

Aus dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie, Klinik für Unfall- und
Wiederherstellungschirurgie, Klinik für Orthopädie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**In vivo Analyse der humanen synovialen Mikrozirkulation bei
Gonarthrose: Interaktion von Mikrozirkulationsstörung,
Matrixdegradation und Arthroseprogression**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jan – Eric Arndt

aus Berlin

Gutachter: 1.: Priv.-Doz. Dr. med. A. C. Disch
2.: Priv.-Doz. Dr. med. H.-J. Bail
3.: Priv.-Doz. Dr. med. S. Scheffler

Datum der Promotion: 03.06.2012

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeines zur Arthrose	1
1.2	Studienaufbau	5
1.3	Hypothesen	7
2	Material und Methoden	9
2.1	Studienpopulation	9
2.2	Einschlusskriterien	9
2.3	Ausschlusskriterien	9
2.4	Präoperative Datenerhebung	10
2.4.1	<i>Klinische Parameter (WOMAC-Index)</i>	10
2.4.2	<i>Radiologische Scores</i>	11
2.4.3	<i>Laborparameter</i>	13
2.5	Messverfahren	14
2.5.1	<i>Messtechnik: Orthogonale Spektralphotometrie (OPS-Imaging)</i>	14
2.5.2	<i>Intraoperative Untersuchung</i>	17
2.6	Postoperative Datenerhebung	20
2.6.1	<i>Mikrozirkulatorische Parameter</i>	20
2.6.2	<i>Beurteilung der intraoperativ gewonnenen Biopsien</i>	26
3	Ergebnisse	30
3.1	Studienpopulation	30
3.2	Präoperative Datenerhebung	30
3.2.1	<i>Klinische Parameter – WOMAC-Score</i>	30
3.2.2	<i>Radiologische Scores</i>	36
3.2.3	<i>Laborparameter</i>	37
3.3	Mikrozirkulatorische Messergebnisse	40
3.3.1	<i>Funktionelle Gefäßdichte</i>	41
3.3.2	<i>Gefäßdurchmesser</i>	44
3.3.3	<i>Blutflussgeschwindigkeit</i>	47
3.3.4	<i>Blutflussvolumen</i>	51
3.4	Intraoperativ gewonnene Proben	62
3.4.1	<i>Synovialispunktat</i>	62
3.4.2	<i>Synovialmembranbiopsie</i>	68
3.5	Korrelationen und weitere Aspekte	71
3.5.1	<i>Statistische Verfahren</i>	71
3.5.2	<i>Präoperativ erhobene Daten</i>	72
3.5.3	<i>Mikrozirkulatorische Daten</i>	73
3.5.4	<i>Postoperativ erhobene Daten</i>	77
4	Diskussion	82
4.1	Allgemeine Patientenparameter	82
4.2	Rheologische Größen, mikrozirkulatorische Resultate und Referenzwerte	84
4.2.1	<i>Analyse der mikrozirkulatorischen Messresultate</i>	87
4.3	Charakteristika der fortgeschrittenen Arthrose	90
4.3.1	<i>Radiologische Größen</i>	90
4.3.2	<i>WOMAC</i>	91
4.3.3	<i>Inflammatorische Komponente</i>	94

4.4	Über die Mikrozirkulation zur Erweiterung des pathogenetischen Konzeptes der Arthrose.....	103
4.5	Abschließende Betrachtung	107
5	Zusammenfassung.....	111
6	Referenzen.....	112
7	Anhang.....	122
7.1	Abkürzungsübersicht.....	122
7.2	Abbildungsverzeichnis	123
7.3	Tabellenverzeichnis	124
7.4	Tabellarischer Lebenslauf	125
7.5	Selbständigkeitserklärung	126
7.6	Danksagung.....	127
7.7	Publikationsliste	129

1 Einleitung

„Falls die Anhäufung von Gebrauch und Belastung über die Zeit hinweg das hauptsächliche Szenario im Rahmen der Arthroseentstehung (osteoarthritis) darstellt, so ist jedes therapeutische Vorgehen als weitestgehend sinnlos zu werten, da Bewegung und Beanspruchung des Gelenkes als unvermeidlich bezogen auf dessen Funktion zu betrachten sind.“

