

Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie
der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. P. Eysel

Zur Reaktion des hyalinen Knorpels der patellofemorale und tibio-
femorale Gelenke auf hochdynamische Belastungen

– eine in vivo Studie unter besonderer Berücksichtigung
von Geschlecht und Beanspruchungsanamnese

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von

Lisa Brüggemann
aus Offenbach

promoviert am 24. Juli 2013

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln im Jahr 2013
Druck: M + S Copy-Druckhaus GmbH, Köln

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. P. Eysel

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. rer. nat. B. Brachvogel

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich von folgenden Personen Unterstützung erhalten:

Privatdozentin Dr. A. Niehoff, Dr. med. U. Müller-Lung, MTRA R. Drescher, MTRA A. Bauer, Universitätsprofessor Dr. med. F. Eckstein, K. Heinrich, M. Küsel, Dr. med. M. Müller, S. Adametz und S. Firner.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, den 12.12.2012

Lisa Brüggemann

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden, abgesehen von den im Folgenden genannten Leistungen, ohne Mitarbeit anderer ermittelt. Die statistische Auswertung und die Aufbereitung der Daten wurden von mir selbst durchgeführt.

Die konzeptionelle Arbeit und die Entwicklung des Untersuchungsdesigns erfolgte in Zusammenarbeit mit Privatdozentin Dr. A. Niehoff und Universitätsprofessor Dr. med. F. Eckstein. Die technische Vorbereitung der Belastungsuntersuchungen und die Entwicklung der pneumatischen Hebeanlage wurden maßgeblich von Herrn M. Küsel (feinmechanische Entwicklungswerkstatt des Instituts für Biomechanik und Orthopädie) unterstützt. Herr K. Heinrich half bei der Erstellung der biomechanischen Modelle zur Belastungsanalyse und übernahm deren Programmierung. Für die Erstellung der kernspintomographischen Aufnahmen der Kniegelenke waren Herr Dr. med. Müller-Lung und die MTRAs Frau A. Bauer und Frau R. Drescher verantwortlich. An der Auswertung der MRT Aufnahmen und der Segmentierung des Gelenkknorpels waren Frau S. Adametz, Frau S. Firner und Herr Dr. med. M. Müller beteiligt. Die Auswertung der ELISAs wurde von Frau Privatdozentin Dr. A. Niehoff unterstützt.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Stand der Wissenschaft	4
2.1. Hyaliner Gelenkknorpel	4
2.1.1. Morphologie und Histologie	4
2.1.2. Mechanische Eigenschaften und Materialverhalten	9
2.2. Knorpeladaptation auf mechanische Belastung	15
2.2.1. Reaktion des Gelenkknorpels auf kurzfristig vermehrte/ verminderte mechanische Belastung	18
2.2.2. Reaktion des Gelenkknorpels auf langfristig vermehrte/ verminderte mechanische Belastung	22
2.3. Biochemische Reaktion auf mechanische Belastung	28
2.3.1. COMP als Marker für Gelenkserkrankungen	28
2.3.2. COMP als Marker mechanischer Belastung des Knorpels	30
3. Problemstellung	38
4. Material und Methode	42
4.1. Untersuchungsdesign	42
4.2. Personenstichprobe/Untersuchungsgut	44
4.3. Merkmalsstichprobe	46
4.3.1. Merkmale der mechanischen Belastung	46
4.3.2. Merkmale der biologischen Gewebeantwort	47
4.4. Messmethodik	50
4.4.1. Mechanische Belastung	50
4.4.2. Gewebeantwort	52
4.4.3. Methoden der statistischen Datenverarbeitung	55
4.5. Untersuchungsdurchführung	56
5. Ergebnisse	58
5.1. Mechanische Belastung bei Landung nach einem Sprung	59
5.1.1. Impact Charakteristik bei Landungen	59
5.1.2. Beanspruchungsanamnese und mechanische Belastung bei Landungen	61

5.1.3. Geschlechtsspezifika der mechanischen Belastung	65
5.2. Reaktion des Gelenkknorpels auf „impact-artige“ Beanspruchungen	68
5.2.1. Langfristige Gewebereaktion auf unterschiedliche Belastungen	68
5.2.2. Geschlechtsspezifische Knorpelreaktion auf langfristige körperliche Beanspruchung	72
5.2.3. Unmittelbare Knorpelreaktion auf „impact-artige“ Belastungen bei Probanden mit unterschiedlicher Beanspruchungsanamnese	76
5.2.4. Unmittelbare geschlechtsspezifische Knorpelreaktion auf „impact-artige“ Belastungen	81
5.3. Zusammenhang von mechanischer Belastung und Knorpelreaktion	85
6. Diskussion	89
6.1. Methodendiskussion	89
6.1.1. Knorpeldicke und –volumen: MRT	89
6.1.2. Cartilage Oligomeric Matrix Protein: COMP-ELISA	90
6.2. Diskussion der Ergebnisse	91
7. Zusammenfassung	105
8. Literaturverzeichnis	107
9. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen	122
10. Anhang	123
10.1. Abbildungsverzeichnis	123
10.2. Tabellenverzeichnis	124
11. Lebenslauf	125

1. Einleitung

Die Osteoarthrose kann weltweit neben der Osteoporose als eine der Erkrankungen des muskulo-skelettalen Systems mit der größten Inzidenz eingeordnet werden. Die Degeneration der großen Gelenke und damit die Destruktion des Knorpels spielt bei dieser Erkrankung mit maßgeblicher sozialmedizinischer und sozioökonomischer Bedeutung eine zentrale Rolle (Chakravarty et al., 2008). Als Risikofaktoren für die Osteoarthrose werden anormale Biomechanik, Vorverletzung oder Trauma, Alter, Adipositas, Genetische Disposition, Belastung im Alltag, bei Arbeit und Sport, und Geschlecht diskutiert (Küttner et al., 2004). Außerdem tragen in den Industrienationen weit verbreitete Risikofaktoren wie zunehmendes Übergewicht und mangelnde Bewegung zur Zunahme der osteoarthrotischen Beschwerden bei, die letztlich in der Mehrzahl der Fälle mit einem Gelenkersatz behandelt werden müssen. In den Vereinigten Staaten von Amerika leiden 27 Millionen Patienten an klinisch manifester Osteoarthrose (Lawrence et al., 2008). Jedoch wird auch die These der Überbeanspruchung des Knorpels durch übermäßige mechanische Belastung und die damit in Zusammenhang stehende Degeneration intensiv und kontrovers diskutiert (Felson et al., 2000). Oft wird insbesondere im Zusammenhang mit Sport induzierten Beanspruchungen von schädlichen hoch dynamischen oder „high-impact Belastungen“ gesprochen, allerdings gibt es nur vereinzelt Studien, die diese Form von mechanischer Belastung definieren oder gar operationalisieren. Häufig werden Sportarten wie Fußball, Baseball, American Football oder andere Spielsportarten zu „high-impact“ Sportarten gezählt (Buckwalter et al., 2004a), wobei es sich bei differenzierter Betrachtung eher um „high-loading“ aber nicht „impact-artige“ Sportformen handelt.

Die Abhängigkeit der Gewebereaktion auf die Art der mechanischen Belastung in Form von Lastamplitude, Lastrichtung aber auch der Frequenz des Belastungssignals wurde in Bezug auf kortikalen und trabekulären Knochen nachhaltig gezeigt und die positiven Effekte hochfrequenter mechanischer Stimuli auf die Akkumulation von Knochenmasse experimentell belegt (Lanyon, 1996; Mosley et al., 1998; Mosley et al., 1997; Robling et al., 2002). Für den Gelenkknorpel stehen solche Arbeiten weitestgehend aus. Die Überlegungen, dass „impact-artige“ Belastungsreize zur Zerstörung und/oder degenerativen Veränderungen des Knorpelgewebes führen, verweisen in der Regel auf die frühen Arbeiten von Radin et al. (1978). Radin stellte in einem in vivo Versuch am Tiermodell (Kaninchen) fest, dass repetitive „high-impact“ Belastungen eine unmittelbare Degeneration des Gelenks und des Gelenkknorpels hervorrufen können (Radin et al., 1978; Radin et al., 1984). Die Belastungshöhe, die Lastfre-

quenz sowie die Stoßenergie, die bei diesen Experimenten verwendet wurden, betragen jedoch ein Vielfaches der Belastung, die das Kaninchenmodell in seiner realen Beanspruchungssituation und seinem Belastungsleben jemals erfahren wird. Damit relativiert sich maßgeblich die Aussagegüte der zitierten Arbeiten und die Frage der belastungsabhängigen Gewebeantwort von Gelenkknorpel bleibt offen. Bemerkenswert ist, dass - obwohl vom Risikopotential „impact-artiger“ Belastungen häufig spekuliert wird -, eine explizite Untersuchung von Belastungsfrequenz und -amplitude etwa bei verschiedenen Arbeits- oder auch Sportformen bis heute nicht vorliegt.

An dieser Stelle setzt die vorliegende Arbeit an. Es soll der Versuch unternommen werden, den Einfluss von „high-impact“ Belastungen auf Knorpelgewebe zu studieren, die kurz- oder auch langfristig (etwa mehrere Jahre) appliziert worden sind. Außerdem stellt sich die Frage, ob normale habituelle mechanische Belastungen, die nicht als high-impact Belastung definiert wird, dem Knorpel schaden oder seine Proliferation bzw. seine physiologische Homöostase anregt (Brüggemann et al., 2011). Bereits frühere Arbeiten untersuchten, ob Laufbelastungen über einen längeren Zeitraum eine Degeneration des Gelenks und damit des Knorpels hervorrufen (Arokoski et al., 1993). Herzog et al. formulierten die Vermutung, dass Knorpel in der Lage ist, sich an Veränderungen in Bezug auf die mechanische Belastung am Gelenk anzupassen (Herzog et al., 2003). Auch Panush und Mitarbeiter sowie Puranen und Kollegen konnten bei langjährigen Läufern keinen vermehrten Knorpelschaden im Bezug zur nicht belasteten Vergleichsgruppe feststellen (Panush et al., 1986; Puranen et al., 1975). Weitere Arbeiten unterstreichen die These, dass lebenslange vermehrte Gelenkbelastung das Risiko von Gelenksdegeneration nicht erhöht (Herzog et al., 2003; Newton et al., 1997). Allerdings wurden mithilfe eines systematischen Reviews einige Schwachpunkte in oben genannten Studiendesigns gefunden und es ergaben sich Hinweise, dass es durchaus einen positiven Zusammenhang zwischen Laufbelastung und Arthrose speziell des Hüftgelenks geben kann (Lievence et al., 2003). Es wird deutlich, dass die Fähigkeit des Knorpels, sich an mechanische Belastungen anzupassen, bis heute immer noch nicht vollständig verstanden ist.

Mit dieser Arbeit soll versucht werden, bei definierter mechanischer „high-impact“ Belastung mithilfe von biochemischen und physikalischen Markern in vivo eine biologische Reaktion/Antwort des Knorpels hervorzurufen. Ziel ist es herauszufinden, ob und wie Belastungen mit hoher, aber noch nicht zum spontanen Gewebeversagen führenden Amplitude und hoher Signalfrequenz („impact-artig“) den Knorpel physiologisch fordert und zu welcher Reaktion des Knorpelgewebes solche mechanischen Belastungen führen. Das gewählte Belastungsmo-

dell soll „impact-artige“ Belastungen mit hoher Signalfrequenz (>5 Hz) (Brüggemann et al., 2011) und hoher Lastamplitude mit definierten Wiederholungszahlen applizieren und auf Kollektive mit deutlich unterschiedlichen Belastungsgeschichten angewendet werden. Eine Versuchsgruppe setzt sich aus Athleten zusammen, die jahrelang „high-impact-artigen“ Belastungen ausgesetzt worden sind, wohingegen die zweite Versuchsgruppe gering körperlich aktiv war, unregelmäßig Sport betrieben hat und folglich keine „impact-artigen“ Belastungen überzufällig erfahren hat. Da die Untersuchung am Menschmodell und in vivo erfolgen sollte, fanden zur Identifikation der Knorpelreaktion Biomarker und zwar sowohl physikalische als auch biochemische Marker Verwendung. In dieser Arbeit wird das Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) als biochemischer Marker benutzt, da dieses Protein hochspezifisch für Knorpelgewebe zu sein scheint (Andersson et al., 2006b; Hedbom et al., 1992). Zur Prüfung möglicher personenbezogener und damit individueller Relationen zwischen dem gesetzten Belastungsstimulus und der Gewebeantwort wurden die individuellen Belastungsreize unter Verwendung biomechanischer Messungen und Modelle quantifiziert.

2. Stand der Wissenschaft

2.1. Hyaliner Gelenkknorpel

2.1.1. Morphologie und Histologie

Knorpelgewebe findet sich in vielen Teilen des Körpers, beispielsweise an Gelenkflächen, in der Trachea, der Ohrmuschel, in den Bandscheiben und den Rippen. Es entwickelt sich, wie jegliches Binde- und Stützgewebe, aus dem Mesenchym, dem embryonalen Bindegewebe. Aus den postnatalen pluripotenten mesenchymalen Stammzellen können im Verlauf der Entwicklung Bindegewebs-, Knochen-, Knorpel-, Fett- und Muskelzellen entstehen (Lüllmann-Rauch, 2009). Zur Entwicklung von Knorpel lagern sich mesenchymale Zellen dicht zusammen und differenzieren sich anschließend zu Chondroblasten aus. Diese zeigen eine runde Zellform ohne Fortsätze mit einem ribosomreichen, basophilen Zytoplasma. Chondroblasten produzieren Knorpelmatrix, wodurch sie zu Chondrozyten reifen. Die Zellen werden durch die zunehmende Matrix auseinandergedrückt und die Chondrozyten proliferieren. Es wird von interstitiellem Wachstum (vgl. Abb.1) gesprochen. Auf diese Weise nimmt der Knorpel schnell an Größe zu; diese Art des Knorpelwachstums findet sich in der frühen Phase der Knorpelentwicklung sowie an der Wachstumsplatte (Lüllmann-Rauch, 2009).

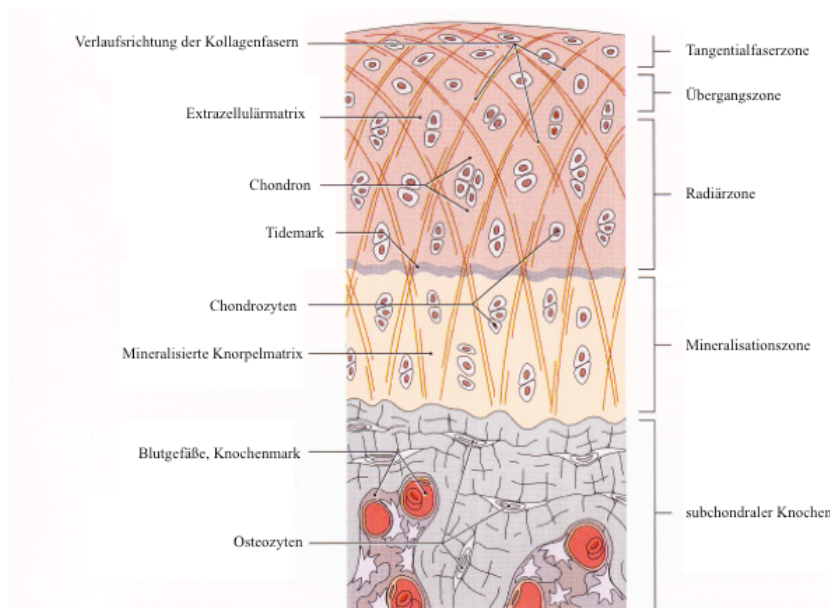


Abbildung 1: Aufbau des hyalinen Gelenkknorpels (Schünke et al., 2005).

Knorpel setzt sich zu einem großen Anteil aus Chondrozyten und extrazellulärer Matrix (ECM), welche zu 60-80% aus Gewebeflüssigkeit und zu 20-40% aus Strukturmolekülen (Kollagene, Proteoglykane) besteht, zusammen. Weitere Matrixmoleküle, wie COMP, Hyaluronsäure und Matriline zeigen nur einen geringen Anteil (Pullig et al., 2001).

Die Kollagene nehmen etwa 50-60% des Trockengewichts im Knorpel ein und sind somit mit den Proteoglykanen der wichtigste Bestandteil der ECM. In hyalinem Knorpel spielt besonders, im Gegensatz zu den anderen Knorpeltypen, das Kollagen II eine entscheidende Rolle (Pullig et al., 2001). Die Kollagenfibrillen bilden ein komplexes und verzweigtes Netzwerk, um den mechanischen Beanspruchungen, wie z.B. Druck-, Zug- und Scherkräften, stand zu halten. An der Knorpeloberfläche verlaufen die Fibrillen waagrecht, in der mittleren Zone des Knorpels, der Transitionalschicht, verlaufen diese weitgehend ungeordnet. In der tiefen Zone verlaufen die Kollagenfasern senkrecht zur Knorpeloberfläche.

Prokollagene werden im rauen endoplasmatischen Retikulum (rER) synthetisiert und als präpro-Kollagen im rER Lumen hydroxyliert und glykosyliert, wenn das Signalpeptid abgespalten wird. Das entstandene Kollagen wird Prokollagen genannt. Als wichtige Kofaktoren für die Hydroxylierung der Kollagenmoleküle spielen Eisen und Ascorbinsäure eine entscheidende Rolle. Durch eine bestimmte Sequenz am C-Terminus kommt es zur Bildung der typischen rechtsgängigen Trippelhelix (Lehninger, 1998).

Alle Kollagene zeigen die Struktur einer rechtsgängigen Trippelhelix (Tropokollagen), die von drei linksgängigen Polypeptidsträngen gebildet wird, welche eine spezifische Aminosäuresequenz aufweisen (Gly-X-Pro oder Gly-X-Hyp). Die Polypeptidstränge bilden so eine verschlungene Superhelix, die das Prokollagen bildet (Lehninger, 1998). So kann eine sehr dichte Anordnung der drei Polypeptidketten entstehen, wodurch eine große Zugfestigkeit erreicht wird (Lehninger, 1998).

Proteoglykane sind im Gelenkknorpel anteilmässig mit ca. 10 % vertreten. Sie bestehen zu 95 % aus Glycosaminoglykanen und zu 5 % aus Proteinen, an die die Glycosaminoglykane kovalent gebunden sind. Glycosaminoglykane sind lineare Polysaccharide, die aus Disacchariden zusammengesetzt sind. Durch ihre stark negative Ladung können Kationen und Wassermoleküle gut binden. Aggrekan ist im Knorpel das am häufigsten vorkommende Proteoglykan und weist eine spezielle Form auf. An ein zentrales Kernprotein sind ca. 100 Chondroitinsulfatketten und 50 Keratansulfatketten angelagert. Das Aggrekan selbst ist über ein Lipoprotein am Hyaluron gebunden (Mow V.C. und Hung, 2001). Mow und Hung zeigten 2001 die hohe Wasserbindungsfähigkeit des Hyaluronans, wodurch dem Knorpel ein hoher

Wassergehalt ermöglicht wird. Pullig vermutete, dass für den osmotischen Druck im Knorpel die Struktur des Knorpels ursächlich ist und der Kräfteverteilung für Druckbelastungen dient (Pullig et al., 2001). Bei einer Druckbelastung kann Flüssigkeit aus dem Knorpel austreten (Nigg und Herzog, 2006). Die Proteoglykane sind in der Lage, diese Flüssigkeit zu retenieren und im Knorpel zu halten. Es wird vermutet, dass Proteoglykane die Fähigkeit des Knorpels, Druckbelastungen entgegenzuwirken und Gelenkschäden zu verhindern, fördern. Hierfür scheint die Zusammensetzung der ECM als entscheidende Grundlage zu dienen (vgl. Abb.2).

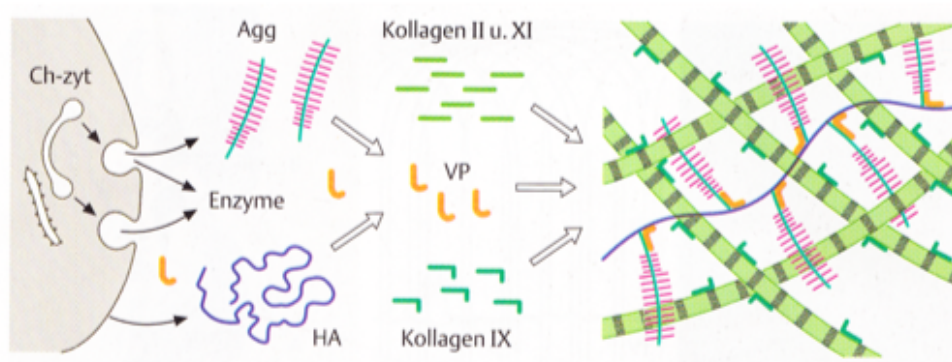


Abbildung 2: Extrazellulärmatrix des hyalinen Knorpels (Schema). Moleküle werden von Chondroblasten sezerniert und ordnen sich aufgrund von intermolekularen Affinitäten im Extrazellulärraum zu einem geordneten System. Aggreganmonomere (Agg) bilden mit Hyaluron (HA) große Aggregate, die mit Kollagenfibrillen (Kollagen II, IX) vernetzt sind. Außerdem sichern Verbindungsproteine (VP) die nicht-kovalenten Bindungen zwischen Aggregan und Hyaluron (Lüllmann-Rauch, 2009).

Neben dem hyalinen Knorpel gibt es sowohl elastischen Knorpel als auch Faserknorpel, die sich beide in der Zusammensetzung der ECM von hyalinem Knorpel unterscheiden. Da der Gelenknorpel nicht von Perichondrium umgeben ist, spielt die Diffusion von Sauerstoff und Nährstoffen aus der Gelenkflüssigkeit bzw. dem subchondralen Knochen für die Ernährung des Knorpelgewebes eine entscheidende Rolle (Junqueira et al., 2005). Das Fehlen von Blutgefäßen und die nur sehr geringe Stoffwechselaktivität bedingen, dass Knorpel als bradytrophes Gewebe beschrieben wird.

Die mechanische Beanspruchung gewährleistet den Nährstofftransport und die Entsorgung von Giftstoffen (Nigg und Herzog, 2006). Allerdings scheint die Regenerationsfähigkeit von Knorpelgewebe sehr beschränkt und die Anfälligkeit für degenerative Veränderungen hoch zu sein. 80 - 90 % der Bevölkerung über 65 Jahre zeigen massive degenerative Veränderungen der Gelenknorpeloberfläche, besonders an der stark belasteten unteren Extremität (Küttner et al., 2005), was als Arthrose bezeichnet wird. Küttner und Mitarbeiter berichten von nur 20

% intakter Kniegelenke im 5. Lebensjahrzehnt (Kuettner et al., 2005). Es kommt zu einer Abnahme der Proteoglykane in der Knorpelmatrix. Zusätzlich wird die Demaskierung und Aggregation von Kollagenfasern sichtbar.

Im histologischen Bild (vgl. Abb. 3) wird der hyaline Knorpel durch in Gruppen liegende Chondrozyten und stark basophile Matrix charakterisiert (Lüllmann-Rauch, 2009). Durch die hohe Anzahl der polyanionischen Proteoglykane kommt es zu dieser eben genannten Basophilie, die am Knorpelhof ausgeprägter zu sein scheint als in Interterritorium (Lüllmann-Rauch, 2009). Die Zusammenlagerung eines Chondrozyts bzw. einer isogenen Gruppe mit Knorpelhof wird als Chondron bezeichnet (Junqueira et al., 2005). Chondrozyten zeigen eine ovale bis runde Zellform und weisen viele Glykogenpartikel zur anaeroben Energiegewinnung auf. In reifem Knorpel können sich die Knorpelzellen nicht mehr teilen, sie sind für den Umsatz der ECM verantwortlich (Lüllmann-Rauch, 2009; Schiebler et al., 1986). Beweis für eine hohe Syntheseleistung ist der hohe Anteil des rauen endoplasmatischen Retikulums (Schiebler et al., 1986). Es ist bereits bekannt, dass Bestandteile der ECM sowohl Bindungseigenschaften zu Integrinen (membranständige Rezeptoren) als auch zu extrazellulären Matrixbestandteilen (Kollagen II, Hyaluronan) aufweisen, was eine Signaltransduktion innerhalb der Matrix vermuten lässt (Pullig et al., 2001).

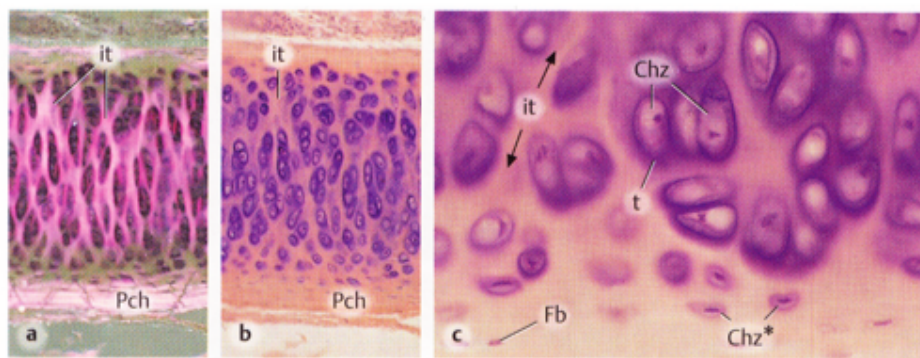


Abbildung 3: Hyaliner Knorpel. Bei (a) und (b) Aufnahme mit einem Polarisationsmikroskop und bei normaler Optik, H.E.Färbung, Vergr. 83fach. Das Perichondrium (Pch) und das Interterritorium (it) leuchten auf und zeigen damit an, dass hier einheitlich ausgerichtete Kollagenfibrillen zu finden sind. (b) verdeutlicht die Anordnung der Chondrone. In (c) wird der in der Nähe des Perichondriums liegende Bereich dargestellt. Erkennbar sind Chondrozyten (Chz), welche von stark basophiler Matrix (t) umgeben werden. Chz* stellen junge Chondrozyten dar, Fb sind Fibroblastenkerne. Vergr. 300fach. (Lüllmann-Rauch, 2009).

Hyaliner Knorpel überzieht die Gelenkflächen aller Gelenke und stellt sich als hochspezialisierte Gewebeschicht dar. Zu den Hauptaufgaben des Gelenkknorpels gehören die Ableitung

der auftretenden Kräfte zwischen den artikulierenden Knochen, die Kräfteverteilung im Gelenk und die geringe Bewegung zwischen den Gelenkoberflächen mit geringer Reibung (Nigg und Herzog, 2006). Durch die heterogene Struktur des Gelenkknorpels ist es möglich, eine vier zonige Gliederung zu treffen. Es kann (1) eine oberflächliche, (2) eine Übergangs-, (3) eine radiale und (4) eine kalzifizierende Schicht (vgl. Abb. 4) unterschieden werden (Lüllmann-Rauch, 2009).

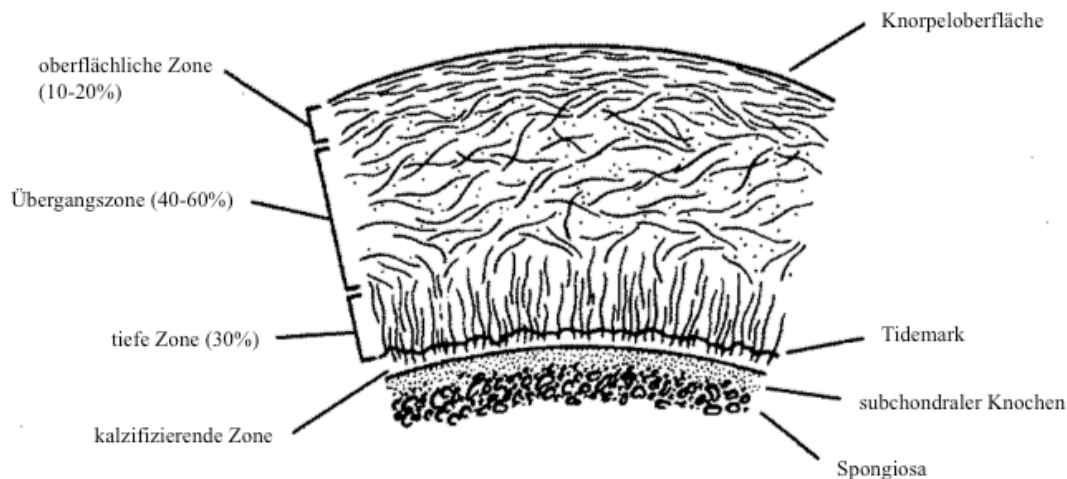


Abbildung 4: Der Aufbau des hyalinen Knorpels in vier Zonen (Mow V.C. and Proctor, 1989).

Die oberflächliche (1) Zone stellt die dünnste Schicht des Knorpels dar und liegt direkt unter der Knorpeloberfläche. Diese kann nochmals unterteilt werden in eine Oberflächenschicht und eine tiefere Schicht. Die Oberflächenschicht zeigt eine Dicke von etwa $2\ \mu\text{m}$ und besteht aus flachen Kollagenbündeln. Die Struktur dieser Schicht soll den Scherkräften, die bei der Gelenkbewegung entstehen, widerstehen. Die Stärke und Steifigkeit der Kollagenfasern ist in paralleler Anordnung größer als in senkrechter Positionierung (Kempson et al., 1976), weshalb hier die Zugfestigkeit der Kollagene optimal genutzt werden können. An der Knorpeloberfläche liegt das Kollagen unbelastet in gekräuselter Form, also relaxiert, vor. Die tiefere Schicht besteht aus dichteren Kollagenfibrillen, die parallel zur Oberfläche angeordnet sind. Diese folgen der Richtung der normalen Bewegung des Gelenks. Außerdem finden sich elongierte Chondrozyten, die parallel zur Gelenkoberfläche liegen. Da nur wenige Mitochondrien, Golgi-Apparate, Proteoglykane und endoplasmatisches Retikulum zu finden sind, kann davon ausgegangen werden, dass es sich um metabolisch relativ inaktive Zellen handelt. Die Was-

serkonzentration zeigt in der oberflächlichen Schicht mit 80 % den größten Anteil. Eine fast lineare Abnahme dieser Konzentration ist bis zur tiefen Zone zu sehen, in der die Wasserkonzentration bei 65 % liegt (Lipshitz et al., 1976). Die Übergangszone (2) besteht aus Kollagenfasern mit einem größeren Durchmesser als die in der Oberflächenschicht. Sie liegen parallel der Gelenkfläche, jedoch nicht so exakt wie in der oberen Schicht (Grad et al., 2009; Pullig et al., 2001).

Die Menge der stoffwechselaktiven Zellorganellen liegt in dieser Schicht deutlich höher, was die Vermutung unterstreicht, dass diese Schicht eine größere Rolle in der Matrixsynthese spielt (Pullig et al., 2001).

Senkrecht zur Gelenkfläche verlaufende Kollagenfasern finden sich in der radialen (3), der tiefen Zone. Der Gehalt an Proteoglykanen findet hier sein Maximum, der Wassergehalt hingegen ist relativ gering. Die runde Form der Chondrozyten, sowie ihr hoher Glykogen- und Ribosomenanteil, als auch die enorme Menge an Golgi-Apparaten unterstreicht die enorme Proteinsyntheserate (Grad et al., 2009).

Die kalzifizierende Zone (4) wird durch eine 2-5 µm große „Tidemark“ von der tiefen Zone getrennt. Sie markiert den Übergang von weichem Knorpelmaterial zu steiferem subchondralen Knorpel (Hunziker, 1992). Hier finden sich typischerweise eine große Anzahl an Hydroxyapatitkristallen, die für die Steifigkeit in Knorpel, Knochen und Zähnen verantwortlich sind. Die Kollagenfasern sind im subchondralen Knochen fixiert (Nigg und Herzog, 2006).

2.1.2. Mechanische Eigenschaften und Materialverhalten

Im täglichen Leben ist der Knorpel hohen mechanischen Belastungen ausgesetzt. Kompressions-, Zug- und Scherkräfte wirken auf das Gewebe, das diesen Belastungen standhalten muss. Das spezialisierte Knorpelgewebe ist für einen möglichst reibungsfreien Bewegungsablauf unerlässlich und dient der Verteilung und Übertragung der Kräfte an Gelenken (Nigg und Herzog, 2006).

Die Synovialflüssigkeit, die von der Synovialmembran des Gelenkknorpels synthetisiert wird, zeigt sich als transparentes, alkalisches Blutdialysat mit einem hohen Anteil an Proteoglykanen, welches eine wichtige Rolle für das mechanische Verhalten des Knorpels spielt. Außerdem spielen die Anteile des Knorpels, besonders Kollagenfasern und Proteoglykane eine entscheidende Rolle für die Permeabilität und Fließeigenschaft des Knorpels (Nigg und Herzog, 2006).

Die Struktur des Knorpels wird oft mit der eines Schwammes verglichen, wobei die Anordnung des Kollagen-Proteoglykannetzes für die biomechanischen Eigenschaften die entscheidende Rolle spielt. Knorpel zeigt sich als poröses, permeables und viskoelastisches Material, welches in der Lage ist, hohen, von außen auftretenden Belastungen, stand zu halten. Der hohe Wasseranteil (60-85%) des Knorpelgewebes gestattet bei einer Druckveränderung bzw. einer Matrixverdichtung einen Wasserausfluss durch die permeable Matrix (Lüllmann-Rauch, 2009).

Die Matrix wird als biphasisches Modell beschrieben, mit einer soliden und flüssigen Phase (Mow et al., 1980), die beide als inkompressibel gelten. Die solide Phase, bestehend aus Kollagen, Proteoglykanen und Chondrozyten zeigt einen Anteil von 20%, wohingegen die flüssige Phase, bestehend aus Elektrolyten und Wasser, 80% der Gesamtmenge darstellt. Die Gewebsflüssigkeit ist in der Lage in das Knorpelgewebe einzudringen, kann aber auch nach außen ausweichen. Sie weist eine hohe Ähnlichkeit zur Synovialflüssigkeit auf (Nigg und Herzog, 2006). Die Eigenschaften dieser beiden Phasen entscheidend für das mechanische Verhalten des Knorpels (Nigg und Herzog, 2006). Die Proteoglykane, welche eng mit der Gewebsflüssigkeit in Kontakt stehen, behindern zusammen mit den Kollagenen die freie Bewegung der Gewebsflüssigkeit. Durch die Verteilung der Proteoglykane und des Kollagens im Knorpel wird dieser zu einem mikroporösen Material mit einer geringen Permeabilität (Nigg und Herzog, 2006). So hält der Knorpel seine Steifigkeit auch unter Kompression und die geringe Permeabilität verhindert somit einen schnellen Efflux von Flüssigkeit bei einer Kompression des Knorpels (Nigg und Herzog, 2006). So zeigt der Knorpel eine Struktur, die der eines Schwammes ähnelt. Die Poren, aus denen die Gewebsflüssigkeit entweichen kann, sind sehr klein (2,5-6,5 nm) (Maroudas, 1975; Maroudas, 1979; McCutchen, 1962). Die Permeabilität des Knorpels zeigt sich proportional zur Kraft, die aufgewendet werden muss, um ein Fließen der Gewebsflüssigkeit mit einer bestimmten Geschwindigkeit zu erzwingen (Nigg und Herzog, 2006). Die Spannung steigt mit der Exsudation der Flüssigkeit während der Kompression an. Während der Entlastungsphase vermindert die Umverteilung der Flüssigkeit die Spannung auf die komprimierte Matrix. Bei einem Gleichgewicht entspricht die Spannung der soliden Matrix der Spannung des gesamten Gewebes (Nigg und Herzog, 2006).

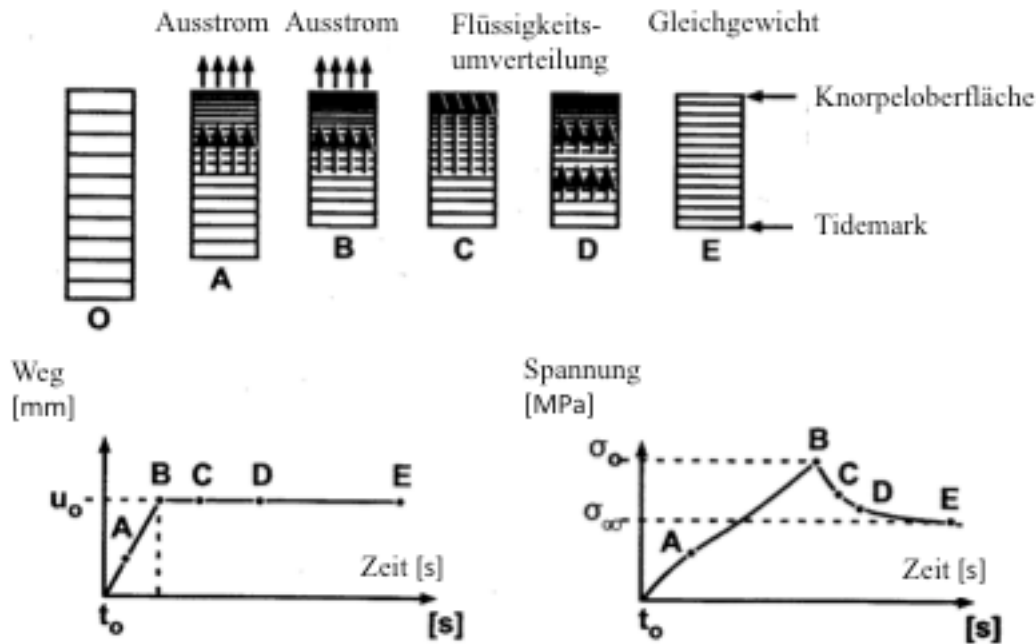


Abbildung 5: Die Bewegung der Gewebsflüssigkeit im Knorpel während eines Kompressionsstests bei kontrollierter Verformung (Mow und Rosenwasser, 1987).

Abbildung (vgl. Abb. 5) zeigt die Bewegung der Gewebsflüssigkeit im Knorpel während eines Kompressionstests durchgeführt bei Verformungskontrolle. Die Verformung, die im Weg-Zeit-Diagramm dargestellt ist, wurde mithilfe einer linearen Rampe erzeugt und dann konstant gehalten (B-E). Die Flüssigkeit fließt auswärts, sobald die Verformung beginnt. Die Spannung erreicht den maximalen Wert zum Ende der Verformung (B). Die Flüssigkeit fließt weiter, was zu einem Drängen in Richtung Gleichgewicht führt. Dieses ist erreicht, wenn der Flüssigkeitsstrom versiegt (Mow und Rosenwasser, 1987).

Die Kompressionsfähigkeit des Knorpels hängt mit dem prozentualen Anteil der Proteoglykane zusammen und mit dem Areal, welches belastet wird. Der Knorpel zeigt in den tiefen Zonen mit einem hohen Proteoglykangehalt eine große Steifigkeit, wohingegen die oberflächlichen Zonen weniger Proteoglykane aufweisen und somit auch eine geringere Steifigkeit besitzen. Somit ist die Kompressionssteifigkeit an der Knorpeloberfläche am geringsten und in der mittleren bis tiefen Zonen am größten. Das zeigt, dass das Widerstehen von Kompressionskräften im oberflächlichen Bereich des Knorpels eine untergeordnete Rolle spielt, im Gegensatz zu den tieferen Zonen. Hier scheint die Steifigkeit des Knorpels wichtig zu sein, um Kompressionskräfte abfangen zu können (Nigg und Herzog, 2006).

Der Schwelldruck des Knorpels wird besonders durch das Vorhandensein der Proteoglykane bestimmt. Liegen die Glykosaminoglykane in ionisierter Form vor, werden Ca- und Na-Ionen

angezogen, um einen Ladungsausgleich zu erreichen (Mankin et al., 1994). Wenn die Ionenkonzentration im Knorpelgewebe die der Umgebung übersteigt, kommt es zu einem Wassereintritt ins Knorpelgewebe. Der sogenannte entstandene osmotische Druck und Ladungsabstoßungen, die zwischen den Proteoglykaneaggregaten auftreten, tragen zum Schwelldruck des Knorpels bei. Ausschlaggebend für die Höhe des Schwelldrucks sind somit die Elektrolytkonzentration und der Anteil der Proteoglykane in der Matrix. Proteoglykanaggregate liegen im Kollagennetz und weisen freie negative Ladung auf. Die Ladungsabstoßung wird von der Konzentration der Gegenionen im Gewebe bestimmt (Mankin et al., 1994). Mow und Hung zeigten, dass der Schwelldruck zu einem pre-Stress des Knorpels führt, ohne dass dieser zuvor mechanisch belastet wird. Bei einer mechanischen Druckbelastung findet eine Deformation mit Flüssigkeitsaustritt statt, außerdem kommt es zu einer Erhöhung der Ladungsdichte und einer Erhöhung der Ladungsabstoßung (Mow V.C. und Hung, 2001). Diese Reaktionen führen schließlich zu einer Erhöhung des Schwelldrucks, sodass nun der von außen wirkende Druck neutralisiert werden kann (Mow V.C. und Hung, 2001). Eine weitere wichtige Eigenschaft ist die Viskoelastizität des Knorpels. Sie ist streng mit der Wasserbewegung assoziiert. Der Flüssigkeitsstrom ist proportional zum Druckgradienten in der Wasserpore und wird als hydraulische Permeabilität (Permeabilitätskoeffizient) beschrieben (Nigg und Herzog, 2006). Das Inverse dieses Koeffizienten gibt das Maß für den Materialwiderstand in Bezug zum Flüssigkeitsstrom an und wird als Strömungswiderstand bezeichnet. Umso höher die Druck- und Kompressionsbelastung, desto geringer ist die Knorpelpermeabilität (Nigg und Herzog, 2006). Die Permeabilität ist abhängig von der Proteoglykankonzentration im Knorpel. Im Bereich der höchsten Proteoglykankonzentration ist der Reibungswiderstand für Flüssigkeit am größten. Infolgedessen ist die Permeabilität an der Knorpeloberfläche wesentlich höher als die in tieferen Zonen. Sie nimmt mit zunehmender Kompression des Knorpelgewebes ab. Mit zunehmender Deformation nimmt das poröse Verhalten der soliden Matrix ab, wodurch der Reibungswiderstand zunimmt (Mow V.C. und Hung, 2001). Wird Material konstanter Krafteinwirkung oder Deformation ausgesetzt und antwortet dieses Gewebe variabel über die Zeit, so wird von viskoelastischem Verhalten gesprochen. Knorpelgewebe kann ebenfalls diese Eigenschaft zugesprochen werden.

Aufgrund seiner viskoelastischen Eigenschaften ist bei Knorpelgewebe das Kriechverhalten (creep) und das Spannungs-Relaxations-Verhalten (stress relaxation) zu erkennen (Mankin et al., 1994; Nigg und Herzog, 2006). Unter Kriechverhalten versteht man eine Zunahme der Dehnung über die Zeit bei konstanter Spannung (Nigg und Herzog, 2006). Das Kriechverhal-

ten steht in Verbindung mit einem Flüssigkeitsaustritt und ist abhängig von der Permeabilität des Gewebes. Die Exsudationsrate nimmt im Zeitverlauf kontinuierlich ab, bis es zum Stillstand der Exsudation kommt, was sich auch durch die Deformationskurve zeigen lässt, die ebenfalls zu Beginn der Spannungszunahme stark ansteigt und bei Stillstand der Exsudationsrate ebenfalls stagniert. Bei konstanter Druckspannung findet sich ein kontinuierlicher Krieeffekt. Im Gleichgewichtszustand wird die Last komplett von der soliden Matrix getragen. Bis dieses Gleichgewicht erreicht ist, kann es bis zu 16 Stunden dauern, da der menschliche Knorpel relativ dick ist (4mm) (Nigg und Herzog, 2006). Der Flüssigkeitsdruck im Gewebe verschwindet. Externe Last wird komplett von der soliden Phase getragen.

Das Spannungs-Relaxations-Verhalten beschreibt die Abnahme der Spannung über die Zeit bei konstanter Dehnung (Nigg und Herzog, 2006). Während der Druckphase des Knorpels steigt die Spannung des Gewebes an. Dieser Druck entsteht durch die Matrixverdichtung und Flüssigkeitsexsudation. In der Relaxationsphase kommt es zur Entlastung der komprimierten Matrix durch eine Flüssigkeitsumverteilung in der Matrix. Die Deformation bzw. Dehnung des Knorpelgewebes bleibt bestehen, die Spannung jedoch nimmt ab. Die initial hohe Spannung wird durch die Beschränkung der Gewebsflüssigkeit induziert und fällt im Zeitverlauf ab. Menschliche Bewegungsabläufe unterliegen selten einer Konstanz, vielmehr zeigen sich zyklische Belastungen, wie z.B: Laufen, Gehen. Das Knorpelgewebe unterliegt also nicht kontinuierlich dem Kriechverhalten. Bei zyklischen Belastungsformen erreicht das Knorpelgewebe nach etwa 30 Wiederholungen ein Steady-State, also ein Gleichgewichtszustand (Nigg und Herzog, 2006). Die Beziehung zwischen Dehnung und Spannung ist bei Belastung eine andere als die bei Entlastung. Die Energieverluste bei Be- und Entlastung werden als Hysterese bezeichnet (Nigg und Herzog, 2006). Ein Gewebe ist umso elastischer, je geringer die Hysterese (Energiedissipation) ist, die als Wärme oder als Reibung, die durch den Flüssigkeitsstrom entsteht, abgeleitet wird (Nigg et al., 1999).

