN  
Physical activity and self-reported, physician-diagnosed osteoarthritis: is physical activity a risk factor?  
J Clin Epidemiol. 2000 Mar 1; 53(3):315-322
18. Cicuttini F, Forbes A, Asbeutah A, Morris K, Stuckey S  
Comparison and reproducibility of fast and conventional spoiled gradient-echo magnetic resonance sequences in the determination of knee cartilage volume  
J Orthop Res. 2000; 18(4):580-584
19. Cicuttini FM, Wluka AE, Wang Y, Davis SR, Hankin J, Ebeling P  
Compartment differences in knee cartilage volume in healthy adults  
J Rheumatol. 2002(a); 29(3):554-556
20. Cicuttini FM, Forbes A, Yuanyuan W, Rush G, Stuckey SL  
Rate of knee cartilage loss after partial meniscectomy  
Comment in: J Rheumatol. 2002(b); 29(9):1809-1810
21. Cicuttini FM, Wluka AE, Forbes A, Wolfe R  
Comparison of tibial cartilage volume and radiologic grade of the tibiofemoral joint  
Arthritis Rheum. 2003; 48(3):682-688
22. Cicuttini F, Wluka A, Davis S, Strauss BJ, Yeung S, Ebeling PR  
Association between knee cartilage volume and bone mineral density in older adults without osteoarthritis  
Rheumatology (Oxford). 2004; 43(6):765-769
23. Clark CR, Ogden JA  
Development of the menisci of the human knee joint  
J Bone Joint Surg 1983; 65:538-547
24. Cohen ZA, McCarthy DM, Kwak SD, Legrand P, Forgarasi F, Ciaccio EJ, Atheshian GA  
Knee cartilage topography, thickness, and contrast areas from MRI: In vitro calibration and in vivo measurements  
Osteoarthritis cartilage 1999; 7:95-109
25. Cole GK, Nigg BM, van Den Bogert AJ, Gerritsen KG  
The clinical biomechanics award paper 1995 Lower extremity joint loading during impact in running.  
Clin Biomech (Bristol, Avon) 1996; 11(4):181-193
26. Csintalan RP, Schulz MM, Woo J, McMahon PJ, Lee TQ  
Gender differences in patellofemoral joint biomechanics  
Clin Orthop 2002; (402):260-269
27. Diem CJ  
Die Dämpfung- Das "Herz" des Laufschuhs  
Lex Laufexperten 2002; 19-25
28. Ding C, Cicuttini F, Scott F, Glisson M, Jones G  
Sex differences in knee cartilage volume in adults: role of body and bone size, age and physical activity  
Rheumatology (Oxford). 2003; 42(11):1317-1323
29. Eckstein F, Sittek H, Milz S, Putz R, Reiser M.  
The morphology of articular cartilage assessed by magnetic resonance imaging (MRI).  
Reproducibility and anatomical correlation  
Surg Radiol Anat 1994;16(4):429-38