(Osteoarthritis: Aging of Matrix and Cells – Going for a Remedy; T.Aigner; Current Drug Targets, 2007, 8,325-331; [4]; inhaltsgetreu aus dem Englischen übersetzt von J.-E. Arndt)

1.1 Allgemeines zur Arthrose

Die Arthrose, welche im englischen Sprachraum auch als *osteoarthritis* (OA) bezeichnet wird, ist eine Erkrankung, die pathomorphologisch vorrangig durch ihren knorpelzerstörenden Charakter in Erscheinung tritt [22;37;67;119]. Grundlegend sind alle am Gelenk beteiligten Strukturen von der OA betroffen [26;95]. Sie stellt weltweit die häufigste Gelenkerkrankung dar [25]. Neben den strukturellen Veränderungen am betroffenen Gelenk (osteophytäre Anbauten, subchondrale Sklerosierung, Gelenkspaltverschmälerung, Geröllzystenbildung) verursacht sie beim Patienten vor allem Schmerzen und eine eingeschränkte Beweglichkeit der betroffenen Gelenkstruktur [7;94;119]. Obgleich sich in den letzten Jahrzehnten das Verständnis für die - hinter den Symptomen verborgenen - pathologischen Vorgänge im Rahmen der OA erweitert hat, liegt die vollständige Klärung der Ätiologie noch in weiter Ferne. Allgemein wird akzeptiert, dass das Patientenalter einen der hauptsächlichen Risikofaktoren für das Auftreten der OA darstellt [58;122]. Bei den derzeitigen demographischen Entwicklungstendenzen bedeutet die Assoziation der OA mit dem Alter für die Gesellschaft in der Zukunft eine drastische Zunahme an Patienten mit arthrotischen Gelenkveränderungen und Beschwerden. Daraus resultiert eine wachsende sozioökonomische Belastung [22;25;47]. Neben dem Alter existieren noch weitere die Arthroseentstehung beeinflussende Faktoren. Zu diesen zählt man das Geschlecht, den Body-Mass-Index, Gelenkdeformitäten/Beinachsenfehler [16], vorausgegangene traumatische Gelenkschäden (Zerstörung oder Verletzung von gelenkbeteiligten Strukturen) sowie Über- und Fehlbelastungen [25;122], die spezifische Mikrotraumata hervorrufen [4]. Durch neue pathophysiologische Erkenntnisse ist man heute in der Lage zu formulieren, dass die Arthrose nicht alleiniges Resultat eines fortschreitenden Alterungsprozesses und

mechanischer Beanspruchung ist [4;24;102], sondern von weiteren Faktoren entscheidend mit beeinflusst wird. In diesem Kontext ist die Kenntnis eines der aktuelleren Konzepte bezüglich der Entstehung von arthrotischen Veränderungen unerlässlich. Hierbei steht die Anfälligkeit der hyalinen Knorpelsubstanz für strukturelle Schäden nach mechanischer Belastung im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Fokus. Es wird postuliert, dass das Absolvieren von sich wiederholenden Tätigkeiten mit moderater Belastung (kein Leistungssport) über mehrere Jahre hinweg per se nicht in der Lage ist, vitales Knorpelgewebe zu schädigen und damit Ursache einer OA zu sein [17;26;59;99]. Wenn allerdings die funktionelle und vor allem die strukturelle Integrität des hyalinen Knorpelgewebes nicht mehr gewährleistet ist [26], kann ein Mikrotrauma, welches im gesunden Gewebe keinen wesentlichen Effekt hätte und so als atraumatische Belastung bezeichnet würde, zu einem Schaden der extrazellulären Matrix des Knorpelgewebes führen [4].