Die Viskoelastizität des Gelenkknorpels zeigt, dass die Fähigkeiten des Knorpels zeitabhängig sind. Schnell zugeführte Last komprimiert den Knorpel weniger als langsam aufgebrachte Last derselben Stärke. Knorpel ist bei geringen Lastraten (loading rates) nachgiebiger, was ebenfalls für die Synovialflüssigkeit gilt (Nigg und Herzog, 2006).

Unter Zug zeigt der Knorpel keine homogene Antwort, vielmehr reagiert er in den verschiedenen Knorpelzonen unterschiedlich. Die Reaktion des Knorpels ist abhängig von der Verlaufsrichtung der Kollagenfasern. Eine parallele Anordnung ist in der Lage, größeren Zugkräften stand zu halten, eine zur Oberfläche senkrechte Anordnung der Kollagenfasern dage-

gen, zeigt diese Fähigkeit in einem weitaus geringeren Maße. Gekräuselte Kollagenfasern werden bei Zug gestreckt und damit langgezogen. Tiefere Schichten zeigen diese Fähigkeit des Kollagens nicht, da hier eine zufällige Anordnung vorherrscht und nicht von einer exakt parallelen Ausrichtung der Kollagenfasern ausgegangen werden kann (Nigg und Herzog, 2006).

Bei der Knorpelantwort auf Scherkräfte spielen die festen Komponenten des Knorpels die entscheidende Rolle. Bei einer Einwirkung von Scherkräften kommt es zu einer Matrixdeformation, wobei die Flüssigkeit nicht aus dem Gewebe austritt. Die Kollagenfasern geraten unter Zugspannung und die Proteoglykane werden in einer Weise bewegt, dass die Resistenz gegenüber Deformation stark erhöht ist. Das Gewebe wird folglich steifer.

Bei Inkongruenz der Gelenkflächen kommt es schnell zur Abnutzung des Knorpels. In diesen Bereichen kommt es zu einer Anreicherung von Synovialflüssigkeit und zur Ansammlung von Nährstoffen, die dort akkumulieren und für genügend Synovialflüssigkeit sorgen, damit sich ein dünner elastodynamischer Flüssigkeitsfilm bilden kann. Wenn die Versorgung des Knorpels durch Influx und Efflux nicht mehr gewährleistet ist, dann kommt es zur Degeneration des Knorpels (Nigg und Herzog, 2006).

Auch wenn der Knorpel nur in einem sehr geringen Maße zur Regeneration fähig ist, beginnt, wenn Knorpel verletzt ist, ein Remodelling-Prozess, der von den Chondrozyten durchgeführt wird, da diese für die Syntheseleistung von Matrix verantwortlich sind. An dem Teil des Knorpels, der verletzt wurde, sammeln sich Chondrozyten. Auch wenn die Fähigkeit der Matrixsynthese maximal ausgenutzt wird, reicht dies nicht aus, um auch nur einen kleinen Defekt vollständig zu regenerieren (Nigg und Herzog, 2006).

Bei einem Knorpeldefekt werden eine akute und eine chronische Ursache unterschieden.

Akute Knorpeldefekte entstehen meist, wenn hohe externe Kräfte einwirken und die Kontaktflächen der artikulierenden Knochen klein sind. Die externen Kräfte können aktiv sein, wie zum Beispiel beim Heben schwerer Lasten, oder es kann sich um Impactkräfte handeln. Bei Impactkräften wird im Gelenk eine exzessive Spannung aufgebaut, oft in Verbindung mit Kollisionskräften, z.B. bei einem Autounfall oder beim Eishockey. Beim akuten Knorpeldefekt spielen also besonders hohe Impactkräfte eine entscheidende Rolle.

Chronische Knorpeldefekte sind meist degenerativer Ursache. Die Abnutzung zwischen den Gelenkflächen bzw. generelle Abnutzungserscheinungen sind meist Ursache dieses chronischen Leidens (Nigg und Herzog, 2006). Ein Mangel an Gelenkschmiere an den tragenden

Gelenkflächen und abschiefernde kleine Knorpelpartikel stören die normale Gelenkbewegung.

Ermüdungserscheinungen treten in Gelenkknorpel auf, wenn die Proteoglykan-Kollagen-Matrix durch zyklische Belastung (z.B. Laufen) verletzt wird. Diese Art von Belastung scheint zu einem zum Auswaschen von Proteoglykanen zu führen (Nigg und Herzog, 2006).

2.2. Knorpeladaptation an mechanische Belastung

Diese Studie soll sowohl den unmittelbaren Einfluss dynamischer Impactbelastungen auf den Kniegelenkknorpel, als auch die langfristige Knorpelreaktion auf unterschiedliche Belastungsanamnesen untersuchen. Da dies sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Probanden examiniert wird, scheint es von großer Wichtigkeit, zunächst den aktuellen Stand des Wissens über die Deformation des weiblichen und männlichen Knorpels zu erläutern.

Um eventuelle geschlechtsspezifische Unterschiede des Knorpelvolumens des Kniegelenks zu ermitteln, wurde 1999 eine Studie mit 28 Probanden (17 Männer, 11 Frauen) durchgeführt (Cicuttini et al., 1999). Alle unterzogen sich einer T1 gewichteten, Fett-saturierten MRT-Aufnahme aufgrund von Schmerzen im Kniegelenk (≤ 3 Monate); bei allen Probanden wurde ein radiologisch unauffälliges MRT diagnostiziert. Männer zeigten einen signifikant größeres Knorpelvolumen im Bereich des Femurs und der Patella als die Vergleichsgruppe der Frauen. Auch nach Berücksichtigung des Alters, der Größe, des Gewichts und der Knochendichte blieb dieser Unterschied erhalten. Im Bereich des tibialen Gelenkknorpels konnte dieser Trend ebenfalls nachgewiesen werden, es zeigte sich allerdings keine statistische Relevanz. Die Unterschiede zwischen den Geschlechtern an der Patella wurden mit zunehmendem Alter größer (Cicuttini et al., 1999).

In einer Studie, bei der Jugendliche zwischen 9 und 18 Jahren (49 Jungen, 43 Mädchen) bezüglich ihrer Knorpeldicke und ihres Knorpelvolumens an Patella, medialen und lateralen Femur, sowie Tibia mithilfe von kernspintomographischen Aufnahmen untersucht wurden, zeigten sich ähnliche Ergebnisse (Jones et al., 2000). Bei den männlichen Probanden konnte eine statistisch signifikante Überlegenheit sowohl beim Knorpelvolumen als auch bei der Betrachtung der Knorpeldicke in allen Bereichen gegenüber den weiblichen Probanden gezeigt werden. Die Jungen zeigten ein um 16 - 31 % höheres Knorpelvolumen verglichen mit der Gruppe der Mädchen. Erstmals in dieser Studie fand eine Unterteilung in ein mediales und

ein laterales Kompartiment statt. Bei der Betrachtung dieser stellte sich heraus, dass der geschlechtsspezifische Unterschied besonders im medialen Kompartiment der Tibia ersichtlich wird. Außerdem konnte festgestellt werden, dass der Knorpel der lateralen Tibia verglichen mit dem medialen Anteil sowohl eine geringere Dicke als auch ein kleineres Volumen zeigte. Auch in dieser Studie wurde nach Alter, Größe, Gewicht und zusätzlich nach körperlicher Aktivität gepaart, was jedoch keinen Einfluss auf das Ergebnis zeigte (Jones et al., 2000). Um eine Erklärung für die geschlechtsspezifischen Unterschiede zu finden, wurde die Hypothese des Einflusses von Sexualhormonen aufgestellt, die an der Knorpelentwicklung beteiligt sind. Während des 9. bis 18. Lebensjahres fand keine Zunahme des Knorpelvolumens und der Knorpeldicke statt, sodass der Einfluss von Sexualhormonen als eher unwahrscheinlich gilt, dieser jedoch weiteren Untersuchungen bedarf (Jones et al., 2000). Jones und Mitarbeiter zeigten, dass besonders bei Jungen, die sportlich aktiv sind, während der Pubertät eine schnelle Zunahme des Knorpelvolumens stattfindet. Eine generelle Zunahme des Knorpelgewebes, besonders tibial, konnte für Jungen und Mädchen während der Wachstumsphase gezeigt werden. Diese Zunahme war gewichtsunabhängig (Jones et al., 2000).

Eckstein und Mitarbeiter publizierten, dass Männer eine größere Knorpeldicke zeigen als Frauen, wobei der numerische Unterschied nur etwa 10 % beträgt. Außerdem weisen Männer eine größere Gelenkfläche unabhängig von Körpergröße und Gewicht auf. Muskelquerschnitte korrelieren schwach mit der Knorpeldicke (Eckstein et al., 2001).

In einer weiteren Studie zur geschlechtsspezifischen Knorpelmorphologie konnte gezeigt werden, dass Frauen ein geringeres Knorpelvolumen aufweisen als Männer (Patella: 19,9%; mediale Tibia: 46,6%). Die Unterschiede bei der Betrachtung der Knorpeldicke (13,3 % mediale Tibia) waren geringer (Faber et al., 2001).

Eine kontroverse Diskussion besteht um die Hypothese, ob Knorpel mit zunehmendem Alter während des normalen Altersprozesses an Dicke verliert. So zeigten Meachim und Mitarbeiter eine Abnahme des Knorpelvolumens bei Frauen > 50 Jahre (Meachim et al., 1977). Karvonen berichtete, dass zunehmendes Alter sowohl bei Probanden mit Osteoarthritis aber auch bei denselben ohne eine Degenerationserkrankung eine signifikante lineare Abnahme des Kniegelenkknorpels mit sich bringt (Karvonen et al., 1994). Hudelmaier et al. konnten bei einer Untersuchung von Männern und Frauen zwischen 50-75 Jahren keine signifikanten Unterschiede in der Knorpeldicke bei Männern verglichen mit 18-40 Jährigen feststellen. Bei den Frauen wurde eine Abnahme der Knorpeldicke im Alter berichtet (Hudelmaier et al., 2001).

Verschiedene Arbeiten geben Hinweise, dass auch genetische Faktoren das Knorpelvolumens determinieren. Nach Antoniades (222 monozygotische und 240 dizygotische Zwillinge) konnten auch Hunter und Mitarbeiter mithilfe einer klassischen Zwillingsstudie (136 weibliche Zwillinge) den genetischen Einfluss auf die Knorpelmorphologie zeigen (Antoniades et al., 2001; Hunter et al., 2003). Hunter et al. stellten fest, dass das Knorpelvolumen bei monozygoten Zwillingen eine engere Korrelation zeigte als zwischen dizygotischen Zwillingen (Hunter et al., 2003). Die Erkenntnis, dass es scheinbar eine Vererblichkeit bezogen auf das Knorpelvolumen gibt, lässt hoffen, dass durch weitere Untersuchungen diese genetischen Faktoren entdeckt werden können (Hunter et al., 2003). 115 Geschwisterpaare wurden von Zhai und Kollegen mithilfe von MRT-Aufnahmen untersucht. Auch hier konnte erneut eine hohe Übereinstimmung in Bezug auf das Knorpelvolumen in allen Segmenten zwischen den Geschwistern ermittelt werden, was wiederum die Vermutung einer genetischen Beeinflussung auf die Morphologie des Knorpels bestätigt (Zhai et al., 2004).

Eckstein et al. untersuchten das Ausmaß der individuellen Variabilität von Knorpeldicke, Knorpelvolumen und Gelenkknorpeloberfläche in Knien männlicher Probanden. Hierfür wurden 27 männliche Probanden (23-64 Jahre) ohne Knorpelschaden untersucht und ein quantitatives MRT wurde angefertigt (Eckstein et al., 2001). Das Gesamtvolumen des Kniegelenkknorpels wurde bei den Probanden von 16,6- 31,4 ml berechnet, die Größe der Gelenkoberfläche variierte zwischen 102 und 163 cm² und die mittlere Knorpeldicke von 1,57- 2,43 mm. Sowohl die mittlere als auch die maximale Knorpeldicke waren im Bereich der Patella am größten. Des Weiteren konnte eine signifikante Korrelation zwischen Knorpeldicke und –volumen ($r=0,8$), sowie zwischen Knorpelvolumen und Gelenkoberfläche ($r=0,56$), nicht jedoch zwischen Knorpeldicke und Gelenkoberfläche ($r=0,37$) gefunden werden. Außerdem wurde eine signifikante Beziehung zwischen Knorpelvolumen und Gelenkoberfläche mit der Körpergröße ($r=0,51$ und $r=0,57$) ermittelt. Die Knorpeldicke zeigte keine signifikante Korrelation mit der Körpergröße ($r=0,22$) (Eckstein et al., 2001). Diese Studie macht deutlich, dass es eine große Variabilität zwischen den Individuen in Bezug auf die Knorpelmorphologie zu geben scheint. Auch anthropometrische Parameter können keine sichere Vorhersage über die Morphologie des Knorpels liefern (Eckstein et al., 2001).

2.2.1. Die Reaktion des Gelenkknorpels auf kurzfristige vermehrte/verminderte mechanische Belastung

Die Fähigkeit eines Gewebes, sich an veränderte Umgebungsbedingungen durch Erhalt oder Veränderung der Struktur anpassen zu können, wird funktionelle Adaptation genannt (Carter, 1987; Darwin, 1872; Huiskes, 2000; Lamarck, 1809). Körperliche Belastung führt zu einer Zunahme der Knochen- und Muskelmasse, wohingegen Immobilisation oder Inaktivität zu einer Atrophie der Gewebe führt (Booth, 1994; Keller et al., 1992). Es konnte bereits gezeigt werden, dass mechanische Stimuli einen Einfluss auf die Biosyntheseaktivität der Chondrozyten ausüben (Kim et al., 1995). Obwohl die Reaktion des Knorpelgewebes auf mechanische Belastung in vitro in verschiedenen Studien bereits untersucht wurde, ist bis heute wenig über die Reaktion des Knorpelgewebes in vivo bekannt. Im Folgenden wird der aktuelle Stand des Wissens in Bezug auf die Knorpelreaktion auf vermehrte mechanische Belastung dargelegt.

Herberhold und Mitarbeiter untersuchten in einer in vitro Studie an intakten Kadavergelenken die Knorpeldeformation als Folge mechanischer Belastung. Mithilfe eines nichtmetallischen Kompressionsgerätes konnte eine Last von bis zu 1500 N aufgebracht werden, um auf den Knorpel eine statische Belastung für 4h auszuüben (Herberhold et al., 1998). Innerhalb der ersten 10 min der statischen Belastung wurden Veränderungen der Knorpeldicke von 10 bis 30 % beobachtet. Dickenveränderungen von mehr als 50 % und Volumenveränderungen von 20 % wurden nach 3 h gemessen (Herberhold et al., 1998).

Diese Forschungsgruppe führte eine weitere Studie durch, bei der menschliche Kniekadaver einer statischen Druckbeanspruchung von 150 % des Körpergewichts über 3 ½ h ausgesetzt wurden (mittlerer Druck 3,6 MPa). An der Patella zeigte sich die größte Dickenabnahme von 44 ± 15 %, außerdem kam es zu einem Flüssigkeitsverlust von 43 % im Bereich der patellaren Matrix. Bei der Betrachtung der Totaldeformation wird deutlich, dass nur 7 % der Veränderung bereits in der ersten Minute der Belastung stattfindet (Herberhold et al., 1999).

Um die Knorpeldeformation unmittelbar nach Belastung darzustellen, wurde bei 8 Probanden nach einer 1-stündigen Ruhephase ein MRT angefertigt, welches unmittelbar nach 50 absolvierten Kniebeugen wiederholt wurde. Bei der Betrachtung des patellaren Volumens konnte eine Abnahme von 2,4- 8,6 % (Mittel: 6,0 %) festgestellt werden (Eckstein et al., 1998c). 1999 absolvierten die identischen Probanden nun 100 Kniebeugen. Nach der Auswertung der Ergebnisse stellte sich heraus, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Interventionen in der Knorpeldeformation im Bereich der Patella sichtbar werden (100 Kniebeugen: 2,4- 8,5 %; Mittelwert: 5 %) (Eckstein et al., 1999). Zusätzlich wurde untersucht, in

welchem Zeitrahmen sich die Deformation zurückbildet. Nach 45 min konnten etwa 50 % der Deformation bereits kompensiert werden und 90 min nach der Intervention wurde das pre-Interventionslevel erreicht (Eckstein et al., 1999). Auch nach mehreren Wiederholungen der Intervention (50 Kniebeugen) mit einer 15 min Pause dazwischen, kam es zu keiner weiteren Knorpeldeformation, stattdessen wurde das Level von etwa 5-6 % Veränderung gehalten (Eckstein et al., 1999).

Eckstein und Mitarbeiter untersuchten den Einfluss statischer (Hocken bei 90° Kniewinkel für 20 s) und dynamischer (30 Kniebeugen) Belastung auf den patellaren Kniegelenkknorpel in Bezug auf Volumen und Dicke bei 12 gesunden Probanden mithilfe einer MRT Sequenz vor und nach der Intervention (Eckstein et al., 2000). Nach der dynamischen Belastung (Kniebeugen) wurde eine Volumenveränderung der Patella von $-5,9 \pm 2,1$ % und eine Veränderung der Knorpeldicke von $-2,8 \pm 2,6$ % ermittelt. Die maximale Deformation zeigte sich im oberen lateralen und im mittleren Bereich der Patella. Nach der statischen Belastung (Hocken) konnte eine Abnahme des Volumens von $4,7 \pm 1,6$ % berechnet werden; bei der Betrachtung der Dickenabnahme zeigt sich ein Verlust von $4,9 \pm 1,4$ %. Hier lag die maximale Deformation im Bereich der zentralen lateralen Facette der Patella. Die Volumenveränderungen waren nach dem Hocken signifikant geringer im Vergleich zu den Veränderungen nach den Kniebeugen ($p \leq 0,05$), im Gegensatz dazu erschienen die maximalen Abnahmen bei der Betrachtung der Dicke der Patella nach der statischen Intervention höher als nach der dynamischen Intervention (Eckstein et al., 2000).

Liess und Mitarbeiter studierten den Knorpel im Bereich der Patella bei 20 gesunden Probanden, die 60 Kniebeugen absolvierten. Unmittelbar nach der Intervention und nach 45 min Pause wurde mithilfe eines MRTs der Knorpel der Patella dargestellt, zusätzlich wurde eine T2 gewichtete Sequenz verwendet (Liess et al., 2002). Die Knorpeldicke nahm nach 45 min Ruhe zu ($5,4 \pm 1,5$ %) zu. Die Autoren vermuten demnach minimale Veränderungen im Wasserhaushalt und der Zusammensetzung der Makromoleküle des Knorpels nach der absolvierten Belastung (Liess et al., 2002).

Eckstein und Mitarbeiter verglichen 12 Probanden bei fünf verschiedene körperliche Aktivitäten (30 Kniebeugen; statische Belastung- Hocken; Gehen 5 min; 200 m Laufen und 54 Treppeinstufen über insgesamt 4 min; Fahrradfahren 10 min bei 80 Hz) in Bezug auf die Deformation des patellaren Knorpels (Eckstein et al., 2005). Nach den Kniebeugen wurde eine Deformation von $5,9 \pm 2,1$ %, nach der statischen Belastung von $4,7 \pm 1,7$ %, nach der Gehbelastung von $2,8 \pm 0,8$ %, nach dem Laufen von $5,0 \pm 1,3$ % und nach dem Fahrradfahren von

4,5 ± 1,6 % ermittelt. Alle Veränderungen waren signifikant ($p \leq 0,01$). Während des Hochens und des Gehens zeigten sich die Veränderungen hauptsächlich im Bereich der Oberfläche der Patella, was auch mit der Kontaktfläche übereinstimmt, die bei diesen Bewegungen hauptsächlich belastet wird (Hehne, 1990). Die Belastungen, die mehr Bewegungsausmaß des Kniegelenks voraussetzten, wie Laufen, Fahrradfahren und Kniebeugen, zeigten Deformationen in größeren Arealen (Eckstein et al., 2005). Die Arbeitsgruppe von Sitoci konnte nachweisen, dass das Knorpelvolumen nach einem Tag normaler Aktivität während der Nacht signifikant ansteigt (2,2 %) (Sitoci et al., 2003). Die Daten der letzten Studien lassen vermuten, dass eine Knorpelkompression der Patella von 2-3 % nach einem Tag mit normaler Belastung stattfindet und es während der Nacht zur Regeneration dieser kommt (Eckstein et al., 2005). Des Weiteren wurde die Vermutung aufgestellt, dass intensive sportliche Belastung die Deformation des Knorpels im Bereich der Patella zusätzlich um 2-3 % verstärken könnte (Eckstein et al., 2005).

Ebenfalls Teil der Studie von Eckstein et al. war der Vergleich zwischen Athleten und Nicht-Athleten. Hierfür wurden 14 Profisportler (7 Bobfahrer und 7 Gewichtheber) mit 14 männlichen Probanden verglichen, die noch nie Krafttraining absolvierten (Eckstein et al., 2005). Beide Versuchsgruppen absolvierten 30 Kniebeugen und unterzogen sich vor und nach der Intervention einem MRT-Scan. In der Gruppe der Nicht-Athleten betrug die Veränderung des patellaren Knorpels $4,1 \pm 2,6$ %, in der Gruppe der Athleten zeigte sich eine Abnahme des Volumens von $2,9 \pm 1,9$ % bei den Gewichthebern und $3,9 \pm 1,8$ % bei den Bobfahrern. Die Veränderungen innerhalb der Gruppen erreichten ein 5 %-Signifikanzniveau; im Vergleich zwischen den Athleten und den Nicht-Athleten konnte jedoch keine statistische Signifikanz ermittelt werden (Eckstein et al., 2005).

Neben der Betrachtung der Patella wurden auch Studien durchgeführt, bei denen die Reaktion der Tibia und des Femur auf mechanische Belastung ermittelt wurde.

Waterton et al. untersuchte mithilfe von MRT-Aufnahmen 6 Probanden am Morgen und am Ende des Tages, nachdem sie diesen hauptsächlich stehend verbrachten. Im Bereich des femoralen Knorpels wurden keine Veränderung des Volumens und der Dicke festgestellt, aber im Bereich der tibiofemoralen Kontaktbereiche wurde eine Abnahme der Knorpeldicke sichtbar. Eine Zunahme im Bereich der Femurkondylen und der Trochlea ließ die Vermutung aufkommen, dass in diesem Bereich des Gelenks aufgrund des negativen intraartikulären Drucks durch die Kontraktion der Oberschenkelextensoren keine Belastung während des Stehens auf-

tritt (Waterton et al., 2000). Die Autoren vermuteten, dass eine Flüssigkeitsverschiebung von lasttragenden zu nicht-lasttragenden Bereichen des Gelenks erfolgte (Waterton et al., 2000). Eckstein et al. untersuchten 10 Probanden mit der Fragestellung nach dem Ausmaß der Deformation im Bereich des femorotibialen Gelenkknorpels (Eckstein et al., 2005). Nach 60 min Ruhephase wurde ein MRT Scan durchgeführt und nach der Durchführung von 30 Kniebeugen erfolgte ein weiterer. Dieselben Probanden wurden nach 6-12 Monaten erneut untersucht. Diesmal wurden folgenden Interventionen durchgeführt: 30 Kniebeugen einbeinig, 2 min statische Belastung auf einem Bein in 15° Flexionsstellung des Kniegelenks mit 200 % des Körpergewichts und zehn Sprünge aus einer Höhe von 40 cm auf ein Bein (Eckstein et al., 2005). Nach der Durchführung der Kniebeugen sowohl ein- als auch beidbeinig, zeigte sich keine signifikante Veränderung des Knorpelvolumens im Bereich des tibiofemorales Kompartiments mit Ausnahme im Bereich der lateralen Tibia (Kniebeugen beidbeinig: $-2,8 \pm 4,0$ %). Nach der High-Impact Belastung der Niedersprünge konnte hingegen eine signifikante Abnahme des Volumens im Bereich der lateralen und medialen Tibia, nicht jedoch an der lateralen und medialen Femurkondyle, ermittelt werden (laterale Tibia: $-7,2 \pm 4,2$ %; mediale Tibia: $-6,1 \pm 3,5$ %; laterales Femur: $-0,2 \pm 5,2$ %; mediales Femur: $-1,1 \pm 8,3$ %) (Eckstein et al., 2005).

Kunz et al. untersuchten sieben weibliche Marathonläuferinnen 90 Minuten nach Beendigung des Boston Marathons (Kunz et al., 2005). Es konnten keine Veränderungen des Knorpelvolumens im patellofemorales oder tibiofemorales Gelenk sichtbar gemacht werden. Da die Untersuchung jedoch erst 90 min nach Beendigung des Wettkampfs stattfand, könnte es in diesem Zeitraum zu einer Rückbildung der Deformation gekommen sein (Kunz et al., 2005).

Mosher et al. untersuchten 2005 mithilfe eines T2 gewichteten MRT-Scans sieben junge gesunde Männer unmittelbar vor und nach einem 30 minütigen Lauftraining (Mosher et al., 2005). Bei der Betrachtung der T2-Scans fand sich im Bereich der Tibia keine signifikante Veränderung nach der Intervention, jedoch konnte femoral eine Abnahme der oberflächlichen, lasttragenden Region des Knorpels sichtbar gemacht werden (Mosher et al., 2005). Die Ergebnisse decken sich mit bereits in vitro durchgeführten Studien, die zeigen, dass die Knorpeldeformation in den anisotropen superfizialen Bereichen besonders groß ist (Eckstein et al., 2006c).

In einer neueren Studie konnten Boockock und Mitarbeiter signifikante Veränderungen des Knorpelvolumens nach Belastungen ermitteln (Boockock et al., 2009). Hierfür wurde bei 30 Probanden ein MRT-Scan nach einer 60-minütigen Ruhepause durchgeführt und dieser an-

schließend mit einem 2. MRT-Scan nach einer 30 minütigen Laufbelastung (5000 Schritte bei selbst gewähltem Tempo) verglichen. Nach der Segmentierung der MRT-Befunde konnte das Knorpelvolumen bzw. die Veränderungen ermittelt und dargestellt werden. Femoral zeigte sich medial ($-5,3 \pm 5,5\%$) eine größere Abnahme des Knorpelvolumens als lateral ($-4,0 \pm 2,7\%$). Die tibiale Abnahme des Knorpelvolumens erscheint insgesamt gesehen geringer als femoral, wobei sich im tibialen Bereich des Knorpels lateral ($-5,7 \pm 3,7\%$) eine stärkere Reduktion des Volumens zeigte als medial ($-3,3 \pm 7,8\%$). In dieser Studie konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede gefunden werden (Boocock et al., 2009).

Die Forschungsgruppe um Mosher publizierte aktuell eine Studie, bei der der Einfluss des Alters und die sportliche Aktivität auf die Knorpeldicke untersucht werden sollte (Mosher et al., 2010). 22 Marathonläufer und 15 Nicht-Aktive unterzogen sich vor und nach einem 30 minütigen Lauf einem T2-gewichteten MRT-Scan, bei dem die Knorpeldicke bestimmt worden ist. Es konnten Abnahmen der Dicke von femoral 4-8 % und tibial von 0-12% festgestellt werden. Jedoch schien das Alter und die sportliche Aktivität keinen Einfluss auf die Knorpelreaktion zu haben (Mosher et al., 2010).

Liu et al. untersuchte 2010 gesunde Kniegelenke von 8 Probanden mithilfe eines MRT Scans und einer zweifachen Fluoroskopie während der Proband auf dem Laufband ging (Liu et al., 2010). Während der Standphase lag die maximale Verformung an den Kontaktflächen bei 7-23 %. Die Verformung in anterioposteriorer Richtung war im medialen tibiofemorale Kompartiment größer als die im lateralen Anteil (Liu et al., 2010).

2.2.2. Die Reaktion des Gelenkknorpels auf langfristige verminderte/vermehrte mechanische Belastung

Nach der Beleuchtung des aktuellen Stands des Wissens in Bezug auf die kurzfristige Reaktion auf vermehrte mechanische Belastung soll nun die langfristige Knorpelreaktion näher betrachtet werden. Um eine übersichtliche Darstellung der Ergebnisse zu gewährleisten, werden zunächst aktuelle Studienergebnisse zur verminderten mechanischen Belastung erläutert. Im Anschluss folgt eine Darstellung der aktuellen Studienlage zur Knorpelreaktion nach vermehrter mechanischer Belastung.

In Tierstudien konnte bei Beagle-Hunden nach einer 11-wöchigen Immobilisation und anschließender 15-wöchiger Remobilisation festgestellt werden, dass der Glycosaminoglykanhaushalt vollständig wiederhergestellt war, jedoch nicht in Regionen der peripheren

Femurkondylen (Kiviranta et al., 1994). Außerdem konnte eine inkomplette Wiederherstellung der femoralen Knorpeldicke ermittelt werden. Scheinbar war der unbelastete Knorpel nicht in der Lage, den nun auftretenden Belastungen entgegenzuwirken (Kiviranta et al., 1994).

Haapala und Mitarbeiter fanden ebenfalls bei Beagles nach einer 11-wöchigen Immobilisationsphase und anschließender 50-wöchiger Remobilisation fest, dass es nach 11 Wochen zu einer Abnahme der Knorpelsteifigkeit kam, die auch nach 50 Wochen Remobilisation nicht wieder das Ursprungslevel annahm (Haapala et al., 1999). So wurde die Hypothese abgeleitet, dass lange Immobilitätsphasen Auswirkungen auf die Biochemie und Biomechanik des Knorpels zeigen, auch über diese Phase der Nicht-Aktivität hinaus (Haapala et al., 1999).

Hudelmaier et al. untersuchten die Auswirkungen der Immobilisation an einem Probanden, der 6 Wochen einer kompletten Nicht-Belastung ausgesetzt wurde. Die Knieflexion wurde auf 0-30° beschränkt (Hudelmaier et al., 2001). Bei der Betrachtung des Knorpels im Bereich der Patella wurde im Vergleich zur Gegenseite eine Abnahme der Dicke von 14 % ermittelt, im Bereich der Tibia zeigten sich keine Veränderungen. Der Muskelquerschnitt des Quadriceps zeigte eine Reduktion von 36 %. Während einer 24-monatigen Remobilisationsphase mit intensiver Physiotherapie und Gewichtstraining innerhalb der ersten sieben Monate, kam es zu einer Reduktion der Seitendifferenz. Die Knorpeldicke zeigte nach 24 Monaten noch eine Differenz von 8 %, der Umfang des Extensors lag 4 % unter dem Ausgangswert (Hudelmaier et al., 2001).

Vanwanseele et al. untersuchten die Kniegelenke von Querschnittspatienten 6, 12 und 24 Monate nach dem Unfall. Die Dicke des Knorpels zeigte eine signifikante Reduktion verglichen mit gesunden Vergleichspatienten desselben Geschlechts (Vanwanseele et al., 2002). In einer weiteren 12-monatigen Studie bestätigte Vanwanseele diese Ergebnisse, indem sie nachweisen konnte, dass Querschnittspatienten eine Abnahme der Knorpeldicke von mehr als 10 % aufwiesen (Vanwanseele et al., 2003). Diese Reduktion wird in allen Kompartimenten des Kniegelenks sichtbar, allerdings konnte in einer weiteren Studie von 2004 auch gezeigt werden, dass im Bereich des Schultergelenks keine Abnahme der Knorpeldicke messbar ist (Vanwanseele et al., 2004).

Hinterwimmer et al. konnten zeigen, dass es bei Patienten mit 7-wöchiger reduzierter Belastung einseitig aufgrund einer vorangegangenen Operation am Sprunggelenk zu einer Abnahme des Kniegelenkknorpels kam (Hinterwimmer et al., 2004). Außerdem kam es zu einer Abnahme des Quadricepsquerschnitts von 11 %. Der nun stärker belastete Knorpel der Ge-

genseite zeigte keine Veränderungen bezüglich der Knorpeldicke oder des -volumens. Auch diese Ergebnisse unterstützen die Vermutung, dass Knorpelgewebe im Falle von Nicht-Belastung atrophiert (Eckstein et al., 2006c).

Neben den oben genannten Studien führte Liphardt et al. 2009 eine Untersuchung zur Knorpelreaktion nach 14-tägiger Immobilisation durch (Liphardt et al., 2009). Acht männliche Probanden nahmen an der Studie im Cross-Over-Design teil, bei der es zwei Versuchsphasen gab: eine Trainingsintervention und eine Kontrollintervention. Während des Trainings mussten die Probanden 2-mal 5 min/d ein Vibrationstraining durchführen (Frequenz: 20 Hz; Amplitude 2-4mm). MRTs wurden vor und nach der Immobilisation absolviert. Bei der Kontrollintervention verloren die Probanden im Mittel 8 % Knorpeldicke in den lasttragenden Regionen der Tibia. Mit der Vibrationsintervention nahm die Knorpeldicke um 21,9 % zu. Am Femur zeigte sich keine Veränderung der Knorpeldicke. Demnach scheint die Dicke des Gelenkknorpels für Immobilisation sensibel zu sein. Vibrationstraining scheint dem Dickenverlust wirksam entgegenzuwirken. Diese Erkenntnisse sind gerade im Bereich des Leistungssports und der Rehabilitation nach Verletzungen oder Erkrankungen von großer Bedeutung (Liphardt et al., 2009).

Erste Studien zur Knorpelreaktion auf mittel- und langfristige Belastungen wurden am Tiermodell durchgeführt. Oettmeier et al. untersuchten 20 weibliche Hunde, die in 2 Versuchsgruppen aufgeteilt wurden (10 Läufer, 10 Kontrollen). Das Lauftraining begann mit einem Alter von 15 Wochen auf einem Laufband mit 15° Steigung. Die Distanz wurde innerhalb der folgenden 40 Wochen auf 40 km/h gesteigert, welche weitere 15 Wochen gelaufen wurde. Mit einem Alter von 70 Wochen wurden die Hunde getötet (Oettmeier et al., 1992). Histologisch wurde der Knorpel und der subchondrale Knochen untersucht. Es zeigte sich in allen Kompartimenten des Kniegelenkknorpels eine Abnahme der Knorpeldicke in der Gruppe der Läufer, die in den peripheren und zentralen Bereichen deutlich ausgeprägt war. Der subchondrale Knochen zeigte in der Läufergruppe eine Dickenzunahme. Zudem wurde eine Vergrößerung der Knochenoberfläche sichtbar. Diese Veränderungen scheinen Adaptationsprozesse darzustellen, um eine verbesserte Kongruenz und biomechanische Stabilität an den artikulierenden Knochenenden erzeugen zu können (Oettmeier et al., 1992).

Newton untersuchte den Effekt von Belastung über einen langen Zeitraum an Hundeknieen, um der Frage nachzugehen, ob lebenslange körperliche Aktivität Auswirkungen auf das Deformations- und Degenerationsverhalten des Knorpels zeigt (Newton et al., 1997). Elf Hunde liefen während 527 Wochen fünfmal wöchentlich 75 min bei 3 km/h auf einem Laufband mit

einer Weste, die 130 % des Körpergewichts wog. Zehn Hunde in der Kontrollgruppe durften sich 550 Wochen unbeschränkt in Käfigen bewegen. Der Knorpel des medialen Tibiaplateaus wurde mikroskopisch untersucht und mechanisch getestet. Außerdem wurde die Dicke des Knorpels bestimmt. Zwischen den Versuchsgruppen gab es keine Unterschiede bei der Betrachtung der Knorpeldicke und der mechanischen Eigenschaften. Eine lebenslange körperliche Belastung bei gesunden Kniegelenken scheint demnach bei Hunden keine Veränderungen in der Struktur oder Mechanik des Knorpels hervorzurufen (Newton et al., 1997).

Um die Beziehung zwischen physikalischer Aktivität und strukturellen Veränderungen des Kniegelenks zu beschreiben, wurde eine Studie durchgeführt, bei der 325 Probanden (26-61 Jahre; mittleres Alter 45 Jahre) zu Beginn der Studie und 2 Jahre später mithilfe eines MRT-Scans vermessen wurden (Foley et al., 2007). Zusätzlich wurde mithilfe von Fragebögen die körperliche Leistungsfähigkeit ermittelt. Die Tretleistung bei einer maximalen Herzfrequenz von 170 Schläge/min (Physical Work Capacity PWC(170)) sowie die Stärke der Muskulatur der unteren Extremität wurden ermittelt. Die Muskelstärke korrelierte zu Beginn der Studie positiv mit der jährlichen prozentualen Veränderung des Knorpelvolumens total ($r = 0,13$, $p \leq 0,05$) und mit der lateralen und totalen Fläche des Tibiaplateau ($r = 0,15$ und $r = 0,17$, $p \leq 0,05$). Veränderungen der PWC(170) zeigten eine positive Assoziation mit Veränderungen des Knorpelvolumens ($r = 0,24-0,26$, $p = 0,05$) (Foley et al., 2007). Die Ergebnisse dieser Studie lassen auf die Möglichkeit schließen, dass der Kniegelenkknorpel und das Tibiaplateau dynamische Strukturen sind, die auf mechanische Stimuli adäquat reagieren können. Eine gute muskuläre Ausbildung und körperliche Fitness scheinen protektiv einem Knorpelverlust entgegenwirken zu können (Foley et al., 2007).

Racunica und Mitarbeiter führten eine Studie mit 297 gesunden Probanden zwischen 50-79 Jahren durch, die in der Krankheitsanamnese keine Verletzungen des Kniegelenks aufwiesen (Racunica et al., 2007). Untersucht wurden mithilfe des MRTs das tibiale Knorpelvolumen, tibiofemorale Defekte und Läsionen des Knochenmarks. Die individuelle physikalische Aktivität und die anthropometrischen Daten wurden mithilfe eines Fragebogens erfasst. Das tibiale Knorpelvolumen nahm mit der Frequenz ($p = 0,01$) und der Dauer ($p = 0,001$) der körperlichen Aktivität signifikant zu. Außerdem zeigt das Knorpelvolumen der Tibia einen inversen Zusammenhang mit der Anzahl der Knorpelschäden ($p = 0,02$). Ein reduziertes Risiko für Knochenmarksläsionen konnte bei regelmäßigem Gehen festgestellt werden ($p = 0,04$). Körperliche Aktivität scheint demnach positive Effekte auf den Kniegelenkknorpel bei gesunden

Erwachsenen zu zeigen, die keine Verletzung des Kniegelenks in der Vorgeschichte aufweisen (Racunica et al., 2007).

Teichtahl et al. untersuchten den patellofemorale Gelenkknorpel nach körperlicher Belastung in einer über 2 Jahre angelegten Studie mithilfe von 297 gesunden Probanden, die zwischen 50-79 Jahre alt waren und keine Knieverletzungen oder Beschwerden am Kniegelenk in der Vorgeschichte aufweisen und bereits an der Studie von Racunica et al. (2007) teilnahmen (Teichtahl et al., 2009). Die individuelle körperliche Aktivität wurde zu Beginn der Studie mithilfe eines Fragebogens ermittelt (2003-2004). Zusätzlich wurde sowohl zu Beginn der Studie als auch am Ende dieser jeweils eine MRT-Aufnahme durchgeführt (2003-2004 und 2006-2007). Intensive körperliche Aktivität kann den Verlust des patellaren Knorpelvolumens nachweislich reduzieren ($p = 0,04$) und damit scheinbar das Risiko eines Defekts im Bereich der Patella in den nächsten 2 Jahren reduzieren. Die körperliche Bewegung scheint von Vorteil für gesunde Patellofemoralgelenke, die keine Knorpelschäden aufweisen und kann möglicherweise eine wirksame Präventionsmaßnahme zur Vorbeugung osteoarthrotischer Veränderungen am Patellofemoralgelenk darstellen (Teichtahl et al., 2009).

Bereits in mehreren Studien ist der Versuch unternommen worden, die Knorpelreaktion nach langfristiger mechanischer Belastung bei Leistungssportlern darzustellen. Athleten sind oft hohen Impactbelastungen über Jahre hinweg ausgesetzt, was dazu verleitet, eine Adaptionsfähigkeit des Knorpels zu vermuten.

Mühlbauer et al. untersuchten bereits im Jahre 2000 männliche Triathleten ($n = 9$, mind. 10 Std. Training/Woche über 3 Jahre) und männliche Nicht-Sportler ($n = 9$) mithilfe einer fettunterdrückenden Gradientenechosequenz im MRT. Die Knorpelvolumina und Knorpeldicken des Kniegelenks wurden berechnet. Es zeigte sich eine große individuelle Variabilität innerhalb der beiden Gruppen in Bezug auf die mittlere und maximale Knorpeldicke. Im Bereich der Patella, der Trochlea des Femurs und in der Region der lateralen Femurkondyle zeigten die Triathleten gegenüber den Nicht-Athleten eine leicht größere Knorpeldicke, allerdings wiesen sie an der medialen Kondyle des Femurs eine geringere Knorpeldicke auf. Außerdem wurde in der Gruppe der Nicht-Athleten eine größere Knorpeldicke im Bereich der medialen und lateralen Tibia ermittelt (Mühlbauer et al., 2000). Die Ergebnisse erwiesen sich jedoch als nicht statistisch signifikant. Im Vergleich zu anderen Geweben, die in der Lage sind, sich an Belastung anzupassen (Knochen, Muskeln), schienen diese Ergebnisse eher zu überraschen. Besonders die hohe Variabilität der einzelnen Probanden in Bezug auf Knorpelvolumen und Knorpeldicke sei zu beachten (Mühlbauer et al., 2000).

Eckstein et al. untersuchten 2002 sowohl 9 weibliche als auch 9 männliche Triathleten in Bezug auf Knorpeldicke, Volumen und Gelenkoberfläche, um eine mögliche Adaptation auf Belastung zu ermitteln. Als Vergleichsgruppe diente eine Stichprobe aus 18 Freiwilligen, die nie Sport betrieben haben. Die Triathleten waren von der Jugend an sportlich aktiv und konnten zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Trainingspensum von mindestens 10 Std./Woche in den letzten 3 Jahren erfüllen (Eckstein et al., 2002). Zwischen den Athleten und den Nicht-Sportlern konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Knorpeldicke ermittelt werden. Jedoch zeigten männliche Triathleten eine signifikant größere Gelenkoberfläche ($p \leq 0,01$) und auch die weiblichen Triathleten wiesen eine größere Gelenkoberfläche auf, jedoch erreichte diese Differenz keine Signifikanz ($p = 0,08$). Bei den männlichen Triathleten konnte, verglichen mit den männlichen Nicht-Athleten, ein signifikant größeres Knorpelvolumen ($p \leq 0,05$) im Bereich der Patella gezeigt werden. Außerdem wurde bei den weiblichen Athletinnen eine signifikant größere Gelenkoberfläche im Bereich der medialen Tibia ermittelt ($p \leq 0,05$), die männlichen Athleten wiesen im Bereich der lateralen Tibia eine größere Gelenkoberfläche auf ($p \leq 0,05$). Die Ergebnisse scheinen die These zu bestätigen, dass sich das Gewebe eher durch eine Vergrößerung der Gelenkoberfläche als durch eine Zunahme der Knorpeldicke an mechanischen Stress des Knorpels anzupassen scheint (Eckstein et al., 2002).

Gratzke et al. verglichen die Morphologie des Kniegelenks bei 7 Gewichthebern und 7 Bobfahrern mit 14 Nicht-Sportlern, die nie Krafttraining absolvierten (Gratzke et al., 2002). Die Gewichtheber zeigten eine 26 % höhere Kraft in den Extensoren, die Bobfahrer erreichten 43 % mehr Extensorenkraft verglichen mit den Nicht-Athleten. Die Knorpeldicke, die Gelenkoberfläche und die Knorpel-Knochen-Grenze erschienen in der Gruppe der Athleten nicht signifikant höher zu sein als in der Kontrollgruppe, mit Ausnahme der Knorpeldicke an der Patella. Sowohl bei den Gewichthebern (+ 14 %, $p \leq 0,01$) als auch bei den Bobfahrern (+ 17 %, $p \leq 0,01$) zeigte sich in diesem Bereich eine signifikante Zunahme der Knorpeldicke verglichen mit der Kontrollgruppe (Gratzke et al., 2002). Dennoch kann auch hier ein großer überlappender Bereich zwischen Nicht-Athleten und Athleten gezeigt werden, was die These der großen individuellen Variabilität der Knorpelmorphologie weiter stützt (Eckstein et al., 2006c; Gratzke et al., 2002).