## 8 Literaturverzeichnis

---

30. Eckstein F, Sittek H, Gavazzeni A, Milz S, Kiefer B, Putz R, Reiser M  
Der Kniegelenksknorpel in der Magnetresonanztomographie (MRT) – MR-Chondro-Volumetrie mittels fettunterdrückter FLASH-3D-Sequenz  
*Radiologe* 1995(a); 35:87-93
31. Eckstein F, Sittek H, Milz S, Schulte E, Kiefer B, Reiser M, Putz R  
The potential of magnetic resonance imaging (MRI) for quantifying articular cartilage thickness – a methodological study  
*Clin. Biomech.* 1995(b); 10:434-440
32. Eckstein F, Gavazzeni A, Sittek H, Haubner M, Lösch A, Milz S, Englmeier KH, Schulte E, Putz R, Reiser M  
Determination of knee-joint cartilage thickness using three-dimensional magnetic resonance chondro crassometry (3D MR-CCM)  
*Magnetic Resonance in Medicine* 1996(a); 36:256-265
33. Eckstein F, Sittek H, Gavazzeni A, Schulte E, Kiefer B, Milz S, Reiser M, Putz R  
Magnetic resonance chondro-crassometry (MR-CCM) : a method for accurate determination of articular cartilage thickness?  
*Magnetic Resonance in Medicine* 1996(b); 35:89-96
34. Eckstein F, Schnier M, Haubner M, Priebsch J, Glaser C, Englmeier KH, Reiser M  
Accuracy of cartilage volume and thickness measurements with Magnetic Resonance Imaging  
*Clinical Orthopaedics and Related Research* 1998(a); 352:137-148
35. Eckstein F, Westhoff J, Sittek H, Maag KP, Haubner M, Faber S, Englmeier KH, Reiser M  
In vivo reproducibility of three-dimensional cartilage volume and thickness measurements with magnetic resonance imaging  
*Am J Roentgenol* 1998(b); 170:593-597
36. Eckstein F, Milz S, Anetzberger H, Putz R  
Thickness of the subchondral mineralised tissue zone (SMZ) in normal male and female and pathological human patellae  
*J Anat* 1998(c); 192:81-90
37. Eckstein F, Tieschky M, Faber S, Englmeier KH, Reiser M  
Functional analysis of articular cartilage deformation, recovery, and fluid flow following dynamic exercise in vivo  
*Anat Embryol (Berl)* 1999; 200(4):419-24
38. Eckstein F, Stammberger T, Priebsch J, Englmeier KH, Reiser M  
Effect of gradient and section orientation on quantitative analysis of knee joint cartilage  
*J Magn Reson Imaging* 2000;11(2):161-167
39. Eckstein F, Winzheimer M, Hohe J, Englmeier KH, Reiser M  
Interindividual variability and correlation among morphological parameters of knee joint cartilage plates  
*Osteoarthritis cartilage* 2001(a); 9:101-111
40. Eckstein F, Reiser M, Englmeier KH, Putz R  
In vivo morphometry and functional analysis of human articular cartilage with quantitative magnetic resonance imaging- from image to data, from data to theory  
*Anat Embryol* 2001(b); 203:147-173
41. Eckstein F, Faber S, Mühlbauer R, Hohe J, Englmeier KH, Reiser M, Putz R  
Functional adaption of human joints to mechanical stimuli  
*Osteoarthritis Cartilage* 2002(a); 10(1):44-50
42. Eckstein F, Heudorfer L, Faber SC, Burgkart R, Englmeier KH, Reiser M  
Long-term and resegmentation precision of quantitative cartilage MR imaging (qMRI)  
*Osteoarthritis Cartilage* 2002(b); 10(12):922-928
43. Erggelet C, Steinwachs M  
Gelenkknorpeldefekte  
Steinhoff Verlag Darmstadt, 2001

## 8 Literaturverzeichnis

---

44. Eskelinen AP, Visuri T, Larni HM, Ritsila V  
Primary cartilage lesions of the knee joint in young male adults. Overweight as a predisposing factor. An arthroscopic study  
Scand J Surg. 2004; 93(3):229-233
45. Faber SC, Eckstein F, Lukasz S, Muhlbauer R, Hohe J, Englmeier KH, Reiser M  
Gender differences in knee joint cartilage thickness, volume and articular surface areas: assessment with quantitative three-dimensional MR imaging  
Skeletal Radiol 2001; 30(3):144-150
46. Fairbank TJ  
Knee joint changes after meniscectomy  
J Bone Joint Surg 1948; 30:664-670
47. Felson DT, Goggins J, Niu J, Zhang Y, Hunter DJ  
The effect of body weight on progression of knee osteoarthritis is dependent on alignment  
Arthritis Rheum. 2004; 50(12):3904-3909
48. Fithian DC, Kelly MA, Mow VC  
Material properties and structure-function relationships in the menisci  
Clin Orthop 1990; 252:19-31
49. Freeman PM, Natarajan RN, Kimura JH, Andriacchi TP  
Chondrocyte cells respond mechanically to compressive loads  
J Orthop Res. 1994; 12(3):311-320
50. Gandy SJ, Dieppe PA, Keen MC, Maciewicz RA, Watt I, Waterton JC  
No loss of cartilage volume over three years in patients with knee osteoarthritis as assessed by magnetic resonance imaging  
Osteoarthritis Cartilage. 2002; 10(12):929-937
51. Gavazzeni A, Eckstein F, Sittek H, Milz S, Schulte E, Kiefer B, Putz R, Reiser M  
Die Bestimmung der quantitativen Verteilung des hyalinen Knorpelgewebes mittels Magnetresonanztomographie – Welches ist die geeignetste Sequenz?  
Sportorthopädie-Sporttraumatologie 1995; 11:176-182
52. Ghadially FN, Thomas I, Yong N, Lalonde J-MA  
Ultrastructure of rabbit semilunar cartilages  
J Anat 1978; 125:499-517
53. Glaser C, Faber S, Eckstein F, Fischer H, Springer V, Heudorfer L, Stammberger T, Englmeier KH, Reiser M  
Optimization and validation of a rapid high-resolution T1-w 3D FLASH water excitation MRI sequence for the quantitative assessment of articular cartilage volume and thickness  
Magn Reson Imaging 2001; 19:177-185
54. Glaser C, Putz R  
Functional anatomy of articular cartilage under compressive loading Quantitative aspects of global, local and zonal reactions of the collagenous network with respect to the surface integrity  
Osteoarthritis Cartilage. 2002; 10(2):83-99
55. Glaser C, Burgkart R, Kutschera A, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F  
Femoro-tibial cartilage metrics from coronal MR image data: Technique, test-retest reproducibility, and findings in osteoarthritis  
Magn Reson Med. 2003; 50(6):1229-1236
56. Ghosh P, Taylor TKF  
The knee joint meniscus. A fibrocartilage of some distinction  
Clin Orthop 1987; 224:52-63
57. Graichen H, Springer V, Flamann T, Stammberger T, Glaser C, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F  
High-resolution, selective water-excitation MR imaging for quantitative assessment of thin cartilage layers: validation with CT-arthrography and A-mode ultrasound  
Osteoarthr Cart 2000;8:106-114