2007 führten Gratzke et al. eine weitere Studie durch, in der der Hypothese nachgegangen werden sollte, ob Probanden mit hoher Muskelkraft einen dickeren Kniegelenksknorpel und größere Gelenkoberflächen aufweisen als Nicht-Athleten und ob die Morphologie des Gelenkknorpels stärker mit der Muskelkraft als mit dem Muskelquerschnitt korreliert. Hierzu

wurden wieder 7 Gewichtheber und 7 Bobfahrer einer Kontrollgruppe von 14 Freiwilligen gegenübergestellt, die nie Krafttraining ausgeführt haben (Gratzke et al., 2007). Mithilfe des MRT wurden die Knorpelmorphologie und die Muskelquerschnitte ermittelt. Zusätzlich diente die Verwendung eines Dynamometers der Berechnung der Muskelkraftmomente. Die Athleten wiesen signifikant höhere Muskelmomente und Muskelquerschnitte auf als die Kontrollgruppe ($p \leq 0,001$). Jedoch korrelierten die Muskelkraftmomente nicht stärker mit dem Knorpelvolumen oder der Knorpeldicke als die Muskelquerschnitte. So hat der Knorpel scheinbar eine viel geringere Fähigkeit sich an Belastung zu adaptieren, als es Muskelgewebe in der Lage zu sein scheint (Gratzke et al., 2007).

Cotofana et al untersuchten den Einfluss von körperlichem Training bei 38 untrainierten weiblichen Probanden (45-55 Jahre) (Cotofana et al., 2010). Die Probandinnen wurden in drei Gruppen eingeteilt: Ausdauergruppe ($n = 18$), Krafttrainingsgruppe ($n = 15$) und mentales Training/Kontrollgruppe ($n = 5$). Der patellare und der tibiofemorale Kniegelenkknorpel wurden mithilfe der MRT sowohl vor als auch nach dem 3-monatigen überwachten Training dargestellt. Zwar verbesserten sich die Ausdauerleistung und die Maximalkraft in den verschiedenen Gruppen deutlich, jedoch zeigte das Training keinen Einfluss auf die Knorpeldicke oder das Knorpelvolumen. Ein 3-monatiges Training scheint demnach nicht auszureichen, um die Morphologie des Kniegelenkknorpels signifikant zu verändern (Cotofana et al., 2010).

2.3. Biochemische Reaktion auf mechanische Beanspruchung

2.3.1. COMP als Marker für Gelenkserkrankungen

Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) stellt ein glykolisiertes anionisches Matrixprotein dar, welches sich vornehmlich im Gelenkknorpel findet (Hedbom et al., 1992). In wesentlich geringerer Konzentration liegt es auch in Bändern, Sehnen, Knochen und Synovialflüssigkeit vor (DiCesare et al., 1994). In Zellkulturen ließ sich COMP ebenfalls in glatten Muskelzellen zeigen (Riessen et al., 2001). Außerdem wurde COMP in hyalinem Rippenknorpel und in Teilen der Trachea nachgewiesen (Koelling et al., 2006). Es wird mit dem Thrombospondin 5 gleichgesetzt und gehört zur Familie der Thrombospondine (Koelling et al., 2006). COMP als ein 524 kDa schweres Pentamer besitzt fünf Untereinheiten, die durch Disulfidbrücken am N-terminalen Ende verbunden sind. Die Untereinheiten besitzen zentral

sowohl eine Calcium bindende als auch eine EGF-ähnliche Domäne (Oldberg et al., 1992). Jede der fünf Untergruppen besteht aus 755 Aminosäuren, die mit dem Cystein reichen Terminus interagieren. Die Aminosäuren 101, 124 und 721 sind N-glykolisiert (Zaia et al., 1997).

Die Funktion des Proteins ist bis heute noch nicht komplett verstanden, doch könnte COMP als Bindungsprotein in der ECM fungieren. Untersuchungen zeigen, dass COMP mithilfe von Zink am C-Terminus an Kollagen I, II und IX bindet und somit eine wichtige Rolle bei der Stabilisierung und Organisation der Extrazellulärmatrix spielt (Giannoni et al., 2003; Koelling et al., 2006; Rosenberg et al., 1998). Die Formation der Kollagenfibrillen wird durch COMP beeinflusst und das Kollagenetzwerk wird stabilisiert (Halasz et al., 2007).

In vitro konnte eine Verbindung zwischen COMP und Chondrozyten via Integrinen gezeigt werden, sodass angenommen werden kann, dass COMP an der Chondrozytenregulation beteiligt ist (Koelling et al., 2006).

COMP als Biomarker wurde 1992 von Heinegard und Saxne entdeckt (Hedbom et al., 1992). Zahlreiche Autoren zeigen, dass COMP ein hervorragender Marker zur Darstellung von Knorpeldegeneration ist (Andersson et al., 2006b; Forslind et al., 1992; Marti et al., 1999; Neidhart et al., 1997; Petersson et al., 1998; Tseng et al., 2009), insbesondere ist er ein früher prognostischer Indikator für Rheumatische Arthritis (RA) und Osteoarthritis (OA). Außerdem können durch die Bestimmung dieses Markers die aktuelle Krankheitssituation (Schweregrad der OA) (Clark et al., 1999; Fujikawa et al., 2009; Garnero et al., 2001; Lindqvist et al., 2005) und der Verlauf der Erkrankung (Mansson et al., 1995) dargestellt werden. Huebner stellte fest, dass die Serum COMP-Konzentration bereits erhöht ist, bevor ein histologisch erkennbarer Befund sichtbar wird (Huebner et al., 2006). Diese Erkenntnis ist besonders zur Früherkennung für degenerative Knorpelerkrankungen von großer Bedeutung.

Um inflammatorische Prozesse darzustellen, werden routinemäßig insbesondere CRP und BSG bestimmt, welche jedoch keine spezifische Entzündung des Gelenkes darstellen, sondern bei jeglicher Entzündung im Körper erhöht sind. COMP dagegen zeigt bei systemischen Entzündungen keinen Anstieg. Dieser Biomarker ist spezifischer für Entzündungen des Gelenkknorpels und deshalb besser geeignet, um Knorpelreaktionen und Knorpelantworten auf Belastung darzustellen.

Allgemein steigt die Serum COMP-Konzentration im Alter und mit zunehmendem BMI an (Jordan et al., 2003). Auch die ethnische Herkunft beeinflusst die Höhe des Wertes. So weisen afroamerikanische Frauen höhere COMP-Werte auf als Kaukasierinnen; Männer kaukasischer

Herkunft zeigen gegenüber Frauen mit derselben Herkunft eine höhere Konzentration des Proteins (Jordan et al., 2003).

Im Tagesprofil verhält sich die Konzentration des Proteins zwischen 8 Uhr morgens und 9 Uhr abends konstant. Nachts kommt es zu einem Anstieg der Konzentration, zwischen 4 und 5 Uhr am Morgen werden die niedrigsten Werte des Proteins erreicht (Andersson et al., 2006a; Petersson et al., 1998).

Zusammenfassend ist der Gebrauch von COMP als knorpelspezifischer Marker, der eine Veränderung in der Knorpelstruktur anzeigt, absolut zu empfehlen. Zahlreiche Veröffentlichungen zeigen die hohe Spezifität des COMPs, um degenerative Veränderungen des Gelenkknorpels darzustellen, sodass auch in dieser Arbeit auf die Bestimmung des COMPs zurückgegriffen wurde.

2.3.2. COMP als Marker mechanischer Belastung des Knorpels

Nicht nur entzündetes Gewebe, sondern auch druckexponiertes Gewebe kann eine Erhöhung des COMP-Wertes anzeigen. Eine Degeneration des Gelenkknorpels kann durch mechanische Belastung entstehen, welche sich an erhöhten COMP-Werten darstellen lässt. Besonders in den ersten 30 Minuten nach einem körperlichen Training wird die Serum COMP-Konzentration stark beeinflusst (Andersson et al., 2006b). Die mechanische Belastung ruft demnach eine Veränderung der COMP-Konzentration hervor.

Im Folgenden wird sowohl die Unterscheidung zwischen einer kurzfristigen und langfristigen Reaktion des COMPs aufgeführt, sowie eine Unterscheidung zwischen starker mechanischer Belastung bei Athleten gegenüber völliger Immobilisation.

2.3.2.1. Die Reaktion von COMP nach kurzfristiger mechanischer Belastung

Die kurzfristige Reaktion des Knorpels auf mechanische Belastung wird in einer Veränderung der COMP-Konzentration im Serum deutlich. Zwar wurde versucht diese Fragestellung mithilfe einer Anzahl von Studien zu klären, dennoch zeigt sich, dass diese Fragestellung noch vermehrte Forschung durch weitere Studien bedarf.

Giannoni und Mitarbeiter stellten die Hypothese auf, dass die Chondrozyten in der Lage sind, die Rate der Transkription von COMP-Molekülen als direkte Antwort auf mechanische Belastung hochregulieren zu können (Giannoni et al., 2003). In dieser in vitro Studie wurden 18

Humerusköpfe von Kälbern präpariert und ein Teil der Proben wurden in Alginsäure eingelegt, um die Chondrozyten zu isolieren. 48 h nach der Präparation wurde auf die Knorpel-explantate für 18 h konstante Kompression appliziert. Eine Chondrozytenkultur wurde 14 Tage nach Ansetzen ebenfalls für 18 h mit einer zyklischen einseitigen Kompression belastet (10 % Amplitude, 0,5 Hz). Die COMP-Konzentration wurde mit Hilfe eines RT-PCR-Asseys und Northern Blots bestimmt. Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung der COMP mRNA Produktion als Reaktion auf mechanische Belastung. Entscheidend für die COMP-Hochregulierung und damit Voraussetzung für die Mechanotransduktion ist das Vorhandensein einer vollfunktionstüchtigen Matrix. Der genaue Mechanismus der Hochregulation der COMP mRNA ist jedoch bis heute noch nicht vollständig verstanden (Giannoni et al., 2003). Piscoya et al. zeigten mit einer weiteren in vitro Studie den möglichen Einfluss von mechanischer Belastung auf knorpelspezifische Biomarker, insbesondere auf COMP (Piscoya et al., 2005). Mit Hilfe von Knorpel-explantaten aus 18 Schweinefemurkondylen konnte der Zusammenhang zwischen einer verabreichten Druckbelastung und einer Erhöhung des COMP-Wertes festgestellt werden. Die Explantate wurden über 24h mit unterschiedlichen hohen Drücken (0,05 MPa - 0,1 MPa) dynamisch belastet und die COMP-Konzentrationen wurden mithilfe eines COMP-ELISAs bestimmt. Es zeigte sich eine signifikante COMP-Zunahme bei hohen Druckbelastungen von 0,05 MPa ($p \leq 0,05$) und 0,1 MPa ($p \leq 0,01$). Diese Ergebnisse bestätigten die Annahme, dass eine Zunahme der COMP-Konzentration abhängig von der Intensität der Druckbeanspruchung ist (Piscoya et al., 2005).

Mündermann et al. (2005) führten die erste in vivo Studie durch, die kurzzeitige Reaktion des Knorpels auf mechanische Belastung mithilfe eines COMP Verlaufprofil untersuchte (Mündermann et al., 2005). Die Anfangshypothese ihrer Studie, dass eine zyklische physiologische Belastung bei gesunden Probanden eine Erhöhung der Serum COMP-Konzentration verursacht, konnte bestätigt werden. Fünf männliche und fünf weibliche Probanden (Alter $31,9 \pm 5,9$ Jahre; Größe $1,74 \pm 0,1$ m; Gewicht $70,7 \pm 15,9$ kg; BMI $23,1 \pm 2,8$ kg/m²) unterzogen sich an zwei verschiedenen Versuchstagen zwei Untersuchungsprotokollen, bei denen jeweils unmittelbar vor und nach der Intervention und zusätzlich nach 30 min, 1.5h, 3.5h und 5.5h Blutproben (5 ml) entnommen wurden, um mithilfe eines COMP® ELISAs die COMP Konzentrationen zu bestimmen (Mündermann et al., 2005). Am ersten Versuchstag absolvierten die Probanden eine 30-minütige Gehbelastung mit individuell gewählter Geschwindigkeit. Am zweiten Untersuchungstag wurde dieses Zeitintervall mit Sitzen verbracht. Vor der Gehbelastung zeigten die COMP Werte Konzentrationen von im Mittel $9,98$ U/l $\pm 3,38$ U/l, wobei

Unterschiede zwischen den weiblichen und männlichen Probanden festgestellt werden konnten (Frauen $6,72 \pm 1,55$ U/l; Männer $11,59 \pm 2,35$ U/l). Unmittelbar nach der Gehbelastung stiegen die COMP Werte um 9,7 % ($p = 0,003$) an, bereits 30 min danach konnten wieder COMP Konzentrationen gemessen werden, die denen der Ausgangskonzentrationen entsprachen. Die Ergebnisse legen nahe, dass die COMP Moleküle in 30 min oder weniger in der Lage sind, vom Knorpel ins Blut zu diffundieren, sodass von einer Diffusionszeit von etwa 30 min gesprochen werden kann. Diese Feststellung stützt auch die Annahme, dass auch in gesundem Gewebe ständig freie COMP Antigene vorhanden sind. Ein zweiter Anstieg des Proteins zeigte sich 5,5 h nach Belastung ($p = 0,024$). Vor Beginn der Ruheintervention zeigten die Ausgangswerte des COMP keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den Ausgangswerten vor der Gehintervention ($8,89 \pm 2,75$ U/l, $p = 0,620$). Jedoch lag der Ausgangswert bei der Ruheintervention um 8,2 % ($p < 0,050$) höher als bei den darauffolgenden Messungen. In dem Zeitintervall 3,5 bis 5,5 h nach der Ruheintervention zeigte sich eine Abnahme des COMP-Wertes um 4,8 % ($p = 0,012$). Die Autoren zeigen, dass selbst bei einer geringen körperlichen Belastung (Gehen) eine Zunahme der Serum COMP-Konzentration zu verzeichnen ist. Der Knorpel scheint demnach selbst auf minimale mechanische Belastung unmittelbar zu reagieren. Der zweite COMP Anstieg lässt eine metabolische Verzögerung im COMP Stoffwechsel vermuten (Mündermann et al., 2005).

Auch Andersson et al. (2006b) zeigten in einer Studie den Zusammenhang zwischen einem COMP Anstieg und physiologischer Belastung. 58 Patienten mit ein- oder beidseitiger Osteoarthritis, die mindestens Grad 3 in der Kellgren-Lawrence Skala aufwiesen, wurden über einen Zeitraum von 27 Wochen beobachtet. 15 männliche und 14 weibliche Teilnehmer wurden in die Versuchsgruppe und ebenso viele in die Kontrollgruppe eingeteilt (Andersson et al., 2006b). Mit dieser Studie wurde sowohl die langfristige, als auch die kurzfristige Reaktion der COMP-Konzentration auf mechanische Belastung untersucht. Im diesem Abschnitt wird lediglich die unmittelbare COMP-Reaktion erläutert, die Ergebnisse der Studie in Bezug auf die langfristige COMP-Reaktion wird entsprechend im Kapitel der langfristigen COMP-Reaktion auf mechanische Belastung detailliert dargelegt. Die Versuchsgruppe unterzog sich einem 24-wöchigen Trainingsprogramm, bei dem die Probanden zweimal wöchentlich 1 h kontrolliert trainierten, zusätzlich wurde ein selbst durchgeführtes Training von 30 min zur Stärkung der Muskulatur der unteren Extremität durchgeführt. Die Blutentnahmen fanden jeweils unmittelbar vor und nach der Belastung statt und wurden anschließend mit Hilfe eines COMP® ELISAs (AnaMar Medical) ausgewertet (Andersson et al., 2006b). In Woche -3, 0, 6

und 24 wurde den Probanden Blut entnommen. Zu Beginn der Beobachtung in Woche -3 unterzogen sich sowohl die Versuchsgruppe als auch die Kontrollgruppe keiner körperlichen Belastung. Die Versuchsgruppe (11.03 U/l) und die Kontrollgruppe (11.29 U/l) zeigten zu Beginn keine signifikanten Unterschiede bezüglich der COMP Konzentration. Nach einstündiger Ruhe fiel die Konzentration signifikant ab, nach einstündiger Belastung der Versuchsgruppe stieg die Konzentration signifikant an. In diese Studie wurde eine weitere Studie integriert, 7 Probanden (BMI 27,2 kg/m² (24,9-37,5 kg/m²); Alter 55 Jahre (51-67 Jahre); Kellgren-Lawrence-Grad ≥ 3) der Versuchsgruppe unterzogen sich einem weiteren Untersuchungsprotokoll. An den Tagen der Blutentnahme wurde den 7 Probanden jeweils unmittelbar vor und nach dem einstündigen kontrollierten Training Blut entnommen, außerdem im Verlauf nach 30min, 1h, 2h, 3h, 4h und 5h nach Interventionsende. Die Serum COMP-Konzentration wurde mithilfe des COMP® ELISAs (AnaMar Medical) bestimmt. Unmittelbar nach der Intervention konnte eine Zunahme der Serum COMP-Konzentration verzeichnet werden, die innerhalb der folgenden drei Stunden wieder auf das Ausgangsniveau abfiel (Andersson et al., 2006b). Mögliche Gründe für die Veränderungen der COMP-Konzentration nach Belastung könnte laut den Autoren eine vermehrte Mobilisation von COMP-Molekülen aus dem Knorpel bzw. aus anderen druckbelasteten Geweben sein. Eine weitere Theorie zur kurzfristigen Veränderung des COMP-Levels könnte eine Modifikation der COMP-Moleküle außerhalb des Knorpels sein. Unmittelbar nach der Belastung werden vermehrt Proteine aus der Synovialflüssigkeit in das lymphatische Gewebe und damit in den Blutkreislauf transportiert (Andersson et al., 2006b).

In einer zweiten Studie von Mündermann et al. (2009) wurde erneut untersucht, ob eine 30-minütige Gehbelastung bei 42 Patienten mit einer medial ausgeprägten Arthrose eine Erhöhung der COMP-Konzentration hervorruft (Mündermann et al., 2009). Als Vergleichsgruppe wurden 41 gesunde altersgepaarte Probanden ausgewählt. Unmittelbar vor und nach der Gehbelastung mit selbst gewählter Geschwindigkeit und außerdem 30 min, 1,5 h, 3,5 h und 5,5 h nach Belastung wurden Blutentnahmen durchgeführt und die COMP-Konzentration mithilfe eines kommerziellen ELISAs bestimmt. Direkt im Anschluss an die Belastung konnte eine Erhöhung der Serum COMP-Konzentration in beiden Gruppen ermittelt werden (6,3 % und 5,6 %; $p \leq 0,001$). Wie bereits durch Andersson et al. (2006b) festgestellt, kam es auch bei dieser Untersuchung nach 5,5 h nicht zu einem 2. Anstieg der COMP-Konzentration, wie es bei Mündermann et al. (2005) der Fall gewesen ist. Nach 5,5 h post interventionem zeigte sich ein Abfall des COMP-Levels um 11,1 % bei den Patienten und um 14,6 % bei der Kontroll-

gruppe ($p \leq 0,04$ und $p = 0,001$). Die Höhe der Abnahme unterschied sich nicht zwischen den Gruppen ($p = 0,902$). Im Vergleich mit dem jüngeren gesunden Probandenkollektiv im Jahre 2005 kann vermutet werden, dass eine Reaktion des Knorpels auf mechanische Stimuli altersabhängig sein könnte (Mündermann et al., 2009).

Bereits in mehreren Studien wurde untersucht, ob das Knorpelgewebe von Athleten eine differente Anpassung zeigt verglichen mit dem Knorpelgewebe von nicht sportlich Aktiven.

Kersting et al. (2005) untersuchte 18 Sportler (7 weiblich, 11 männlich) und stellte die Hypothese auf, dass die COMP-Konzentrationen bei Belastung ansteigen. Die Probanden unterzogen sich einer Blutentnahme und einer MRT Untersuchung. Es folgte eine einstündige subjektiv maximale Laufbelastung mit anschließender MRT-Untersuchung und Blutentnahmen 25 min und 2,5h nach Belastung. Die COMP-Konzentrationen wurden mithilfe eines COMP® ELISAS (AnaMar Medical) bestimmt und mit denen der Ruheintervention (sitzend) verglichen, die an einem anderen Tag gemessen wurden. Zwar zeigte sich eine Zunahme der COMP-Konzentration, jedoch wiesen die Ergebnisse keine signifikanten Veränderungen auf (prä 7,81 U/l; post 8,15 U/l). Größere Standardabweichungen in Bezug auf die COMP Werte waren nach der Belastung zu finden, weshalb von individuell sehr variablen Reaktionen gesprochen werden kann (Kersting et al., 2005).

Im Jahr 2000 untersuchten Neidhart und Kollegen ebenfalls die Knorpelreaktion auf mechanische Belastung mithilfe von COMP. Bei einem Marathonlauf wurden 8 trainierten Probanden Blutproben zu verschiedenen Zeitpunkten (t_0 vor dem Start; t_1 nach 31 km; t_2 nach 42 km; t_3 2 h nach Lauf Ende; t_4 am nächsten Tag morgens; t_5 am 2. Tag nach Marathon) entnommen (Neidhart et al., 2000). Außerdem wurde sowohl 35 gesunden Probanden als auch 80 Probanden mit Kniegelenkverletzungen, Rheumatischer Arthritis oder Osteoarthritis untersucht. Aus den Blutproben wurde die Serum COMP-Konzentration bestimmt, desweiteren wurden Zytokinkonzentrationen (TNF-alpha, IL-6, IL-beta, IL-1RA, IL-6R, gp80 etc.) mithilfe eines ELISAS untersucht. Bei den Marathonläufern zeigte sich ein signifikanter Anstieg des COMPs während des Laufs (t_0 : 7,1 $\mu\text{g/ml}$; t_1 : 8,2 $\mu\text{g/ml}$; t_2 : 8,8 $\mu\text{g/ml}$; t_3 : 9,1 $\mu\text{g/ml}$). Die Ausgangswerte des COMP Levels lagen bei den Marathonläufern (7,1 $\mu\text{g/ml}$) über den Werten der gesunden Probanden (5 $\mu\text{g/ml}$). Die Sportler zeigten eine COMP Konzentration, die in etwa auch der Konzentration der Probanden mit degenerativer Gelenkerkrankung (6 $\mu\text{g/ml}$) entsprach. Der COMP-Wert der Kontrollgruppe vor dem Start lag mit 1,8 $\mu\text{g/ml}$ deutlich unter dem der Marathonläufer mit 7,1 $\mu\text{g/ml}$. Es könnte demnach die Vermutung aufgestellt werden, dass Probanden, die sich über einen längeren Zeitraum sehr hoch belasten, generell höhe-

re COMP Werte aufweisen, was auf einen erhöhten Knorpelmatrixumsatz hinweisen könnte (Neidhart et al., 2000).

Eine ähnliche Studie führten Kim et al. (2009) durch. Bei 11 Marathon- (42.195 km) und 13 Ultramarathonläufer (200 km) wurde die Veränderungen der Serum COMP-Konzentration, Plasma CPK und CRP-Konzentration als Marker für Verletzungen des Knorpels und der Muskulatur sowie als Marker für Entzündung im Verlauf der Belastung untersucht. Blutproben wurden jeweils 1-2 h vor dem Marathonlauf und 6-10 h vor dem Ultramarathon aus der Unterarmvene entnommen. Weitere Entnahmezeitpunkte beim Marathon waren bei 0, 10, 20, 30 km und am Ende des Marathonlaufs. Außerdem wurden in den folgenden sechs Tagen nach Belastung Blutentnahmen durchgeführt. Beim Ultramarathon wurden bei 100 und 200 km und in den folgenden 6 Tagen nach der Belastung Blutproben entnommen (Kim et al., 2009). Die COMP Werte nahmen während des Marathonlaufes im Mittel um das 1,6 fache des Ausgangswertes zu. Auch noch 1 h nach der Belastung zeigte sich diese Erhöhung. Eine Erniedrigung bis zum Ausgangswert konnte erst 48 h nach der Belastung festgestellt werden. Beim Ultramarathon konnte ein COMP Anstieg um das 1,9 fache zum Ende der Distanz ermittelt werden, welcher drei Tage anhielt. Erst nach sechs Tagen konnte der Ausgangswert wieder erreicht werden. Diese Ergebnisse, ebenso wie die Ergebnisse von Mündermann et al. (2005) und Neidhardt et al. (2000), lassen vermuten, dass sich bei einer stärkeren Belastung mehr Knorpelschäden und Veränderungen im metabolischen Umsatz ergeben könnten und eine verstärkte Adaptation des Knorpels erreicht werden kann (Kim et al., 2009).

Liphardt et al. (2009) untersuchten, welche Auswirkungen eine Immobilisation auf die Knorpeldicke und die Serum COMP-Konzentration zeigt. 8 männliche Probanden wurden 14 Tage in 6° Kopftiefe gelagert, ohne dass sie den Oberkörper aufrichten durften (Liphardt et al., 2009). Als Intervention unterzogen sich die Probanden täglich sowohl morgens als auch abends einer körperlichen Belastung. In einem Abstand von jeweils 60 s standen die Probanden für 5 mal 60 s auf einer Vibrationsplatte und führten das isometrische Training in einer aufrechten Position mit 30° Knieflexion durch. Zusätzlich wurde den Probanden ein Gürtel mit 15 % des eigenen kg umgebunden. Bei der Kontrollgruppe wurde die Vibrationsplattform nicht angeschaltet. Blutproben wurden jeweils morgens um 7 Uhr an den Tagen 2, 6, 8, 11, 13 und 14 entnommen. Mithilfe eines COMP® ELISAs wurde die COMP Konzentration bestimmt. Die Kontrollgruppe zeigte einen Abfall der COMP-Konzentration um 14,8%, die Trainingsgruppe eine Abnahme um 10,1%. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Serum COMP-Konzentration zwischen der Kontrollgruppe und der Trainingsgruppe während

der Bettruhe ermittelt werden. Zwar konnte bei der Trainingsgruppe ein etwas geringerer Abfall des COMP Levels gezeigt werden, allerdings konnte auch das Vibrationstraining nicht vor einem starken Abfall bei Immobilisation schützen. Es kann diskutiert werden, ob die Höhe bzw. die Dauer der Vibrationsbelastung nicht ausreichend war (Liphardt et al., 2009).

Die Ergebnisse lassen eine verminderte Diffusion von COMP bei Immobilisation vermuten. Ein Mangel an zyklischen Bewegungsabläufen und Belastung könnte Ursache dieser Ergebnisse sein. Also scheint nicht nur Belastung die Reaktion des Knorpels und damit von COMP zu beeinflussen, sondern auch die Nicht-Belastung (Immobilisation). Diese Vermutung unterstützend konnte man zum Ende der Immobilisation einen Anstieg der COMP Werte auf Normalniveau verzeichnen (Liphardt et al., 2009). Desweiteren kann die Vermutung aufgestellt werden, dass ein Mangel an mechanischer Belastung zu einem verlangsamten Stoffwechsel und so zu einer Verminderung von COMP führen könnte.

2.3.2.2. Die Reaktion von COMP nach langfristiger mechanischer Belastung

Über das langfristige Verhalten von COMP speziell bezogen auf mechanische Belastungsanamnesen gibt es bis heute wenige Daten. Andersson et al. (2006a) führte eine kombinierte Studie durch, bei der sowohl die kurzfristige, als auch die langfristige Reaktion von COMP bei mechanischer Belastung untersucht worden ist. Desweiteren führten Skiöldebrand et al. (2010) und Södersten et al. (2007) vereinzelt Tierexperimente zu dieser Fragestellung durch. Allerdings gibt es bis heute keine Arbeit, die sich mit definierten Belastungen und morphologischen bzw. funktionellen Reaktionen des Knorpels insbesondere bei Berücksichtigung von Signalfrequenz und Signalamplitude beschäftigt. Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit versucht, Athleten zu untersuchen, die eine langjährige hohe Impactbelastung mit hohen Wiederholungszahlen ausweisen und diese mit Nicht-Athleten, die keine Impactbelastung in der Vorgeschichte aufweisen zu vergleichen.

Andersson et al. (2006b) untersuchten sowohl die kurzfristige, welche bereits oben beschrieben wurde, als auch die langfristige Reaktion von COMP als Biomarker auf mechanische Belastung (Andersson et al., 2006b). Bei den 36-65 jährigen Probanden, die in eine Kontroll- und in eine Belastungsgruppe eingeteilt worden sind, wurden Blutproben 3 Wochen vor, zum Zeitpunkt der Intervention, 6 und 24 Wochen nach der Belastung entnommen. In Woche -3 und Woche 24 ruhten beide Versuchsgruppen für eine Stunde, wobei in Woche 0 und 6 die Belastungsgruppe ein definiertes mechanisches Training durchführte, während die Kontroll-

gruppe wiederum ruhte. Beide Versuchsgruppen wiesen in Woche 24 einen Abfall der COMP-Konzentration nach einstündiger Ruheintervention auf (Belastungsgruppe; $p = 0,002$, Kontrollgruppe $p = 0,004$). Die Serum-COMP-Werte unterschieden sich im Vergleich zu Woche -3, also vor Intervention, in beiden Gruppen nicht, sodass die Vermutung angestellt werden konnte, dass die mechanische Belastung keinen langfristigen Einfluss auf eine Veränderung der COMP-Werte zeigt. Es wird demnach vermutet, dass mechanische Belastung keine negativen Langzeiteffekte auf den Knorpel zu haben scheint, da die nach Belastung kurzfristige Erhöhung des COMP-Wertes stets zum Ausgangslevel zurückkehrt (Andersson et al., 2006b).

Södersten et al. (2007) untersuchten 14 Ratten über einen Zeitraum von vier Wochen. Fünf Ratten wurden der Kontrollgruppe zugewiesen, 4 Ratten der Gruppe 1, die eine Laufbelastung von 27-36 km/Woche absolvierte und 5 Ratten in Gruppe 2, welche 56-92 km/Woche liefen. Nach vier Wochen wurden die Ratten getötet und die Achillessehnen präpariert. Mithilfe einer COMP-sensitiven Färbemethode konnte COMP sichtbar gemacht werden (Södersten et al., 2007). Es zeigte sich ein stärkerer Abfall der COMP-Konzentration je mehr Kilometer die Versuchstiere in der Versuchszeit absolvierten (interterritorial $p = 0,03$; perizellulär $p = 0,009$). Die Autoren stellten die Vermutung auf, dass eine regelmäßige mechanische Belastung langfristig die COMP Konzentration im Gewebe verringert (Södersten et al., 2007).

Skiöldebrand et al. (2010) untersuchten die Konzentrationen von COMP im dritten Handwurzelknochen bei fünf nicht trainierten und drei trainierten Pferden (Skiöldebrand et al., 2010). Die Proben wurden zum einen aus Hochbelastungszonen entnommen sowie aus Arealen geringer mechanischer Belastung und mithilfe von immunohistochemischen Methoden aufgearbeitet. Hierbei handelte es sich um die dorsale radiale Facette und die palmare Kondyle. Es zeigte sich, dass die COMP-Konzentration in den hochbelasteten Arealen bei den trainierten Pferden deutlich unter der nicht trainierter Pferde lag ($p = 0,036$). Die untrainierten Pferde wiesen zudem höhere COMP-Werte in den Belastungszonen mit hoher Belastung auf als in den nicht-belasteten Arealen. Es wurde vermutet, dass dynamische Belastung in vivo bei hoher Frequenz und Last die COMP Konzentration im 3. Handwurzelknochen bei Pferden verringern lässt, moderate dynamische Belastung jedoch zu einem Anstieg der COMP-Konzentration führt (Skiöldebrand et al., 2010).

3. Problemstellung

Der Problemgegenstand der vorliegenden Arbeit ist zweischichtig. Zum einen wird der langfristige Effekt von über Jahre applizierter mechanischer Belastungen durch körperliche Aktivität und Sport mit besonderer Berücksichtigung „impact-artiger“ Beanspruchungen auf den Knorpel des Kniegelenks thematisiert. Zum anderen soll die unmittelbare und damit kurzfristige Reaktion des Gelenkknorpels auf definierte wiederholte stoßartige Belastungen am Menschen untersucht werden. Mögliche funktionelle und/oder morphologische Anpassungen aufgrund langfristiger und über Jahre dauernder Belastungen (z.B. durch Sport oder spezifische körperliche Aktivität bei Sportarten mit hohen Anteilen „impact-artiger“ Belastungen) sollten Berücksichtigung erfahren, indem Probanden mit unterschiedlicher Belastungsanamnese studiert werden. Weiterhin wird der Effekt des Geschlechts als möglicher die Knorpelreaktion beeinflussender Faktor und gegebenenfalls als Risikofaktor für die Osteoarthritis studiert. Die geschlechtsspezifische Knorpelreaktion wird sowohl in Bezug auf die langfristige als auch die kurzfristige Belastungsapplikation analysiert. Die Wahl des Belastungsmodells „impact-artige“ Beanspruchungen begründet sich in dem angenommenen hohen Risiko der Knorpelschädigung durch solche Beanspruchungsformen und den daraus abzuleitenden möglicherweise hoch intensiven Gewebereaktionen bei „impact-artigen“ Formen mechanischer Belastung.

Das einleitend formulierte Belastungs-Gewebereaktions-Modell berücksichtigt die individuell unterschiedliche mechanische Belastung als Stimulus für die individuelle Dispositionsmatrix. Es ist davon auszugehen, dass unterschiedliche Probanden die gestellte Bewegungsaufgabe einer „impact-artigen“ Belastung auch bei sehr enger Durchführungsdefinition verschieden ausführen und folglich unterschiedliche Belastungen des Kniegelenks induzieren. Damit eröffnet sich die Möglichkeit, unterschiedliche Belastungsformen und –intensitäten in einen Zusammenhang mit den individuellen Gewebereaktionen zu bringen und im Rahmen eines ex-post Designs die Variabilität der mechanische Belastung zu nutzen.

Im Einzelnen sind die im Folgenden ausformulierten Fragestellungen und die daraus abgeleiteten Hypothesen zentraler Problemgegenstand der vorliegenden Arbeit.

Untersucht werden in einem ersten Schritt die morphologischen und funktionellen Reaktionen des hyalinen Knorpels der Kniegelenke auf langfristig applizierte „impact-artige“ mechanische Belastungen. Es folgt das Studium der unmittelbaren und kurzfristigen Reaktion von

Morphologie und Funktion des hyalinen Knorpels der Kniegelenke auf kurzfristig applizierte „impact-artige“ mechanische Belastungen.

Die Analyse zum Stand der Forschung zeigte ein nachhaltiges Defizit zum Wissen über mögliche Zusammenhänge langfristiger mechanischer und insbesondere hochdynamischer, „impact-artiger“ Belastungen und morphologischer sowie funktioneller Reaktionen des hyalinen Gelenkknorpels. Insbesondere die Sprunggelenke und die Kniegelenke werden bei den hochdynamischen Beanspruchungsformen exzessiven mechanischen Belastungen ausgesetzt. Bei Berücksichtigung des Schädigungsrisikos in Bezug auf degenerative Veränderungen (Felson, 2004) scheinen insbesondere die Gelenke des Knies mechanisch extrem hoch beansprucht zu sein und bieten sich damit als Modell zum Studium von Belastungsreaktionen in besonderem Maße an. Hochdynamische Belastungen und „impact-artige“ Beanspruchungen treten vor allem im Sport und bei intensiver körperlicher Aktivität auf. Während die Reaktionen des kortikalen und auch des spongiösen Knochen an verschiedenen Stellen (Grimston et al., 1993; O'Connor et al., 1982) mit einer Veränderung der Knochengeometrie, Knochenmorphologie, Knochendichte und einer damit in Verbindung stehenden Verbesserung der mechanischen Eigenschaften sowie vor allem der mechanischen Festigkeit weitestgehend bekannt sind, erscheint die Beurteilung der Folgen langfristiger mechanischer Beanspruchung insbesondere durch „impact-artige“ Belastungen im Sport in Bezug auf den hyalinen Knorpel spekulativ und experimentell nicht gestützt.

Vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage und dem Stand des Wissens werden folgenden Fragestellungen unter besonderer Berücksichtigung der Hypothesen bildenden Annahmen (Buckwalter et al., 2004a; Buckwalter et al., 2004b) formuliert.

Es bleibt zu untersuchen, ob langfristig applizierte hochdynamische mechanische Belastungen in den sogenannten Impact Sportarten und die damit zusammenhängenden „impact-artigen“ Belastungen des Kniegelenks im Vergleich zu nicht „impact-artigen“ Belastungen zu einer signifikanten Veränderung der Knorpelmorphologie in Form von Volumen- und Dickenzunahme des Gewebes führen und ob die Knorpelfunktion durch langfristig wirkende „impact-artige“ Belastungen nicht beeinflusst wird.

Weiterhin ist zu prüfen, ob die Knorpelmorphologie und damit die Knorpelhöhe und das Knorpelvolumen geschlechtsspezifisch oder möglicherweise geschlechtsunabhängig ist.

Daraus lassen sich unmittelbar folgende Hypothesen ableiten:

H01: Langfristig applizierte hochdynamische mechanische Belastungen in sog. Impact Sportarten und die damit zusammenhängenden „impact-artigen“ Belastungen des Kniegelenks führen im Vergleich zu nicht „impact-artigen“ Belastungen zu einer signifikanten Veränderung der Knorpelmorphologie in Form von Volumen- und Dickenzunahme des Gewebes.

H02: Knorpelvolumen und Knorpelhöhe im Kniegelenk sind geschlechtsspezifisch und unterscheiden sich bei gleichaltrigen Frauen und Männern.

In der Literatur finden sich Hinweise auf Unterschiede in der Knorpelreaktion in Abhängigkeit von der applizierten mechanischen Belastung. Hochdynamische und möglicherweise „impact-artige“ Formen mechanischer Beanspruchung scheinen mit intensiveren Knorpelreaktionen als weniger intensive Belastungen einherzugehen (Eckstein et al., 2006c). Definierte dynamische und kontrollierte Belastungsapplikationen wurden bisher nicht quantitativ in Bezug auf den kurzfristigen Einfluss auf Knorpelmorphologie und Knorpelfunktion geprüft. Insbesondere ist die Frage offen und damit ungeklärt, ob Probanden mit unterschiedlicher Belastungsanamnese und damit möglicherweise unterschiedlichen morphologischen oder auch funktionellen Anpassungsformen und -intensitäten des hyalinen Gelenkknorpels an verschiedenen Formen mechanischer Belastung verschieden auf definiert gesetzte hochdynamische und definierte „impact-artige“ Belastungsreize reagieren. Unter der Annahme, dass biologische Strukturen im Allgemeinen und damit auch bradytrophes Gewebe im Speziellen sich an Beanspruchungsreize zumindest langfristig anzupassen in der Lage sind und damit zwangsläufig in Abhängigkeit der langfristig gesetzten Reize bei definierter Reizsetzung kurzfristig verschieden reagieren, ist zu prüfen, ob hochdynamische „impact-artige“ Belastungen kurzfristig Knorpelvolumen und Knorpeldicke sowie die Knorpelfunktion beeinflussen und möglicherweise reduzieren.

Weiterhin soll untersucht werden, ob die Reaktion von Knorpelmorphologie und Knorpelfunktion auf hochdynamische „impact-artige“ Belastungen abhängig von der Belastungsanamnese ist und ob sie bei Probanden mit einer durch intensive und hochdynamische Beanspruchungen gekennzeichneten Belastungsgeschichte signifikant größer ausfällt als bei Probanden mit moderater Belastungsanamnese.

Ergänzend ist zu studieren, ob die unmittelbare Reaktion von Knorpelmorphologie und Knorpelfunktion auf hochdynamische „impact-artige“ Belastungen geschlechtsspezifisch ausfällt.

Letztlich soll die Untersuchung beitragen zu klären, ob die individuelle mechanische Belastung des Kniegelenks bei „impact-artigen“ Beanspruchungen mit der individuellen morphologischen und funktionellen Gewebereaktion des Gelenkknorpels in Zusammenhang steht und letztlich mit dieser korreliert.

Aus diesen Fragestellungen leiten sich vier weitere Hypothesen ab:

H03: Hochdynamische „impact-artige“ Belastungen reduzieren kurzfristig Knorpelvolumen und Knorpeldicke und erhöhen die COMP Konzentration im Serum.

H04: Die Veränderung von Knorpelmorphologie und COMP Konzentration durch hochdynamische „impact-artige“ Belastungen ist abhängig von der Belastungsanamnese und fällt bei Probanden mit einer durch intensive und hochdynamische Beanspruchungen gekennzeichneten Belastungsgeschichte signifikant intensiver aus als bei Probanden mit moderater Belastungsanamnese.

H05: Die Veränderung von Knorpelmorphologie und COMP Konzentration durch hochdynamische „impact-artige“ Belastungen ist geschlechtsunspezifisch.

H06: Die mechanische Belastung des Kniegelenks bei „impact-artigen“ Beanspruchungen korreliert signifikant mit der morphologischen Gewebereaktion des Gelenkknorpels und COMP Konzentrationsveränderung im Serum.

4. Material und Methode

4.1. Untersuchungsdesign

Zur Bearbeitung der in Kapitel 3 extrahierten Fragestellungen wurde ein retrospektives mit einem prospektiven Untersuchungsdesign gekoppelt. Retrospektiv wurden die langfristigen Auswirkungen hochdynamischer „impact-artiger“ Belastungen auf Morphologie und Funktion des Gelenkknorpels der Kniegelenke an Probanden studiert, die eine mindestens zehn Jahre dauernde hohe „impact-artige“ Belastung im Rahmen ihrer sportlichen Aktivität erlebt haben. Den leistungssportlichen Aktiven (G1: Athleten) wurde eine Gruppe nur moderat belasteter Probanden (G2: Kontrollen, Nicht-Athleten) gegenübergestellt. Beide Gruppen bestanden gleich verteilt aus männlichen und weiblichen Versuchspersonen, sodass der Faktor Geschlecht zusätzliche Bearbeitung finden konnte. Letztlich stellte die retrospektive Studie einen 2-faktoriellen Versuchsplan mit der Belastungsanamnese als Faktor 1 (Athlet, Kontrolle) und dem Geschlecht als Faktor 2 (Männer, Frauen) dar. Das Modell des Hochleistungssportlers wurde für die retrospektive Studie gewählt, um eine möglichst hohe und über Jahre applizierte mechanische Belastung sicherzustellen und damit die experimentelle Stärke des Ansatzes zu steigern.

Die Fragestellungen zu den kurzfristigen Reaktionen des Knorpels der Kniegelenke in Bezug auf Morphologie und Funktion wurde in einem prospektiven Design bearbeitet.

Eine kontrollierte Intervention durch Applikation wohl definierter dynamischer mechanischer „impact-artiger“ Belastungen erfolgte bei zwei Untersuchungsgruppen Athleten (G1) und Kontrollen (G2) und damit mit zwei Probandengruppen unterschiedlicher Belastungsanamnese. Beide Untersuchungsgruppen bestanden aus männlichen und weiblichen Versuchspersonen, sodass auch die prospektive Interventionsstudie einen 2-faktoriellen Versuchsplan (Belastungsanamnese, Geschlecht) darstellte. Die Intervention im Rahmen dieser kontrollierten prospektiven Interventionsstudie erfolgte über das Modell einer 30-minütigen Beanspruchung mit 100 „impact-artigen“ Einzelbelastungen (vergleiche 4.3). Dabei führten die Probanden Landungen nach Sprüngen von einer Plattform mit einer Höhe von 73 cm durch. Die gewählte Zahl der Einzelbelastungen orientierte sich an mittleren Häufigkeiten „impact-artiger“ Belastung pro Trainingseinheit im Training der untersuchten Athleten. Mit einer auf die Körpermasse relativierten Aufprallenergie von 7,8 Joule/kg pro Einzelbelastung wurde als „im-

„impact-artiges“ Belastungsmodell die Landung nach einem Sprung aus ca. 80 cm Fallhöhe gewählt. Dieses Belastungsmodell mit 100 Lastwechseln (Einzelbelastungen) wurde (a) von beiden Untersuchungsgruppen toleriert und (b) beinhaltete mit insgesamt 7,8 Joule/kg Gesamtlandeenergie eine hinreichende experimentelle Stärke. Um den „impact-artigen“ Charakter der Belastungen zu gewährleisten, hatten die Probanden die Aufgaben, den Körper bei der Landung in möglichst kurzer Zeit zur Ruhe und damit zum Stillstand zu bringen. Die dazu notwendige Zeit wurde mit <100 s festgemacht (vergleiche Ergebnisse Kapitel 5.1) und die „impact-artige“ Belastung mit 90% der Absorption der Landeenergie erfolgte innerhalb der ersten 50 ms des Landevorgangs. Damit konnte die gewählte Belastungsform eindeutig als „impact-artige“ mechanische Belastung charakterisiert werden (Brüggemann et al., 2011; Nigg, 2001; Nigg et al., 2001). Um zusätzliche mechanische Arbeit am Kniegelenk zu minimieren und weitere Belastungen auf die zu untersuchenden Strukturen zu vermeiden, wurden die Probanden nach jeder Landung mittels eines eigens für diese Untersuchung konstruierten pneumatischen Lifts auf die Plattform gehoben.