## 8 Literaturverzeichnis

---

58. Graichen H, von Eisenhart-Rothe R, Vogl T, Englmeier KH, Eckstein F  
Quantitative assessment of cartilage status in osteoarthritis by quantitative magnetic resonance imaging: technical validation for use in analysis of cartilage volume and further morphologic parameters  
*Arthritis Rheum.* 2004; 50(3):811-816
59. Guilak F, Erickson GR, Ting-Beall HP  
The effects of osmotic stress on the viscoelastic and physical properties of articular chondrocytes  
*Biophys J.* 2002; 82(2):720-727
60. Haapala J, Arokoski JP, Hyttinen MM, Lammi M, Tammi M, Kovanen V, Helminen HJ, Kiviranta I  
Remobilization does not fully restore immobilization induced articular cartilage atrophy  
*Clin Orthop* 1999; (362):218-229
61. Haapala J, Arokoski J, Pirttimaki J, Lyyra T, Jurvelin J, Tammi M, Helminen HJ, Kiviranta I  
Incomplete restoration of immobilization induced softening of young beagle knee articular cartilage after 50-week remobilization  
*Int J Sports Med* 2000; 21(1):76-81
62. Haapala J, Arokoski JP, Ronkko S, Agren U, Kosma VM, Lohmander LS, Tammi M, Helminen HJ, Kiviranta I  
Decline after immobilisation and recovery after remobilisation of synovial fluid IL1, TIMP, and chondroitin sulphate levels in young beagle dogs  
*Ann Rheum Dis* 2001; 60(1):55-60
63. Hanna F, Ebeling P, Wang Y, O'sullivan R, Davis S, Wluka A, Cicuttini F  
Factors influencing longitudinal change in knee cartilage in healthy men  
*Ann Rheum Dis.* 2005 ; Jan 7
64. Hardy PA, Recht MP, Piraino DW  
Fat suppressed MRI of articular cartilage with a spatial-spectral excitation pulse  
*J Magn Reson Med* 1998; 8:1279-1287
65. Haubner M, Eckstein F, Schnier M, Lösch A, Sittke H, Becker C, Kolem H, Reiser M, Englmeier KH  
A non-invasive technique for 3-dimensional assessment of articular cartilage thickness based on MRI. Part 2: Validation using CT arthrography  
*Magn Reson Imaging* 1997, 15: 805-813
66. Hehne HJ  
Biomechanics of the patellofemoral joint and its clinical relevance  
*Clinical Orthopaedics* 1990; 258:73-85
67. Herberhold C, Stammberger T, Faber S, Putz R, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F  
A MR-based technique for quantifying the deformation of articular cartilage during mechanical loading in an intact cadaver joint  
*Magn Reson Med.* 1998; 39(5):843-850
68. Herberhold C, Faber S, Stammberger T, Steinlechner M, Putz R, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F  
In situ measurement of articular cartilage deformation in intact femoropatellar joints under static loading  
*J Biomech.* 1999; 32(12):1287-1295
69. Heudorfer L, Hohe J, Faber S, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F  
Präzision MRT- basierter Gelenkflächen- und Knorpeldickenanalysen im Kniegelenk bei Verwendung einer schnellen Wasseranregungssequenz und eines semiautomatischen Segmentierungsalgorithmus  
*Biomed Tech* 2000; 45(11):304-310
70. Hinterwimmer S, Krammer M, Krotz M, Glaser C, Baumgart R, Reiser M, Eckstein F  
Cartilage atrophy in the knees of patients after seven weeks of partial load bearing  
*Arthritis Rheum.* 2004; 50(8):2516-2520
71. Hodler J, Trudell P, Pathria MN, Resnick D  
Width of the articular cartilage of the hip: quantification by using fat-suppression spin-echo MR imaging in cadavers

## 8 Literaturverzeichnis

---

72. Hohmann E, Wortler K, Imhoff AB  
MR imaging of the hip and knee before and after marathon running  
*Am J Sports Med.* 2004; 32(1):55-59
73. Hohe J, Faber S, Stammberger T, Reiser M, Englmeier KH, Eckstein F  
A technique for 3D in vivo quantification of proton density and magnetization transfer coefficients of knee joint cartilage  
*Osteoarthritis Cartilage* 2000; 8(6): 426-433
74. Hudelmaier M, Glaser C, Englmeier KH, Reiser M, Putz R, Eckstein F  
Correlation of knee-joint cartilage morphology with muscle cross-sectional areas vs. anthropometric variables  
*Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2003; 270(2):175-184
75. Hudelmaier M, Glaser C, Hohe J, Englmeier KH, Reiser M, Putz R, Eckstein F  
Age-related changes in the morphology and deformational behavior of knee joint cartilage  
*Arthritis Rheum* 2001; 44(11):2556-2561
76. Hunter DJ, Snieder H, March L, Sambrook PN  
Genetic contribution to cartilage volume in women: a classical twin study  
*Rheumatology (Oxford).* 2003;42(12):1495-1500
77. Hunziker EB  
In: Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC (Hrsg.)  
Articular cartilage and osteoarthritis  
Raven Press New York, 1992: 183
78. Hunziker EB  
Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects  
*Osteoarthritis Cartilage.* 2002; 10(6):432-463
79. Hyhlik-Dürr A, Faber S, Burgkart R, Stammberger T, Maag KP, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F  
Precision of tibial cartilage morphometry with a coronal water-excitation MR sequence  
*Eur Radiol.* 2000;10(2):297-303
80. Jones G, Ding C, Scott F, Cicuttini F  
Genetic mechanisms of knee osteoarthritis: a population based case-control study  
*Ann Rheum Dis.* 2004; 63(10):1255-1259
81. Jones G, Ding C, Glisson M, Hynes K, Ma D, Cicuttini F  
Knee articular cartilage development in children: a longitudinal study of the effect of sex, growth, body composition, and physical activity  
*Pediatr Res.* 2003; 54(2):230-236
82. Jortikka MO, Inkinen RI, Tammi MI, Parkkinen JJ, Haapala J, Kiviranta I, Helminen HJ, Lammi MJ  
Immobilisation causes longlasting matrix changes both in the immobilised and contralateral joint cartilage  
*Ann Rheum Dis* 1997; 56(4):255-261
83. Jurvelin J, Kiviranta I, Tammi M, Helminen HJ  
Effect of physical exercise on indentation stiffness of articular cartilage in the canine knee  
*Int J Sports Med* 1986; 7(2):106-110
84. Karvonen RL, Negendank WG, Teitge RA, Reed AH, Miller PR, Fernandez-Madrid F  
Factors affecting articular cartilage thickness in osteoarthritis and aging  
*J Rheumatol.* 1994; 21(7):1310-1318
85. Kerin A, Patwari P, Kuettner K, Cole A, Grodzinsky A  
Molecular basis of osteoarthritis: biomechanical aspects  
*Cell Mol Life Sci.* 2002; 59(1):27-35
86. Kim YJ, Bonassar LJ, Grodzinsky AJ  
The role of cartilage streaming potential, fluid flow and pressure in the stimulation of chondrocyte biosynthesis during dynamic compression  
*J Biomechanics* 1995; 28:1055-1066