Mit dem gewählten Untersuchungsansatz (prä-post-Interventions-Untersuchung) bildete jeder Proband und damit jede Untersuchungsgruppe ihre eigene Kontrollgruppe, sodass die Post-Interventionsprüfungen in Relation zur prä-Interventionsmessung (= baseline) (Vergleich für abhängige Stichproben) erfolgen konnten.

Während die physikalischen Marker (Knorpelvolumen und Knorpeldicke) vor und nach der Intervention gemessen wurden (prä-post-Vergleich), wurde der biochemische Marker (COMP) unmittelbar vor und nach der Intervention (prä und post), nach 30min (30-post), nach 60 min (60-post), nach 120 min (120-post) und nach 180 min (180-post) untersucht. Damit erweitert sich das Design bei der Untersuchung des biochemischen Markers auf das Design der Vergleichsmessung mit Messwiederholung zu sechs Zeitpunkten. Die biomechanische Belastungsuntersuchung zur Bestimmung der individuellen Belastungen der Strukturen des Kniegelenks bei den Landungen nach einem Sprung aus 73 cm Höhe wurde zu einem zweiten Untersuchungstermin in unmittelbarer zeitlicher Nähe zur Interventionsstudie durchgeführt.

4.2. Personenstichprobe/Untersuchungsgut

Insgesamt wurden 24 kaukasische Probanden (12 Frauen, 12 Männer) für die Studie rekrutiert. Die homogene ethnische Zuordnung der Probanden spielt bei der späteren Bewertung der biologischen und insbesondere der biochemischen Marker eine entscheidende Rolle. Die Stichprobe setzte sich aus Repräsentanten von zwei unterschiedlichen Populationen zusammen: (G1) nicht-athletische Kontrollen und (G2) Athleten. Vierzehn Freiwillige bildeten die Gruppe G1 der nicht-athletischen Kontrollen. Zehn ehemalige oder noch aktive Sportler (5 weibliche und 5 männliche Probanden) aus sogenannten Impact Sportarten bildeten die Gruppe G2 der Athleten.

Die Gruppe der Athleten repräsentiert die Sportarten Kunstturnen, leichtathletische Sprung- und Sprintdisziplinen und war damit durch typische Impact-Sportarten charakterisiert. Alle Athleten können auf mindesten 10 Trainingsjahre im Hochleistungssport verweisen. Nach den Trainingsaufzeichnungen der untersuchten Athleten wurden die sportartspezifischen Vorbelastrungen mit 10.000 bis 20.000 Impact-Beanspruchungen pro Trainingsjahr und damit mit mindestens 100.000 bis 200.000 stoßartigen mechanischen Belastungen des Kniegelenkes in der bisherigen sportlichen Laufbahn abgeschätzt. Einschlusskriterium für die Gruppe G1 war eine mindestens zehn Jahre dauernde Aktivität in einer Impact-Sportart. Bereits vorhandene und bekannte Knorpelschäden bzw. akute Verletzungen der unteren Extremitäten galten als Ausschlusskriterium. Verletzungen mit Gelenkbeteiligung in der Vorgeschichte mussten teilweise akzeptiert werden, da die extremen Belastungen im Rahmen des Leistungssports Verletzungen dieser Art mit sich ziehen. Allerdings konnte in allen Fällen der Gruppe G1 eine persistierende Verletzung des untersuchten Knies und insbesondere ein Knorpelschaden ausgeschlossen werden.

Die Gruppe der nicht-athletischen Kontrollen (7 weibliche und 7 männliche Probanden) wurde mit Probanden unauffälliger Belastungsanamnese zusammengestellt. Keine oder nur minimale sportliche Aktivität (Schulsport, moderater Freizeitsport $1,1 \pm 1,2$ h/Woche (durch Fragebogen ermittelt) in den letzten 10 Jahren) kennzeichnete die Vorbelastrung. Verletzungen, Beschwerden der unteren Extremität oder gar Knorpel- oder Meniskusschäden in den letzten 10 Jahren galten als Ausschlusskriterium. Alle Probanden der Gruppe G1 wurden nicht am Knie operiert oder hatten bereits Verletzungen oder Beschwerden am untersuchten

Knie. Ein BMI (Body Mass Index) von $> 28 \text{ kgm}^{-2}$ galt als zusätzliches Ausschlusskriterium für die Gruppe der nicht-athletischen Kontrollen.

Weitere Ausschlusskriterien für beide Untersuchungsgruppen waren Achsfehlstellungen und Beinlängendifferenz von $>1 \text{ cm}$. Bekannte genetische Disposition von frühzeitigem Knorpelverschleiß oder eine entsprechende familiäre Erkrankungsanamnese waren zusätzliche Kriterien zum Ausschluss.

Für die geschlechtsspezifische Analyse standen damit 12 Frauen (Gruppe G3) und 12 Männer (Gruppe G4) zur Verfügung.

Das Alter der Probanden beider Untersuchungsgruppen G1 und G2 zum Untersuchungszeitpunkt lag zwischen 18 und 32 Jahren, wobei sich die Gruppenmittelwerte (G1: 23,1 Jahre; G2: 23,5 Jahre) statistisch ($p < 0,05$) nicht voneinander unterschieden. Auch die Untergruppen G3 und G4 der weiblichen und männlichen Probanden waren hinsichtlich des mittleren kalendarischen Alters nicht verschieden, sodass von einer Altershomogenität der geschlechtsspezifischen und belastungsanamnestischen Untergruppen ausgegangen werden kann. Der Faktor Lebensalter wird folglich bei der Ergebnisdiskussion keine Rolle spielen.

Die primären anthropometrischen Daten der Probanden Untersuchungsgruppen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Vor Beginn der Untersuchung wurden die Probanden über den Untersuchungsverlauf und die verwendeten Methoden unterrichtet. Alle Probanden stimmten mittels einer Einverständniserklärung der freiwilligen Teilnahme an der Studie zu. Das Studienprotokoll wurde von der zuständigen Ethikkommission geprüft und genehmigt.

Tabelle 1: Körpergewicht und Körperhöhe. (Mittelwert und Standardabweichung) der Untersuchungsgruppen (G1: nicht-athletische Kontrollen, G2: Athleten, G3: Frauen, G4: Männer).

	G1 (Kontrollen) n=14	G2 (Athleten) n=10	G3 (Frauen) n=12	G4 (Männer) n=12
m [kg]	69,9 ± 8,0	69,1 ± 16,2	61,6 ± 7,6	77,5 ± 9,7
KH [m]	1,76 ± 0,08	1,72 ± 0,12	1,68 ± 0,06	1,81 ± 0,08

4.3. Merkmalsstichprobe

Die Merkmalsstichprobe unterscheidet die Merkmale der mechanischen Belastung durch die experimentelle Intervention von den Merkmalen der biologischen Gewebeantwort, die wiederum in biochemische und physikalische Merkmale unterschieden werden. Zur Definition der einzelnen Merkmale werden Variablenname, Einheit und Variablenbeschreibung tabellarisch zusammengestellt.

4.3.1. Merkmale der mechanischen Belastung

Die mechanische Belastung im Rahmen der 30 Minuten dauernden Intervention wurden zum einen durch die drei Komponenten der Bodenreaktionskraft, die gesamt absorbierte Energie und die mittlere mechanische Leistung des Gesamtkörpers (repräsentiert durch den Körperschwerpunkt (KSP)) bei der Landung und zum anderen durch die resultierenden Gelenkmomente am Kniegelenk, die resultierenden Drehimpulse am Kniegelenk, die mechanische Arbeit und absorbierte Energie am Kniegelenk, die mechanische Leistung am Kniegelenk und der resultierenden Kompressions- und Scherkraft im Tibiofemoralgelenk in drei Phasen der Landung quantifiziert. Diese drei Phasen orientieren sich an der Flexion des Kniegelenkes, da das tibiofemorale Gelenk in Abhängigkeit des Flexionswinkels Kontakt hat und entsprechend verschiedene Gelenkareale belastet werden (Eckstein et al., 2006c). Phase 1 (Ph1) kennzeichnet die Knieflexion vom Beginn der Landung bis $>30^\circ$ Beugung (Ph1: $0^\circ - >30^\circ$), Phase 2 (Ph2) die Kniebeugung von 30° bis $>60^\circ$ (Ph2: $30^\circ - >60^\circ$), Phase 3 (Ph3) die Kniebewegung zwischen 60° und 90° (Ph3: $60^\circ - 90^\circ$). Der Gelenkkontakt der Femurkondylen ist in Ph1 eher anterior und in Ph3 leicht posterior. Das Hauptbelastungsareal hat in Ph2 Kontakt. Auf diese Phase und das damit korrespondierende zentrale Areal der Femurkondylen wird in der Auswertung der Daten ein besonderes Augenmerk gelegt.

Die Belastungsanalyse berücksichtigt die Sagittal- und die Frontalebene des Kniegelenks. Damit bestimmten sich in Bezug auf die Gelenkmomente, Drehimpulse, Gelenkarbeit und Gelenkleistung die Variablen für die Flexion und Extension (Sagittalebene) und für die Adduktion und Abduktion (Frontalebene) und in Bezug auf die Gelenkkräfte im Tibiofemoralgelenk die Kräfte für Kompressionsbelastung und anterior-posteriore Scherbelastung. Alle Belastungsmerkmale werden absolut und auf die Körpermasse der Probanden normalisiert be-

trachtet, um die absoluten Höhe der mechanischen Beanspruchung als auch Körpermassen unabhängige Vergleiche zu ermöglichen.

Tabelle 2 fasst die untersuchten Merkmale der mechanischen Belastung des Gesamtkörpers (KSP). Die Belastungsvariablen des Kniegelenks in den drei Phasen (Phi, $i=1-3$) der Landung finden sich in Tabelle 3.

Tabelle 2: Merkmale der mechanischen Belastung des Gesamtkörpers (KSP) in den Phasen Phi.

Variable	Einheit	Beschreibung
Fz.max.Phi	N	Maximale vertikale Bodenreaktionskraft
F.med.Phi	N	Maximale mediolaterale Bodenreaktionskraft
F.ant.Phi	N	Maximale anterioposteriore Bodenreaktionskraft
p.z.Phi	Watt kg^{-1}	Normalisierte mittlere mechanische Leistung (KSP)
E.abs.Phi	Joule kg^{-1}	Normalisierte absorbierte mechanische Energie (KSP)

Tabelle 3: Merkmale der mechanischen Belastung des Kniegelenks in den Phasen Phi ($i=1-3$)

Variable	Einheit	Beschreibung
F.tf.max.ko.Phi	N	Maximale tibiofemorale Kompressionskraft
F.tf.mit.ko.Phi	N	Mittlere tibiofemorale Kompressionskraft
F.tf.int.ko.Phi	Ns	Kraftstoß (Integral) der tibiofemorale Kompressionskraft
F.tf.max.sch.Phi	N	Maximale tibiofemorale Scherkraft
F.tf.mit.sch.Phi	N	Mittlere tibiofemorale Scherkraft
F.tf.int.sch.Phi	Ns	Impuls (Integral) der tibiofemorale Scherkraft
M.ex.max.Phi	Nm	Maximales resultierendes Extensionsmoment
M.ex.mit.Phi	Nm	Mittleres resultierendes Extensionsmoment
M.ex.int.Phi	Nms	Impuls (Integral) des resultierenden Extensionsmomentes
W.ex.Phi	Nm	Resultierende Extensionsarbeit
p.ex.Phi	Watt	Mittlere resultierende Extensionsleistung
M.abd.max.Phi	Nm	Maximales resultierendes Abduktionsmoment
M.abd.mit.Phi	Nm	Mittleres resultierendes Abduktionsmoment
M.abd.int.Phi	Nms	Impuls (Integral) des resultierenden Abduktionsmomentes

4.3.2. Merkmale der biologischen Gewebeantwort

Die biologische Antwort auf mechanische Stimuli wurde an biochemischen und physikalischen Markern festgemacht. Während als biochemischer Marker das ECM-Protein COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein) analysiert wurde, repräsentierten Knorpeldicke und Knorpelvolumen als physikalische Marker die Gewebeantwort auf mechanische Belastung.

4.3.2.1. Biochemischer Marker – COMP

Um die funktionelle Antwort des Kniegelenkknorpels auf lang- und kurzfristig applizierte mechanische Belastung darzustellen, wurde als knorpelspezifischer biochemischer Marker das ECM-Protein COMP aus dem Serum bestimmt. COMP wurde dazu mithilfe eines Festphase-Enzym-Immunoassays (COMP[®]ELISA AnaMar Medical AB, Lund, Schweden) aus den Blutproben ermittelt.

COMP wurde aus dem Serum zu sechs Zeitpunkten (Prä-Intervention, Post-Intervention, 30min Post, 60min Post, 120min Post, 180min Post) bestimmt. Daraus ergab sich die in Tabelle 4 zusammengestellte Merkmalsstichprobe für den biochemischen Marker der Knorpelfunktion COMP.

Tabelle 4: Primäre und sekundäre Merkmale der biochemischen Gewebeanwort (COMP).

Variable	Einheit	Beschreibung, Bestimmungszeitpunkt	Definition
COMP.b	U/l	In Ruhe, baseline	Messwert
COMP.p	U/l	Nach Intervention	Messwert
COMP.30.p	U/l	30 min nach Intervention	Messwert
COMP.60.p	U/l	60 min nach Intervention	Messwert
COMP.120.p	U/l	120 min nach Intervention	Messwert
COMP.180.p	U/l	180 min nach Intervention	Messwert
dCOMP.p	%	Prä-Post-Änderung	$((\text{COMP.p} - \text{COMP.b}) \cdot \text{COMP.b}^{-1}) \cdot 100$
dCOMP.30.p	%	Prä-30.post-Änderung	$((\text{COMP.30.p} - \text{COMP.b}) \cdot \text{COMP.b}^{-1}) \cdot 100$
dCOMP.60.p	%	Prä-60.post-Änderung	$((\text{COMP.60.p} - \text{COMP.b}) \cdot \text{COMP.b}^{-1}) \cdot 100$
dCOMP.120.p	%	Prä-120.post-Änderung	$((\text{COMP.120.p} - \text{COMP.b}) \cdot \text{COMP.b}^{-1}) \cdot 100$
dCOMP.180.p	%	Prä-180.post-Änderung	$((\text{COMP.180.p} - \text{COMP.b}) \cdot \text{COMP.b}^{-1}) \cdot 100$

4.3.2.2. Physikalische Marker

Als physikalische Marker der Knorpelreaktion auf mechanische Belastung wurden die mittlere Knorpeldicke und das Knorpelvolumen der Patella, der Tibia und des Femur gewählt. Zudem erfolgte eine Differenzierung des Tibiaplateau und der Femurkondylen in jeweils ein mediales und ein laterales Kompartiment. Die Abgrenzung und Definition der Grenzflächen orientierte sich streng an den Vorgaben von Eckstein et al. und Wirth et al. (Eckstein et al.,

2006a; Eckstein et al., 2006b; Wirth et al., 2008). Die generierten Merkmale der Knorpeldicke und des Knorpelvolumens sind in Tabelle 5 und 6 erläutert und definiert. Abbildung 6 verdeutlicht die untersuchten Kompartimente der Patella, des medialen und lateralen Femurs und der medialen und lateralen Tibia.

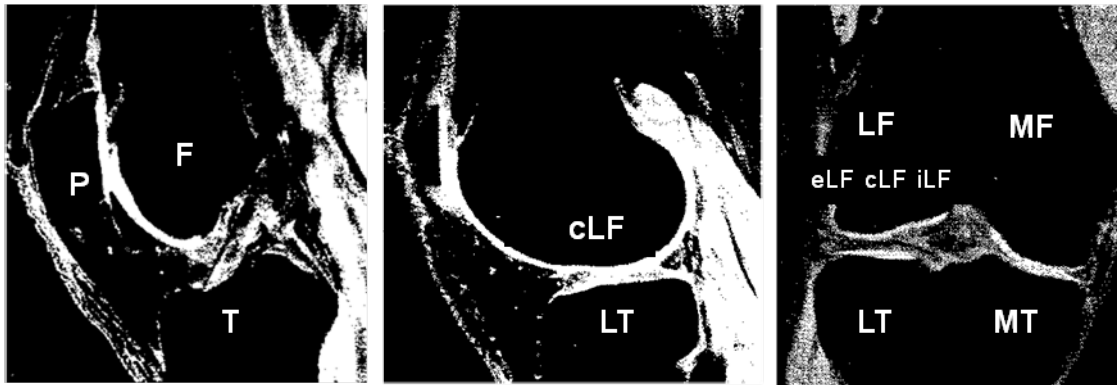


Abbildung 6: Analyzierte Knorpelkompartimente der Patella, des Femur und der Tibia

Tabelle 5: Merkmale des physikalischen Markers Knorpeldicke.

Variable	Einheit	Beschreibung
P.ThC	mm	Mittlere Knorpeldicke: Patella
MF.ThC	mm	Mittlere Knorpeldicke: mediales Femur Kompartiment
cMF.ThC	mm	Mittlere Knorpeldicke: zentrales mediales Femur Kompartiment
iMF.ThC	mm	Mittlere Knorpeldicke: inneres mediales Femur Kompartiment
eMF.ThC	mm	Mittlere Knorpeldicke: äußeres mediales Femur Kompartiment
LF.ThC	mm	Mittlere Knorpeldicke: laterales Femur Kompartiment
cLF.ThC	mm	Mittlere Knorpeldicke: zentrales laterales Femur Kompartiment
iLF.ThC	mm	Mittlere Knorpeldicke: inneres laterales Femur Kompartiment
eLF.ThC	mm	Mittlere Knorpeldicke: äußeres laterales Femur Kompartiment
MT.ThC	mm	Mittlere Knorpeldicke: mediales Tibia Kompartiment
LT.ThC	mm	Mittlere Knorpeldicke: laterales Tibia Kompartiment
MFT.ThC	mm	Mittlere Knorpeldicke: mediales Femur und mediales Tibia Kompartiment
cMFT.ThC	mm	Mittlere Knorpeldicke: zentrales mediales Femur und mediales Tibia Kompartiment
LFT.ThC	mm	Mittlere Knorpeldicke: laterales Femur und laterales Tibia Kompartiment
cLFT.ThC	mm	Mittlere Knorpeldicke: zentrales laterales Femur und laterales Tibia Kompartiment

Tabelle 6: Merkmale des physikalischen Markers Knorpelvolumen.

Variable	Einheit	Beschreibung
P.VC	mm ³	Knorpelvolumen: Patella
MF.VC	mm ³	Knorpelvolumen: mediales Femur Kompartiment
LF.VC	mm ³	Knorpelvolumen: laterales Femur Kompartiment
MT.VC	mm ³	Knorpelvolumen: mediales Tibia Kompartiment
LT.VC	mm ³	Knorpelvolumen: laterales Tibia Kompartiment
MFT.VC	mm ³	Knorpelvolumen: mediales Femur und mediales Tibia Kompartiment
LFT.VC	mm ³	Knorpelvolumen: laterales Femur und laterales Tibia Kompartiment
K.VC	mm ³	Knorpelvolumen: Kniegelenk (Patella, Femur, Tibia)
K.VC.KH	mm ³ /cm	Körperhöhen normalisiertes Knorpelvolumen: Kniegelenk
K.VC.MASS	mm ³ /kg	Körpermasse normalisiertes Knorpelvolumen: Kniegelenk

4.4. Messmethodik

4.4.1. Mechanische Belastung

Die Intervention zur Applikation definierter mechanischer Belastung wurde durch Landungen nach Niedersprüngen mit einer Fallhöhe von 73 cm operationalisiert. Zur Vermeidung unkontrollierter Gelenk- und Knorpelbelastungen durch Muskelkraft beim Aufsteigen auf die Sprungplattform wurde eine pneumatische Hebevorrichtung installiert, welche die Probanden bei aufrechter Körperhaltung im Stand nach jeder Landung wieder auf die Ausgangshöhe zurückführte. Damit war gewährleistet, dass sich die in der 30-minütigen Interventionsphase applizierte Belastung des Kniegelenks ausschließlich aus den 100 Landungen nach Sprung aus 73 cm Fallhöhe definierte. Zur weiteren Belastungsstandardisierung wurde der zeitliche Abstand zwischen zwei Niedersprüngen mit 18 Sekunden festgelegt und über den pneumatischen Lift kontrolliert. Bei der Landung hatten die Probanden die Aufgabe, ihren Körperschwerpunkt in möglichst kurzer Zeit abzubremesen und zur Ruhe zu bringen. Vor der Intervention im Rahmen der prospektiven Interventionsstudie absolvierten die Probanden ein Landetraining, um einen standardisierten und gut reproduzierbaren Bewegungsablauf zu Erlernen.

Zur Quantifizierung der mechanischen Belastung des Kniegelenks bei den individuellen Landevorgängen der Probanden der beiden Untersuchungsgruppen (Kontrollen, Athleten) und zur Bestimmung der Ausprägung der definierten Merkmale zur mechanischen Belastung (vgl. Tabelle 2 und 3) wurden die Landungen unter Verwendung kinematischer und dynamometrischer Untersuchungsmethoden analysiert.

Die Bodenreaktionskräfte und der Kraftangriffspunkt wurden unter Verwendung von zwei im Boden versenkt eingebauten Mehrkomponenten-Kraftmessplattformen (600x900mm, Kistler AG, Winterthur, Schweiz) getrennt für das rechte und linke Bein erfasst. Um die „impactartigen“ Landungen mit schnellen Kraftanstiegen und daraus resultierenden hohen Kraftanstiegsraten mit einer hinreichenden zeitlichen Auflösung zu beschreiben, wurde die Abtastrate der Kraftmessungen auf 1250 Hz gesetzt. Die jeweils acht Kraftkomponenten (vier vertikale, zwei anterioposteriore und zwei mediolaterale Kraftkomponenten) der beiden Kraftmessplattformen wurde nach analog-digital Wandlung (16bit) dem Rechner, der synchron die optischen Daten erfasste, zugeführt.

Die kinematischen Daten der Körpersegmente (1) rechter Fuß, (2) rechter Unterschenkel, (3) rechter Oberschenkel und (4) Becken wurde mittels eines zeitlich und räumlich hoch auflösenden optoelektrischen Bewegungsanalysesystems Vicon-Nexus (Vicon Motion Systems, Oxford, UK) dreidimensional registriert. Zwölf hochauflösende Kameras (4 Megapixel) erfassten mit einer Aufnahme Frequenz von 250 Bildern pro Sekunde retro-reflektierende Marker, die auf den Körpersegmente aufgebracht waren und diese für das biomechanischen Mehrkörpermodell definierten. An anatomischen Landmarken aufgebrachte Marker und zusätzliche Orientierungsmarker erlaubten die dreidimensionale Rekonstruktion der Körpersegmente und der auf ihnen definierten Segmentkoordinatensysteme in Raum und Zeit. Jeweils mindestens drei Marker repräsentierten die vier Körpersegmente.

Vor der Weiterverarbeitung wurden die dreidimensionalen Koordinaten der einzelnen Marker unter Verwendung eines rekursiven digitalen Filters geglättet.

Aus der relativen Lage der Körpersegmente zueinander konnten im nächsten Schritt bei Berücksichtigung der Hauptträgheitsachsen der Segmente die Winkel zwischen den Körpern bestimmt werden. Die erste und zweite Ableitung der Gelenkwinkel ergab die Gelenkwinkelgeschwindigkeit und –beschleunigung in den jeweiligen Bewegungsebenen. Aus der Lage der proximalen und distalen Segmentenden berechnete sich die Lage der Massenmittelpunkte der Segmente gemäß den Angaben zu den Schwerpunktradien nach Dempster und Graughran (Dempster et al., 1967). Durch zweifache Ableitung der Ortskoordinaten der Segmentschwer-

punkte wurden die Segmentbeschleunigungen bestimmt. Die Bestimmung der Massen und Trägheitsmomente der Körpersegmente erfolgte unter Verwendung der Regressionsgleichungen von Zatsiorky und Seluyanov (Zatsiorsky et al., 1983).

Aus der Lage des Kraftangriffspunktes, den Bodenreaktionskräften, der Segmentschwerpunkte und der berechneten Gelenkmittelpunkte wurden unter Verwendung eines invers dynamischen Modells die resultierenden Drehmomente (externe Gelenkmomente) um das Kniegelenk in Sagittal- und Frontalebene berechnet. Aus den resultierenden Gelenkmomenten und der Gelenkwinkelgeschwindigkeit bestimmte sich die Gelenkleistung, deren Integral die Gelenkarbeit darstellt.

Energie und Arbeit des Gesamtkörpers (KSP) wurde aus den Bodenreaktionskräften und deren ein- und zweifachen Integration (Geschwindigkeit des KSP, Weg des KSP) kalkuliert.

4.4.2. Gewebeantwort

4.4.2.1. Biochemischer Marker COMP

Die COMP-Konzentration der Proben nach einer venösen Blutentnahme wurde mit Hilfe des COMP®-ELISA (Ana Mar Medical AB, Lund, Schweden) bestimmt. Bei diesem Elisa handelt es sich um ein Festphase-Enzym-Immunoassay. Das Prinzip dieses ELISAs beruht auf der Direkt-Sandwich-Technik. Zwei monoklonale Antikörper sind gegen verschiedene Antigen-Determinanten des COMP-Moleküls gerichtet. Das COMP-Molekül der Serumprobe reagiert während der Inkubation mit zwei Antikörpern: zum ersten reagiert es mit Anti-COMP-Antikörpern, die mit einer Peroxidase konjugiert sind, zum zweiten reagiert es mit Anti-COMP-Antikörpern, die an die Oberfläche der Mikrotiterplattenkavität gebunden sind. Ungebundene, enzymmarkierte Antikörper werden durch Waschen entfernt. Das gebundene COMP wird durch 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin (TMB) nachgewiesen. Gestoppt wird die Reaktion durch eine Zugabe einer säurehaltigen Lösung zu einem definierten Zeitpunkt. Das Endprodukt der Reaktion, das nun einen Farbumschlag vollzogen hat, wird spektrophotometrisch gemessen und ausgewertet.

Gemäß dem oben erläuterten Untersuchungsdesign wurde den Probanden zu sechs verschiedenen Zeitpunkten venöses Blut entnommen. Nach jeweils 30 minütiger Gerinnung wurde das Blut zentrifugiert (10 min, 3500 rpm), um das Serum nach Koagulation zu isolieren. Die Proben wurden bis zur Analyse bei -80 °C gelagert.

Für jede einzelne Probe wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt, um die Fehlerrate zu minimieren.

Das Kit (COMP®-ELISA, Ana Mar Medical AB, Lund, Schweden) verwendet für die Analyse folgende Reagenzien:

- Beschichtete Mikrotiterplatte (mit 96 Kavitäten Anti-COMP beschichtete Platte (monoklonale Mausantikörper))
- Enzymkonjugat (Peroxidase-konjugierte Anti-COMP-Antikörper (monoklonaler Antikörper aus der Maus gewonnen, 10µg/ml))
- Konjugatpuffer (blau gefärbt)
- Proben-Puffer (Herstellung des optimalen Milieus für das Enzymkonjugat)
- Enzymsubstrat (Tetramethylbenzidin)
- 5 Kalibratoren (humanes COMP in Puffer mit 0,4; 0,7; 1,2; 1,8; 3,2 U/l)
- Waschtabs
- Stopp-Lösung (0,5 M H₂SO₄)
- Kontrolle 1 und 2 (humanes COMP in Puffer)

Die entnommenen Proben wurden zunächst verdünnt. Hierfür wurden 20 µl der Probe entnommen und mit 180 µl Verdünner (Proben-Puffer) versehen. Dies geschah ebenfalls mit den Kontrollen 1 und 2, sodass eine 1:10 Verdünnung resultierte. Das ebenfalls verdünnte Enzymkonjugat (1,3 ml) wurde in den Konjugatpuffer (13 ml) gegeben und die beiden Waschtabs in jeweils 500 ml destilliertem Wasser aufgelöst. Die Kalibratoren wurden zu einem In-House Standard nach Saxne und Heinegard kalibriert (Saxne et al., 1992). Für jeden einzelnen Assaydurchlauf wurde eine separate Kalibrationskurve erstellt. Alle Proben und Reagenzien wurden vor Gebrauch auf Zimmertemperatur gebracht und sowohl für die Kalibratoren als auch für die Proben wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Außerdem wurden jeweils zwei Kontrollproben in Doppelbestimmung und eine Leerprobe als weitere Kontrollprobe mitbestimmt.

Es folgte die Füllung der Anti-COMP Mikrotiter-Kavitäten. Dazu wurden zunächst je 25 µl der Kalibratoren in die Kavitäten eingefüllt. Anschließend wurden je 25 µl der verdünnten Kontrollen und Proben hinzugegeben. Im nächsten Schritt wurden auf alle gefüllten Kavitäten 100 µl Enzymkonjugat mit nachfolgender Abdeckung der Platte und 2-stündiger Inkubation

auf einem Schüttelgerät bei 250 U/min gegeben. Es folgten fünf Waschvorgänge der Mikrotiterplatten mit jeweils 350 μl Waschlösung in jeder Kavität. Die Waschpufferreste wurden gründlich entfernt, indem die Kavitäten mit der Öffnung nach unten kräftig auf eine saugfähige Unterlage abgeschlagen wurden. Anschließend wurden jeweils 200 μl Enzymsubstrat (TMB) hinzugegeben und bei Raumtemperatur 15 min inkubiert. Nach 15 min wurde die Stopp-Lösung hinzugegeben, um die Reaktion zu beenden. Um eine optimale Durchmischung von Substrat und Stopplösung zu gewährleisten, wurden die Mikrotiterplatten nochmals fünf Sekunden auf das Schüttelgerät gestellt. Es folgte die spektrophotometrische Messung bei 450 nm mit dem Photometer (Perkin Elmer Victor 3 Model 1420-012).

Mithilfe des Photometers wurde die Absorption bei 450 nm gemessen und die Extinktion (E_{450}) angegeben. Zunächst wurde mithilfe der jeweiligen Kalibrationswerte (U/l) eine Kalibrationskurve erstellt.

Eine Vier-Parameter-Regression (Software Sigma Plot 8.0, Systat Software Inc., San Jose, USA) wurde genutzt, um die Kalibrationskurve aus Lichtabsorption und Serum-COMP-Wert und die unbekannte Konzentration zu bestimmen. Mithilfe der Umkehrfunktion konnten die gesuchten COMP-Werte aus der ermittelten Extinktion berechnet werden. Die Extinktionswerte, die mithilfe der Vier-Parameter-Regression ermittelt wurden, stellten die Differenz aus dem Mittelwert der doppelt bestimmten Proben und dem Leerwert dar. Wurde etwa durch fehlerhaftes Pipettieren oder andere menschliche Fehler eine zu große Standardabweichung bei der Doppelbestimmung einzelner Proben festgestellt, wurde nur die Probe verwendet, die sich als fehlerfrei einordnen ließ. Die fehlerfreie Probe wurde zur Berechnung der COMP-Konzentration gemäß des beschriebenen Algorithmus herangezogen.

Im letzten Schritt wurde die COMP-Konzentration mit dem Verdünnungsfaktor (10) multipliziert.

4.4.2.2. Physikalischer Marker Knorpeldicke und Knorpelvolumen

Die physikalischen Marker Knorpeldicke und Knorpelvolumen wurden unter Verwendung der Magnetresonanztomographie mit einem Philipps Intera 1.0 T Magnetfeldtomographen (Philipps, Hamburg, Germany) unter Verwendung der Extremitätenspule quantifiziert. Um die Morphologie des Knorpels quantitativ darstellen zu können, sind sowohl eine hohe Signal-To-Noise-Ratio (SNR) als auch eine Contrast-To-Noise-Ratio (CNR) entscheidend für eine deutliche Abgrenzung der subchondralen Knochenfläche von der Gelenkfläche. Weiterhin sollte die Dauer der Messungen möglichst kurz gehalten werden, um Bewegungsartefakte

zu minimieren und um die Knorpelsituation unmittelbar nach der Intervention darstellen zu können.

Die 3D Datenakquisition der Kniegelenke wurde unter Verwendung einer T2-gewichteten, fettunterdrückenden, wasseranregenden (WATS, Water Only Selection) Gradientenechosequenz (FLASH, Fast Low Angle Shot) durchgeführt. Die Schnittdicke betrug 1,5 mm. Für das patellofemorale Gelenk wurden 36 Schnitte und für das femorotibiale Gelenk 50 Schnitte erstellt.

Das patellofemorale Gelenk wurde coronar mit TR (Repetition Time) von 35ms, TE (Echo Time) von 17ms, FA (Flip Angle) von 35° und FOV (Field Of View) von 160mm gescannt. Die Untersuchung des femorotibialen Gelenks erfolgte mit transversalen Scans mit TR=24,2ms, TE=12,3ms, FA=25° und FOV=140mm. Für beide Gelenke wurde die räumliche Auflösung mit 1,5 x 0,31 x 0,31mm³ bestimmt.

Die Zeit für die Messung in der Koronarebene betrug 15min und 20s und für die in der Transversalebene 2 min und 33 s. Damit ergab sich eine Nettomessdauer von 17min und 53s.

Die Segmentierung der gesamten subchondralen Knochenfläche und Knorpeloberfläche erfolgte manuell unter Verwendung eines B-spline Snake Algorithmus (für verformbare Konturen) bei Nutzung des Segmentierungsprogramm Chondrometrics® (Chondrometrics GmbH, Ainring, Deutschland). Mithilfe der dreidimensionalen Euklidischen Abstandstransformation (EDT: Euclidean Distance Transformation) wurde eine 3D Darstellung des Knorpels ermöglicht und im Anschluss die Berechnung der Volumina und Knorpeldicken durchgeführt.

Die Auswahl und Definitionen der untersuchten Bereiche und des Kniegelenks orientierten sich an der in der aktuellen Literatur verwendeten Nomenklatur (Eckstein et al., 2006a; Eckstein et al., 2006b; Eckstein et al., 2006d; Wirth et al., 2008). Untersucht wurden der Bereich der Patella (PA), das mediale und laterale Femur (MF, LF), sowie das mediale und laterale Tibiaplateau (MT, LT). Da der zentrale Anteil der Femurkondylen das lasttragende Kompartiment darstellt, wurde für diese Studie ausschließlich der zentrale Bereich in Betracht gezogen und weitergehend analysiert. Zu den untersuchten Gelenkabschnitten und die gewählten Merkmalsdefinitionen kann auf die Tabellen 5 und 6 der Merkmalsstichprobe verwiesen werden.

4.4.3. Methoden der statistischen Datenverarbeitung

Die statistischen Analysen wurden unter Verwendung von Statistka 7.1 (StatSoft GmbH, Hamburg, Deutschland) durchgeführt. Die Ergebnisse werden über die arithmetischen Grup-

penmittelwerte (MW) der untersuchten Variablen und deren entsprechende Standardabweichungen (SD) dargestellt.

Zur Untersuchung von Mittelwertunterschieden zwischen den Untersuchungsgruppen G1 (Kontrollen) und G2 (Athleten) bzw. G3 (Frauen) und G4 (Männer) zum Zeitpunkt b (baseline) wurde der t-Test für unabhängige Stichproben nach Prüfung der Normalverteilung (Kolmogorev-Schmirnov Test) angewandt. Eine zweifaktorielle Varianzanalyse (Analysis Of Variance, ANOVA) mit Messwiederholung wurde angewendet, um Unterschiede in der Serum COMP-Konzentration im Zeitverlauf zwischen den Gruppen (Faktoren Gruppe und Zeit) oder zwischen Frauen und Männern (Faktoren: Geschlecht und Zeit) zu untersuchen. Als post-hoc Test wurde der DUNCAN Test gewählt. Durchgängig wurde das Signifikanzniveau mit $p = 0,05$ festgelegt. Werte von $p < 0,1$ wurden als Trend interpretiert. Die Statistik wurde mit den absoluten und relativen Werten durchgeführt.

Zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Variablen der mechanischen Belastung und der Knorpelantwort wurde die Korrelationsanalyse unter Nutzung des Pearson-Korrelationskoeffizienten sowie die schrittweise multiple Regressionsanalyse angewandt. Auch hier wurde das Signifikanzniveau mit $p = 0,05$ festgelegt.

4.5. Untersuchungsdurchführung

Die Versuchspersonen wurden angehalten, unmittelbar vor den Untersuchungen keiner körperlichen Belastung nachzugehen. Im Besonderen wurde darauf geachtet, dass der Weg zum Untersuchungsort möglichst mit dem Auto oder öffentlichen Verkehrsmitteln erfolgte und keineswegs mit dem Fahrrad oder zu Fuß. Ziel dieser Vorgaben war die Vermeidung zusätzlicher Belastung des Knorpels im Vorfeld der Untersuchung.

Allen Probanden wurde untersagt, vor der Untersuchung sowohl Nahrung als auch Flüssigkeit zu sich zu nehmen. Vor Ort erhielten die Probanden mit Untersuchungsbeginn ein definiertes Frühstück bestehend aus Vollkornbrot mit Käse oder Schinken, Obst, Wasser und Tee: Damit konnte die mögliche Störgröße unterschiedlich zugeführter Nahrung ausgeschlossen werden.

Zu Untersuchungsbeginn verbrachten die Probanden zunächst 30 min im ruhigen Sitz mit parallel gestellten Beinen. Nach dieser Ruhephase folgte die erste MRT-Untersuchung des

rechten Kniegelenks mit einer Dauer von etwa 22 min. Unmittelbar nach dieser ersten MRT Untersuchung wurde dem Probanden 5 ml Blut mit einer S-Monovette entnommen.

Es folgte die 30-minütige experimentelle Intervention, um unmittelbar nach der mechanischen Beanspruchung die Nachbelastungsuntersuchung im MRT zu realisieren.

Während der Intervention wurden die Probanden mithilfe eines pneumatischen Aufzugs auf einen Sprungtisch mit einer Höhe von 73 cm gefahren. Von diesem erfolgten 100 Niedersprünge und Landungen in einem Abstand von 18 s. Der Aufzug wurde verwendet, um zusätzliche muskuläre Arbeit und daraus resultierende Belastung des Kniegelenks beim Erklimmen des Sprungtisches zu vermeiden. Die Einhaltung der 18 s Intervalle wurde von einem Versuchsleiter kontrolliert und auch die Art der Landung wurde beachtet. Als Standard galt eine beidbeinige Landung mit paralleler Ober- und Unterschenkelstellung, wobei die Hände in der Hüfte fixiert wurden. Damit sollten Ausgleichsbewegungen mit den Armen vermieden werden. Nach der exzentrischen Beugung der Kniegelenke erfolgte ein gleichmäßiges Aufrichten zur stehenden Position. Die Versuchsleiter achteten auf die korrekte Bewegungsdurchführung mit gerader Oberkörperhaltung und dem Abstützen der Hände auf der Hüfte. Die Sprünge wurden mit Videoaufnahmen dokumentiert.

Unmittelbar im Anschluss an die Interventionen wurde eine Vasofix® Braunüle® gelegt und dem Probanden wurden 5 ml Blut aus der Vena brachialis entnommen, um die Erfassung des post-Belastungs COMP-Wertes zu gewährleisten. Unmittelbar folgte die zweite MRT Untersuchung. Der Proband ruhte nach dieser Untersuchung sitzend und wieder möglichst bewegungsarm auf einem Stuhl. Nach 30min (T1), 60min (T2), 120min (T3) und 180min (T4) wurden jeweils 5 ml Blut abgenommen, sodass an einem Versuchstag insgesamt 6 Blutentnahmen stattfanden.

5. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie dargestellt, wobei die verwendete experimentelle Intervention in Bezug auf die applizierten mechanischen Belastungen untersucht wird. Insbesondere sind die Höhe der Lasten und die Frequenz der Belastungen kritisch zu analysieren, wobei zunächst der „impact-artige“ Charakter der Intervention zu untersuchen ist. Dabei wird auch geprüft, ob sich Kontrollen und Athleten oder Frauen und Männer in Bezug auf die mechanischen Belastungen bei den 100 Landungen nach Niedersprüngen aus 0,73 m Fallhöhe unterscheiden. Im nächsten Schritt werden die Gruppen G1 (Kontrollen) und G2 (Athleten) sowie G3 (Frauen) und G4 (Männer) hinsichtlich ihrer COMP Ruhe Konzentration und des Gelenkknorpelvolumens sowie der Gelenkknorpelhöhe verglichen, um der Frage nach geschlechtsspezifischen oder insbesondere belastungsanamnestischen Faktoren auf langfristige Adaptation des Knorpelgewebes nachzugehen. Letztlich wird untersucht, ob sich die Kontrollen und die Athleten in der relativen Veränderung der Knorpeldicke und des Knorpelvolumens sowie der relativen Veränderung der COMP Konzentration als Funktion der Intervention unterscheiden und damit Hinweise auf eine mögliche funktionelle Anpassungen des Knorpelgewebes abgeleitet werden können. Abschließend soll der Versuch unternommen werden, die individuellen Gewebereaktionen mit den individuellen Belastungen der Probanden in Verbindung zu bringen, um den Effekt der individuellen Belastungshöhe und –art des Kniegelenks auf die Knorpelantwort der patellofemorale und femorotibiale Gelenke abzuschätzen. In allen Graphiken und Tabellen werden Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) dargestellt. Bei Gruppenvergleichen wird zusätzlich das Signifikanzniveau (p) der Mittelwertunterschiede angegeben.

Zur Interpretation der COMP-Konzentrationen sind voraussichtlich folgende Normwerte hilfreich: Eine Serumkonzentration von <12 U/l stellt ein geringes Risiko der aggressiven Gelenkerstörung dar. Konzentrationen von 12-15 U/l zeigen ein erhöhtes Risiko und Konzentrationen über 15 U/l wiesen ein hohes Risiko der Gelenkerstörung auf (AnaMa Medical AB, ELISA Manual, 2007).

5.1. Mechanische Belastung bei Landung nach einem Sprung

5.1.1. Impact Charakteristik bei Landungen

Die maximalen vertikalen Bodenreaktionskräfte wurden bei den Landungen in der frühen Phase des Bodenkontaktes (Ph1) bei einem Kniebeugewinkel $<30^\circ$ zwischen 1.200 N und 5.480 N mit einem Mittelwert von 3.260 ± 975 N gemessen. In der folgenden Phase 2 bei Kniebeugewinkeln von $30^\circ - 60^\circ$ fanden sich maximale vertikale Bodenreaktionskräfte im Bereich 3.775 N und 9.180 N mit einem Mittelwert von 5.738 ± 1.409 N, während in der Phase 3 bei Kniewinkeln $>60^\circ$ nur noch vertikale Maximalkräfte von 1.590 N bis 3.700 N bei einem Mittelwert der Gesamtstichprobe von 2.556 ± 543 N registriert wurden. Die gewählte Form der Belastungsintervention zeichnet sich somit im Vergleich mit anderen Belastungsformen deutlich als hoch oder zumindest in Phase 2 sogar als sehr hoch aus. Die Maximalkräfte treten nach erstem Bodenkontakt nach weniger als 50 ms auf. Die Signalfrequenzen der Vertikalkräfte wurden für Phase 1 und 2 zwischen 10 und 20 Hz bestimmt. Damit ist die gewählte Beanspruchungsform zweifelsfrei eine „impact-artige“ Beanspruchung mit hoher Beanspruchungsamplitude (Nigg et al., 2001).

Die Ergebnisse der Bodenreaktionskraftmessungen und der aus den Reaktionskräften abgeleiteten Belastungsgrößen des Gesamtkörpers sind in Tabelle 7 für die drei untersuchten Phasen zusammengefasst. Neben den bereits erwähnten sehr hohen vertikalen Bodenreaktionskräften finden sich horizontale Bodenreaktionskräfte von bis zu 1.700 N bei Kräften in antero-posteriorer Richtung und bis 700 N in medio-lateraler Richtung. Auch diese Scherkräfte sind etwa um einen Faktor zwei größer als etwa die beim Laufen registrierten Horizontalkräfte. Die größte mittlere Leistung am Körperschwerpunkt wurde mit $109,0 \pm 22,4$ Watt kg^{-1} für Phase 2 und damit in einer Position des tibiofemorales Gelenk mit Auflage im zentralen anterioren Kompartiment der Femurkondylen bestimmt. Auch die absorbierte Energie ist mit $4,3 \pm 0,4$ Joule kg^{-1} und damit ca. 300 Joule in Phase 2 am größten. Die auf die Körpermasse normalisierte Energie bei der Landung von ca. 7 Joule kg^{-1} wird nach diesen Ergebnissen zu 17 % in Phase 1 bei nahezu gestrecktem Kniegelenk und zu 60 % in Phase 2 bei Kontakt des tibiofemorales Gelenks im zentralen anterioren Bereich der Femurkondylen absorbiert. Die verbleibenden 23 % der Landeenergie müssen in späteren Phasen der Landung und damit bei stärker flektiertem Knie aufgenommen werden. Nachhaltig zeigt sich die Phase 2 des Landevorgangs als Phase der höchsten Beanspruchung und Energiedissipation, was den Grund dar-

stellt, sich bei den Knorpelreaktionen auf die Areale, die in dieser Phase Kontakt zeigen, zu konzentrieren.