## 8 Literaturverzeichnis

---

87. Kiviranta I, Tammi M, Jurvelin J, Arokoski J, Säämänen AM, Helminen HJ  
Articular cartilage thickness and glycosaminoglycan distribution in the young canine knee joint after remobilization of the immobilized limb  
J Orthop Res 1994; 12:161-167
88. Kobayashi K, Fujimoto E, Deie M, Sumen Y, Ikuta Y, Ochi M  
Regional differences in the healing potential of the meniscus-an organ culture model to eliminate the influence of microvasculature and the synovium  
Knee. 2004 Aug; 11(4):271-278
89. König H, Lucas D, Meissner R  
The wrist: a preliminary report on high-resolution MR imaging  
Radiology 1986;160:463-467
90. Kramer J, Scheurecker A, Chocholka P  
Kniegelenkstrauma – radiologische Diagnostik  
Wiener Medizinische Wochenschrift 2001; 151 (21-23):515-519
91. Krampfl W, Mayrhofer R, Malcher J, et al.  
MR imaging of the knee in marathon runners before and after competition  
Skeletal Radiol 2001;30:72-76
92. Lauterbuhr PC  
Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance  
Nature 1973; 242:190-191
93. Lazzarini KM, Troiano RN, Smith RC  
Can running cause the appearance of marrow edema on MR images of the foot and ankle?  
Radiology. 1997; 202(2):540-542
94. Lee DA, Noguchi T, Knight MM, O'Donnell L, Bentley G, Bader DL  
Response of chondrocyte subpopulations cultured within unloaded and loaded agarose  
Journal of Orthopaedic Research 1998; 16:726-733
95. LeRoux MA, Arokoski J, Vail TP, Guilak F, Hyttinen MM, Kiviranta I, Setton LA  
Simultaneous changes in the mechanical properties, quantitative collagen organization, and proteoglycan concentration of articular cartilage following canine meniscectomy  
J Orthop Res 2000;18(3): 383-392
96. Lequesne MG, Dang N, Lane NE  
Sport practice and osteoarthritis of the limbs  
Osteoarthritis Cartilage. 1997 Mar; 5(2):75-86
97. Löscher A, Eckstein F, Haubner M, Sittek H, Gavazzeni A, Milz S, Kolem H, Reiser M, Englmeier KH  
3D-Chondro-Chrassometrie  
Sportorthopädie-Sporttraumatologie 1995; 11:183-186
98. Löscher A, Eckstein F, Haubner M, Englmeier KH  
A non-invasive technique for 3-dimensional assessment of articular cartilage thickness based on MRI - Part I: development of a computational method  
Magnetic Resonance Imaging 1997; 15:795-804
99. Lukasz S, Muhlbauer R, Faber S, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F  
Sex-specific analysis of cartilage volume in the knee joint--a quantitative MRI-based study  
Anat Anz. 1998; 180(6):487-493
100. Maroudas A  
Balance between swelling pressure and collagen tension in normal and degenerate cartilage  
Nature 1976; 269:808-809
101. Marshall KW, Mikulis DJ, Guthrie BM  
Quantitation of articular cartilage using magnetic resonance imaging and three-dimensional reconstruction.  
J Orthop Res 1995;13(6):814-823