Tabelle 7: Bodenreaktionskräfte und abgeleitete Beanspruchungsgrößen des Gesamtkörpers. Angaben für Bodenreaktionskräfte in N, für die mittlere negative Leistung in Watt kg⁻¹ und für die absorbierte Energie in Joule kg⁻¹.

Variable	Ph1		Ph2		Ph3	
	MW	± SD	MW	± SD	MW	± SD
Fz.max.Phi	3.260,0	975,0	5.738,0	1.409,0	2.556,0	543,0
F.ant.Phi	1.420,0	270,0	938,0	286,0	702,0	179,0
F.med.Phi	146,0	74,0	196,0	93,0	66,0	26,0
p.z.Phi	79,3	22,4	109,0	22,4	20,5	7,5
E.abs.Phi	1,2	0,5	4,2	0,4	1,9	0,6

In Tabelle 8 finden sich die für das Kniegelenk bei den Landungen ermittelten Belastungsgrößen für die drei Phasen der Landung. Die maximalen Kompressionskräfte im tibiofemorale Gelenk wurden in der initialen Landephase Ph1 mit 78 N kg⁻¹ bis 115 N kg⁻¹, in Phase 2 mit 63 N kg⁻¹ bis 135 N kg⁻¹ und in Phase 3 mit 58 N kg⁻¹ bis 95 N kg⁻¹ bestimmt. Damit können Extremwerte der absoluten Gelenkkräfte in Phase 2 von bis zu 9.500 N berichtet werden. Auch die berechneten Scherkräfte in anterioposteriorer Richtung im tibiofemorale Gelenk mit ca. 20 N kg⁻¹ sind als hoch einzustufen. Hier finden sich nahezu gleiche Ausprägungen in den Phasen 1 und 2. Die um das Kniegelenk bestimmten resultierenden internen Extensionsmomente sind mit 4,1 ± 0,6 Nm kg⁻¹ und 3,7 ± 0,8 Nm kg⁻¹ in Phase 1 und 2 am größten. Ähnlich finden sich die Ergebnisse für die mittlere nachgebende oder präziser exzentrische Leistung am Kniegelenk mit größten Ausprägungen in Phase 1 und 2 und damit mit Belastungszonen im posterioren zentralen Bereich der Femurkondylen. Nur die exzentrische mechanische Arbeit zeigt die größten Ausprägungen in Phase 3, was auf die längeren Arbeitswege in dieser Phase zurückzuführen ist. Die mechanische Arbeit wird jedoch eher der exzentrischen Beanspruchung der Extensionsmuskel als der unmittelbaren und vor allem stoßartigen Belastung des Knorpels des Kniegelenk zuzuordnen sein, sodass die abgeleitete Konzentration auf den anterioren zentralen Bereich der Femuskondylen bei der Diskussion der Knorpelantworten durch diesen Befund nicht eingeschränkt wird.

Tabelle 8: Belastungsgrößen des Kniegelenks in den drei Phasen der Landung der Gesamtstichprobe. Angaben für Gelenkkräfte in N kg^{-1} , für die Gelenkmomente in Nm kg^{-1} , für die mittlere Gelenkleistung in Watt kg^{-1} und die exzentrische Gelenkarbeit Nm kg^{-1} .

Variable	Ph1		Ph2		Ph3	
	MW	\pm SD	MW	\pm SD	MW	\pm SD
F.tf.max.ko.Phi	94,8	12,7	91,2	20,5	71,9	10,8
F.tf.max.sch.Phi	20,3	4,1	18,1	4,0	15,3	2,8
M.ex.max.Phi	4,1	0,6	3,7	0,8	3,0	0,3
M.add.max.Phi	1,4	0,9	0,8	0,4	0,2	0,2
p.ex.Phi	212,0	69,0	144,0	75,0	134,0	69,0
W.ex.Phi	3,0	1,0	5,6	2,8	12,8	5,3

Es kann geschlossen werden, dass es sich bei der gewählten Intervention eindeutig um eine „impact-artige“ Belastungsform mit gleichzeitig hoher Lastamplitude handelt. Die die mechanische Belastung beschreibenden Variablen haben für die Gesamtkörperbeanspruchung und auch für die Belastung des Kniegelenks die frühen Phasen der Landung, nämlich die Phase 1 und vor allem die Phase 2 als Hauptbelastungsphasen identifiziert. Die Phasen korrespondieren mit einer anterioren zentralen Kontaktzone der Femurkondylen, sodass die Konzentration der Knorpelantworten auf diesen Gelenkbereich begründet ist.

5.1.2. Beanspruchungsanamnese und mechanische Belastung bei Landungen

Die Untersuchungsgruppen G1 (nicht-athletische Kontrollen) und G2 (Athleten) wiesen eine eindeutig unterschiedliche Beanspruchungsanamnese der Kniegelenke insbesondere in Bezug auf die über Jahre erlebten „impact-artigen“ Belastungen auf. In Tabelle 9 finden sich die Mittelwerte und Standardabweichungen der die Gesamtkörperbeanspruchung beschreibenden Variablen der Bodenreaktionskräfte und der aus diesen abgeleiteten Größen. Die größten Kräfte treten bei der Gruppe der Athleten (G1) und der Gruppe der nicht-athletischen Kontrollen (G2) in der Phase 2 der Landungen auf. Signifikante Mittelwertunterschiede bei den Reaktionskräften finden sich nur bei den Maxima der vertikalen Bodenreaktionskräfte in Phase 2 und bei den maximalen anteroposteriore Kräften in Phase 3, wobei die von den Athleten generierten Kräfte in beiden Fällen höher ausfallen als die bei den Kontrollen ermittelten Kräfte ($p \leq 0,05$). Die Verteilung der absorbierten Energie auf die Phasen ist bei beiden

Gruppen gleich und zeigt nachhaltig den größten Teil der Energiedissipation in Bezug auf den Gesamtkörper in Phase 2.

Die höheren Reaktionskräfte der Gruppe der Athleten kann auf die größeren Muskelkräfte und damit auch auf die höhere Steifigkeit der Gelenke bei der Landung zurückgeführt werden. Die mittlere Leistung (p.z.Phi) zeigt sich bei der Gruppe der Athleten in Phase 1 und 2 signifikant größer als bei den nicht-athletischen Kontrollen. Auch dieses Ergebnis ist auf das größere Muskelkraftpotential der Gruppe 1 im Vergleich zur Gruppe der Kontrollen zurückzuführen.

Die mechanische Gesamtkörperbelastung ist somit in Phase 1 und 2 bei der Gruppe mit einer intensiven Beanspruchungsanamnese höher als bei der Gruppe ohne nennenswerte „impact-artige“ Belastungsvorgeschichte. Möglicherweise kann diese unterschiedliche Gesamtkörperbeanspruchung mit einer intensiveren oder zumindest anderen Knorpelantwort in Verbindung gebracht werden.

Tabelle 9: Bodenreaktionskräfte und abgeleitete Beanspruchungsgrößen bei Probanden unterschiedlicher Beanspruchungsanamnese; Angaben für Bodenreaktionskräfte in N, für die mittlere negative Leistung in Watt kg⁻¹ und für die absorbierte Energie in Joule kg⁻¹; * signifikanter Unterschied (p<0,05) und ** hoch signifikanter Unterschied (p<0,01) zwischen den Gruppen.

Variable	Ph1		Ph2		Ph3	
	Kontrollen	Athleten	Kontrollen	Athleten	Kontrollen	Athleten
Fz.max.Phi	3036 ± 1012	3510 ± 924	5215 ± 737	6314 ± 1763*	2381 ± 549	2731 ± 503
F.ant.Phi	1387 ± 310	1457 ± 230	848 ± 249	1036 ± 304	614 ± 88	789 ± 207*
F.med.Phi	124 ± 48	170 ± 91	174 ± 73	222 ± 110	61 ± 21	71 ± 30
p.z.Phi	69 ± 19	91 ± 20*	93 ± 11	125 ± 19**	19 ± 8	21 ± 6
E.abs.Phi	1,0 ± 0,4	1,3 ± 0,5	4,2 ± 0,4	4,1 ± 0,5	2,0 ± 0,7	1,9 ± 0,6

Die Ergebnisse der vergleichenden Untersuchung der Gruppe der Athleten und der Gruppe der nicht-athletische Kontrollen zur Belastung des Kniegelenks bei den Landeversuchen sind in Tabelle 10 zusammengefasst und in der Abbildung 7 für Belastungsvariablen maximale und mittlere axiale Kraft vergleichend erläutert.

Tabelle 10: Normalisierte Belastungsgrößen des Kniegelenks in den drei Phasen der Landung bei unterschiedlicher Beanspruchungsanamnese; Angaben für Reaktionskräfte in N kg^{-1} , für die mittlere negative Leistung in Watt kg^{-1} und für die absorbierte Energie in Joule kg^{-1} ; * signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen den Gruppen.

Variable	Ph1		Ph2		Ph3	
	Kontrollen	Athleten	Kontrollen	Athleten	Kontrollen	Athleten
F.tf.max.ko.Phi	91 ± 14	97 ± 10	93 ± 24	89 ± 16	73 ± 12	70 ± 9
F.tf.max.sch.Phi	19 ± 5	21 ± 3	17 ± 4	18 ± 4	10 ± 2	11 ± 2
M.ex.max.Phi	4,0 ± 0,7	4,3 ± 0,4	3,8 ± 1,0	3,7 ± 0,7	3,1 ± 0,6	3,0 ± 0,4
M.add.max.Phi	1,3 ± 1,0	1,5 ± 0,7	1,3 ± 0,6	1,0 ± 0,4	0,6 ± 0,4	0,3 ± 0,2
p.ex.Phi	213 ± 90	210 ± 50	135 ± 103	153 ± 37	141 ± 65	127 ± 76
W.ex.Phi	2,8 ± 1,2	3,1 ± 0,8	4,1 ± 2,5	7,0 ± 2,5*	13,0 ± 5,1	12,2 ± 5,0

Die maximale, auf die Körpermasse normalisierte Kompressionskraft (F.tf.max.ko) im Tibiofemoralgelenk nimmt von Phase 1 bis Phase 3 stetig ab, wobei die Belastung des Kniegelenks in Phase 1 und 2 nur wenig und nicht signifikant unterschiedlich ausfällt. In Phase 1 (0-30° Knieflexion) weisen die Kontrollen noch etwas höhere maximale Kompressionswerte auf, in Phase 2 (30-60° Knieflexion) und 3 (60-90° Knieflexion) lässt sich der Trend beobachten, dass die Kompressionskraft bei den Athleten über der der Kontrollen liegt. Signifikante Unterschiede können nicht berichtet werden. Abbildung 7 stellt neben der maximalen Kompressionskraft im tibiofemorale Gelenk die mittlere Axialbelastung im tibiofemorale Gelenk (F.tf.mit.ko) dar. Die mittlere, normalisierte Kompressionskraft (F.tf.mit.ko), zeigt sich in beiden Gruppen sehr ähnlich. Der Unterschied zwischen Athleten und Kontrollen ist somit in den Hauptbelastungsphasen marginal. Bemerkenswert sind die durchgängig relativ hohen Standardabweichungen, was auf eine hohe Variabilität der mechanischen Belastung des Kniegelenks bei den durchgeführten Bewegungen hinweist. Erst in Phase 3 weisen die Athleten im Mittel eine geringfügig höhere mittlere Kompression im Tibiofemoralgelenk auf als die Kontrollen (Kontrollen: $50,5 \pm 9,4 \text{ N kg}^{-1}$; Athleten: $52,5 \pm 8,1 \text{ N kg}^{-1}$). In Phase 1 zeigen Kontrollen und Athleten identische Kompressionskräfte. Der Anstieg des Impulses (Integral der Axialkraft in den Phasen der Landung) ist in der Gruppe der Kontrollen in Phase 2 weit aus größer als der Anstieg in der Gruppe der Athleten (Kontrollen: $1,99 \pm 0,81 \text{ Ns kg}^{-1}$; Athleten: $1,31 \pm 0,32 \text{ Ns kg}^{-1}$). Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Probandenkollektiven ($p = 0,022$). In Phase 3 weisen beide Gruppen den größten Kraftstoß auf, wobei auch hier die Kontrollen zumindest im Mittel einen höheren Kompressionsimpuls am

Knie aufweisen als die Athleten. Die Ursache für die größten Kraft-Zeit-Intergrale in der Phase 3 der Landung ist die deutlich längste Dauer dieser Phase während des Landevorgangs.

Die maximalen Scherkräfte im Tibiofemoralgelenk werden sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Athleten mit bis zu 1.500 N bestimmt, wobei die intensivste Schubbeanspruchung des Knies in den Phasen 1 und 2 auftritt. Unterschiede zwischen den Gruppen mit unterschiedlicher Belastungsanamnese finden sich nicht.

Ergänzend zu den Gelenkkräften erfolgt die Analyse der resultierenden Gelenkmomente in der Sagittal- und Frontalebene. Die resultierenden internen Extensionsmomente und damit die Drehmomente, die vom M. quadrizeps generiert werden müssen, fallen erwartungsgemäß im Mittel bei der Gruppe der Athleten zumindest in der initialen Landephase etwas höher aus als bei der Gruppe der nicht-athletischen Kontrollen. Der Unterschied zwischen den Gruppen bleibt jedoch außerhalb des definierten Signifikanzniveaus.

Neben den Extensionsmomenten werden auch die Adduktions- und Abduktionsmomente untersucht und sind in Tabelle 10 in ihrer maximalen Ausprägung aufgeführt. Das maximale Adduktionsmoment ($M_{add.max}$) zeigt in Phase 1 in beiden Kollektiven die höchsten Werte verglichen mit den anderen Phasen. Die Kontrollen weisen in Phase 2 ein höheres maximales Adduktionsmoment auf als die Athleten, die maximalen Momente sind in Phase 1 bei den Athleten tendentiell größer als bei den Kontrollen. Beide Gruppen weisen in Phase 2 eine Reduktion des maximalen Adduktionsmoments auf. In Phase 3 hält sich der Trend der Abnahme des Adduktionsmoments in beiden Gruppen, nun zeigen die Kontrollen wieder höhere Momente als die Athleten.

Die Absolutwerte der maximalen Adduktionsmomente sind etwa in der Größenordnung wie beim schnelleren Laufen und weisen die Landeintervention als nicht übermäßig belastend in Bezug auf die Adduktionsmomente und damit die Mehrbelastung des medialen Kompartimentes des tibiofemorales Gelenkes aus. Relevante und systematische Unterschiede in den Adduktions- und Abduktionsmomenten zwischen den Gruppen mit unterschiedlicher Belastungsanamnese können nicht berichtet werden.

Eine signifikant höhere negative (exzentrische) Gelenkarbeit ($p \leq 0,05$) zeigt die Gruppe der Athleten im Vergleich mit den nicht-athletischen Kontrollen in Phase 2 der Landung. Auch die negative Gelenkleistung ist - wenn auch nicht bei $p < 0,05$ - zumindest numerisch größer bei den Athleten als bei den Kontrollen. Phase 2 wird damit in der Athletengruppe durch ein hohes Potential der Energieabsorption durch die nachgebende Arbeit der Knieextensionsmuskulatur geprägt.

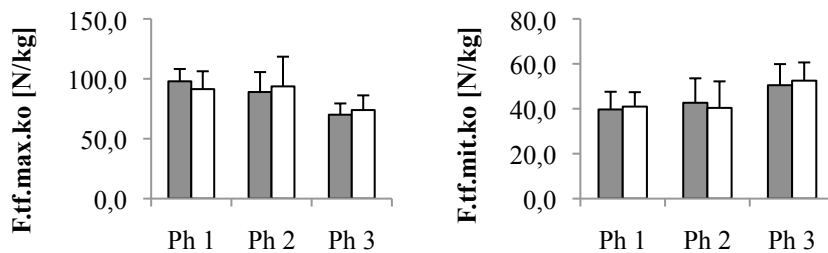


Abbildung 7: Maximale und mittlere Kompressionskräfte am tibiofemoralem Gelenk in N/kg. Grau: Kontrollen; weiß: Athleten.

5.1.3. Geschlechtsspezifika der mechanischen Belastung

Bevor auf die mechanischen Belastungen des Kniegelenks im Geschlechtervergleich eingegangen wird, sollen die ganzkörperbezogenen Beanspruchungen bearbeitet werden. Phase 2 dominiert in Bezug auf die Reaktionskräfte, die negative mechanische Leistung und vor allem die Energieabsorption auch bei dieser Datengruppierung. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Ganzkörperbeanspruchung (Tabelle 11) können bei der absoluten maximalen vertikalen Bodenreaktionskraft in Phase 2 identifiziert werden, was sich wesentlich aus der signifikant größeren Körpermasse der Männer erklären lässt ($p \leq 0,05$). Die anterioren Schubkräfte fallen bei den Männern in Phase 3 größer aus als bei den Frauen, was für die Belastung des Kniegelenks in Phasen 1 und 2 kaum eine Rolle spielen wird. Die mittlere Leistung zeigt wie auch die absorbierte Energie keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Unabhängig vom Geschlecht finden sich die größten Anteil der Energieabsorption in Phase 2. Hier werden geschlechtsunabhängig etwa 60% der Landeenergie absorbiert.

Tabelle 11: Geschlechtsspezifische Bodenreaktionskräfte und abgeleitete Beanspruchungsgrößen; Angaben für Reaktionskräfte in N, für die mittlere negative Leistung in Watt kg^{-1} und für die absorbierte Energie in Joule kg^{-1} ; *signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) und ** hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) zwischen den Gruppen.

Variable	Ph1		Ph2		Ph3	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Fz.max.Phi	3348 ± 1106	3181 ± 894	5047 ± 743	6366 ± 1601*	2417 ± 618	2669 ± 472
F.ant.Phi	1450 ± 342	1394 ± 200	875 ± 323	995 ± 249	591 ± 63	792 ± 195**
F.med.Phi	131 ± 51	160 ± 90	173 ± 75	218 ± 107	65 ± 21	67 ± 31
p.z.Phi	85,6 ± 26	73,7 ± 18	105,5 ± 17	112,2 ± 26	21,5 ± 9	19,8 ± 6
E.abs.Phi	1,3 ± 0,5	1,0 ± 0,2	4,2 ± 0,4	4,2 ± 0,4	1,9 ± 0,4	2,0 ± 0,7

In der initialen Landephase Ph1 zeigen sich die auf die Körpermasse normalisierten maximalen Kompressionskräfte und auch die Scherkräfte bei den Frauen signifikant größer als bei den Männern ($p \leq 0,05$). Die Hauptbelastungsphase Phase 2 finden etwas niedrigere Kräfte im tibiofemorales Gelenk und keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. In Phase 3 fallen die maximalen Gelenkkräfte deutlich ab. Die mittlere Kompressionskraft im tibiofemorales Gelenk (F.tf.mit.ko) scheint bei beiden Kollektiven sehr ähnlich. In Phase 1 und 2 zeigen sich kaum Unterschiede zwischen Frauen und Männern. In Phase 3 zeigt sich eine leicht größere mittlere Kompressionskraft bei den Männern im Vergleich zu den Frauen (Frauen: $50,3 \pm 10,1 \text{ N kg}^{-1}$; Männer: $52,5 \pm 7,6 \text{ N kg}^{-1}$). Bei Betrachtung des Impulses der Kompressionskraft (F.tf.int.ko) wird eine kontinuierliche Zunahme im Zeitverlauf deutlich. In Phase 1 weisen sowohl Frauen als auch Männer vergleichbar niedrige Impulse auf, wohingegen sich schon in Phase 2 eine Zunahme in beiden Gruppen zeigt. Die Gruppe der Frauen liegt in Phase 2 leicht vor der Gruppe der Männer. Beide Kollektive verzeichnen in Phase 3 einen weiteren, nun aber größeren Anstieg des Kraftstoßes. Auffällig ist hier der deutlich höhere Impuls der Kompressionskraft im Kollektiv der männlichen Probanden (Frauen: $4,8 \pm 0,8 \text{ Ns kg}^{-1}$; Männer: $5,9 \pm 1,6 \text{ Ns kg}^{-1}$).

Tabelle 12: Geschlechtsspezifische Belastungsgrößen des Kniegelenks in den drei Phasen der Landung; Angaben für Gelenkkräfte in N kg^{-1} , für die resultierenden Gelenk-momente in Nm kg^{-1} , für die mittlere Leistung in Watt kg^{-1} und für die absorbierte Energie in Joule kg^{-1} ; * signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen den Gruppen.

Variable	Ph1		Ph2		Ph3	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
F.tf.max.ko.Phi	101 ± 10	$88 \pm 12^*$	92 ± 19	90 ± 22	71 ± 9	72 ± 12
F.tf.max.sch.Phi	22 ± 3	$18 \pm 4^*$	19 ± 5	17 ± 3	15 ± 2	15 ± 3
M.ex.max.Phi	$4,4 \pm 0,5$	$3,9 \pm 0,6$	$3,8 \pm 1,0$	$3,7 \pm 0,7$	$3,9 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,5^*$
M.add.max.Phi	$0,4 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,6$	$0,4 \pm 0,4$	$0,5 \pm 0,4$
p.ex.Phi	228 ± 68	197 ± 71	135 ± 53	153 ± 92	155 ± 76	117 ± 61
W.ex.Phi	$3,2 \pm 6,7$	$2,7 \pm 1,1$	$5,7 \pm 3,2$	$5,5 \pm 2,5$	$13,3 \pm 4,5$	$12,4 \pm 6,1$

Das maximale, auf die Körpermasse normalisierte Extensionsmoment (M.ex.max) in Phase 1 findet sich in der Gruppe der Frauen über dem der Männer (Tabelle 12). In der zweiten Phase wird dieser Unterschied weniger deutlich. Die Mittelwertunterschiede sind statistisch nicht signifikant. In Phase 3 der Landung finden sich bei den Frauen signifikant ($p < 0,05$) größere

resultierende Extensionsmomente bei gleichzeitig höherer, auf die Körpermasse relativierter, mechanischer Leistung der Knieextensoren. Daraus kann geschlossen werden, dass die exzentrische Belastung der Knieextensoren bei den Frauen besonders in der späten Phase der Landungen höher ausfällt als bei den Männern.

Die maximalen Adduktionsmomente erscheinen bei den Männern moderat größer als bei den Frauen. Dagegen zeigen sich die maximalen Abduktionsmomente bei den weiblichen Probanden in Phase 1 knapp doppelt so groß wie die des männlichen Probandengutes (Frauen: $1,9 \pm 1,0 \text{ Nm kg}^{-1}$; Männer: $1,0 \pm 0,6 \text{ Nm kg}^{-1}$). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,04$). In Phase 1 zeigen die Frauen zudem ein knapp dreimal so hohes mittleres Abduktionsmoment verglichen mit den männlichen Probanden in Phase 1 (Abbildung 8).

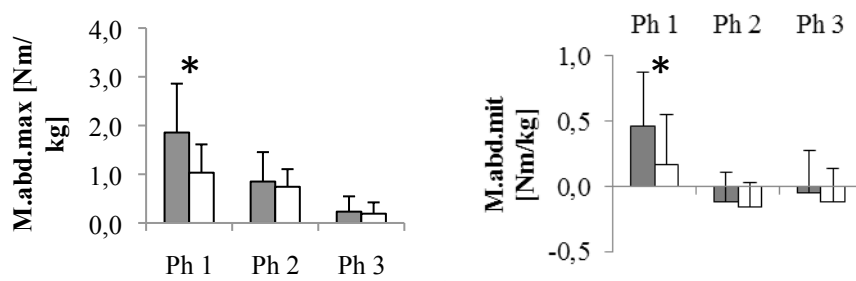


Abbildung 8: Maximales und mittleres normalisiertes Abduktionsmoment in Nm/kg.

Grau: Frauen; weiß: Männer.

***: signifikanter ($p < 0,05$) Unterschied zwischen Frauen und Männern.**

Eine Ursache für diese Befunde können die unterschiedlichen Beinachsen der weiblichen und männlichen Probanden sein. Frauen mit einer eher valgischen Beinachse tendieren zu einem größeren Abduktionsmoment und damit zu einer erhöhten Belastung des lateralen Kompartiments des tibiofemorales Gelenks. Männer mit der eher varischen Achsstellung zeigen ein höheres Adduktionsmoment und damit eine erhöhte Belastung des medialen Kompartiments. Bemerkenswert ist, dass diese unterschiedlichen Beanspruchungsmuster beim Gang beschrieben wurden, bei Sprüngen und Landungen bisher noch nicht quantifiziert werden konnten.

5.2. Reaktion des Gelenkknorpels auf „impact-artige“ Beanspruchungen

5.2.1. Langfristige Gewebereaktion auf unterschiedliche Belastungen

Um die Knorpelreaktion auf unterschiedliche langfristige körperliche Belastung darstellen zu können, werden sowohl die Knorpelvolumina, Knorpeldicken als auch die COMP-Konzentrationen vor der Belastungsintervention bei den Kontrollen und den Athleten ermittelt. Im Folgenden erfolgt die Gegenüberstellung der Knorpelvolumina, -dicken und der COMP-Konzentrationen vor der Intervention im Athleten/Kontrollen Vergleich.

Alle in die Studie eingeschlossenen Probanden wiesen COMP-Konzentrationsruhwerte von <12 U/l auf, sodass nicht von einem bereits erhöhtem Risiko einer Gelenkveränderung auszugehen ist.

Die nicht-athletischen Kontrollen weisen mit $6,83 \pm 2,68$ U/l einen leicht niedrigeren Mittelwert als die Athleten mit $7,91 \pm 2,28$ U/l auf. Der Mittelwertunterschied der COMP-Konzentrationen im Serum ist nicht signifikant ($p < 0,311$). Damit unterscheidet sich die Gruppe mit einer intensiven Belastungsanamnese in Bezug auf Ruhe-COMP-Konzentrationen im Serum nicht von der Gruppe der wenig vorbelasteten nicht-athletischen Kontrollen.

Die Abbildung 9 zeigt die absolute Knorpeldicke (in mm) im Bereich der Patella (P), der lateralen Tibia (LT), des lateralen Femur (LF), der medialen Tibia (MT) und des medialen Femur (MF). In allen fünf untersuchten Bereichen zeigen die Kontrollen im Mittel größere Knorpeldicken als die Athleten. Besonders deutlich ist der Unterschied zwischen den Versuchsgruppen bei der Berechnung der Knorpeldicke der Patella (P). Hier findet sich bei den Kontrollen eine Dicke des Knorpels von $2,71 \pm 0,44$ mm, wohingegen die Athleten eine mittlere patellare Dicke von $2,49 \pm 0,37$ mm aufweisen. Der Knorpel der Patella ist verglichen mit allen anderen Bereichen des Kniegelenkes der Dickste, was sowohl für die Kontrollen als auch für die Athleten Gültigkeit hat. Für die Kontrollen wurde im Areal der lateralen Tibia (LT) eine Knorpeldicke von $2,32 \pm 0,31$ mm berechnet; die Athleten zeigen in diesem Bereich eine Dicke von $2,23 \pm 0,23$ mm. Der Knorpel ist in diesem Bereich verglichen mit den anderen Bereichen des Kniegelenkes dünner. Das trifft sowohl für die Kontrollen als auch für die Athleten zu.

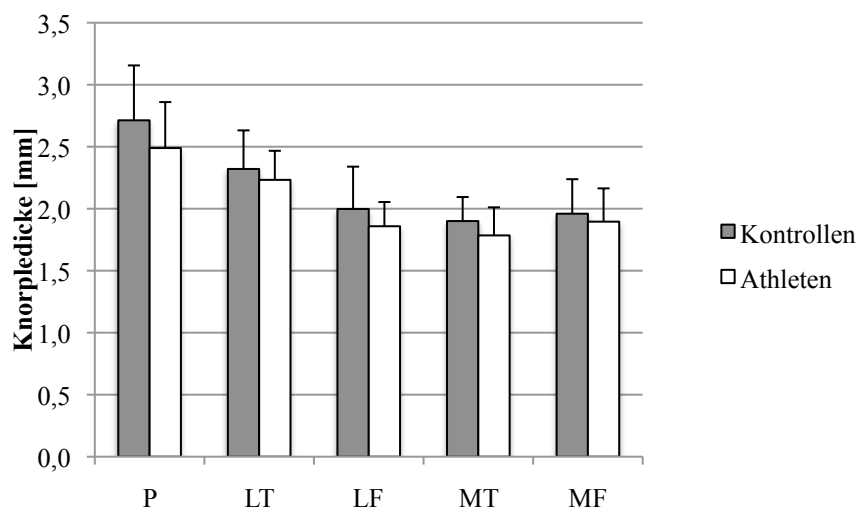


Abbildung 9: Mittlere Knorpeldicke (Mittelwert und Standardabweichung) der Athleten und Kontrollen zum Zeitpunkt b (baseline) in den Arealen Patella (P), laterale Tibia (LT), mediale Tibia (MT), laterale zentrale Femurkondyle (LF), mediale zentrale Femurkondyle (MF).

Auch bei der medialen Tibia findet sich bei den Kontrollen ($1,90 \pm 0,19$ mm) eine numerisch größere Knorpeldicke als bei Athleten ($1,78 \pm 0,23$ mm). Die Knorpeldicke des medialen Femur ist in beiden Versuchsgruppen nahezu identisch (Kontrollen: $1,96 \pm 0,28$ mm; Athleten: $1,90 \pm 0,27$ mm). Das laterale Femurkompartiment zeigt zusammen mit dem medialen Femurkompartiment und der medialen Tibia die geringste mittlere Knorpeldicke (Kontrollen: $2,00 \pm 0,34$ mm; Athleten: $1,86 \pm 0,20$ mm). Alle untersuchten Bereiche der Dicke des Kniegelenkknorpels sind zwischen den beiden Versuchsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die p-Werte der statistischen Prüfung der Mittelwertunterschiede sind in Tabelle 13 neben den Mittelwerten und Standardabweichungen aufgeführt.

Tabelle 13: Knorpelvolumen und mittlere Knorpeldicke in den Arealen des Kniegelenks bei Probanden mit unterschiedlicher Beanspruchungsanamnese (Mittelwert, Standardabweichung, Signifikanzniveau des Mittelwertvergleiches).

Variable	Einheit	Kontrollen		Athleten		p
		MW	± SD	MW	± SD	
Patella						
P.VC	mm ³	3.619	1.001	3.285	877	0,406
P.ThC	mm	2,71	0,44	2,49	0,37	0,206
Tibia						
LT.VC	mm ³	2.513	667	2.382	577	0,621
LT.ThC	mm	2,32	0,31	2,23	0,23	0,460
cLT.ThC	mm	3,45	0,64	3,24	0,45	0,376

MT.VC	mm ³	2.314	410	2.215	532	0,611
MT.ThC	mm	1,90	0,19	1,78	0,23	0,192
cMT.ThC	mm	2,67	0,36	2,44	0,34	0,122
Femur						
cLF.VC	mm ³	1.306	367	1.351	434	0,788
cLF.ThC	mm	2,00	0,34	1,86	0,20	0,260
cMF.VC	mm ³	1.210	330	1.296	370	0,559
cMF.ThC	mm	1,96	0,28	1,90	0,27	0,578

Bei der Betrachtung des Knorpelvolumens wird deutlich, dass die Athleten nur im Bereich des Femur numerisch ein größeres Volumen aufweisen als die Kontrollen. Der Mittelwertunterschied zeigt sich jedoch statistisch nicht signifikant. Sowohl im Bereich der Patella als auch in dem der Tibia finden sich geringfügig größere Knorpelvolumina bei den Kontrollen im Vergleich zu den Athleten mit intensiver Belastungsanamnese (Abbildung 10). Der Ausgangswert des Knorpelvolumens liegt demnach bei den nicht-athletischen Kontrollen etwas über dem der Athleten. Das Knorpelvolumen der Patella liegt zu Beginn der Untersuchung bei den Kontrollen bei $3.619 \pm 1.001 \text{ mm}^3$, die Athleten zeigen im Mittel $3.285 \pm 877 \text{ mm}^3$. Diese Tendenz zeigt sich auch im Bereich der medialen Tibia (Tabelle 13). Für die Kontrollen wurde ein Volumen von $2.314 \pm 410 \text{ mm}^3$ berechnet, bei den Athleten hingegen wurde ein Volumen von $2.215 \pm 532 \text{ mm}^3$ ermittelt. Auch die laterale Tibia weist in der Gruppe der Kontrollen ($2.513 \pm 667 \text{ mm}^3$) ein größeres Knorpelvolumen als in der Gruppe der Athleten ($2.382 \pm 577 \text{ mm}^3$) auf. Die Volumenverteilung des Femur zwischen Kontrollen und Athleten stellt sich gegensätzlich zur Verteilung in den anderen Arealen des Kniegelenkes dar. Die Athleten zeigen sowohl im lateralen als auch im Bereich des medialen Femur ein größeres Volumen als die Kontrollen. Das mediale Knorpelvolumen der zentralen Femurkondylen der Athleten wurde mit $1.296 \pm 370 \text{ mm}^3$ berechnet, bei den Kontrollen zeigt sich ein leicht geringeres Volumen von $1.210 \pm 330 \text{ mm}^3$. Auch bei der Berechnung des lateralen Femurknorpels zeigen die Athleten ein größeres Knorpelvolumen als die Kontrollen (Athleten: $1.351 \pm 434 \text{ mm}^3$; nicht-athletische Kontrollen: $1.306 \pm 367 \text{ mm}^3$). Auch beim Knorpelvolumen finden sich trotz der aufgezeigten numerischen Unterschiede der Mittelwerte keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$) bei dem Vergleich der beiden Versuchsgruppen.

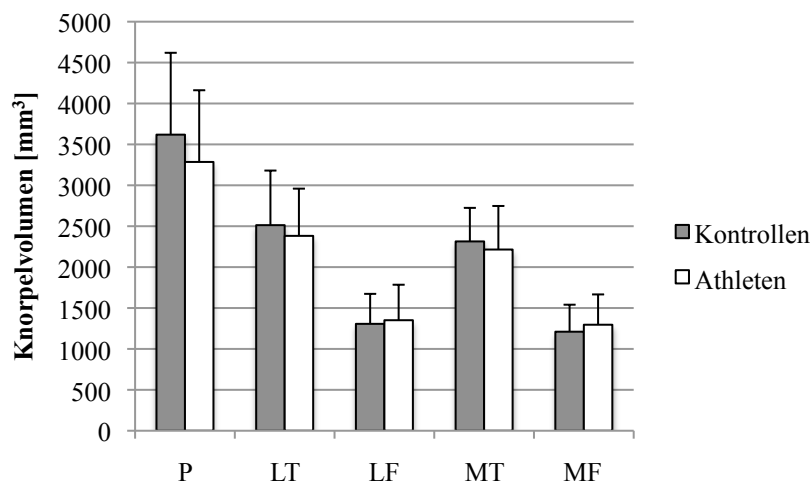


Abbildung 10: Knorpelvolumina (Mittelwert und Standardabweichung) der Athleten und nicht-athletischen Kontrollen zum Zeitpunkt b (baseline) in den Arealen Patella (P), laterale Tibia (LT), mediale Tibia (MT), laterale zentrale Femurkondyle (LF), mediale zentrale Femurkondyle (MF).

Werden die verschiedenen Gelenkareale zusammengefasst, findet sich kein signifikanter Mittelwertunterschied im Gesamtgelenkknorpelvolumen (K.VC) zwischen den Gruppen mit extrem unterschiedlicher Belastungsanamnese (Tabelle 14). Auch wenn das Knorpelvolumen auf die Körperhöhe der Probanden (K.VC.KH) relativiert wird, zeigt sich kein Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen. Die Normalisierung des Knorpelvolumens des gesamten Kniegelenks auf die Körpermasse der Probanden (K.VC.MASS) führt ebenfalls zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit verschiedener Beanspruchungsvorgeschichte. Es kann geschlossen werden, dass bei den untersuchten Probanden die verschiedenen Beanspruchungsanamnesen, die insbesondere durch völlig unterschiedliche „impactartige“ Belastungen gekennzeichnet ist und über mindestens zehn Jahre extrem unterschiedlich verlief, nicht zu einer überzufälligen Veränderung der Knorpelhöhe und der Knorpelmasse geführt haben.

Tabelle 14: Absolutes und normalisiertes Gesamtknorpelvolumen des Kniegelenks bei Probanden mit unterschiedlicher Beanspruchungsanamnese.

K.VC: gesamtes Knorpelvolumen der tibiofemorale und patellofemorale Gelenke,

K.VC.KH: gesamtes, auf die Körperhöhe normalisiertes Knieknorpelvolumen,

K.VC.MASS: gesamtes, auf die Körpermasse normalisiertes Knieknorpelvolumen.

Variable	Einheit	Kontrollen		Athleten		p
		MW	± SD	MW	± SD	
K.VC	mm ³	10.963	2.418	10.529	2.628	0,679

K.VC.KH	mm ³ /cm	62,1	11,9	60,6	12,3	0,774
K.VC.MASS	mm ³ /kg	155,4	23,9	151,7	27,5	0,726

5.2.2. Geschlechtsspezifische Knorpelreaktion auf langfristige körperliche Beanspruchung

Im folgenden Teil wird untersucht, ob sich bei einem Vergleich männlicher und weiblicher Probanden Unterschiede im Knorpelvolumen, in der Knorpeldicke und in der Serum-COMP-Konzentration nachweisen lassen.

Die COMP-Konzentration der männlichen Probanden liegt im Mittel bei $8,11 \pm 2,25$ U/l und zeigt sich im Vergleich mit der mittleren Konzentration im Kollektiv der Frauen ($6,45 \pm 2,61$ U/l) deutlich höher. Die Probanden der weiblichen Versuchsgruppe zeigen mit eine um 1,66 U/l geringere mittlere Konzentration des Proteins als die männliche Versuchsgruppe. Der Unterschied in Bezug auf die Konzentration des COMPs im Serum zwischen den Untersuchungsgruppen ist nicht signifikant ($p = 0,108$).

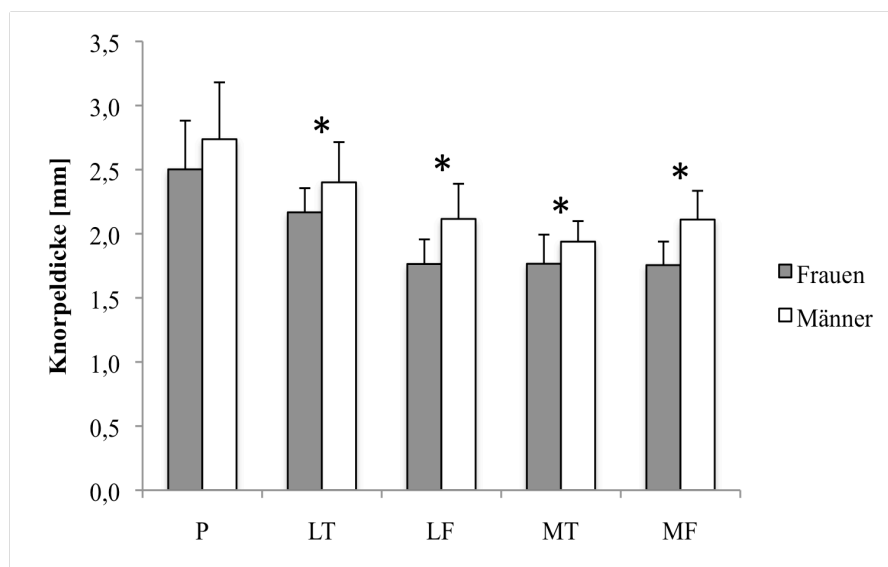


Abbildung 11: Mittlere Knorpeldicke (Mittelwert und Standardabweichung) der Frauen und Männer zum Zeitpunkt b (baseline) in den Arealen Patella (P), laterale Tibia (LT), mediale Tibia (MT), laterale zentrale Femurkondyle (LF), mediale zentrale Femurkondyle (MF).

***: signifikanter ($p < 0,05$) Unterschied zwischen Frauen und Männern.**

Abbildung 11 stellt den Vergleich der unterschiedlichen Gelenkbereiche des Knies sowohl für die Gruppe der weiblichen als auch für die männlichen Probanden dar. Die Betrachtung der

Knorpeldicke zeigt geschlechtsunspezifisch den dicksten Knorpel im Bereich der Patella, wobei die Männer eine numerisch größere, aber nicht signifikant ($p < 0,05$) unterschiedliche mittlere Knorpeldicke aufweisen als die weiblichen Probanden (Männer: $2,74 \pm 0,44$ mm; Frauen: $2,50 \pm 0,38$ mm).

Sowohl im medialen als auch im lateralen Bereich der Tibia zeigt sich eine größere Knorpeldicke im Probandenkollektiv der Männer verglichen mit dem der Frauen. Bei der Versuchsgruppe der Männer wurde medial eine mittlere Knorpeldicke von $1,94 \pm 0,16$ mm ermittelt; bei den weiblichen Probanden stellt sich die Dicke der medialen Tibia mit $1,77 \pm 0,23$ mm dar. Der Unterschied zwischen den Gruppen stellt sich signifikant dar ($p = 0,043$). Bei beiden Untersuchungsgruppen wird deutlich, dass die laterale Tibia eine größere Knorpeldicke besitzt als der mediale Bereich, der im Vergleich mit den anderen untersuchten Bereichen des Kniegelenkes sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern die geringste Knorpeldicke zeigt. Auch hier liegt die Dicke des Knorpels bei den Männern über der Dicke des Knorpels bei den weiblichen Probanden (Männer: $2,40 \pm 0,31$ mm; Frauen: $2,17 \pm 0,19$ mm). Das Signifikanzniveau des Mittelwertunterschiedes ist $p=0,037$. Bei der Untersuchung der Knorpeldicke des Femur fällt auf, dass sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern zwischen dem medialen und dem lateralen Kompartiment nur minimale Unterschiede sichtbar werden (Männer: laterales Femur $2,12 \pm 0,27$ mm, mediales Femur $2,11 \pm 0,22$ mm; Frauen: laterales Femur $1,76 \pm 0,19$ mm; mediales Femur $1,76 \pm 0,18$ mm). Für die Knorpeldicke auf dem medialen und dem lateralen Femur finden sich hoch signifikante (laterales Femur: $p = 0,001$; mediales Femur: $p = 0,001$) geschlechtsspezifische Unterschiede mit größerer Knorpeldicke bei den Männern.

Abbildung 12 stellt geschlechtsspezifisch das Knorpelvolumen [mm^3] für die fünf Areale Patella, mediale und laterale zentrale Femurkondylen und mediale und laterale Tibia vor der Belastung zum Zeitpunkt b (baseline) dar. In allen untersuchten Bereichen des Kniegelenkes zeigt sich bei den Männern ein größeres Knorpelvolumen verglichen mit dem Volumen des weiblichen Probandenguts. Der Bereich der Patella weist sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern das größte Volumen des untersuchten Kniegelenkknorpels auf. Der Mittelwert der männlichen Probanden liegt bei 4.004 ± 885 mm^3 , bei den weiblichen Probanden findet sich ein mittleres Knorpelvolumen von 2.956 ± 699 mm^3 (Tabelle 15). Das Knorpelvolumen des weiblichen Kollektivs liegt somit im Mittel um etwa ein Viertel unter dem der männlichen Probandengruppe. Das Signifikanzniveau des Mittelwertunterschiedes ist $p = 0,004$.

Tabelle 15: Knorpelvolumen und mittlere Knorpeldicke in den Arealen des Kniegelenks bei Frauen und Männern.