## 8 Literaturverzeichnis

---

102. Mohr W  
Gelenkkrankheiten  
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1984
103. Montagna W  
Glykogen and lipids in human cartilage, with some cytochemical observations on the cartilage of the dog, cat and rabbit  
Anat Rec 1949; 103:77-92
104. Morgan SR, Waterton JC, Maciewicz RA, Leadbetter JE, Gandy SJ, Moots RJ, Creamer P, Nash AF  
Magnetic resonance imaging measurement of knee cartilage volume in a multicentre study  
Rheumatology (Oxford). 2004; 43(1):19-21
105. Mow VC, Holmes MH, Lai WM  
Fluid transport and mechanical properties of articular cartilage: a review  
Biomech 1984; 17(5):377-394
106. Mow VC, Gibbs MC, Lai WM, Zhu WB, Athanasiou KA  
Biphasic indentation of articular cartilage--II. A numerical algorithm and an experimental study  
J Biomech 1989; 22(8-9):853-861
107. Mow VC, Fithian DC, Kelly MA  
Fundamentals of articular cartilage and meniscus biomechanics  
In: Ewing JW (ed)  
Articular cartilage and knee joint function: Basic Science and Arthroscopy  
Raven Press, New York 1990 1-18
108. Mow VC, Ratcliff A  
Structure and function of articular cartilage and meniscus  
In: Mow VC, Hayes WC (Hrsg.)  
Basic Orthopaedic Biomechanics  
Raven Press, New York 1997 113-177
109. Mühlbauer R, Lukasz S, Faber S, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F  
Knorpelvolumina im Kniegelenk von Sportlern und Nicht-Sportlern  
Sportorthopädie-Sporttraumatologie 1998
110. Mühlbauer R, Lukasz S, Faber S, Stammberger T, Eckstein F  
Comparison of knee joint cartilage thickness in triathletes and physically inactive volunteers based on magnetic resonance imaging and three-dimensional analysis  
Am J Sports Med 2000; 28(4): 541-546
111. Muir H  
The chondrocyte, architect of cartilage. Biomechanics, structure, function and molecular biology of cartilage matrix macromolecules  
Bioessays 1995; 17(12):1039-1048
112. Newton PM, Mow VC, Gardner TR, Buckwalter JA, Albright JP  
The effect of lifelong exercise on canine articular cartilage  
Am J Sports Med 1997; 25: 282-287
113. Olsen B  
Collagen IX  
Int J Biochem Cell Biol 1997; 29:555-558
114. Peterfy CG, van Dike CF, Janzen DL, Gilker CC, Namba R, Majumdar S, Lang P, Genant HK  
Quantification of articular cartilage in the knee with pulsed saturation transfer subtraction and fat suppressed MR imaging: optimization and validation  
Radiology 1994;192:485-492
115. Piplani MA, Disler DG, McCauley TR, Holmes TJ, Cousins JP  
Articular cartilage volume in the knee : Semiautomated determination from three-dimensional reformations of MR images  
Radiology 1996; 198:855-859

## 8 Literaturverzeichnis

---

116. Proctor CS, Schmidt M, Whipple RR, Kelly MA, Mow WC  
Material properties of normal medial bovine meniscus  
J Orthop Res 1989; 7:771-782
117. Rauber A, Kopsch F  
Anatomie des Menschen  
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1987
118. Recht MP, Kramer J, Marcelis S, Pathria MN, Trudell D, Haghigi P, Sartoris DJ, Resnick D  
Abnormalities of articular cartilage in the knee: analysis of available MR techniques  
Radiology 1993; 187:473-478
119. Reiser M, Semmler W  
Magnetresonanztomographie  
Springer-Verlag Heidelberg, 2002
120. Rössler H, Rütther W  
Orthopädie  
Urban & Fischer GmbH & Co. KG, 18. Auflage, 2000
121. Roos EM, Dahlberg L  
Physical activity as medication against arthrosis--training has a positive effect on the cartilage  
Lakartidningen. 2004; 101(25):2178-2181
122. Rubenstein JD, Kim JK, Henkelman RM  
Effects of compression and recovery on bovine articular cartilage: appearance on MR images  
Radiology 1996; 201(3):843-850
123. Rummeny EJ, Reimer P, Heindel W (Hrsg.)  
Ganzkörper-MR-Tomographie  
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2002
124. Sah RL, Kim YJ, Doong JY, Grodzinsky AJ, Plaas AH, Sandy JD  
Biosynthetic response of cartilage explants to dynamic compression  
J Orthop Res 1989; 7:619-636
125. Schnier M, Eckstein F, Priebisch J, Haubner M, Sittek H, Becker C, Putz R, Englmeier KH, Reiser M  
Dreidimensionale Dicken- und Volumenbestimmung des Kniegelenknorpels in der MRT-  
Validierung am anatomischen Präparat mittels CT-Arthrographie  
Fortschr. Röntgenstr. 1997; 167:521-526
126. Setton LA, Zhu W, Mow VC  
The biphasic poroviscoelastic behavior of articular cartilage: role of the surface zone in governing  
the compressive behavior  
J Biomech 1993; 26(4-5):581-592
127. Setton LA, Mow VC, Muller FJ, Pita JC, Howell DS  
Mechanical behavior and biochemical composition of canine knee cartilage following periods of  
joint disuse and disuse with remobilization  
Osteoarthritis Cartilage 1997; 5(1):1-16
128. Sigal R  
Magnetic Resonance Imaging  
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1988
129. Sittek H, Eckstein F, Gavazzeni A, Milz S, Kiefer B, Schulte E, Reiser M  
The morphology of articular cartilage assessed by magnetic resonance imaging (MRI).  
Reproducibility and anatomical correlation  
Surg Radiol Anat. 1994;16(4):429-438
130. Sittek H, Eckstein F, Gavazzeni A, Milz S, Kiefer B, Schulte E, Reiser M  
Assessment of normal patellar cartilage volume and thickness with MRI analysis of currently  
available sequences  
Skeletal Radiol 1996;25:55-62