Variable	Einheit	Frauen		Männer		p
		MW	± SD	MW	± SD	
Patella						
P.VC	mm ³	2.956	699	4.004	885	0,004
P.ThC	mm	2,50	0,38	2,74	0,44	0,177
Tibia						
LT.VC	mm ³	2.011	384	2.906	472	0,001
LT.ThC	mm	2,17	0,19	2,40	0,31	0,037
cLT.ThC	mm	3,14	0,47	3,58	0,59	0,057
MT.VC	mm ³	1.906	262	2.640	270	0,001
MT.ThC	mm	1,77	0,23	1,94	0,16	0,043
cMT.ThC	mm	2,42	0,40	2,72	0,26	0,038
Femur						
cLF.VC	mm ³	1.027	166	1.623	305	0,001
cLF.ThC	mm	1,76	0,19	2,12	0,27	0,001
cMF.VC	mm ³	1.014	206	1.478	291	0,001
cMF.ThC	mm	1,76	0,18	2,11	0,22	0,001

Das Volumen der medialen Tibia liegt bei den Männern bei $2.640 \pm 270 \text{ mm}^3$. Die weiblichen Probanden zeigen dagegen ein mittleres Volumen von $1.906 \pm 262 \text{ mm}^3$ in diesem Bereich (Tabelle 15). Die Differenz zwischen den Geschlechtern liegt bei 734 mm^3 , was mehr als 1/3 des Gesamtvolumens der weiblichen Probanden darstellt. Beide Probandenkollektive zeigen im medialen Kompartiment der Tibia ein geringeres Volumen als im lateralen Teil. Für die männlichen Probanden wird am lateralen Tibiakompartiment ein Volumen von $2.906 \pm 472 \text{ mm}^3$ ermittelt, während die weibliche Vergleichsgruppe mit $2.011 \pm 384 \text{ mm}^3$ ein hoch signifikant ($p < 0,001$) geringeres Volumen zeigt. Der Unterschied zwischen medialem und lateralem Tibiavolumen ist mit 105 mm^3 bei den weiblichen Probanden weniger deutlich ausgeprägt als bei den männlichen Probanden (266 mm^3). Das mittlere Knorpelvolumen liegt demnach bei den Frauen etwa ein Viertel unter dem der männlichen Probandengruppe. Das Volumen des Femurknorpels ist bei beiden Versuchsgruppen kleiner als das des Tibiaknorpels. Die Frauen weisen an der Gelenkfläche des Femur medial und lateral ein fast identisches Knorpelvolumen auf (medial: $1.014 \pm 206 \text{ mm}^3$; lateral: $1.027 \pm 166 \text{ mm}^3$), bei der männlichen Probandengruppe sind die medio-lateralen Unterschiede deutlicher. Das Knorpelvolu-

men des medialen Femurkompartiments lässt sich mit $1.478 \pm 291 \text{ mm}^3$, das des lateralen Kompartiments mit $1.623 \pm 305 \text{ mm}^3$ ermitteln. Die Differenz zwischen medialem und lateralem Kompartiment liegt beim männlichen Probandenkollektiv bei 145 mm^3 . Wird diese mit der Differenz der Gruppe der Frauen verglichen, wird deutlich, dass sich der medio-laterale Unterschied bei der männlichen Personenstichprobe ausgeprägter darstellt als bei der weiblichen Stichprobe. Femoral finden sich zwischen den beiden Gruppen hoch signifikante Mittelwertsunterschiede (medial: $p > 0,001$; lateral: $p < 0,001$).

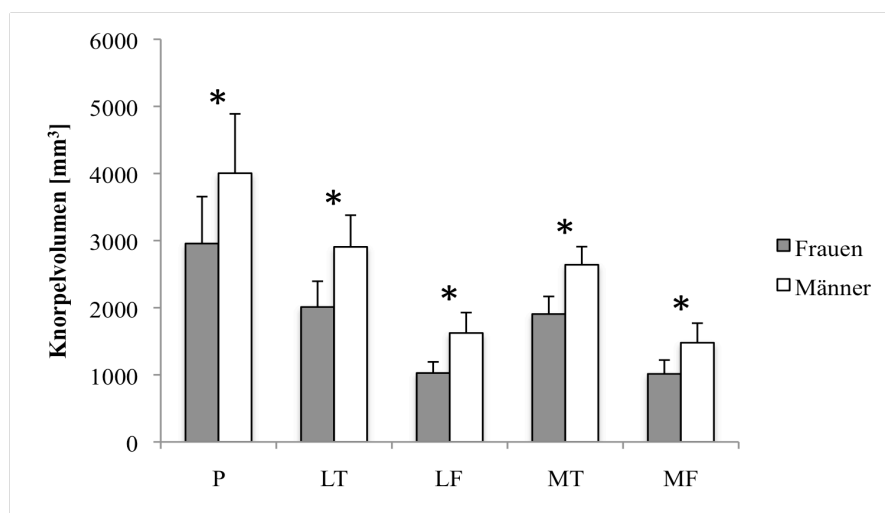


Abbildung 12: Knorpelvolumen (Mittelwert und Standardabweichung) von Frauen und Männern in den Arealen Patella (P), laterale Tibia (LT), mediale Tibia (MT), laterale zentrale Femurkondyle (LF), mediale zentrale Femurkondyle (MF).

***: signifikanter ($p < 0,05$) Unterschied zwischen Frauen und Männern.**

Werden die verschiedenen Gelenkareale des Kniegelenks zusammengefasst (Tabelle 16), findet sich ein hoch signifikanter geschlechtspezifischer Mittelwertunterschied im Gesamtgelenknorpelvolumen (K.VC). Auch wenn das Knorpelvolumen auf die Körperhöhe der Probanden (K.VC.KH) relativiert wird, ist der Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen hoch signifikant.

Tabelle 16: Absolutes und normalisiertes Gesamtknorpelvolumen des Kniegelenks bei Frauen und Männern.

K.VC: gesamtes Knorpelvolumen der tibiofemorale und patellofemorale Gelenke,

K.VC.KH: gesamtes, auf die Körperhöhe normalisiertes Knieknorpelvolumen,

K.VC.MASS: gesamtes, auf die Körpermasse normalisiertes Knieknorpelvolumen.

Variable	Einheit	Frauen		Männer		p
		MW	± SD	MW	± SD	
K.VC	mm ³	8.913	1.512	12.651	1.660	0,001
K.VC.KH	mm ³ /cm	53,0	7,4	69,9	1,53	0,001
K.VC.MASS	mm ³ /kg	141,8	18,0	165,8	25,7	0,015

Die Normalisierung des Knorpelvolumens des gesamten Kniegelenks auf die Körpermasse der Probanden (K.VC.MASS) führt ebenfalls zu einem signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied. Damit sind Körperhöhe und Körpermasse nicht Ursache für die identifizierten geschlechtsspezifischen Unterschiede. Es kann geschlossen werden, dass die untersuchten Männer gegenüber den gleichaltrigen Frauen eine überzufällige größere Knorpelhöhe haben und über ein hoch signifikant größeres Knorpelvolumen und damit eine größere Knorpelmasse im Kniegelenk verfügen.

5.2.3. Unmittelbare Knorpelreaktion auf „impact-artige“ Belastungen bei Probanden mit unterschiedlicher Beanspruchungsanamnese

In diesem Abschnitt soll erläutert werden, ob über lange Zeit vorbelastete Athleten in anderer Art und Weise auf definierte, hochdynamische Belastungen reagieren als die nicht-athletischen Kontrollen. Um diese Fragestellung zu beantworten, wird im Folgenden die Knorpelreaktion von Athleten und Kontrollen als Folge einer definierten Beanspruchung mit „impact-artigen“ Belastungen über 30 Minuten Interventionsdauer verglichen. Auch bei diesem Untersuchungsteil werden fünf Anteile des Kniegelenks jeweils spezifisch betrachtet. Das Knorpelvolumen, die Knorpeldicke und die Serum-COMP Konzentration werden als Marker der Gewebereaktion auf den mechanischen Reiz untersucht.

Abbildung 13 fasst die relative Veränderung der COMP-Werte im Serum unmittelbar nach der 30 minütigen Intervention sowie 30 Minuten, 60 Minuten, 120 Minuten und 180 Minuten nach Belastungsende in Relation zur Baseline zusammen.

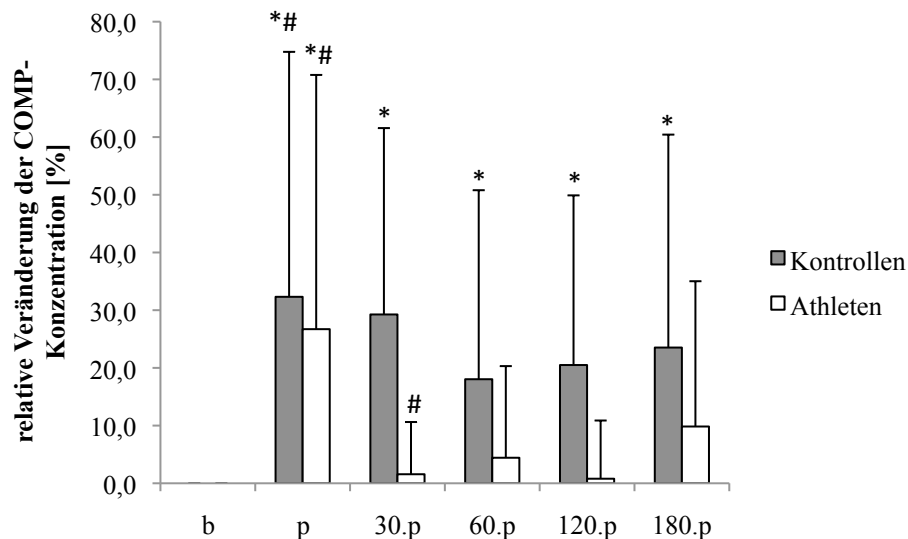


Abbildung 13: Relative Änderung der COMP-Konzentration bei Kontrollen und Athleten zu den Zeitpunkten p, 30.p, 60.p, 120.p, 180.p. in %;

***: signifikant ($p < 0,05$) zur Baseline;**

#: signifikant ($p < 0,05$) zu dem vorangegangenen Zeitpunkt.

Sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Athleten kann ein intensiver COMP-Anstieg unmittelbar nach der Belastung verzeichnet werden. Die Athleten zeigen eine mittlere Zunahme von $26,7 \pm 44$ % als unmittelbare Reaktion auf die 30 minütige Belastungsphase; der Anstieg der COMP-Konzentration bei den Kontrollen liegt bei $32,3 \pm 42,5$ %. Die Zunahme der COMP-Konzentration ist somit bei der Kontrollgruppe etwa dreimal so hoch wie die Zunahme bei den Athleten mit intensiver Belastungsannahme.

In den folgenden 30 min fällt die COMP-Konzentration bei den Athleten ab, sodass die relative Veränderung bei $1,6 \pm 9,0$ % liegt. Die Kontrollen zeigen eine wesentlich geringere Abnahme der COMP-Konzentration zum Zeitpunkt 30.p im Vergleich zum Zeitpunkt p als die Athleten ($29,3 \pm 32,3\%$). 60 Minuten nach der Belastung nimmt der COMP-Wert bei den Athleten wieder leicht zu und steigt auf $4,4 \pm 15,8$ %. Für die Gruppe der Kontrollen kann zu diesem Zeitpunkt eine Zunahme der COMP-Serum-Konzentration gegenüber der Baseline von $18,0 \pm 32,8$ % ermittelt werden. In dieser Gruppe zeigt sich eine abnehmende Tendenz der Konzentration, während die Konzentration des Matrixproteins bei den Athleten annähernd gleich bleibt. 60 Minuten nach Belastungsende kann kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der relativen COMP-Veränderung berichtet werden. 120 min nach der Belastung wird bei den Athleten eine COMP-Konzentration im Serum von $1,0 \pm 10$ % im Vergleich zum Ausgangswert bestimmt. Bei den Kontrollen wurde zum Zeitpunkt 120.p eine COMP-Veränderung von $20,5 \pm 29,4$ % zum Ausgangswert vor der Belastung bestimmt.

Zum Zeitpunkt der letzten Messung 180 min nach Ende der Intervention zeigen sowohl die Athleten als auch die Kontrollen einen geringfügigen erneuten Anstieg der COMP-Konzentration. In der Gruppe der Athleten steigt die Konzentration des Proteins auf $9,8 \pm 25,2$ % relativ zum Ausgangswert. Bei den Kontrollen findet sich eine Konzentrationszunahme im Serum von $23,5 \pm 36,9\%$ im Vergleich zum Ausgangswert.

Die zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren Gruppe und Messzeitpunkt zeigt keinen signifikanten ($p = 0,417$) Effekt der Gruppe (Belastungsvorgeschichte) auf die Serum-COMP Konzentration im Zeitverlauf. Der Faktor Messzeitpunkt findet jedoch eine hoch signifikante ($p = 0,0001$) Veränderung des COMP-Levels über die Zeit bei nicht nachweisbarem signifikanten ($p = 0,765$) Unterschied zwischen Athleten und Kontrollen. Somit ist der Faktor Zeit bei der Änderung der COMP-Konzentration dominant, während die Belastungsanamnese keinen signifikanten Einfluss zu haben scheint.

Sowohl die Athleten als auch die Kontrollen zeigen unmittelbar nach der Impactbelastung eine Abnahme der Knorpeldicke in allen untersuchten Bereichen des Kniegelenks (Abbildung 14). Die Kontrollen weisen patellar eine Abnahme von $1,87 \pm 2,05$ % auf, bei den Athleten verringert sich die Knorpeldicke um $0,95 \pm 2,08$ %. Im Bereich der lateralen Tibia kann bei den Kontrollen eine Abnahme der Knorpeldicke von $1,80 \pm 2,91$ % ermittelt werden, bei den Athleten zeigt sich eine Abnahme von $3,90 \pm 2,17$ %.

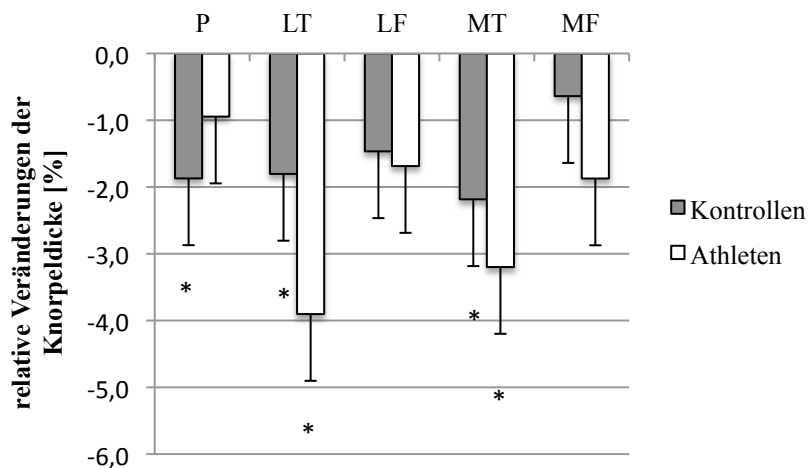


Abbildung 14: Relative Änderungen der mittleren Knorpeldicke (Mittelwert und Standardabweichung) als Reaktion auf eine 30 minütige Beanspruchung bei Probanden mit unterschiedlicher Belastungsanamnese in den Arealen Patella (P), laterale Tibia (LT), mediale Tibia (MT), laterale zentrale Femurkondyle (LF), mediale zentrale Femurkondyle (MF). * = signifikant ($p < 0,05$) pre versus post.

Auch im medialen Tibiakompartiment wird eine Abnahme der Knorpeldicke in beiden Kollektiven deutlich (Athleten: $3,20 \pm 1,76$ %; Kontrollen: $2,18 \pm 3,10$ %). Femoral zeigt sich medial eine Reduktion der Knorpelhöhe von $0,64 \pm 4,28$ % bei den Kontrollen und $1,87 \pm 4,31$ % bei den Athleten. Am lateralen Femur wird ebenfalls bei beiden Untersuchungsgruppen eine Abnahme festgestellt (Kontrollen: $1,47 \pm 4,47$ %; Athleten: $1,69 \pm 4,51$ %). Nur die Knorpelhöhenabnahme auf der lateralen Tibia weist mit $p = 0,067$ als Trend auf eine intensivere Reaktion und stärkere Knorpelhöhenverringering bei der Gruppe der Athleten hin. In allen anderen Arealen unterscheiden sich die Gruppen hinsichtlich der belastungsinduzierten Knorpelhöhenänderungen nicht signifikant ($p < 0,05$).

Das Knorpelvolumen zeigt in allen untersuchten Knorpelbereichen (mediale/laterale Tibia, mediales/laterales Femur, Patella) sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Athleten eine Abnahme durch die applizierte 30-minütige Belastung. Die Abbildung 15 fasst die Volumenreduktion der einzelnen Areale zusammen.

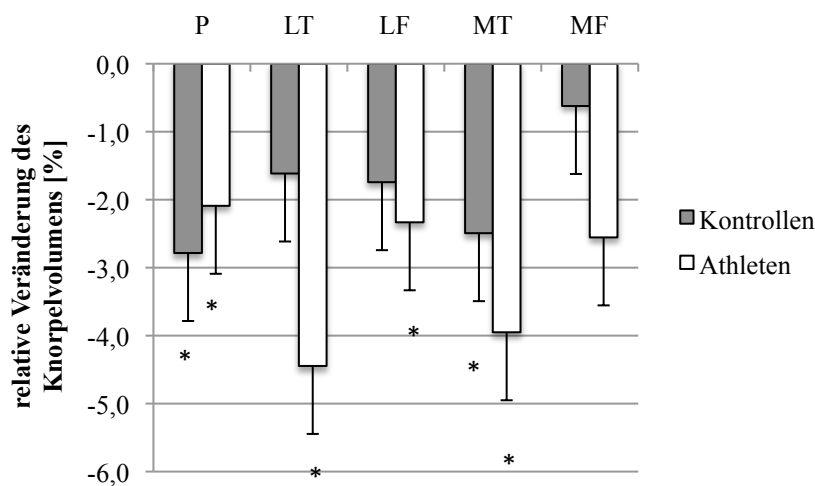


Abbildung 15: Relative Änderungen des Knorpelvolumens (Mittelwert und Standardabweichung) als Reaktion auf eine 30 minütige Beanspruchung bei Probanden mit unterschiedlicher Belastungsanamnese in den Arealen Patella (P), laterale Tibia (LT), mediale Tibia (MT), laterale zentrale Femurkondyle (LF), mediale zentrale Femurkondyle (MF). * = signifikant ($p < 0,05$) pre versus post.

Der patellare Knorpel weist bei den Kontrollen eine Volumenabnahme um $2,78 \pm 2,33$ % auf, während bei den Athleten eine Abnahme von $2,09 \pm 1,95$ % gemessen wird. Der Bereich des patellaren Knorpels ist der Einzige, bei dem die Kontrollen eine stärkere Abnahme des Knorpelvolumens aufzuweisen scheinen als die Athleten. Die Prüfung der Mittelwertunterschiede findet jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Das Knorpelvolumen

des Tibiakompartiments zeigt eine betonte Reduktion, die bei den Athleten größer ausfällt als bei den Kontrollen. Die Abnahme des Knorpelvolumens der medialen Tibia wird mit $2,49 \pm 3,49$ % in der Kontrollgruppe und mit $3,95 \pm 1,95$ % in der Athletengruppe ermittelt. Auch bei der Untersuchung der lateralen Tibia kann numerisch eine stärkere Abnahme des Volumens in der Gruppe der Athleten ($4,45 \pm 2,03$ %) im Vergleich mit den Kontrollen ($1,62 \pm 4,48$ %) festgestellt werden. Wie Tabelle 17 ausweist, unterscheiden sich die Änderungen des Knorpelvolumens in allen untersuchten Arealen für die beiden Untersuchungsgruppen bedingt durch die hohen Standardabweichungen der Mittelwerte nicht signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 17: Änderung von Knorpelvolumen und mittlerer Knorpeldicke (in % zum Ausgangsniveau) in den Arealen des Kniegelenks als Reaktion auf eine 30-minütige Beanspruchung bei Probanden unterschiedlicher Beanspruchungsanamnese.

Variable	Kontrollen		Athleten		Kontrollen vs. Athleten p
	MW	± SD	MW	± SD	
Patella					
P.VC	-2,78	2,33	-2,09	1,95	0,450
P.ThC	-1,87	2,05	-0,95	2,08	0,291
Tibia					
LT.VC	-1,62	4,48	-4,45	2,03	0,077
LT.ThC	-1,80	2,91	-3,90	2,17	0,067
cLT.ThC	-2,30	5,97	-4,58	2,45	0,269
MT.VC	-2,49	3,49	-3,95	1,95	0,246
MT.ThC	-2,18	3,10	-3,20	1,76	0,363
cMT.ThC	-2,15	3,75	-3,36	2,97	0,410
Femur					
cLF.VC	-1,74	4,55	-2,33	4,18	0,749
cLF.ThC	-1,47	4,47	-1,69	4,51	0,907
cMF.VC	-0,62	4,68	-2,55	4,31	0,314
cMF.ThC	-0,64	4,28	-1,87	4,31	0,495

Summiert man die Volumina aller untersuchten Gelenkareale, findet sich bei den Kontrollen eine interventionsverursachte Knorpelvolumenreduktion von $2,15 \pm 1,28$ % und bei den Athleten mit intensiver Belastungsanamnese von $3,17 \pm 1,62$ %. Die Prüfung des Mittelwertunterschieds ergibt den Trend ($p = 0,1$) einer geringfügig intensiveren Reaktion der Athleten als der Kontrollen auf die 30-minütige Belastungsintervention. Ebenfalls den Trend einer intensi-

vereren Reaktion und Knorpelvolumenreduktion bei der Athletengruppe findet die gemeinsame Betrachtung der lateralen Kompartimente von Femur und Tibia ($p = 0,075$).

Die Reaktion des Knorpels auf „impact-artigen“ Belastungen kann folgendermaßen zusammengefasst werden: Sowohl in Bezug auf die Knorpelhöhenänderung als auch auf die Knorpelvolumenreduktion als Folge einer 30-minütigen Intervention mit intensiven „impact-artigen“ Belastungen unterscheiden sich Athleten mit langer Belastungsvorgeschichte nicht signifikant ($p < 0,05$) von nicht-vorbelasteten Kontrollen.

5.2.4. Unmittelbare geschlechtsspezifische Knorpelreaktion auf „impact-artige“ Belastungen

Ob das Geschlecht einen überzufälligen Einfluss auf Knorpelreaktion auf mechanische Belastungsreize hat, wurde in der aktuellen Literatur noch nicht abschließend geklärt. Im Folgenden werden konsequent die Reaktionen des Knorpels der weiblichen Probanden mit denen des Knorpels der gleichaltrigen männlichen Studienteilnehmer verglichen. Abbildung 16 zeigt die COMP Verlaufprofile für Männer und Frauen. Dargestellt wurden die relativen Änderungen der Serum-COMP-Konzentrationen gegenüber des Ausgangswertes b (baseline) für beide Geschlechter.

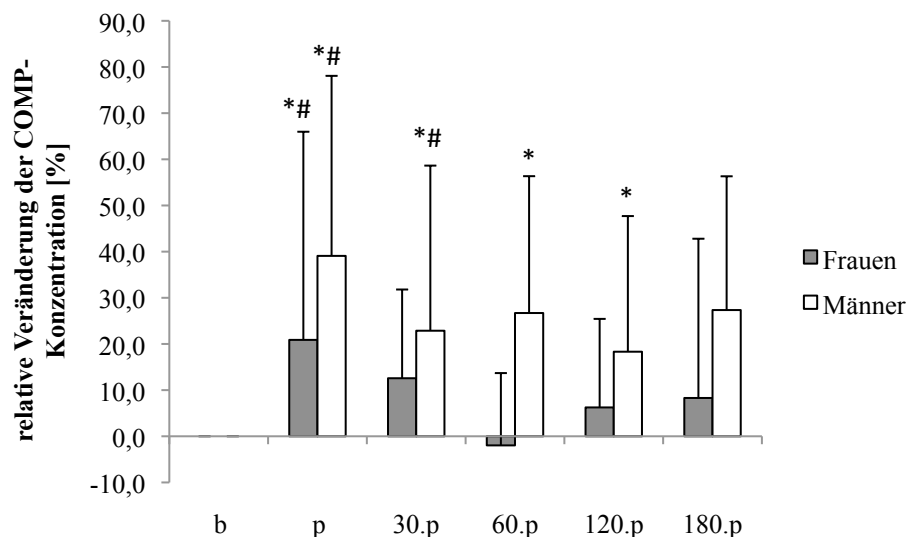


Abbildung 16: Relative Änderung der COMP-Konzentration bei Frauen und Männern zu den Zeitpunkten p, 30.p, 60.p, 120.p, 180.p in %; *: signifikant ($p \leq 0,05$) zu b; #: signifikant ($p \leq 0,05$) zu dem vorangegangenen Zeitpunkt.

Bei beiden Geschlechtern zeigt sich unmittelbar nach der 30-minütigen Intervention mit „impact-artigen“ Belastungen eine Zunahme der COMP-Konzentration. Bei den Frauen findet sich eine Zunahme unmittelbar nach der Belastung (p) von $20,9 \pm 45,1$ %, bei den Männern liegt die relative Zunahme des Proteins im Serum bei $39,1 \pm 39$ %. Nach 30 min (30.p) ist eine Reduktion der Proteinkonzentration in beiden Gruppen festzustellen. Die relative COMP-Konzentration im Serum liegt nun bei den Frauen bei $12,6 \pm 19,2$ % über dem Ausgangswert, bei den Männern liegt die relative Konzentration bei $22,8 \pm 35,8$ % über der Baseline. Sechzig Minuten nach Belastungsende (60.p) zeigt sich bei den Frauen ein Abfall der relativen Konzentration des COMPs auf $1,97 \pm 15,7$ % unter dem Ausgangswert. Zwischen dem Zeitpunkt 30.p und 60.p hat die relative Konzentration des Proteins im Serum also um mehr als 13 % abgenommen. Bei den Männern steigt die relative Konzentration zum Zeitpunkt 60.p leicht an ($26,7 \pm 29,6$ %). Zwischen dem Zeitpunkt 30.p und 60.p ergibt sich bei den Männern eine Zunahme der relativen COMP-Konzentration von knapp 4 %. 120 min nach der Impactbelastung steigt die relative Konzentration des Proteins in der Versuchsgruppe der Frauen wieder auf $6,25 \pm 19,2$ % an, wohingegen sich in der Gruppe der männlichen Probanden eine Abnahme der Konzentration zeigt ($18,32 \pm 29,4$ %). Zum Zeitpunkt der letzten Messung, 180 min nach der Belastung (180.p), steigt die relative COMP-Konzentration der weiblichen Probanden weiter auf $8,30 \pm 34,5$ % an. Bei den männlichen Probanden nimmt die relative COMP-Konzentration zum Ende der Untersuchung noch einmal zu ($27,3 \pm 28,9$ %).

Die zwei faktorielle Varianz-Analyse zeigt bei der zeitabhängigen Änderung der COMP-Konzentration hoch signifikante Effekte ($p = 0,0001$) und ebenfalls signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen ($p = 0,013$). Die Analyse beider Faktoren (Zeit, Geschlecht) findet jedoch keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,135$). Somit ist sowohl der Faktor Zeit als auch der Faktor Geschlecht bei der COMP-Konzentrationsänderung einzeln betrachtet dominant, während die gemeinsame Betrachtung der Faktoren keine statistische Signifikanz zeigt.

Abbildung 17 verdeutlicht die prozentualen Veränderungen der Knorpeldicke als Reaktion auf die 30-minütige Intervention für die untersuchten Frauen und Männer. In allen untersuchten Gelenkbereichen zeigen beide Gruppen Abnahmen der Knorpeldicke als Reaktion auf die mechanische „impact-artige“ Belastung.

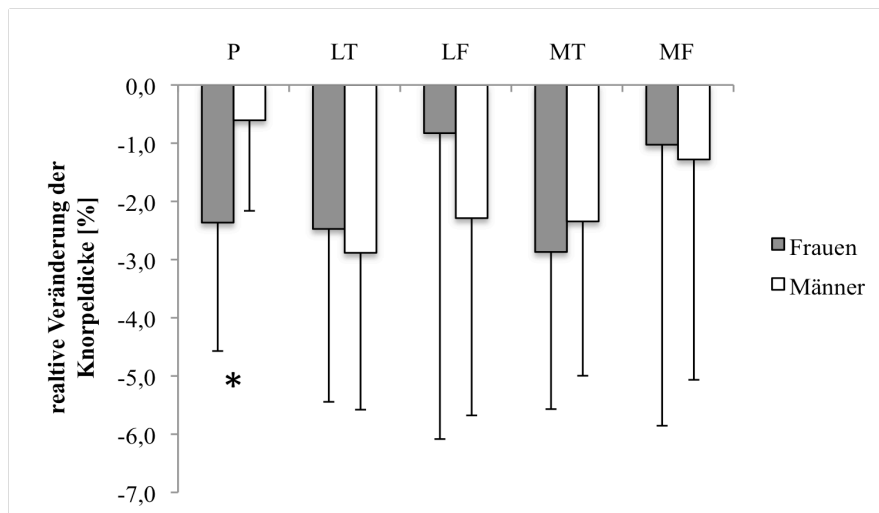


Abbildung 17: Relative Änderungen der mittleren Knorpeldicke (Mittelwert und Standardabweichung) als Reaktion auf eine 30 minütige Beanspruchung bei Frauen und Männern in den Arealen Patella (P), laterale Tibia (LT), mediale Tibia (MT), laterale zentrale Femurkondyle (LF), mediale zentrale Femurkondyle (MF).

An der Patella zeigen die weiblichen Probanden ($2,36 \pm 2,21$ %) eine signifikant ($p < 0,012$) höhere und im Mittel 300 % größere Abnahme der Knorpeldicke als die Männer ($0,61 \pm 1,56$ %). Im Bereich des lateralen Femur demonstrieren die Mittelwerte eine größere Abnahme der Gruppe der Männer ($2,29 \pm 3,39$ %) im Vergleich mit den weiblichen Probanden ($0,83 \pm 5,26$ %). Wegen der großen Streuung der Daten und den daraus resultierende hohen Standardabweichungen sind die Mittelwertunterschiede statistisch nicht signifikant. Am medialen Femur sind die relativen Abnahmen der Knorpeldicke bei beiden Versuchsgruppen etwa gleich groß (Frauen: $1,03 \pm 4,83$ %; Männer: $1,28 \pm 3,79$ %). In den Kompartimenten der Tibia zeigen sich interventionsbedingt intensive Reduktionen der Knorpelhöhen in beiden Untersuchungskollektiven. Im medialen Areal der Tibia macht die Abnahme der Knorpeldicke bei Frauen $2,87 \pm 2,70$ % und bei den Männern $2,34 \pm 2,65$ % aus. Lateral lässt sich bei den Frauen eine relative Reduktion von $2,47 \pm 2,97$ % und bei den männlichen Probanden von $2,88 \pm 2,69$ % ermitteln.

In Abbildung 18 sind die geschlechtsspezifischen Volumenänderungen als Reaktion auf die 30-minütige Belastungsintervention in den fünf untersuchten Gelenkbereichen zusammengestellt. Der größte geschlechtsspezifische Unterschied in Bezug auf die belastungsbedingte Knorpelvolumenabnahme zeigt sich im patellaren Knorpel. Eine hoch signifikante ($p < 0,01$), stärkere Abnahme des retropatellaren Knorpelvolumens findet sich bei den Frauen in

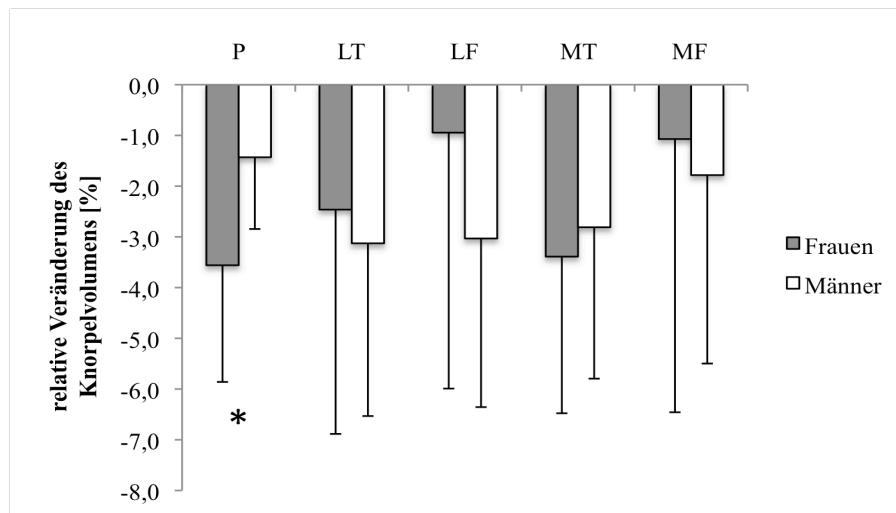


Abbildung 18: Relative Änderungen des Knorpelvolumens (Mittelwert und Standardabweichung) als Reaktion auf eine 30 minütige Beanspruchung bei Frauen und Männern in den Arealen Patella (P), laterale Tibia (LT), mediale Tibia (MT), laterale zentrale Femurkondyle (LF), mediale zentrale Femurkondyle (MF).

Relation zu den gleichaltrigen Männern. Die Frauen zeigen retropatellar eine mittlere Volumenreduktion von $3,56 \pm 2,30$ %, Männer hingegen lediglich eine Volumenabnahme von $1,43 \pm 1,41$ %.

Im Areal der lateralen Tibia weisen Männer eine mittlere Volumenabnahme von $3,13 \pm 3,41$ % auf, Frauen hingegen nur eine Reduktion von $2,46 \pm 4,42$ %. Auf der medialen Tibia zeigt sich weiterhin bei den Frauen eine numerisch größere mittlere Volumenreduktion ($3,39 \pm 3,09$ %) nach der Belastung als bei der männlichen Vergleichsgruppe ($2,81 \pm 2,98$ %). Die an den Tibiakompartimenten beobachteten numerischen Unterschiede der Mittelwerte sind bei Berücksichtigung der hohen Standardabweichungen statistisch nicht signifikant.

Im gesamten Bereich des Femur wird bei den männlichen Probanden im Vergleich mit den mittleren Volumenabnahmen der Frauen eine prozentual größere mittlere Volumenreduktion sichtbar. Im Bereich des medialen Kompartimentes ergibt sich bei dem männlichen Kollektiv eine Abnahme von $1,78 \pm 3,71$ %, bei den Frauen konnte eine mittlere Reduktion von $1,07 \pm 5,39$ % gezeigt werden. Bei der Untersuchung des lateralen Femur zeigt sich ein ähnliches Verhältnis zwischen beiden zu vergleichenden Kollektiven. Die mittlere Abnahme des männlichen Kollektivs liegt bei $3,03 \pm 3,32$ %, bei den Frauen wird eine Reduktion von $0,95 \pm 5,05$ % des Volumens beobachtet. Die Mittelwerte sind jedoch statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 18).

Tabelle 18: Änderung von Knorpelvolumen und mittlerer Knorpeldicke (in % zum Ausgangsniveau) in den Arealen des Kniegelenks als Reaktion auf eine 30-minütige Beanspruchung bei Frauen und Männern.

Variable	Frauen		Männer		p
	MW	± SD	MW	± SD	
Patella					
P.VC	-3,56	2,30	-1,43	1,41	0,012
P.ThC	-2,36	2,21	-0,61	1,56	0,034
Tibia					
LT.VC	-2,46	4,42	-3,13	3,41	0,684
LT.ThC	-2,47	2,97	-2,88	2,69	0,727
cLT.ThC	-3,03	6,28	-3,47	3,20	0,830
MT.VC	-3,39	3,09	-2,81	2,98	0,645
MT.ThC	-2,87	2,70	-2,34	2,65	0,635
cMT.ThC	-3,04	3,92	-2,27	2,99	0,593
Femur					
cLF.VC	-0,95	5,05	-3,03	3,32	0,244
cLF.ThC	-0,83	5,26	-2,29	3,39	0,427
cMF.VC	-1,07	5,39	-1,78	3,71	0,710
cMF.ThC	-1,03	4,83	-1,28	3,79	0,888

Werden die Knorpelvolumina jeweils der medialen und lateralen Anteile des tibiofemorales Gelenkes addiert und die relativen belastungsbedingten Änderungen des medialen und lateralen Knorpelvolumens bestimmt, zeigt sich ein Trend ($p < 0,10$) einer intensiveren Reaktion in dem lateralen Gelenkanteil bei den Männern ($-3,15 \pm 2,69\%$) als bei den Frauen ($-2,09 \pm 2,55\%$). In den medialen Gelenkarealen zeigen sich keine überzufälligen geschlechtsspezifischen Effekte (Männer: $-2,46 \pm 2,7\%$; Frauen: $-2,61 \pm 2,63\%$). Bei den Männern wird - wie bereits oben erläutert - dabei ein größeres Knorpelvolumen als bei den Frauen mit Betonung auf den lateralen Gelenkarealen beobachtet.

5.3. Zusammenhang von Knorpelantwort und „impact-artiger“ mechanischer Belastung

Die Reaktion des Knorpels des Kniegelenks auf „impact-artige“ Belastungen über eine 30-minütige Beanspruchungsdauer wurde unter Verwendung physikalischer und chemischer Biomarker quantifiziert. Als physikalische Marker wurden Änderungen von Knorpelvolumen

und Knorpelhöhe und als biochemischer Marker die Veränderung der COMP Konzentration im Serum als Folge des gesetzten Belastungsreizes gewählt und auf die Stichprobe von insgesamt vierundzwanzig Probanden angewendet. Als mechanischer Stimulus wurden „impactartige“ Belastungen mit hoher Lastamplitude über 100 Niedersprünge aus 73 cm Fallhöhe über eine Zeit von 30 Minuten appliziert. Die mechanischen Belastungen bei diesen Landungen konnten über die Bodenreaktionskräfte und aus den Bodenreaktionskräften abgeleiteten Größen sowie den Gelenkkraften im tibiofemorale Gelenk, den resultierenden Drehmomenten um das Kniegelenk und der im Kniegelenk absorbierten Energie (exzentrische Arbeit) für jeden Probanden beschrieben werden.

Zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs der Biomarker der Knorpelreaktion und den die mechanische Belastung kennzeichnenden biomechanischen Variablen werden in einem ersten Schritt solche Variablen identifiziert, die mit den Kriteriumsvariablen einen auf dem 5 % Niveau signifikanten Korrelationskoeffizienten aufweisen. Im nächsten Schritt werden die identifizierten Belastungsvariablen als Prädiktoren über eine schrittweise multiple Regressionsanalyse mit der jeweiligen Kriteriumsvariablen in Verbindung gebracht.

Als Kriteriumsvariablen dienen die relative Änderung der COMP Konzentration während der 30-minütigen Intervention, die relative Änderung der Knorpeldicke und die relative Änderung des Knorpelvolumens in den verschiedenen Gelenkarealen nach der 30-minütigen Intervention.

Als Prädiktoren für die relative Zunahme der COMP Konzentration (cCOMP.p.) können die maximale Kompressionskraft am tibiofemorale Gelenk (F.tf.max.ko.Ph2) und die exzentrische Arbeit am Kniegelenk (W.ex.Ph2) in Phase 2 der Landung identifiziert werden. Ergänzend wird die COMP Ruhekonzentration (COMP.b.) als unabhängige Variable zur Vorhersage der interventionsbedingten Zunahme der COMP Konzentration gewählt.

Der multiple Korrelationskoeffizient zwischen cCOMP.p. und den Prädiktoren COMP.b., F.tf.max.ko.Ph2 und W.ex.Ph2 berechnete sich mit $r = 0,604$ ($p = 0,04$). Damit wird die interventionsbedingte Änderung der COMP Konzentration zu 36,5 % durch die im tibiofemorale Gelenk berechneten Kraft bei der Landung (Phase 2, Kniegelenkwinkel 30-60°) und die am Gelenk verrichtete exzentrische Arbeit ebenfalls im Beugewinkelbereich von 30°-60° und die COMP Ruhekonzentration (COMP.b.) aufgeklärt (Tabelle 19).

**Tabelle 19: Zusammenhang von mechanischen Belastungsgrößen (Prädiktoren) und Knorpelreaktion (COMP, Knorpeldicke, Knorpelvolumen).
r: multipler Korrelationskoeffizient, r²: Determinationskoeffizient, p: Signifikanzniveau**

Kriteriumsvariable	Prädiktoren	r	r ²	p
dCOMP.p (%)	F.tf.max.ko.Ph2 W.ex.Ph2 COMP.b	0,604	0,365	0,040
Knorpeldicke				
cMF.ThC (mm)	F.tf.max.ko.Ph2 M.ex.max.Ph2	0,581	0,338	0,024
cLF.ThC (mm)	F.tf.max.ko.Ph2 M.ex.max.Ph2	0,273	0,075	0,498
cMFT.ThC (mm)	F.tf.max.ko.Ph2 M.ex.max.Ph2	0,509	0,259	0,067
cLFT.ThC (mm)	F.tf.max.ko.Ph2 M.ex.max.Ph2	0,486	0,236	0,151
Knorpelvolumen				
MF.VC (mm ³)	F.tf.max.ko.Ph2 M.ex.max.Ph2	0,578	0,334	0,026
LF.VC (mm ³)	F.tf.max.ko.Ph2 M.ex.max.Ph2	0,225	0,050	0,627
MFT.VC (mm ³)	F.tf.max.ko.Ph2 M.ex.max.Ph2	0,623	0,388	0,012
LFT.VC (mm ³)	F.tf.max.ko.Ph2 M.ex.max.Ph2	0,482	0,232	0,092
K.VC (mm ³)	F.tf.max.ko.Ph2 M.ex.max.Ph2	0,553	0,305	0,038

Als beste Prädiktoren für die relative Abnahme der Knorpelhöhe als Funktion der Belastungsintervention des femoralen (medialen und lateralen) Knorpels (cMF.ThC, cLF.ThC) sowie des Knorpels von Femur und Tibia (cMFT.ThC, cLFT.ThC) werden die maximale Kompressionskraft am tibiofemorale Gelenk (F.tf.max.ko.Ph2; $r = 0,53$) und das maximale Extensionsmoment am Kniegelenk (M.ex.max.Ph2; $r = 0,42$) in Phase 2 der Landung identifiziert. Der multiple Korrelationskoeffizient zwischen cMF.ThC (mittlere Knorpelhöhenänderung am zentralen medialen Femur) und den Prädiktoren F.tf.max.ko.Ph2 (maximale Kompressionskraft im tibiofemorale Gelenk) und M.ex.max.Ph2 (maximales Extensionsmoment am Kniegelenk) berechnet sich mit $r = 0,581$ ($p = 0,024$). Damit wird die interventionsbedingte Änderung der Knorpelhöhe des medialen Femur zu 33,8 % durch die im tibiofemorale Gelenk

berechneten Kraft und das am Gelenk wirkende Extensionsmoment bei der Landung im Beugewinkelbereich des Kniegelenks von 30°-60° (Phase 2) aufgeklärt.

Der multiple Korrelationskoeffizient zwischen MF.VC (Knorpelvolumenänderung des zentralen medialen Femur) und den Prädiktoren F.tf.max.ko.Ph2 (maximale Kompressionskraft im tibiofemorale Gelenk) und M.ex.max.Ph2 (maximales Extensionsmoment am Kniegelenk) berechnet sich mit $r = 0,578$ ($p = 0,026$). Damit wird die interventionsbedingte Änderung des Knorpelvolumens des medialen Femur zu 33,4 % durch die im tibiofemorale Gelenk berechnete Kraft und das am Gelenk wirkende Extensionsmoment bei der Landung im Beugewinkelbereich des Kniegelenks von 30°-60° aufgeklärt. Eine leicht bessere Vorhersage der Belastungswirkung gelingt für das gesamte mediale Kompartiment des tibiofemorale Gelenks. Der multiple Korrelationskoeffizient zwischen MFT.VC und den Prädiktoren bestimmt sich mit $0,623$ ($p = 0,012$; $r^2 = 0,388$).

Damit können die mechanischen Belastungsvariablen, die am Kniegelenk bei den Landevorgängen gemessen wurden, in einen funktionalen Zusammenhang mit der Gewebeantwort auf die 30-minütige Beanspruchung mit „impact-artigen“ Belastungen gebracht werden. Ca. 36 % der Varianz der relativen COMP Konzentration und bis 39 % der Knorpelvolumen- und Knorpeldickenänderung während der Intervention kann auf mechanische Belastungsvariablen zurückgeführt werden.

6. Diskussion

Die Diskussion beginnt mit der Auseinandersetzung der Methodik dieser Studie, gefolgt von der Besprechung der Ergebnisse. Auch hier werden wiederum die Unterschiede zwischen Athleten und Kontrollen, sowie zwischen den Geschlechtern in Bezug auf COMP, Knorpeldicke und -volumen und mechanische Parameter diskutiert und in den aktuellen Stand der Wissenschaft eingeordnet. Weiterhin wird der Zusammenhang zwischen mechanischer Belastung und Knorpelreaktion analysiert.

6.1. Methodendiskussion

6.1.1. MRT-Sequenz zur Quantifizierung von Knorpelvolumen und -dicke

In der hier durchgeführten Studie bestanden hohe Anforderungen an die durchgeführten MRT-Aufnahmen. Zum einem war es von großer Bedeutung, dass die Bilder scharf und möglichst störungsfrei waren. Zum anderen war es entscheidend, dass die Aufnahmen möglichst sofort nach der Belastung durchgeführt werden konnten. Bereits andere Studien haben gezeigt, dass es möglich ist, trotz einer kurzen Aufnahmezeit qualitativ hochwertige Knorpeldarstellungen erreichen zu können (Tieschky et al., 1997).