## 8 Literaturverzeichnis

---

131. Smith RL, Rusk SF, Ellison BE, Wessells P, Tsuchiya K, Carter DR, Caler WE, Sandell LJ, Schurman DJ  
In vitro stimulation of articular chondrocyte mRNA and extracellular matrix synthesis by hydrostatic pressure  
J Orthop Res 1996; 14:53-60
132. Sohn RS, Micheli LJ  
The effect of running on the pathogenesis of osteoarthritis of the hips and knees  
Clin Orthop. 1985 Sep; (198):106-109
133. Soltz MA, Ateshian GA  
Experimental verification and theoretical prediction of cartilage interstitial fluid pressurization at an impermeable contact interface in confined compression  
J Biomech. 1998; 31(10):927-934
134. Stammberger T, Eckstein F, Englmeier KH, Reiser M  
Determination of 3D cartilage thickness data from MR imaging - computational method and reproducibility in the living  
Magnetic Resonance in Medicine 1999(a); 41:529-536
135. Stammberger T, Eckstein F, Michaelis M, Englmeier KH, Reiser M  
Interobserver reproducibility of quantitative cartilage measurements: comparison between B-spline snakes and manual segmentation  
Magn Reson Imag 1999(b);17:1033-1042
136. Tieschky M, Faber S, Haubner M, Kolem H, Schulte E, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F  
Repeatability of patellar cartilage thickness patterns in the living, using a fat-suppressed MRI sequence with short acquisition time and 3D data processing  
Journal of Orthopaedic Research 1997;15:808-813
137. Toyoda T, Seedhom BB, Kirkham J, Bonass WA  
Upregulation of aggrecan and type II collagen mRNA expression in bovine chondrocytes by the application of hydrostatic pressure  
Biorheology 2003; 40:79-85
138. Uhl M, Allmann KH, Tauer U, Laubenberger J, Adler CP, Ihling CH, Langer M  
Comparison of MR sequences in quantifying in vitro cartilage degeneration in osteoarthritis of the knee  
Br J Radiol 1998; 71:291-296
139. Urban JP  
The chondrocyte: A cell under pressure  
Br J Rheumatol 1994; 33:901-908
140. Urban JP  
Present perspectives on cartilage and chondrocyte mechanobiology  
Biorheology. 2000;37(1-2):185-190
141. Vahlensieck M, Reiser M  
MRT des Bewegungsapparats  
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2002
142. van den Bogert AJ, Read L, Nigg BM  
An analysis of hip joint loading during walking, running, and skiing  
Med Sci Sports Exerc. 1999 Jan; 31(1):131-142
143. Vanwanseele B, Lucchinetti E, Stussi E  
The effects of immobilization on the characteristics of articular cartilage: current concepts and future directions  
Osteoarthritis Cartilage 2002(a); 10(5):408-419
144. Vanwanseele B, Eckstein F, Knecht H, Stussi E, Spaepen A  
Knee cartilage of spinal cord-injured patients displays progressive thinning in the absence of normal joint loading and movement  
Arthritis Rheum 2002(b); 46(8):2073-2078