Nach Angaben der Literatur (Eckstein et al., 2006b) wird zur Knorpeldarstellung und Vermessung am häufigsten eine 0,3 mm x 0,3 mm Auflösung bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 T mit einem T1-gewichteten Gradientenecho mit Fettsuppression oder frequenzselektiver Wasseranregung verwendet. Da in der vorliegenden Studie die Knorpelverformung und Volumenänderung erfasst werden sollte, muss die Messung schnell ablaufen und dennoch eine hinreichend gute räumliche Auflösung bieten. Um diesen Anforderungen zu genügen, wurde nach diversen Vorversuchen die Aufnahmezeit bei der maximal erreichbaren Qualität der Bilder minimiert. Um eine gute Abgrenzung zwischen dem Knorpel und dem subchondralen Knochen zu gewährleisten, war es entscheidend, eine geringe Contrast-To-Noise-Ratio (CTNR) und eine hohe Signal-To-Noise-Ratio (STNR) zu wählen. Durch vorherige Testläufe wurde die Lagerungszeit der Probanden vor dem Scan optimiert. Mithilfe der hier verwendeten WATS 3D Sequenz wurde eine äußerst sensitive Methode zur genauen Knorpeldarstellung identifiziert. Mithilfe der dreidimensionalen Rekonstruktion (Euclidean Distance Transformation) konnte die Dicke des Knorpels hinreichend genau bestimmt werden. Bereits 2008

wurde diese Methodik durch Wirth et al. (2008) als äußerst sensitiv beschrieben. Diese Rekonstruktion in Kombination mit der manuellen Segmentierung stellt ein validiertes Verfahren dar und entspricht dem aktuellen Stand der Wissenschaft (Eckstein et al., 1996; Eckstein et al., 1998a; Eckstein et al., 1998c; Wirth et al., 2008). Insgesamt scheint sowohl die MRT-Sequenz als auch die Methodik der Auswertung der MRT-Scans absolut angemessen für diese Studie und stellt die momentan bestmögliche Lösung zur Erfassung von Korpelvolumen und –dicke unter den gegebenen Untersuchungsbedingungen dar.

Abschließend ist festzuhalten, dass die gewählte Methode zur Quantifizierung der Knorpelgeometrie den aktuellen wissenschaftlichen Goldstandard darstellt.

6.1.2. Bestimmung der COMP-Konzentration

Der verwendete COMP®ELISA basiert als Festphasen-Immunoassay auf dem Direkt-Sandwich-Verfahren. Das Verfahren ist semiquantitativ und bezieht sich auf Referenzwerte in Einheiten pro Liter. Auf eine Angabe der COMP Konzentration in mg/l wurde verzichtet, da die genaue Größe der COMP Fragment im Serum, an die die Antikörper binden nicht bekannt ist. Nach Sichtung der aktuellen Literatur (auch zu Reliabilität des Verfahrens) und bei kritischer Analyse der Ergebnisse dieser Studie kann man davon ausgehen, dass COMP®ELISA ein etablierter Test zur Bestimmung der COMP Konzentration ist und COMP einen potenten Marker für Knorpeldegeneration darstellt. Verschiedene Autoren konnten bestätigen, dass COMP als Biomarker eine außerordentliche Funktion im Bereich der Darstellung der Homöostase des Knorpels eingesetzt werden kann und auf mechanische Belastung reagiert (Andersson et al., 2006b; Kim et al., 2009; Marti et al., 1999; Mündermann et al., 2005).

Bei allen in dieser Studie untersuchten Probanden lagen die Ausgangswerte von COMP unterhalb der pathologischen Grenze, die von AnaMar Medical beschrieben wurde. Die COMP-Werte lagen unter 12 U/l, was nur für ein geringes Risiko der aggressiven Gelenkzerstörung spricht. Demnach konnten alle untersuchten Probanden in die niedrigste Risikostufe der Gelenkzerstörung eingestuft werden. Die Probandenauswahl dieser Studie scheint in Bezug auf die Knorpelgesundheit absolut adäquat gewesen zu sein.

Zur weiteren Fehlervermeidung wurden ausschließlich kaukasische Probanden in dieser Studie untersucht, da Studien gezeigt haben, dass afroamerikanische Frauen höhere Serum-COMP-Werte aufweisen als Kaukasierinnen (Jordan et al., 2003). Festzuhalten sie jedoch, dass aufgrund dieser Unterschiede zwischen den ethnischen Gruppen, die Ergebnisse dieser

Studie nicht ohne Bedenken auf alle Bevölkerungsgruppen übertragen werden können. Hier müssten noch weitere Studien mit größeren Probandenkollektiven aller ethnischen Gruppen erfolgen.

Desweiteren wurde eine weitere mögliche Störgröße, nämlich der Einfluss von Nahrung auf die Konzentration des COMPs, wie von Gordon (Gordon et al., 2008) vermutet, eliminiert. Alle Probanden erhielten einheitliche Mahlzeiten und Getränke, deren Menge und Zeitpunkt protokolliert und portioniert wurden. Auch die in der Literatur bereits beschriebenen tageszeitlichen Schwankungen wurden in dieser Studie berücksichtigt (Andersson et al., 2006a). Alle Athleten und Kontrollen wurden zu identischen Tageszeiten untersucht, sodass auch hier eventuelle Fehlerquellen ausgeschaltet werden konnten.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle schien der Beginn der ersten Messung von COMP zu sein. Es ist bekannt (Mündermann et al., 2005), dass eine 15-minütige Pause vor der ersten Messung der COMP-Konzentration nicht ausreicht, um zufällig hohe Werten zu vermeiden. Aus diesem Grund wurde eine 30-minütige Ruhe vor der ersten Messung konsequent eingehalten, um zufällig erhöhte Werte ausschließen zu können und einen korrekten Ruhe-COMP-Wert zu ermitteln.

6.2. Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit thematisiert kurz- und langfristige Reaktionen des hyalinen Knorpels der patellofemorale und tibiofemorale Gelenke auf „impact-artige“ Belastungen. Als Belastungsmodell wurden 100 Landungen nach einem Sprung aus 73 cm Fallhöhe gewählt. Die Dauer der Intervention wurde mit 30 Minuten festgelegt, um Vergleichsmöglichkeiten mit anderen Belastungsmodellen der Literatur, die ebenfalls über 30 Minuten ausgelegt waren vornehmen zu können (Niehoff et al. 2010, Kersting et al. 2005, Mosher et al. 2005, (Mündermann et al., 2005). Die Mehrzahl der gewählten Belastungsmodelle wählte das Laufen oder das Gehen mit in der Regel moderater Geschwindigkeit ohne die Geschwindigkeit und die auftretenden Belastungen zu kontrollieren. Die Belastungen der Gelenke des Knies wurden durchgängig nicht quantifiziert oder – wenn überhaupt - in einer additiven Studie abgeschätzt (Kersting et al. 2005, Boocock et al. 2009). Häufig wurde auf Probanden mit hohen

Variationen im Alter der Studienteilnehmer zurückgegriffen (Boocook et al. 2009), sodass der Faktor Alter zu einer unkontrollierten Störgröße wurde. Damit verweisen die publizierten Studien in der Regel auf wenig kontrollierte experimentelle Bedingungen und insbesondere Lastbedingungen, die als wenig intensiv in Bezug auf die Amplitude der mechanische Belastung des Kniegelenks sowie der Frequenz des Lastsignals einzuordnen ist. Dabei ist zumindest aus den Studien am kortikalen Knochen bekannt, dass sowohl die Signalamplitude als auch die Signalfrequenz von zentraler Bedeutung für die Gewebereaktion sind (Lanyon, 1996; Mosley et al., 1998; Mosley et al., 1997; Robling et al., 2002). Boocook et al. (2009) berichten bei dem gewählten Belastungsmodell des moderat schnellen Laufens ($3,49 \text{ ms}^{-1}$) von einem maximal resultierenden Extensionsmoment am Kniegelenk von $189 \pm 65 \text{ Nm}$ und einem maximalen Adduktionsmoment von $60 \pm 40 \text{ Nm}$. Im Fall des in dieser Arbeit verwendeten Belastungsmodells werden am Knie maximale Extensionsmomente von $287 \pm 42 \text{ Nm}$ und Adduktionsmomente von $98 \pm 63 \text{ Nm}$ appliziert. Auch die in der vorliegenden Studie berechneten Kompressionskräfte im tibiofemorale Gelenk lagen etwa 10 % über den von Boocook et al. (2009) angegebenen Gelenkkraften, wobei bei diesem Vergleich die strenge Abhängigkeit der Daten vom verwendeten biomechanischen Modell kritisch berücksichtigt werden muss. Insgesamt kann festgehalten werden, dass sich das in der vorliegenden Studie verwendete Belastungsmodell deutlich in der Höhe der mechanischen Belastung von bisher bekannten Modellen absetzt. Auch die Interventionsstudie von Eckstein et al. (2005) wählte einen nur geringen und voraussichtlich unterschwelligen Reiz von 10 Sprüngen aus 40 cm Fallhöhe. In Bezug auf die Signalfrequenz zeigen die Laufmodelle nur geringe hochfrequente Impact-Anteile (Brüggemann et al., 2011; Shorten, 2002), wohingegen das in dieser Studie verwendete Modell hohen Impact-Charakter mit Signalfrequenzen zwischen 10 und 20 Hz aufweist. Die gewählten Stichproben entstammen einer Athleten-Populationen mit nachgewiesenen hohen Impact-Häufigkeiten über 10 Jahre in Impact-Sportarten und einer nicht-athletischen Population, die keiner systematischen Impact-Beanspruchung im bisherigen Leben unterworfen war. Damit ist es gelungen, ein höchst geeignetes und intensives Belastungsmodell auf extrem unterschiedlich vorbelastete Probanden aus einem engen Altersabschnitt anzuwenden. Es kann festgehalten werden, dass bei den „impact-artigen“ Beanspruchungen bei der Landung geschlechtsspezifische Unterschiede der mechanischen Belastung des tibiofemorale Gelenkes identifiziert werden konnten. Diese beziehen sich zum einen auf die resultierenden Gelenkkraften und zum anderen auf die Lastverteilung auf das mediale und laterale Kompartiment. Die Stichprobe der Frauen verzeichnet höhere auf die Körpermasse relativierte tibiofe-

morale Gelenkkräfte als die Stichprobe der männlichen Probanden in den frühen Phasen der Landung. Dies ist möglicherweise auf die geringere Bremsfähigkeit oder der exzentrische Leistungsfähigkeit der Knieextensoren zurückzuführen. Frauen erfahren zudem in Relation zu den untersuchten Männern eine höhere Belastung auf dem lateralen Kompartiment, während die Männer den medialen Gelenkabschnitt des tibiofemorales Gelenks intensiver belasten als die Gruppe der Frauen. Es bleibt zu prüfen, ob und inwieweit sich diese Unterschiede auf die belastungsinduzierten Gewebeantwort auswirken.

Die vorliegende Arbeit zeigt Knorpelantworten auf langfristige, über mehrere Jahre applizierte „impact-artige“ Belastungen durch Sport im Vergleich zu unauffälligen Alltagsbelastung sowie kurzfristigen Gewebeantworten auf 30-minütige „impact-artige“ Lastformen bei vorbelasteten Athleten und wenig vorbelasteten Kontrollen.

Bei der Betrachtung der beiden Versuchsgruppen der nicht-athletischen Kontrollen und der Athleten wird deutlich, dass beide Gruppen zu Beginn der Untersuchung nur leicht unterschiedliche COMP-Ruhe-Werte aufweisen. Die Athleten zeigen leicht höhere Konzentrationen als die Kontrollen (Athleten: $7,74 \text{ U/l} \pm 2,38 \text{ U/l}$; Kontrollen: $7,08 \text{ U/l} \pm 2,63 \text{ U/l}$), jedoch sind diese Unterschiede nicht signifikant. Eine generell erhöhte COMP-Konzentration bei Athleten gegenüber Kontrollen bereits vor der Belastung wie sie etwa bei Neidhart (Neidhart et al., 2000) vermutet und gezeigt wurde, konnte in unserer Studie nicht verifiziert werden. Dazu ist zu bemerken, dass die von Neidhart und Mitarbeitern untersuchte Stichprobe deutlich älter und vor allem altersinhomogen war.

Der Anstieg der COMP-Konzentration unmittelbar nach der „impact-artiger“ Belastung konnte bei unseren Untersuchungen sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Athleten festgestellt werden, wobei sich die Kontrollen und Athleten nicht signifikant voneinander unterscheiden. Die relative Veränderung des COMP-Wertes beträgt bei den Kontrollen im Mittel 32,3 %, während die Athleten eine relative Zunahme von im Mittel 26,7 % aufweisen. Einen COMP-Anstieg unmittelbar nach mechanischer Belastung konnte auch durch die Studie von Andersson festgestellt werden (Andersson et al., 2006b). Auch die Ergebnisse dieser Studie können Anderssons These stützen, dass für die Veränderungen der COMP-Konzentration nach Belastung eine vermehrte Mobilisation von COMP-Molekülen aus dem Knorpel bzw. aus anderen druckbelasteten Geweben die Ursache für eine vermehrte COMP-Konzentration im Serum sein kann. Desweiteren könnte eine Modifikation der COMP-Moleküle außerhalb des Knorpels stattfinden. Unmittelbar nach der Belastung werden möglicherweise vermehrt Proteine aus der Synovialflüssigkeit in das lymphatische Gewebe transportiert und damit in

den Blutkreislauf überführt (Andersson et al., 2006b). Mündermann et al. (2005) zeigten nach einer 30-minütigen Gehbelastung ebenfalls einen Anstieg der COMP-Konzentration bei den untersuchten Probanden unmittelbar nach der Intervention, auch wenn eine Gehbelastung bei weitem nicht der Belastung auf das Knie und damit auf den Knorpel entspricht, wie es die in dieser Studie durchgeführte „impact-artigen“ Belastung bewirkt. Neidhart und Mitarbeiter (2000) untersuchten Marathonläufer und konnten im Vergleich mit der Kontrollgruppe bereits bei der Betrachtung des Ausgangswerts höhere COMP-Konzentrationen in der Gruppe der Athleten ermitteln. Es konnten signifikant erhöhte Serum-COMP-Werte unmittelbar nach dem Marathon gemessen werden, welche auch erst 24 h nach Ende der Belastung wieder auf dem Ausgangsniveau waren. Auch diese Studie bestätigt die These, dass sowohl die maximale Reaktion als auch die Zeit der Dauer dieser Knorpelreaktion von mechanischer Belastung abhängig ist. Ein Marathon scheint also wegen der längeren mechanischen Belastung eine stärkere und vor allem länger anhaltende Reaktion im Knorpel hervorzurufen als eine etwa 30 minütige Laufbelastung, wie sie in diversen Studien durchgeführt worden ist. Kim et al. (2009) untersuchten zusätzlich Ultramarathonläufer (200 km). Hier kam es erst nach dem 5. Tag post Belastung zu einer Reduktion der COMP-Konzentration auf Ausgangsniveau. Auch Kersting et al. (2006) berichten eine Zunahme der Serum-COMP-Konzentration, nachdem 18 Sportler eine 30-minütige individuell maximale Laufbelastung absolvierten. Bereits 25 min nach Belastung lag die COMP-Konzentration wieder im Bereich des Ausgangsniveaus. Piscoya et al. (2005) gingen der Frage nach der Intensität (Amplitude/Frequenz) und der Folge einer „impact-artigen“ Belastung nach und untersuchten dafür Schweineknorpel, der unterschiedlichen hohen high-impact Belastungen ausgesetzt wurde (dynamische Kompression bei 0,5 Hz für 24 h mit verschiedenen Belastungen von 0,006-0,1 MPa). Hier bestätigte sich die Vermutung, dass der Knorpel proportional zur applizierten Belastung reagiert. So scheinen Belastungen, die einem high-impact Charakter entsprechen, eine stärkere Knorpelreaktion und damit eine höhere COMP-Ausschüttung zu bewirken als nicht-high-impact Belastungen, wie z.B. Laufen (Piscoya et al., 2005). Auch Niehoff et al. (2010) zeigten diese Veränderung der COMP-Konzentration im Serum nach Belastung. Hier wurden verschiedene Belastungsprotokolle durchgeführt (Laufen, Kniebeugen, Lymphdrainage, keine Belastung) (Niehoff et al., 2010). Nach dem Laufen zeigte sich ein signifikanter Anstieg der COMP-Konzentration ($p < 0,001$), wohingegen die statischen Kniebeugen keine signifikanten Veränderungen des Proteins bewirken konnten. Auch diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Frequenz und Amplitude der Belastung entscheidend zu sein scheint, um eine messbare Veränderung der

Serum-COMP-Konzentration herbeizuführen. Niehoff et al. (2011) berichteten in einer vergleichenden Arbeit von zwei unterschiedlich intensiven Belastungsmodellen (Laufen vs. Landungen), dass die Frequenz und Amplitude der Belastung keinen Einfluss auf die Änderung der COMP Konzentration vor und nach 30-minütiger Intervention haben (Niehoff et al., 2011).

Die vorliegende Arbeit nun zeigt bei Athleten mit intensiver Belastungsanamnese eine geringere, wenn auch nicht statistisch signifikante ($p \leq 0,05$) Veränderung der COMP Konzentration der 30-minütigen „impact-artigen“ Belastungsintervention als bei nicht-athletische und nicht vorbelasteten Kontrollen. Durch einen starken muskulären Halteapparat, wie er bei der Gruppe der Athleten zu finden ist, scheint es möglich zu sein, die mechanische Belastung auf den Knorpel besser kontrollieren zu können und ggf. mehr Energie durch die Muskulatur zu absorbieren als bei den Kontrollen. Um der These der protektiven Funktion der Muskulatur auf Knorpelgewebe weiter nachgehen und den möglichen Zusammenhang besser verstehen zu können, scheinen weitere Studien hinsichtlich dieser Fragestellung angebracht. Eine weitere These, weshalb Athleten einen geringeren COMP-Anstieg nach „impact-artiger“ Belastung zeigen, könnte die Fähigkeit der mechanischen Anpassungseigenschaft des Knorpels der Athleten sein. Es ist zu diskutieren, ob der Knorpel der Athleten möglicherweise über veränderte mechanische Eigenschaften verfügt, die „impact-artige“ Belastungen günstiger verarbeiten lassen. Da Athleten bei gegebener Belastung eine intensivere Knorpelvolumenreduktion in den lastübertragenden Gelenkabschnitten als die Kontrollen zeigen und gleichüber zeitig weder ein größeres Basisknorpelvolumen noch über eine im Vergleich zu den Kontrollen größere Knorpelhöhe verfügen, kann auf veränderte mechanische Eigenschaften der Extrazellulärmatrix geschlossen werden. Möglicherweise wird die Permeabilität der Matrix erhöht, was bei gegebenem mechanischem Reiz eine erhöhte Volumenänderung als Folge des Flüssigkeitsaustritts zur Folge hat. Mit einer Verbesserung der Permeabilität könnte ein intensiverer Flüssigkeitsfluss bei gleichzeitiger Verringerung der mechanischen Belastung der Kollagene und letztlich der verknüpften Matrixproteine (COMP) verbunden sein. Diese These der langfristigen Anpassung der mechanischen Eigenschaften des Gelenkknorpels und insbesondere der Eigenschaft der Durchlässigkeit bedarf weiterer Studien mit größeren Probandenkollektiven und möglicherweise sensitiveren Methoden.

Bei genauer Betrachtung der Ergebnisse wird sowohl bei den Athleten als auch in der Gruppe der Kontrollen ein zweiter COMP-Anstieg im Verlauf der Untersuchung ersichtlich. Die Kontrollen weisen zum Zeitpunkt p.60 einen Tiefpunkt in der COMP-Konzentration auf. Jedoch

zeigt sich in den nächsten beiden Messwerten (p.120 und p.180) eine erneute Zunahme des Proteins. Auch die Athleten weisen nach einem 2. Anstieg zum Zeitpunkt p.60 einen Tiefpunkt bei p.120 auf, bevor auch hier zum Zeitpunkt p.180 die COMP-Konzentration wieder zunimmt (vgl. 5.3). Einen erneuten COMP-Anstieg im Verlauf der Untersuchung nach Belastung konnten auch Mündermann und Mitarbeiter (2005) feststellen. Ein 2. COMP-Anstieg konnte nach einer Belastungsintervention (30 min. Gehen) 5,5h post interventionem festgemacht werden (7,0%; $p = 0,024$). Mündermann et al. stellten die Hypothese auf, dass eine Verzögerung im Stoffwechsel des Knorpels zu einem erneuten verspäteten COMP-Anstieg führen könnte. Es wäre zu bedenken, dass die COMP-Fragmente teilweise nicht direkt ins Blut sondern über den Umweg der Lymphwege ins Blut gelangen könnten und dass dieser Umweg Zeit kostet. Um diese Theorie verifizieren zu können, wäre es sinnvoll, ähnliche Belastungsstudien über einen längeren Zeitraum mit einem größeren Probandenkollektiv durchzuführen. Neben den Unterschieden in der Knorpelreaktion der Athleten und Kontrollen ist die mögliche geschlechtsspezifische Reaktion von Bedeutung. Bereits Jordan et al. stellten fest, dass Männer eine höhere COMP-Konzentration aufweisen als Frauen (Jordan et al., 2003). Auch Mündermann et al. (2005) konnten zeigen, dass die Ausgangskonzentration des COMPs bei den männlichen Probanden deutlich über der weiblichen Versuchsgruppe lag. Dieses Ergebnis verifiziert sich auch in der vorliegenden Studie, in der die Männer signifikant höhere COMP-Anfangswerte ($p < 0,05$) im Vergleich zum weiblichen Probandengut aufweisen. Desweiteren zeigen die Männer als unmittelbare Reaktion des Knorpels auf „impact-artige“ Belastungen, wie auch eben im Vergleich zwischen Athleten und Kontrollen ersichtlich, einen 2. COMP-Anstieg zum Zeitpunkt 180.p, kurz nach dem Tiefpunkt der Konzentration zum Zeitpunkt 120.p. (vgl. 5.4). Bei den Frauen zeigt sich ein Tiefpunkt der Konzentration bei 60.p, im Folgenden steigt die COMP-Konzentration jedoch wieder an. Die Veränderungen im Kollektiv der Frauen zeigen weitaus größere Schwankungen im Zeitverlauf als im Kollektiv der Männer. Das männliche Probandenkollektiv zeigt stabilere COMP-Konzentrationen während der Untersuchung. Auch hier wäre eine längere Beobachtung im Verlauf wünschenswert, um weitere Erkenntnisse bezüglich der geschlechtsspezifischen Reaktion des Knorpels auf „impact-artige“ Belastungen zu generieren. Neben der Veränderung der belastungsinduzierten Veränderung der COMP Konzentration wurden physikalische Marker zur Knorpelreaktion studiert. Auch hier wird die Diskussion zwei Fragestellungen nachgehen. Zum einen wird das Knorpelverhalten der Athleten vs. Kon-

trollen diskutiert, zum anderen folgt eine Besprechung der Unterschiede zwischen dem Knorpelverhalten bei Frauen und Männern.

Insbesondere wurde der Frage nachgegangen, ob und wenn ja wie Athleten abweichend zur Kontrollgruppe auf „impact-artige“ Belastungen reagieren. Um diese Fragestellung diskutieren zu können, wurden zunächst sowohl bei den Athleten als auch bei den Kontrollen die absoluten Knorpelvolumina und –dicken im Rahmen einer Baseline Definition bestimmt.

Die im Rahmen unserer Studie untersuchten Athleten zeigen in den tibiofemorale und patellofemorale Gelenken weder eine überzufällig größere Knorpeldicke noch eine signifikant größere Knorpelhöhe als die nicht-athletischen Kontrollen. Mühlbauer und Mitarbeiter untersuchten neun männliche Triathleten und neun Kontrollen bezüglich ihrer Knorpelmorphologie am Kniegelenk. Die Autoren konnten im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit eine größere Knorpeldicke bei den Kontrollen im Bereich der medialen und lateralen Tibia feststellen (Mühlbauer et al., 2000). Allerdings wiesen die Athleten im Bereich der Patella und des Femurs leicht größere Knorpeldicken auf, ohne dass sich jedoch signifikante Unterschiede zu den Kontrollen nachweisen ließen. Auch in der vorliegenden Studie zeigten sich ebenfalls moderate numerische Unterschiede der Mittelwerte zugunsten der Athleten im Bereich des Femurs, allerdings ohne statistische Signifikanz. Des Weiteren sprechen Mühlbauer und Kollegen (2000) von hohen individuellen Unterschieden in Bezug auf die Knorpelmorphologie, was auch Gratzke et al. (2002) bei einer Untersuchung mit Bobfahrern und Nichtsportlern feststellte. Auch hier konnten keine signifikanten Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher Knorpeldicken oder Knorpeloberflächen zwischen den Athleten und Kontrollen gefunden werden. Jedoch wiesen die Bobfahrer einen signifikant dickeren Patellarknorpel als die Kontrollen (+17 %) auf (Gratzke et al., 2002). Die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse bestätigen ebenfalls die Untersuchungen von Eckstein et al. (2002). Diese Autoren konnten keinen signifikanten Unterschied bei der Betrachtung der Knorpeldicke zwischen Triathleten und Nicht-Sportlern feststellen. Allerdings ist anzumerken, dass die Gelenkoberfläche bei den männlichen Athleten signifikant größer war als die der Kontrollgruppe. Auch bei den weiblichen Triathleten konnten größere Gelenkflächen festgestellt werden, allerdings wieder ohne statistische Signifikanz. Die Vermutung, dass die Anpassung an mechanischen Stress eher über eine Vergrößerung der Gelenkfläche als über eine Zunahme der Knorpeldicke geschieht, unterstreichen auch die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie. Diese Anpassung könnte insbesondere femoral erfolgen, da hier die Athleten ein zumindest tendenziell größeres Knorpelvolumen aufweisen als die Kontrollen. Die Frage, ob langfristige „impact-artige“ Belastun-

gen, denen die Probanden dieser Studie über Jahre ausgesetzt waren, eine signifikante Veränderung der Knorpelmorphologie hervorzurufen vermag, ist nicht abschließend beantwortet. Zwar unterstreichen die Unterschiede des femoralen Knorpelvolumens zwischen den Gruppen die Vermutung einer Oberflächenadaptation von Eckstein und Mitarbeitern (Eckstein et al., 2002), eine abschließende Antwort bedarf jedoch wegen Mangels an signifikanten Ergebnissen der notwendigen Zurückhaltung. Hierzu scheinen weiterführende Untersuchungen insbesondere unter Berücksichtigung der Anpassungsvorgänge in frühen Entwicklungsperioden, in denen von einer deutlich intensiveren Plastizität des Gewebes und seiner mechanischen Eigenschaften ausgegangen werden kann, angebracht und notwendig.

Neben der Frage der Reaktion des Knorpels auf langfristig applizierte „impact-artige“ Belastungen wurde zusätzlich die unmittelbare Knorpelreaktion nach einer 30-minütigen Impact-Belastung untersucht. Auch hier fand erneut ein Vergleich zwischen Athleten und Kontrollen statt, um mögliche Unterschiede in der Reaktion des Gewebes zwischen den Versuchsgruppen darstellen zu können. Dass mechanische Stimuli eine unmittelbare Reaktion im Knorpel hervorrufen, konnten bereits diverse Autoren zeigen. Kim und Mitarbeiter vermuteten, dass mechanische Belastungen einen Einfluss auf die Biosyntheseaktivität der Chondrozyten zu haben scheinen (Kim et al., 1995). In zahlreichen in vitro Studien wurden bereits die Veränderungen des Knorpels nach Belastung beschrieben (Herberhold et al., 1999; Herberhold et al., 1998), jedoch ist bis heute die in vivo Reaktion von Knorpelgewebe nicht endgültig verstanden. Um dieser Fragestellung nachzugehen, wurden verschiedene Studien mit unterschiedlichen Interventionsprotokollen durchgeführt. Bei allen mechanischen Belastungen, unabhängig von Signalamplitude oder -frequenz, zeigten sich stets unmittelbare Abnahmen der Knorpeldicke und des –volumens, wie auch in der hier vorliegenden Studie. Um diese Veränderungen weiter zu untersuchen, führte Eckstein und Mitarbeiter über Jahre hinweg verschiedenste Studien durch, in denen die Versuchsprotokolle immer weiter verfeinert worden sind. Nach anfänglichen Kniebeugen als Interventionsmodell (Eckstein et al., 1999; Eckstein et al., 1998b) folgte der Vergleich zwischen statischer und dynamischer Belastung (Eckstein et al., 2000). Signifikante Unterschiede zeigte der Vergleich von statischen gegenüber dynamischen Belastungen, wobei die dynamische Belastung stärkere Knorpelreaktion hervorrief (Eckstein et al., 2000). Andere Studien untersuchten die unmittelbare Reaktion bei Nicht-Sportlern oder bei Sportlern, die jedoch keine impact-Belastungen durchgeführt haben, sondern entweder statische oder dynamische Interventionen. Ein Vergleich der unmittelbaren Knorpelreaktion zwischen Athleten und Kontrollen bei einer definierten high-impact Belastung, wie er in der vorliegen-

den Studie unternommen worden ist, wurde nach unserem Wissen bis heute nicht durchgeführt. Zwar finden sich vereinzelt Studien, die sich mit der Reaktion des Knorpels bei Athleten beschäftigt haben, allerdings wurden hier keine definierten impactartigen Belastungen appliziert. Oft wurden 30-minütige Laufbelastungen oder Kniebeugen als Intervention genutzt (Eckstein et al., 2005; Mosher et al., 2010; Mosher et al., 2005). Eine Sprungbelastung, wie hier durchgeführt, erfolgte zum ersten Mal. Kunz et al. (2005) untersuchten 7 Marathonläuferinnen 90 min nach dem Marathon auf Veränderungen der Knorpelmorphologie, konnte jedoch keine Ab-/Zunahmen feststellen. Vielleicht war hier der 90 minütige Verzug nach der Belastung entscheidend, in der der Knorpel Zeit hatte, in seine Ausgangsform zurückzukehren. Mosher und Mitarbeiter (2010) verglichen Athleten mit Kontrollen nach einer 30-minütigen Laufintervention. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede in der Reaktion des Knorpels zwischen den Gruppen ermittelt werden.

Unsere Studie beschäftigte sich nun mit definierten impact-Belastungen über eine Interventionsdauer von 30 Minuten. Die Ergebnisse zeigen eine stärkere Reaktion des Knorpels bei Athleten gegenüber dem Knorpel der Kontrollen, sowohl bei der Betrachtung der relativen Änderung der Dicke als auch bei der Veränderung des Volumens. Die Athleten weisen in allen untersuchten Gelenkbereichen bis auf die Patella stets prozentual größere Veränderungen als die nicht-athletischen Kontrollen auf, ohne dass das Knorpelvolumen und die Knorpeldicke vor der mechanischen Belastung unterschiedlich ausfielen. Dieser Unterscheid der Knorpelvolumenveränderung als Folge der mechanischen Belastung zwischen Athleten und nicht-athletischen Kontrollen ist zwar nicht statistisch signifikant ($p < 0,05$), ist jedoch besonders im Bereich der lateralen Tibia als Trend ($p = 0,1$) nachweisbar. Es lässt sich die Vermutung aufstellen, dass die Athleten durch einen vermehrten Flüssigkeitsaustritt aus dem Knorpelgewebe eine Fähigkeit zur Adaptation entwickelt haben. Die Gewebeeigenschaft der Viskosität oder besser Permeabilität ist bei den Athleten möglicherweise ausgeprägter als in der Gruppe der Kontrollen. Diese Hypothese wird auch durch die Ergebnisse der COMP-Untersuchung gestützt. Der Zusammenhang zwischen COMP-Veränderungen und morphologischen Veränderungen des Knorpels wurden bereits oben diskutiert.

Bei der Betrachtung der geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Knorpelreaktion findet die vorliegende Studie hoch signifikante Unterschiede zwischen Frauen und Männern. Frauen weisen sowohl in Bezug auf die absoluten Knorpeldicke als auch das absolute Knorpelvolumen in allen fünf untersuchten Bereichen geringere Werte auf als die Männer. Alle Unterschiede weisen hoch signifikante Ergebnisse auf ($p < 0,01$). Ähnlich Ergebnisse ge-

geschlechtsspezifischer Unterschiede von Knorpeldicke und -volumen zeigten bereits Otterness und Mitarbeiter (Otterness et al., 2007). Auch hier waren die Unterschiede sehr deutlich, nur im Vergleich der Patelladicke fanden sich ähnlich zu unserer Studie nur dezente Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Probanden (Otterness et al., 2007). Männer sind im Durchschnitt größer und schwerer als Frauen, was ein möglicher Grund für eine größere Knorpeldicke und -volumen sein könnte. Jedoch auch die Relativierung der Knorpelhöhe und des Knorpelvolumens auf Körperhöhe und Körpermasse bestätigt die geschlechtsspezifischen Unterschiede. Die größere Knorpelhöhe und das größere Knorpelvolumen der Männer sind somit nicht durch höhere Körpermasse oder Körpergröße zu erklären. Männer haben nach den Studien von Eckstein et al. (Eckstein et al., 2001) größere Gelenkflächen als Frauen. Andere Arbeitsgruppen bestätigen die in dieser Studie gefundenen geschlechtsspezifischen Unterschiede (Cicuttini et al., 1999; Eckstein et al., 1992; Eckstein et al., 2001; Faber et al., 2001; Jones et al., 2000; Karvonen et al., 1994). Bei Faber und Mitarbeitern (2010) erschienen die Unterschiede in Bezug auf das Knorpelvolumen größer als die Unterschiede in Bezug auf die Knorpeldicke (Faber et al., 2001). Auch unsere Studie kann dieses Ergebnis bestätigen. Es sei zu erwähnen, dass die geringere Knorpeldicke und besonders das geringere Volumen bei Frauen zu beachten ist, wenn von einem Verlust des Knorpels bei degenerativen Gelenkerkrankungen gesprochen wird. Dass der weibliche Knorpel nur aufgrund der Tatsache, dass die Gelenkflächen der Frauen kleiner sind als die der Männer, weniger Volumen und Dicke aufweist, scheint wenig plausibel und vor allem nicht endgültig geklärt zu sein.

Nur eine Studie hat sich bisher dem Thema der geschlechtsspezifischen Reaktion des Knorpels auf dynamische Belastungen gewidmet. Boockock et al. (2009) untersuchten geschlechtsspezifische Unterschiede nach einer 30-minütigen Laufbelastung. Die Autoren konnten keine signifikanten Unterschiede Männern und Frauen ermitteln.

Die vorliegende Studie findet nach definierter 30-minütiger Intervention durch „impact-artige“ Belastung sowohl bei Frauen als auch bei Männern in allen fünf untersuchten Bereichen des Kniegelenks eine Abnahme des Knorpelvolumens und der Knorpeldicke. Bemerkenswerterweise erscheint der Unterschied der Abnahme der Dicke des Knorpels ($p = 0,03$) und des Volumens des Knorpels der Patella ($p = 0,01$) zwischen den Geschlechtern signifikant. Hier weisen Frauen signifikant höhere Veränderungen nach der „impact-artigen“ Belastung auf als die männlichen Probanden. Frauen zeigen eine Dickenabnahme im Bereich der Patella von $2,36 \pm 2,21$ %, Männer lediglich eine Veränderung von $0,61 \pm 1,56$ %. Die ein-

drücklichen Volumenveränderungen zeigen sich im weiblichen Probandenkollektiv mit $3,56 \pm 2,30 \%$) und bei den männlichen Probanden mit $1,43 \pm 1,41 \%$.

Die geschlechtsspezifische, regional unterschiedliche Knorpelreaktion kann mit gegebener Zurückhaltung auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der mechanischen Belastung bei den Landebewegungen zurückgeführt werden. Während die weiblichen Probanden die größte Knorpelvolumenänderung im Patella Knorpel als Folge der Intervention zeigen, findet sich die wesentliche Reduktion des Knorpelvolumens bei den Männern am lateralen Femur Kondylus, Männer absorbieren die Landeenergie in den frühen Phasen der Landung mit betonter Belastung auf dem lateralen Kompartiment bei Knieflexionwinkel von 0° bis maximal 60° . Dagegen zeigt sich bei den Frauen die wesentliche Energieabsorption später, bei größerer Kniebeugung, was mit intensiver mechanischer Arbeit der Knieextensoren verbunden ist. Die Folge ist eine deutlich größere retropatellare Belastung in Relation zu der der männlichen Probanden. Damit gelingt zumindest in einem ersten Ansatz, eine unmittelbare Relation zwischen lokaler mechanischer Belastung und Gewebeantwort zu erstellen.

Bei den Männern wurde ein größeres Knorpelvolumen als bei den Frauen mit Betonung auf den lateralen Gelenkarealen beobachtet. Möglicherweise ist Gelenkknorpel höheren Volumens in der Lage, bei wiederholten Impact Belastungen mehr extrazelluläre Flüssigkeit auszupressen und damit möglicherweise auch zur Energieabsorption bei den applizierten Stoßbelastungen beizutragen. Der Knorpel der weiblichen Probanden mit deutlich geringerem Knorpelvolumen reduziert bei gleicher mechanischer Beanspruchung die Knorpelhöhe und das Knorpelvolumen weit weniger. Folglich diffundiert bei gleicher eingebrachter mechanischer Belastung weniger extrazelluläre Flüssigkeit, was möglicherweise auf eine geringere Permeabilität des Gelenkknorpels der lateralen Gelenkanteile bei den weiblichen Versuchspersonen schließen lässt. Möglicherweise stellt eine solche Veränderung der Permeabilität des Knorpels bzw. der Extrazellulärmatrix eine langfristige funktionelle Anpassung an mechanischen Belastungen des Alltags und/oder des Sports bei geringeren und ggf. nicht hinreichenden oder defizitären morphologischen Gewebeeigenschaften dar.

Die intensiveren Reaktionen des Patellaknorpels bei den Frauen kann mit der beschriebenen geschlechtsspezifischen mechanischen Belastung bei den gewählten Niedersprüngen in einen möglichen Zusammenhang gebracht werden. Bei den weiblichen Probanden wurden höhere relative Extensionsmomente und eine größere exzentrische Leistung der Knieextensoren in der späten Phase der Landung (Ph3) beobachtet. Eben diese Extensionsmomente erhöhen die Kompressionskraft im patellofemorale Gelenk und in Folge die Beanspruchung des retropa-

tellaren Knorpels. Die intensivere Reaktion des Knorpels der Patella bei den Frauen kann folglich auf die Spezifität der Niedersprünge und die dabei gezeigte geschlechtsspezifische Belastung im patellofemorale Gelenk zurückgeführt werden.

Nach dem Zusammentragen aller Ergebnisse scheint die These der möglichen Adaptation des Gelenkknorpels an „impact-artige“ Belastungen bei Athleten durchaus tragfähig. Athleten weisen im Vergleich mit den Kontrollen stärkere Veränderungen in der relativen Veränderung der Knorpeldicke und des Knorpelvolumens auf. Zwar sind die Ergebnisse statistisch nicht signifikant, jedoch zeigt sich besonders an der lateralen Tibia ein statistischer Trend. Zudem ist der Einfluss der hohen Variabilität der Ergebnisse auf die statistischen Prüfgrößen zu berücksichtigen. Betrachtet man dazu die COMP-Veränderungen unmittelbar nach der definierten impact-artigen Beanspruchung zeigt sich eine geringere COMP-Zunahme bei den Athleten als bei den Kontrollen. Die Athleten scheinen durch eine stärkere Veränderung der Morphologie des Knorpels die Materialeigenschaft der Viskoelastizität des Knorpels besser zu nutzen. Möglicherweise passt Knorpelgewebe nicht seine Morphologie aber seine mechanischen Eigenschaften wie etwa die Gewebeporosität an gesetzte Belastungsreize an. Durch den vermehrten Flüssigkeitsaustritt scheint die mechanische Beanspruchung für das Knorpelgewebe geringer zu sein und in Folgedessen weniger COMP-Fragment ausgeschüttet. Diese Überlegungen bedürfen jedoch weiterer Untersuchungen mit möglicherweise größeren Probandenkollektiven und möglicherweise noch intensiven Belastungsprotokollen.

Die zusammenfassende Berücksichtigung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kommt damit zu dem Ergebnis, die Hypothese H01, dass langfristig applizierte hochdynamische mechanische Belastungen in sog. Impact Sportarten und die damit zusammenhängenden „impact-artigen“ Belastungen des Kniegelenks im Vergleich zu nicht „impact-artigen“ Belastungen zu einer signifikanten Veränderung der Knorpelmorphologie in Form von Volumen- und Dickenzunahme des Gewebes führen, abzulehnen. Langfristige hoch-dynamische Belastungen über mehrere Beanspruchungsjahre führen im Vergleich zu nicht-belasteten Kontrolle nicht zu einer Veränderung des Knorpelvolumen oder der Knorpeldicke im Kniegelenk.

Die Hypothese H02, dass Knorpelhöhe und Knorpelvolumen des Kniegelenks geschlechtsspezifisch unterschiedlich sind und Frauen ein geringeres Volumen bei geringerer Knorpelhöhe zeigen, konnte bestätigt werden.

Die Hypothese H03, nach der durch eine 30-minütige impact-artige Belastung sowohl die Knorpelmorphologie als auch die COMP-Serumkonzentration überzufällig verändert wird, konnte verifiziert werden.

Dagegen kann die Hypothese H04, die eine Abhängigkeit der Gewebeantworten auf eine 30-minütige Impact-Beanspruchung von der Beanspruchungsdauer der Probanden postuliert, nur teilweise bestätigt werden. Es konnte zumindest ein Trend beobachtet werden, dass Athleten eine intensivere Knorpelvolumenreduktion bei gleicher Belastungshöhe und Belastungsdauer als die nicht-athletischen Kontrollen aufweisen. Dieses Ergebnis ist gegebenenfalls als Veränderung der mechanischen Eigenschaften der Extrazellulärmatrix in Form einer Erhöhung der Permeabilität zu interpretieren. Knorpelgewebe scheint somit in der Lage zu sein, sich an langfristig applizierte spezielle Belastungsformen durch Änderung der mechanischen Eigenschaften der Extrazellulärmatrix zu spezialisieren, ohne dass die Morphologie eine nachweisbare Veränderung erfährt.

Die Hypothese H05 der Geschlechtsspezifität der Gewebeantworten wurde ebenfalls nur teilweise und zwar deutlich lokalisationsabhängig (z.B. Patella) verifiziert.

Die individuelle mechanische Belastung des Kniegelenks bei „impact-artigen“ Beanspruchungen korreliert signifikant mit der Gewebereaktion. So bestimmt sich der multiple Korrelationskoeffizient zwischen der Ruhekonzentration von COMP und den Belastungsprädiktoren maximale Kompressionskraft im Kniegelenk und resultierende exzentrische Arbeit der Knieextensormuskulatur mit $r = 0,604$ ($p < 0,05$). Damit wird die interventionsbedingte Änderung der COMP Konzentration zu 36,5 % durch die im tibiofemorale Gelenk wirkende Kraft bei der Landung und die am Gelenk verrichtete exzentrische Arbeit aufgeklärt. In Bezug auf die COMP Konzentration wird die Hypothese H06 bestätigt.

Zwischen der Knorpelhöhenänderung am zentralen medialen Femur und den Prädiktoren maximale Kompressionskraft im tibiofemorale Gelenk und maximales Extensionsmoment am Kniegelenk berechnet sich ein multipler Korrelationskoeffizient von $r = 0,581$ ($p < 0,05$). Damit wird die belastungsbedingte Änderung der Knorpelhöhe des medialen Femur zu 33,8 % durch die im tibiofemorale Gelenk wirkende Kraft und das am Gelenk wirkende Extensionsmoment aufgeklärt. Die Knorpelvolumenänderung des zentralen medialen Femur kann zu 33,4 % durch die im tibiofemorale Gelenk berechnete Kraft und das am Gelenk wirkende Extensionsmoment erklärt werden. Für das gesamte mediale Kompartiment des tibiofemorale Gelenks. findet sich eine Varianzaufklärung der Volumenänderung durch die mechanische Belastung von 38,8%. Damit wird die Hypothese H06 auch in Bezug auf die Volumenreaktion verifiziert.

Zum ersten Mal konnte ein Zusammenhang zwischen mechanischer Belastung des Kniegelenks und der Gewebereaktion des Gelenkknorpels nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis ist

möglicherweise mit der gewählten, relative hohen mechanischen Belastung zu erklären, da die bisherigen Arbeiten zu dieser Thematik die Belastungen auf relativ langsames Laufen (Kersting et al., 2005; Boockock et al. 2009) oder auf den Gang (Jackson et al., 2004) reduzierten. Die vorgelegten Ergebnisse weisen somit auf einen linearen Zusammenhang zwischen mechanischer Gelenkbelastung und Gewebeantwort in Form der Reduktion von Gewebehöhe und –volumen sowie des Extrahierens des Matixproteins COMP aus der Extrazellulärmatrix hin, wobei bis zu 40 % der Gewebereaktion durch die mechanischen Belastung erklärt werden.

Weitergehende Arbeiten werden notwendig, um den Zusammenhang zwischen mechanischer Belastung und Knorpelreaktion zu vertiefen, besser zu verstehen und insbesondere die nicht aufgeklärten Varianzanteile der Gewebereaktion zu klären und die entsprechenden Prädiktoren zu identifizieren. Zudem wird in weiteren Arbeiten herauszuarbeiten sein, wann und unter welchen Bedingungen die mechanische Belastung zum erhöhten Zelltod und letztlich zur mechanisch determinierten Knorpelschädigung akut oder als mechanisches Ermüdungsversagen führt.

7. Zusammenfassung

Die Degeneration der großen Gelenke und damit die Destruktion des Knorpels spielt bei der Osteoarthritis eine zentrale Rolle (Chakravarty et al., 2008). Als Risikofaktoren werden anormale Biomechanik, Vorverletzung oder Trauma, Alter, Adipositas, Genetische Disposition, Belastung im Alltag, bei Arbeit und Sport, und das Geschlecht diskutiert. Oft wird insbesondere im Zusammenhang mit Sport induzierten Beanspruchungen von schädlichen hochdynamischen oder „high-impact“ Belastungen gesprochen, allerdings gibt es nur vereinzelt Studien, die diese Form von mechanischer Belastung definieren oder gar operationalisieren. Häufig werden Sportarten wie Fußball, Baseball, American Football oder andere Spielsportarten zu „high-impact“ Sportarten gezählt, wobei es sich bei differenzierter Betrachtung eher um „high-loading“ aber nicht „impact-artige“ Sportformen handelt. Bemerkenswert ist, dass - obwohl vom Risikopotential „impact-artiger“ Belastungen häufig spekuliert wird -, eine explizite Untersuchung von Belastungsfrequenz und -amplitude etwa bei verschiedenen Arbeits- oder auch Sportformen bis heute nicht vorliegt.

An dieser Stelle setzte die vorliegende Arbeit an. Es wurde der Versuch unternommen, den Einfluss von „high-impact“ Belastungen auf Knorpelgewebe zu studieren, die kurz- oder auch langfristig (etwa mehrere Jahre) appliziert worden sind. Die vorliegende Arbeit thematisiert somit kurz- und langfristige Reaktionen des hyalinen Knorpels auf definierte, aber hohe mechanische Belastung mit hohen Belastungsfrequenz.

Nach einer detaillierten Diskussion der problemrelevanten Literatur wurde die Fragestellung eingegrenzt und sechs Hypothesen formuliert. Es sollte geprüft werden, ob (1) „impact-artige“ Belastungen über lange Zeiträume zu einer Veränderung der Knorpelmorphologie führen, (2) die Knorpelmorphologie des Kniegelenks geschlechtsspezifisch ist, (3) „impact-artige“ Belastungen kurzfristig eine Knorpelvolumen- und -höhenänderung sowie eine Reaktion der COMP Serumkonzentration zur Folge haben, (4) diese Effekte von der Belastungsanamnese der Probanden abhängen, (5) diese Effekte geschlechtsspezifisch sind, und (6) die Gewebereaktion des Knorpels und die mechanische Belastung in einen Zusammenhang stehen. Vierundzwanzig Probanden (12 Frauen, 12 Männer; 10 Athleten aus Impactsportarten, 14 nicht-athletische Kontrollen) wurden einer 30-minütigen Belastung durch 100 Niedersprünge und Landungen aus einer Höhe von 73 cm unterworfen. Die mechanische Belastung des Kniegelenks wurde über ein biomechanisches Modell quantifiziert, welches die Bodenreaktionskräfte und die 3D Kinematik der unteren Extremitäten verrechnete. Als mechanische Bela-

stungsgrößen wurden die Kompressions- und Scherkräfte im tibiofemorale Gelenk sowie die resultierenden Gelenkmomente um das Kniegelenk in der Sagittal- und Frontalebene als Funktion des Beugewinkels des Kniegelenks bestimmt. Die Gewebereaktion wurde zum einen durch die COMP Serum Konzentration in Relation zur Ruhekonzentration festgemacht und zum anderen durch Knorpelhöhe und -volumen des tibiofemorale und patellofemorale vor und nach der experimentellen Intervention mit Hilfe der Kernspintomographie bestimmt. Die Knorpelhöhe und das Knorpelvolumen fanden sich nicht unterschiedlich bei Probanden mit intensiver Belastungsanamnese (Athleten) und den nicht-athletischen Kontrollen. Knorpelhöhe und Knorpelvolumen sind geschlechtsspezifisch verschieden, wobei Männer ein signifikant größeres Knorpelvolumen der Kniegelenke aufweisen als gleichaltrige Frauen. Auch bei Berücksichtigung von Körpermasse oder Körperhöhe bleibt dieser Unterschied signifikant. Die experimentell applizierte Belastung über 30 Minuten führte zu einer signifikanten Erhöhung der COMP Serum Konzentration sowie zu einer Reduktion der Knorpelhöhe und des Knorpelvolumens in allen Gelenkarealen. Die Knorpelvolumenabnahme als Folge der mechanischen Belastung findet sich bei den untersuchten Athleten zumindest tendenziell größer als bei den nicht-athletischen Kontrollen. Mit gegebener Zurückhaltung wird auf eine mögliche Veränderung der mechanischen Eigenschaften der Extrazellulärmatrix durch langfristige spezifische Belastungsformen geschlossen. Die Gewebereaktionen auf hochdynamische Belastungen mit hohen Lastamplitude und Lastrate zeigten sich nicht geschlechtsspezifisch.

Es konnte ein positiver Zusammenhang zwischen mechanischer Belastung und der individuellen Gewebereaktion sowohl für die COMP Serum Konzentration als auch für die Knorpelvolumen und -höhenreduktion beschrieben werden. Nahezu 40 % der Varianz der Gewebereaktion wurden durch die mechanische Belastung des Kniegelenks bei den 100 Landungen erklärt. Damit ist es gelungen, die Gewebereaktion grundsätzlich als Funktion mechanischer Belastung zu beschreiben.

Weitergehende Arbeiten werden notwendig, um den Zusammenhang zwischen mechanischer Belastung und Knorpelreaktion tiefer gehend zu untersuchen und insbesondere die nicht aufgeklärten Varianzanteile der Gewebereaktion zu verstehen. Zudem wird in weiteren Arbeiten herauszuarbeiten sein, wann und unter welchen Bedingungen die mechanische Belastung zur mechanisch determinierten Knorpelschädigung akut oder als mechanisches Ermüdungsversagen führt.

8. Literaturverzeichnis

1. Andersson, M. L., Petersson, I. F., Karlsson, K. E., Jonsson, E. N., Mansson, B., Heinegard, D. und Saxne, T. (2006a). "Diurnal variation in serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in patients with knee osteoarthritis or rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* 65(11): 1490-1494.
2. Andersson, M. L., Thorstensson, C. A., Roos, E. M., Petersson, I. F., Heinegard, D. und Saxne, T. (2006b). "Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) increase temporarily after physical exercise in patients with knee osteoarthritis." *BMC Musculoskelet Disord* 7: 98.
3. Antoniadou, L., Spector, T. D. und Macgregor, A. J. (2001). "The genetic contribution to hip joint morphometry and relationship to hip cartilage thickness." *Osteoarthritis Cartilage* 9(6): 593-595.
4. Arokoski, J., Kiviranta, I., Jurvelin, J., Tammi, M. und Helminen, H. J. (1993). "Long-distance running causes site-dependent decrease of cartilage glycosaminoglycan content in the knee joints of beagle dogs." *Arthritis Rheum* 36(10): 1451-1459.
5. Boockvar, M., McNair, P., Cicuttini, F., Stuart, A. und Sinclair, T. (2009). "The short-term effects of running on the deformation of knee articular cartilage and its relationship to biomechanical loads at the knee." *Osteoarthritis Cartilage* 17(7): 883-890.
6. Booth, F. W. (1994). "Terrestrial applications of bone and muscle research in microgravity." *Adv Space Res* 14(8): 373-376.
7. Brüggemann, G.-P., Brüggemann, L., Heinrich, K., Müller, M. und Niehoff, A. (2011). "Biological tissue response to impact like mechanical loading." *Footwear Science* 3(1): 13-22.
8. Buckwalter, J. A. und Martin, J. A. (2004a). "Sports and osteoarthritis." *Curr Opin Rheumatol* 16(5): 634-639.
9. Buckwalter, J. A., Saltzman, C. und Brown, T. (2004b). "The impact of osteoarthritis: implications for research." *Clin Orthop Relat Res*(427 Suppl): S6-15.

10. Carter, D. R. (1987). "Mechanical loading history and skeletal biology." *J Biomech* 20(11-12): 1095-1109.
11. Chakravarty, E. F., Hubert, H. B., Lingala, V. B., Zatarain, E. und Fries, J. F. (2008). "Long distance running and knee osteoarthritis. A prospective study." *Am J Prev Med* 35(2): 133-138.
12. Cicuttini, F., Forbes, A., Morris, K., Darling, S., Bailey, M. und Stuckey, S. (1999). "Gender differences in knee cartilage volume as measured by magnetic resonance imaging." *Osteoarthritis Cartilage* 7(3): 265-271.
13. Clark, A. G., Jordan, J. M., Vilim, V., Renner, J. B., Dragomir, A. D., Luta, G. und Kraus, V. B. (1999). "Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects osteoarthritis presence and severity: the Johnston County Osteoarthritis Project." *Arthritis Rheum* 42(11): 2356-2364.
14. Cotofana, S., Ring-Dimitriou, S., Hudelmaier, M., Himmer, M., Wirth, W., Sanger, A. M. und Eckstein, F. (2010). "Effects of exercise intervention on knee morphology in middle-aged women: a longitudinal analysis using magnetic resonance imaging." *Cells Tissues Organs* 192(1): 64-72.
15. Darwin, C. (1872). "The Origin of Species, 6. New York, New American Library."
16. Dempster, W. T. und Graughran, G. R. L. (1967). "Properties of body segments based on size and weight." *American Journal of Anatomy* 120(1): 33-54.
17. DiCesare, P., Hauser, N., Lehman, D., Pasumarti, S. und Paulsson, M. (1994). "Cartilage oligomeric matrix protein (COMP) is an abundant component of tendon." *FEBS Lett* 354(2): 237-240.
18. Eckstein, F., Ateshian, G., Burgkart, R., Burstein, D., Cicuttini, F., Dardzinski, B., Gray, M., Link, T. M., Majumdar, S., Mosher, T., Peterfy, C., Totterman, S., Waterton, J., Winalski, C. S. und Felson, D. (2006a). "Proposal for a nomenclature for magnetic resonance imaging based measures of articular cartilage in osteoarthritis." *Osteoarthritis Cartilage* 14(10): 974-983.
19. Eckstein, F., Cicuttini, F., Raynauld, J. P., Waterton, J. C. und Peterfy, C. (2006b). "Magnetic resonance imaging (MRI) of articular cartilage in knee osteoarthritis (OA): morphological assessment." *Osteoarthritis Cartilage* 14 Suppl A: A46-75.

20. Eckstein, F., Gavazzeni, A., Sittek, H., Haubner, M., Losch, A., Milz, S., Englmeier, K. H., Schulte, E., Putz, R. und Reiser, M. (1996). "Determination of knee joint cartilage thickness using three-dimensional magnetic resonance chondro-crassometry (3D MR-CCM)." *Magn Reson Med* 36(2): 256-265.

21. Eckstein, F., Hudelmaier, M. und Putz, R. (2006c). "The effects of exercise on human articular cartilage." *J Anat* 208(4): 491-512.

22. Eckstein, F., Hudelmaier, M., Wirth, W., Kiefer, B., Jackson, R., Yu, J., Eaton, C. B. und Schneider, E. (2006d). "Double echo steady state magnetic resonance imaging of knee articular cartilage at 3 Tesla: a pilot study for the Osteoarthritis Initiative." *Ann Rheum Dis* 65(4): 433-441.

23. Eckstein, F., Lemberger, B., Gratzke, C., Hudelmaier, M., Glaser, C., Englmeier, K. H. und Reiser, M. (2005). "In vivo cartilage deformation after different types of activity and its dependence on physical training status." *Ann Rheum Dis* 64(2): 291-295.

24. Eckstein, F., Lemberger, B., Stammberger, T., Englmeier, K. H. und Reiser, M. (2000). "Patellar cartilage deformation in vivo after static versus dynamic loading." *J Biomech* 33(7): 819-825.

25. Eckstein, F., Muller, S., Faber, S. C., Englmeier, K. H., Reiser, M. und Putz, R. (2002). "Side differences of knee joint cartilage volume, thickness, and surface area, and correlation with lower limb dominance--an MRI-based study." *Osteoarthritis Cartilage* 10(12): 914-921.

26. Eckstein, F., Muller-Gerbl, M. und Putz, R. (1992). "Distribution of subchondral bone density and cartilage thickness in the human patella." *J Anat* 180 (Pt 3): 425-433.

27. Eckstein, F., Reiser, M., Englmeier, K. H. und Putz, R. (2001). "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 (Berl)* 203(3): 147-173.

28. Eckstein, F., Schnier, M., Haubner, M., Priebisch, J., Glaser, C., Englmeier, K. H. und Reiser, M. (1998a). "Accuracy of cartilage volume and thickness measurements with magnetic resonance imaging." *Clin Orthop Relat Res*(352): 137-148.

29. Eckstein, F., Tieschky, M., Faber, S., Englmeier, K. H. und Reiser, M. (1999). "Functional analysis of articular cartilage deformation, recovery, and fluid flow following dynamic exercise in vivo." *Anat Embryol (Berl)* 200(4): 419-424.
30. Eckstein, F., Tieschky, M., Faber, S. C., Haubner, M., Kolem, H., Englmeier, K. H. und Reiser, M. (1998b). "Effect of physical exercise on cartilage volume and thickness in vivo: MR imaging study." *Radiology* 207(1): 243-248.
31. Eckstein, F., Westhoff, J., Sittek, H., Maag, K. P., Haubner, M., Faber, S., Englmeier, K. H. und Reiser, M. (1998c). "In vivo reproducibility of three-dimensional cartilage volume and thickness measurements with MR imaging." *AJR Am J Roentgenol* 170(3): 593-597.
32. Faber, S. C., Eckstein, F., Lukasz, S., Muhlbauer, R., Hohe, J., Englmeier, K. H. und Reiser, M. (2001). "Gender differences in knee joint cartilage thickness, volume and articular surface areas: assessment with quantitative three-dimensional MR imaging." *Skeletal Radiol* 30(3): 144-150.
33. Felson, D. T. (2004). "An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis." *Radiol Clin North Am* 42(1): 1-9, v.
34. Felson, D. T., Lawrence, R. C., Dieppe, P. A., Hirsch, R., Helmick, C. G., Jordan, J. M., Kington, R. S., Lane, N. E., Nevitt, M. C., Zhang, Y., Sowers, M., McAlindon, T., Spector, T. D., Poole, A. R., Yanovski, S. Z., Ateshian, G., Sharma, L., Buckwalter, J. A., Brandt, K. D. und Fries, J. F. (2000). "Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors." *Ann Intern Med* 133(8): 635-646.
35. Foley, S., Ding, C., Cicuttini, F. und Jones, G. (2007). "Physical activity and knee structural change: a longitudinal study using MRI." *Med Sci Sports Exerc* 39(3): 426-434.
36. Forslind, K., Eberhardt, K., Jonsson, A. und Saxne, T. (1992). "Increased serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein. A prognostic marker in early rheumatoid arthritis." *Br J Rheumatol* 31(9): 593-598.
37. Fujikawa, K., Kawakami, A., Tamai, M., Uetani, M., Takao, S., Arima, K., Iwamoto, N., Aramaki, T., Kawashiri, S., Ichinose, K., Kamachi, M., Nakamura, H., Origuchi, T., Ida, H., Aoyagi, K. und Eguchi, K. (2009). "High serum cartilage oligomeric matrix protein determines the subset of patients with early-stage rheumatoid arthritis with high serum C-

- reactive protein, matrix metalloproteinase-3, and MRI-proven bone erosion." *J Rheumatol* 36(6): 1126-1129.
38. Garnero, P., Piperno, M., Gineyts, E., Christgau, S., Delmas, P. D. und Vignon, E. (2001). "Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage." *Ann Rheum Dis* 60(6): 619-626.
 39. Giannoni, P., Siegrist, M., Hunziker, E. B. und Wong, M. (2003). "The mechanosensitivity of cartilage oligomeric matrix protein (COMP)." *Biorheology* 40(1-3): 101-109.
 40. Gordon, C. D., Stabler, T. V. und Kraus, V. B. (2008). "Variation in osteoarthritis biomarkers from activity not food consumption." *Clin Chim Acta* 398(1-2): 21-26.
 41. Grad, S. und Salzman, G. M. (2009). "[Chondrocytes - one cell type, different subpopulations : characteristics and behavior of different types of chondrocytes and implications for tissue engineering applications]." *Orthopade* 38(11): 1038-1044.
 42. Gratzke, C., G., KH., E., M., R. und F., E. (2002). "Comparison of cartilage morphology in professional weight-lifters and sprinters with normal volunteers suggests that human articular cartilage cannot adapt to functional stimulation. *Osteoarthritis Cartilage*." *Osteoarthritis Cartilage* 10: 11.
 43. Gratzke, C., Hudelmaier, M., Hitzl, W., Glaser, C. und Eckstein, F. (2007). "Knee cartilage morphologic characteristics and muscle status of professional weight lifters and sprinters: a magnetic resonance imaging study." *Am J Sports Med* 35(8): 1346-1353.
 44. Grimston, S. K. und Zernicke, R. F. (1993). "Exercise related stress response to bone." *J. Applied Biomechanics*, 9: 2-14.
 45. Haapala, J., Arokoski, J. P., Hyttinen, M. M., Lammi, M., Tammi, M., Kovanen, V., Helminen, H. J. und Kiviranta, I. (1999). "Remobilization does not fully restore immobilization induced articular cartilage atrophy." *Clin Orthop Relat Res*(362): 218-229.
 46. Halasz, K., Kassner, A., Morgelin, M. und Heinegard, D. (2007). "COMP acts as a catalyst in collagen fibrillogenesis." *J Biol Chem* 282(43): 31166-31173.

47. Hedbom, E., Antonsson, P., Hjerpe, A., Aeschlimann, D., Paulsson, M., Rosa-Pimentel, E., Sommarin, Y., Wendel, M., Oldberg, A. und Heinegard, D. (1992). "Cartilage matrix proteins. An acidic oligomeric protein (COMP) detected only in cartilage." *J Biol Chem* 267(9): 6132-6136.

48. Hehne, H. J. (1990). "Biomechanics of the patellofemoral joint and its clinical relevance." *Clin Orthop Relat Res*(258): 73-85.

49. Herberhold, C., Faber, S., Stammberger, T., Steinlechner, M., Putz, R., Englmeier, K. H., Reiser, M. und Eckstein, F. (1999). "In situ measurement of articular cartilage deformation in intact femoropatellar joints under static loading." *J Biomech* 32(12): 1287-1295.

50. Herberhold, C., Stammberger, T., Faber, S., Putz, R., Englmeier, K. H., Reiser, M. und Eckstein, F. (1998). "An MR-based technique for quantifying the deformation of articular cartilage during mechanical loading in an intact cadaver joint." *Magn Reson Med* 39(5): 843-850.

51. Herzog, W., Clark, A. und Wu, J. (2003). "Resultant and local loading in models of joint disease." *Arthritis Rheum* 49(2): 239-247.

52. Hinterwimmer, S., Krammer, M., Krotz, M., Glaser, C., Baumgart, R., Reiser, M. und Eckstein, F. (2004). "Cartilage atrophy in the knees of patients after seven weeks of partial load bearing." *Arthritis Rheum* 50(8): 2516-2520.

53. Hudelmaier, M., Glaser, C., Hohe, J., Englmeier, K. H., Reiser, M., Putz, R. und Eckstein, F. (2001). "Age-related changes in the morphology and deformational behavior of knee joint cartilage." *Arthritis Rheum* 44(11): 2556-2561.

54. Huebner, J. L. und Kraus, V. B. (2006). "Assessment of the utility of biomarkers of osteoarthritis in the guinea pig." *Osteoarthritis Cartilage* 14(9): 923-930.

55. Huiskes, R. (2000). "If bone is the answer, then what is the question?" *J Anat* 197 (Pt 2): 145-156.

56. Hunter, D. J., Snieder, H., March, L. und Sambrook, P. N. (2003). "Genetic contribution to cartilage volume in women: a classical twin study." *Rheumatology (Oxford)* 42(12): 1495-1500.

57. Hunziker, E. (1992). "Articular Cartilage Structure in Humans and Experimental Animals." In: *Articular Cartilage and Osteoarthritis*, Raven Press, New York: 183-199.
58. Jackson, B. D., Teichtahl, A. J., Morris, M. E., Wluka, A. E., Davis, S. R. und Cicuttini, F. M. (2004). "The effect of the knee adduction moment on tibial cartilage volume and bone size in healthy women. ." *Rheumatology (Oxford)* 43((3)): 51-61.
59. Jones, G., Glisson, M., Hynes, K. und Cicuttini, F. (2000). "Sex and site differences in cartilage development: a possible explanation for variations in knee osteoarthritis in later life." *Arthritis Rheum* 43(11): 2543-2549.
60. Jordan, J. M., Luta, G., Stabler, T., Renner, J. B., Dragomir, A. D., Vilim, V., Hochberg, M. C., Helmick, C. G. und Kraus, V. B. (2003). "Ethnic and sex differences in serum levels of cartilage oligomeric matrix protein: the Johnston County Osteoarthritis Project." *Arthritis Rheum* 48(3): 675-681.
61. Junqueira, L., Carneiro, J. und Kelley, R. O. (2005). "Hyaliner Knorpel." In: Gratzl, M., *Histologie*. 6.Auflage, Berlin u.a., Springer: 84-89.
62. Karvonen, R. L., Negendank, W. G., Teitge, R. A., Reed, A. H., Miller, P. R. und Fernandez-Madrid, F. (1994). "Factors affecting articular cartilage thickness in osteoarthritis and aging." *J Rheumatol* 21(7): 1310-1318.
63. Keller, T. S., Strauss, A. M. und Szpalski, M. (1992). "Prevention of bone loss and muscle atrophy during manned space flight." *Microgravity Q* 2(2): 89-102.
64. Kempson, G. E., Tuke, M. A., Dingle, J. T., Barrett, A. J. und Horsfield, P. H. (1976). "The effects of proteolytic enzymes on the mechanical properties of adult human articular cartilage." *Biochim Biophys Acta* 428(3): 741-760.
65. Kersting, U. G., Stubendorff, J. J., Schmidt, M. C. und Bruggemann, G. P. (2005). "Changes in knee cartilage volume and serum COMP concentration after running exercise." *Osteoarthritis Cartilage* 13(10): 925-934.
66. Kim, H. J., Lee, Y. H. und Kim, C. K. (2009). "Changes in serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP), plasma CPK and plasma hs-CRP in relation to running distance in a marathon (42.195 km) and an ultra-marathon (200 km) race." *Eur J Appl Physiol* 105(5): 765-770.

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

68. Kiviranta, M., T. und J., J. (1994). "Articular cartilage thickness and glycosaminoglycan distribution in the young canine knee joint after remobilization of the immobilized limb." *Journal of Orthopaedic Research* 12: 161-167.

69. Koelling, S., Clauditz, T. S., Kaste, M. und Miosge, N. (2006). "Cartilage oligomeric matrix protein is involved in human limb development and in the pathogenesis of osteoarthritis." *Arthritis Res Ther* 8(3): R56.

70. Kuettner, K. E. und Cole, A. A. (2005). "Cartilage degeneration in different human joints." *Osteoarthritis Cartilage* 13(2): 93-103.

71. Kunz, A., Williams, G., McKenzie, C., Burstein, D. und Eckstein, F. (2005). "No prolonged deformation of knee joint cartilage after the Boston marathon." *Osteoarthritis Cartilage* 13: 124.

72. Lamarck, J. B. (1809). "Philosophie Zoologique, Paris, Bailleres."

73. Lanyon, L. E. (1996). "Using functional loading to influence bone mass and architecture: objectives, mechanisms, and relationship with estrogen of the mechanically adaptive process in bone." *Bone* 18(1 Suppl): 37S-43S.

74. Lawrence, R. C., Felson, D. T., Helmick, C. G., Arnold, L. M., Choi, H., Deyo, R. A., Gabriel, S., Hirsch, R., Hochberg, M. C., Hunder, G. G., Jordan, J. M., Katz, J. N., Kremers, H. M. und Wolfe, F. (2008). "Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II." *Arthritis Rheum* 58(1): 26-35.

75. Lehninger, A., Nelson, D.L., Cox, M.M. (1998). "Prinzipien der Biochemie." Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

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

77. Lievense, A. M., Bierma-Zeinstra, S. M., Verhagen, A. P., Bernsen, R. M., Verhaar, J. A. und Koes, B. W. (2003). "Influence of sporting activities on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review." *Arthritis Rheum* 49(2): 228-236.
78. Lindqvist, E., Eberhardt, K., Bendtzen, K., Heinegard, D. und Saxne, T. (2005). "Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* 64(2): 196-201.
79. Liphardt, A. M., Mundermann, A., Koo, S., Backer, N., Andriacchi, T. P., Zange, J., Mester, J. und Heer, M. (2009). "Vibration training intervention to maintain cartilage thickness and serum concentrations of cartilage oligometric matrix protein (COMP) during immobilization." *Osteoarthritis Cartilage* 17(12): 1598-1603.
80. Lipshitz, H., Etheredge, R., 3rd und Glimcher, M. J. (1976). "Changes in the hexosamine content and swelling ratio of articular cartilage as functions of depth from the surface." *J Bone Joint Surg Am* 58(8): 1149-1153.
81. Liu, F., Kozanek, M., Hosseini, A., Van de Velde, S. K., Gill, T. J., Rubash, H. E. und Li, G. (2010). "In vivo tibiofemoral cartilage deformation during the stance phase of gait." *J Biomech* 43(4): 658-665.
82. Lüllmann-Rauch, R. (2009). "Binde- und Stützgewebe." In: *Taschenlehrbuch Histologie* 3. Auflage, Stuttgart u.a., Thieme: 112-156.
83. Mankin, H. J., Mow, V. C., Buckwalter, J. A., Iannotti, J. P. und Ratcliffe, A. (1994). "Form and Function of Articular Cartilage." In: Simon, S.R., *Orthopaedic Basic Science*, American Academy Orthopaedic Surgeons, Park Ridge, Il: 1-44.
84. Mansson, B., Carey, D., Alini, M., Ionescu, M., Rosenberg, L. C., Poole, A. R., Heinegard, D. und Saxne, T. (1995). "Cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis. Differences between rapid and slow progression of disease identified by serum markers of cartilage metabolism." *J Clin Invest* 95(3): 1071-1077.
85. Maroudas, A. (1975). "Biophysical chemistry of cartilaginous tissues with special reference to solute and fluid transport." *Biorheology* 12(3-4): 233-248.
86. Maroudas, A. (1979). "Physiochemical Properties of Articular Cartilage." In: Freeman, M.A.R., *Adult Articular Cartilage*, Pitman, London: 215-290.

87. Marti, C., Neidhart, M., Gerber, T., Hauser, N., Michel, B. A. und Hauselmann, H. J. (1999). "[Cartilage oligomeric matrix protein (COMP): the role of a non-collagen cartilage matrix protein as a marker of disease activity and joint destruction in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis]." *Z Rheumatol* 58(2): 79-87.

88. McCutchen, C. W. (1962). "The Frictional Properties of Cortical Bone." *Wear* 5: 1.

89. Meachim, G., Bentley, G. und Baker, R. (1977). "Effect of age on thickness of adult patellar articular cartilage." *Ann Rheum Dis* 36(6): 563-568.

90. Mosher, T. J., Liu, Y. und Torok, C. M. (2010). "Functional cartilage MRI T2 mapping: evaluating the effect of age and training on knee cartilage response to running." *Osteoarthritis Cartilage* 18(3): 358-364.

91. Mosher, T. J., Smith, H. E., Collins, C., Liu, Y., Hancy, J., Dardzinski, B. J. und Smith, M. B. (2005). "Change in knee cartilage T2 at MR imaging after running: a feasibility study." *Radiology* 234(1): 245-249.

92. Mosley, J. R. und Lanyon, L. E. (1998). "Strain rate as a controlling influence on adaptive modeling in response to dynamic loading of the ulna in growing male rats." *Bone* 23(4): 313-318.

93. Mosley, J. R., March, B. M., Lynch, J. und Lanyon, L. E. (1997). "Strain magnitude related changes in whole bone architecture in growing rats." *Bone* 20(3): 191-198.

94. Mow und Rosenwasser, M. (1987). "Articular Cartilage: Biomechanics " In: Woo,S.L.-Y. *Injury and Repair of the Muskulo-skeletal Soft Tissues*, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Park Ridgw, Il: 427-463.

95. Mow V.C. and Proctor, C. S. (1989). "Biomechanics of Articular Cartilage." In: Nordin, M., *Basic biomechanics of the Musculo-skeletal System* , Lea & Febiger, Baltimore, Maryland: 31-58.

96. Mow V.C. und Hung, C. T. (2001). "Biomechanics of Articular Cartilage." In: *Basic biomechanics of the musculoskeletal system* 3. Auflage, Philadelphia u.a., Lippincott William & Wilkins: 60-95.

97. Mow, V. C., Kuei, S. C., Lai, W. M. und Armstrong, C. G. (1980). "Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression? Theory and experiments." *J Biomech Eng* 102(1): 73-84.
98. Muhlbauer, R., Lukasz, T. S., Faber, T. S., Stammberger, T. und Eckstein, F. (2000). "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* 28(4): 541-546.
99. Mündermann, A., Dyrby, C. O., Andriacchi, T. P. und King, K. B. (2005). "Serum concentration of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) is sensitive to physiological cyclic loading in healthy adults." *Osteoarthritis Cartilage* 13(1): 34-38.
100. Mündermann, A., King, K. B., Smith, R. L. und Andriacchi, T. P. (2009). "Change in serum COMP concentration due to ambulatory load is not related to knee OA status." *J Orthop Res* 27(11): 1408-1413.
101. Neidhart, M., Hauser, N., Paulsson, M., DiCesare, P. E., Michel, B. A. und Hauselmann, H. J. (1997). "Small fragments of cartilage oligomeric matrix protein in synovial fluid and serum as markers for cartilage degradation." *Br J Rheumatol* 36(11): 1151-1160.
102. Neidhart, M., Muller-Ladner, U., Frey, W., Bosserhoff, A. K., Colombani, P. C., Frey-Rindova, P., Hummel, K. M., Gay, R. E., Hauselmann, H. und Gay, S. (2000). "Increased serum levels of non-collagenous matrix proteins (cartilage oligomeric matrix protein and melanoma inhibitory activity) in marathon runners." *Osteoarthritis Cartilage* 8(3): 222-229.
103. Newton, P. M., Mow, V. C., Gardner, T. R., Buckwalter, J. A. und Albright, J. P. (1997). "Winner of the 1996 Cabaud Award. The effect of lifelong exercise on canine articular cartilage." *Am J Sports Med* 25(3): 282-287.
104. Niehoff, A., Kersting, U. G., Helling, S., Dargel, J., Maurer, J., Thevis, M. und Bruggemann, G. P. (2010). "Different mechanical loading protocols influence serum cartilage oligomeric matrix protein levels in young healthy humans." *Eur J Appl Physiol* 110(3): 651-657.
105. Niehoff, A., Müller, M., Bruggemann, L., Savage, T., Zaucke, F., Eckstein, F., Müller-Lung, U. und Bruggemann, G. P. (2011). "Deformational behaviour of knee cartilage and changes in serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) after running and drop landing." *Osteoarthritis Cartilage* 19(8): 1003-1010.

106. Nigg, B. M. (2001). "The role of impact forces and foot pronation: a new paradigm." *Clin J Sport Med* 11(1): 2-9.
107. Nigg, B. M. und Herzog, W. (1999). "Biomechanics of the Musculo-skeletal System, Second Edition, Wiley & Sons, Chichester." 98.
108. Nigg, B. M. und Wakeling, J. M. (2001). "Impact forces and muscle tuning: a new paradigm." *Exerc Sport Sci Rev* 29(1): 37-41.
109. Nigg und Herzog, W. (2006). "Biomechanics of the Musculo-skeletal System." Third Edition, John Wiley & Sons, Chichester u.a.: 94-109.
110. O'Connor, J. A. und Lanyon, L. E. (1982). "The influence of strain rate on bone modelling." *J. Biomechanics* 15: 767-781.
111. Oettmeier, R., Arokoski, J., Roth, A. J., Helminen, H. J., Tammi, M. und Abendroth, K. (1992). "Quantitative study of articular cartilage and subchondral bone remodeling in the knee joint of dogs after strenuous running training." *J Bone Miner Res* 7 Suppl 2: S419-424.
112. Oldberg, A., Antonsson, P., Lindblom, K. und Heinegard, D. (1992). "COMP (cartilage oligomeric matrix protein) is structurally related to the thrombospondins." *J Biol Chem* 267(31): 22346-22350.
113. Otterness, I. G. und Eckstein, F. (2007). "Women have thinner cartilage and smaller joint surfaces than men after adjustment for body height and weight." *Osteoarthritis Cartilage* 15(6): 666-672.
114. Panush, R. S., Schmidt, C., Caldwell, J. R., Edwards, N. L., Longley, S., Yonker, R., Webster, E., Nauman, J., Stork, J. und Pettersson, H. (1986). "Is running associated with degenerative joint disease?" *JAMA* 255(9): 1152-1154.
115. Petersson, I. F., Boegard, T., Svensson, B., Heinegard, D. und Saxne, T. (1998). "Changes in cartilage and bone metabolism identified by serum markers in early osteoarthritis of the knee joint." *Br J Rheumatol* 37(1): 46-50.

116. Piscoya, J. L., Fermor, B., Kraus, V. B., Stabler, T. V. und Guilak, F. (2005). "The influence of mechanical compression on the induction of osteoarthritis-related biomarkers in articular cartilage explants." *Osteoarthritis Cartilage* 13(12): 1092-1099.
117. Pullig, O., Pfander, D. und Swoboda, B. (2001). "[Molecular principles of induction and progression of arthrosis]." *Orthopade* 30(11): 825-833.
118. Puranen, J., Ala-Ketola, L., Peltokallio, P. und Saarela, J. (1975). "Running and primary osteoarthritis of the hip." *Br Med J* 2(5968): 424-425.
119. Racunica, T. L., Teichtahl, A. J., Wang, Y., Wluka, A. E., English, D. R., Giles, G. G., O'Sullivan, R. und Cicuttini, F. M. (2007). "Effect of physical activity on articular knee joint structures in community-based adults." *Arthritis Rheum* 57(7): 1261-1268.
120. Radin, E. L., Ehrlich, M. G., Chernack, R., Abernethy, P., Paul, I. L. und Rose, R. M. (1978). "Effect of repetitive impulsive loading on the knee joints of rabbits." *Clin Orthop Relat Res*(131): 288-293.
121. Radin, E. L., Martin, R. B., Burr, D. B., Caterson, B., Boyd, R. D. und Goodwin, C. (1984). "Effects of mechanical loading on the tissues of the rabbit knee." *J Orthop Res* 2(3): 221-234.
122. Riessen, R., Fenchel, M., Chen, H., Axel, D. I., Karsch, K. R. und Lawler, J. (2001). "Cartilage oligomeric matrix protein (thrombospondin-5) is expressed by human vascular smooth muscle cells." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21(1): 47-54.
123. Robling, A. G., Hinant, F. M., Burr, D. B. und Turner, C. H. (2002). "Improved bone structure and strength after long-term mechanical loading is greatest if loading is separated into short bouts." *J Bone Miner Res* 17(8): 1545-1554.
124. Rosenberg, K., Olsson, H., Morgelin, M. und Heinegard, D. (1998). "Cartilage oligomeric matrix protein shows high affinity zinc-dependent interaction with triple helical collagen." *J Biol Chem* 273(32): 20397-20403.
125. Saxne, T. und Heinegard, D. (1992). "Cartilage oligomeric matrix protein: a novel marker of cartilage turnover detectable in synovial fluid and blood." *Br J Rheumatol* 31(9): 583-591.

126. Schiebler, H. T., Peiper, U. und Schneider, F. (1986). "Histologie: Lehrbuch der Cytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen." Springer Verlag, Berlin.
127. Schünke, M. und Schulte, E. (2005). "Prometheus-Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem." Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
128. Shorten, M. (2002). The myth of running shoe cushioning. Communication to the IV International Conference on the Engineering of Sport. Kyoto, Japan.
129. Sitoci, M., H. und C., G. (2003). "Nocturnal changes of cartilage morphology in healthy subjects." *Osteoarthritis Cartilage* 11: 95.
130. Skiöldebrand, E., Ekman, S., Heinegard, D. und Hulthenby, K. (2010). "Ultrastructural immunolocalization of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in the articular cartilage on the equine third carpal bone in trained and untrained horses." *Res Vet Sci* 88(2): 251-257.
131. Södersten, F., Ekman, S., Niehoff, A., Zaucke, F., Heinegard, D. und Hulthenby, K. (2007). "Ultrastructural immunolocalization of cartilage oligomeric matrix protein, thrombospondin-4, and collagen fibril size in rodent achilles tendon in relation to exercise." *Connect Tissue Res* 48(5): 254-262.
132. Teichtahl, A. J., Wluka, A. E., Forbes, A., Wang, Y., English, D. R., Giles, G. G. und Cicuttini, F. M. (2009). "Longitudinal effect of vigorous physical activity on patella cartilage morphology in people without clinical knee disease." *Arthritis Rheum* 61(8): 1095-1102.
133. Tieschky, M., Faber, S., Haubner, M., Kolem, H., Schulte, E., Englmeier, K. H., Reiser, M. und Eckstein, F. (1997). "Repeatability of patellar cartilage thickness patterns in the living, using a fat-suppressed magnetic resonance imaging sequence with short acquisition time and three-dimensional data processing." *J Orthop Res* 15(6): 808-813.
134. Tseng, S., Reddi, A. H. und Di Cesare, P. E. (2009). "Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP): A Biomarker of Arthritis." *Biomark Insights* 4: 33-44.
135. Vanwanseele, B., Eckstein, F., Hadwighorst, H., Knecht, H., Spaepen, A. und Stussi, E. (2004). "In vivo precision of quantitative shoulder cartilage measurements, and changes after spinal cord injury." *Magn Reson Med* 51(5): 1026-1030.

136. Vanwanseele, B., Eckstein, F., Knecht, H., Spaepen, A. und Stussi, E. (2003). "Longitudinal analysis of cartilage atrophy in the knees of patients with spinal cord injury." *Arthritis Rheum* 48(12): 3377-3381.
137. Vanwanseele, B., Lucchinetti, E. und Stussi, E. (2002). "The effects of immobilization on the characteristics of articular cartilage: current concepts and future directions." *Osteoarthritis Cartilage* 10(5): 408-419.
138. Waterton, J. C., Solloway, S., Foster, J. E., Keen, M. C., Gandy, S., Middleton, B. J., Maciewicz, R. A., Watt, I., Dieppe, P. A. und Taylor, C. J. (2000). "Diurnal variation in the femoral articular cartilage of the knee in young adult humans." *Magn Reson Med* 43(1): 126-132.
139. Wirth, W. und Eckstein, F. (2008). "A technique for regional analysis of femorotibial cartilage thickness based on quantitative magnetic resonance imaging." *IEEE Trans Med Imaging* 27(6): 737-744.
140. Zaia, J., Boynton, R. E., McIntosh, A., Marshak, D. R., Olsson, H., Heinegard, D. und Barry, F. P. (1997). "Post-translational modifications in cartilage oligomeric matrix protein. Characterization of the N-linked oligosaccharides by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry." *J Biol Chem* 272(22): 14120-14126.
141. Zatsiorsky, V. M. und Seluyanov, V. N. (1983). "The mass and inertia characteristics of the main segments of the human body." In: Matsui und Kobayashi, *Biomechanics VIII-B*. Champaign, IL: 1152-1159.
142. Zhai, G., Stankovich, J., Ding, C., Scott, F., Cicuttini, F. und Jones, G. (2004). "The genetic contribution to muscle strength, knee pain, cartilage volume, bone size, and radiographic osteoarthritis: a sibpair study." *Arthritis Rheum* 50(3): 805-810.

9. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

1. Niehoff A., Müller M., Brüggemann L., Savage T., Zaucke F., Eckstein F., Müller-Lung U., Brüggemann G.-P. (2011). Deformational behaviour of knee cartilage and changes in serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) after running and drop landing. *Osteoarthritis & Cartilage* 19(8): 1003-1010.
2. Brüggemann G., Brüggemann L., Heinrich K., Müller M., Niehoff A. (2011). Biological tissue response to impact like mechanical loading. *Footwear Science* 3(1): 13-22.
3. Savage T., Niehoff A., Brüggemann L., Müller M., Zaucke F., Eckstein F., Müller-Lung U., Brüggemann G. (2011). The use of biomarkers to assess the response of cartilage to exercise. *British Journal of Sports Medicine* 45 (4): 326.

10. Anhang

10.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau des hyalinen Gelenkknorpels ((Schünke et al., 2005).	4
Abbildung 2: Extrazellulärmatrix des hyalinen Knorpels (Schema).	6
Abbildung 3: Hyaliner Knorpel.	7
Abbildung 4: Der Aufbau des hyalinen Knorpels in vier Zonen.	8
Abbildung 5: Die Bewegung der Gewebsflüssigkeit im Knorpel.	11
Abbildung 6: Analysierte Knorpelkompartimente der Patella, des Femur und der Tibia.	49
Abbildung 7: Maximale und mittlere Kompressionskräfte am tibiofemorale Gelenk .	65
Abbildung 8: Maximales und mittleres normalisiertes Abduktionsmoment in Nm/kg.	67
Abbildung 9: Mittlere Knorpeldicke der Athleten und Kontrollen.	69
Abbildung 10: Knorpelvolumina der Athleten und Kontrollen.	71
Abbildung 11: Mittlere Knorpeldicke der Frauen und Männern.	72
Abbildung 12: Knorpelvolumen von Frauen und Männern.	75
Abbildung 13: Relative Änderung der COMP-Konzentration bei Kontrollen/Athleten.	77
Abbildung 14: Relative Änderungen der mittleren Knorpeldicke bei Kontrollen/Athleten.	78
Abbildung 15: Relative Änderungen des Knorpelvolumens bei Kontrollen/Athleten.	79
Abbildung 16: Relative Änderung der COMP-Konzentration bei Frauen/Männern.	81
Abbildung 17: Relative Änderungen der mittleren Knorpeldicke bei Frauen/Männer.	83
Abbildung 18: Relative Änderungen des Knorpelvolumens bei Frauen/Männer.	84

10.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Körpergewicht und Körperhöhe.	45
Tabelle 2: Merkmale der mechanischen Belastung des Gesamtkörpers (KSP).	47
Tabelle 3: Merkmale der mechanischen Belastung des Kniegelenks.	47
Tabelle 4: Primäre und sekundäre Merkmale der biochemischen Gewebeantwort (COMP).	48
Tabelle 5: Merkmale des physikalischen Markers Knorpeldicke.	49
Tabelle 6: Merkmale des physikalischen Markers Knorpelvolumen.	50
Tabelle 7: Bodenreaktionskräfte/ abgeleitete Beanspruchungsgrößen des Gesamtkörpers.	60
Tabelle 8: Belastungsgrößen des Kniegelenks in den drei Phasen der Landung.	61
Tabelle 9: Bodenreaktionskräfte und Beanspruchungsgrößen bei Kontrollen/Athleten	62
Tabelle 10: Normalisierte Belastungsgrößen des Kniegelenks bei Kontrollen/Athleten	63
Tabelle 11: Geschlechtsspez. Bodenreaktionskräfte und abgeleitete Beanspruchungsgrößen	65
Tabelle 12: Geschlechtsspezifische Belastungsgrößen des Kniegelenks.	66
Tabelle 13: Knorpelvolumen/mittlere Knorpeldicke in den Arealen des Kniegelenks	69
Tabelle 14: Gesamtknorpelvolumen des Kniegelenks bei Kontrollen/Athleten.	71
Tabelle 15: Knorpelvolumen und mittlere Knorpeldicke in den Arealen des Kniegelenks	74
Tabelle 16: Gesamtknorpelvolumen des Kniegelenks bei Frauen und Männern.	76
Tabelle 17: Änderung von Knorpelvolumen und mittlerer Knorpeldicke in %.	80
Tabelle 18: Änderung von Knorpelvolumen und mittlerer Knorpeldicke in den Arealen des	85
Tabelle 19: Zusammenhang von mechanischen Belastungsgrößen und Knorpelreaktion.	87

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.