## 8 Literaturverzeichnis

---

145. Waterton JC, Solloway S, Foster JE, Keen MC, Gandy S, Middleton BJ, Maciewicz RA, Watt I, Dieppe PA, Taylor CJ  
Diurnal variation in the femoral articular cartilage of the knee in young adult humans  
Magn Reson Med. 2000; 43(1):126-132
146. Webber RJ, Zitaglio T, Hough AJJ  
In vitro cell proliferation and proteoglykan synthesis of rabbit meniscal fibrochondrocytes as a function of age and sex  
Arthritis Rheum 1986; 29:1010-1016
147. Weiss C, Rosenberg L, Helfet AJ  
An ultrastructural study of normal young adult human articular cartilage  
J Bone Joint Surg Am 1968; 50(4):663-674
148. Westhoff J, Eckstein F, Sittek H, Löscher A, Faber S, Kolem H, Englmeier KH, Reiser M  
Dreidimensionale Dicken- und Volumenbestimmung des Kniegelenknorpels mit der MRT:  
Reproduzierbarkeit am Probanden  
Fortschr. Röntgenstr. 1997; 167 (6):585-590
149. Wluka AE, Wolfe R, Stuckey S, Cicuttini FM  
How does tibial cartilage volume relate to symptoms in subjects with knee osteoarthritis?  
Ann Rheum Dis. 2004; 63(3):264-268

## 9 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Sylvia Tittel  
Geburtsdatum: 17.06.1979  
Geburtsort: München  
Familienstand: ledig

### Schulbildung

1985 – 1989 Grundschule (Gräfelfing / München)  
1989 – 1998 Kurt- Huber- Gymnasium (Gräfelfing / München)

### Universitäre Ausbildung

1998 – 2004 **Studium** der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München

September 2000 Ablegen der Ärztlichen Vorprüfung  
September 2001 Ablegen des Ersten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung  
September 2003 Ablegen des Zweiten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung  
Oktober 2004 Ablegen des Dritten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung

2003 – 2004 **Praktisches Jahr**

10/03 – 02/04 1. Terial (Innere Medizin) am Klinikum Traunstein  
02/04 – 06/04 2. Terial (Chirurgie/ Orthopädie) am Rockhampton Base Hospital, The University of Queensland, Australien  
06/04 – 08/04 3. Terial (Dermatologie) an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, München

seit 2005 **Assistenzärztin** für Innere Medizin (Klinikum Garmisch-Partenkirchen/ Abteilung für Innere Medizin Murnau)

## **10 Danksagung**

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. A. Imhoff, für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung, Erfahrung im Bereich wissenschaftlicher Präsentationen zu sammeln.

Mein besonderer Dank gilt auch Dr. M. Kessler für die Anregung dieses Themas und die stets ideenbringenden wissenschaftlichen Diskussionen und Beratung in inhaltlichen wie auch formalen Aspekten. Ebenfalls eine maßgebliche Stütze bei der Anfertigung dieser Arbeit war mir Dr. C. Glaser, der mir sowohl wertvolle Tipps im praktischen Umgang mit der Magnetresonanztomographie gegeben hat als auch für wissenschaftliche Fragestellungen nicht nur aus der Sicht der Radiologie immer ein offenes Ohr für mich hatte.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. M. Reiser (Direktor des Institutes für Klinische Radiologie, Klinikum Großhadern der LMU München), der durch seine großzügige Erlaubnis, die technischen Anlagen seiner Abteilung nutzen zu dürfen, diese Arbeit ermöglicht und unterstützt hat.

Mein ganz spezieller Dank gilt all den freiwilligen Probanden, die Abende und Wochenenden geopfert haben, um diese Arbeit überhaupt erst zu ermöglichen.

Sehr geholfen hat mir bei der statistischen Auswertung Bernd Westermeier, dem ich hiermit noch einmal herzlich danken möchte.

Herzlich bedanken will ich mich auch bei Dr. E. Hohmann, der mir in der Zeit meines PJ-Tertials in Australien viel Motivation und wichtige Impulse mit auf den Weg gegeben hat.

Persönlich danken möchte ich meiner ganzen Familie, die diese Arbeit durch ständiges Nachfragen beschleunigt hat und mir immer unterstützend und verständnisvoll zur Seite stand.