Unterschiedlichste Überlegungen wurden in den letzten Jahren angestellt um die Frage zu klären, worin die Ursache für den plötzlich auftretenden Verlust der strukturellen Knorpelintegrität und der damit verbundenen erhöhten Anfälligkeit für Belastungen liegt. Einen in diesem Kontext relevanten Aspekt stellt die nicht-klassisch verlaufende und damit durch lösliche Faktoren vorangetriebene, variabel erscheinende und häufig gering ausgeprägte Synovialitis dar [15;38;58;94;103;104;120]. Allgemein wird davon ausgegangen, dass die Relevanz der Synovialitis für die OA vor allem im Rahmen der Erkrankungsprogression zu finden ist [15;37;58].

Kernstück der unterschiedlichen Betrachtungen war stets die Suche nach dem Weg der Einflussnahme verschiedener Faktoren auf den Zustand des Knorpelgewebes. Hierbei mussten unterschiedlichste Sachverhalte, die im Folgenden aufgelistet sind, berücksichtigt werden. Die Eigenschaften eines Gewebeverbandes, wie beispielsweise des hyalinen Gelenkknorpels, werden - allgemein betrachtet - von den physikalischen Eigenschaften der einzelnen Gewebebestandteile (Kollagen, Proteoglykane, Hyaluronsäure, Flüssigkeiten), dem vorliegenden strukturellen Aufbau der extrazellulären Matrix (ECM) sowie durch die, für die Synthese der Gewebekomponenten verantwortlichen residenten Zellen, bestimmt.

Im Fall des hyalinen Knorpels wird die Gruppe der residenten Zellen durch nur einen einzigen Zelltyp repräsentiert, dem hochdifferenzierten Chondrozyten [3;67;119]. Sowohl Synthese als auch Abbau der ECM sind vollständig von der metabolischen Aktivität der Chondrozyten abhängig [2;31;66].

Neben dem Fakt, dass die Chondrozyten die einzige im hyalinen Knorpel vorliegende Zellpopulation darstellen, weist der Gelenkknorpel noch weitere entscheidende Eigenschaften auf. Zu diesen zählen der Verzicht des gesunden hyalinen Gelenkknorpels auf die in Anspruchnahme von externen Zellquellen sowie der Umstand, dass die vorliegenden zellulären Strukturen als postmitotisch bezeichnet werden [2;5]. Weiterhin besitzt er keine neuralen, lymphatischen oder vaskulären Strukturen. Trotz des Fehlens von Gefäßstrukturen innerhalb des hyalinen Gelenkknorpels findet man auch hier den Grundsatz bestätigt, dass nur über eine adäquate Perfusion sowohl die funktionelle als auch die strukturelle Integrität eines Gewebes zu gewährleisten sind [7]. Die nutritive Versorgung erfolgt über die Synovialflüssigkeit erfolgt, welche von den Synoviozyten in der Synovialmembran synthetisiert und sezerniert wird [56]. Demzufolge kann von einer indirekten Abhängigkeit des chondralen Gewebes von der synovialen Perfusion ausgegangen werden, da diese direkten Einfluss auf die metabolen Prozesse der Synoviozyten nimmt.

Im Detail bedeutet es, dass sämtliche von den Chondrozyten für die Aufrechterhaltung von metabolen Prozessen benötigten Substanzen die Gelenkregion primär über Mikrozirkulation innerhalb der Synovialmembran erreichen. Von dort aus gelangen sie in die Synovialflüssigkeit. Durch die im Gelenk stattfindenden Bewegungen kommt es zur Initiierung und Aufrechterhaltung der Synovialflüssigkeitszirkulation. Kleine nutritive Partikel (Glukose) und andere chemische Substanzen (z.B. Sauerstoff, Kohlenstoffdioxid) [67;76] sind in der Lage, sich mittels Diffusion ungehindert in die ECM hinein und aus ihr heraus zu bewegen. Für größere Partikel (z.B. Enzyme, Hormone, Abbauprodukte) ist neben der Strömung der Synovialflüssigkeit auch die Be- und Entlastung des Gelenkknorpels ('Pumping') für den Übertritt in die ECM und den Transport zu den in der ECM eingebetteten Chondrozyten von essentieller Bedeutung [2;76]. Neben der nutritiven Funktion besitzt die Synovialflüssigkeit noch weitere Aufgaben. Zu diesen zählt u.a. die Optimierung der mechanischen Gelenkfunktion [56]. Sie bedingt eine Reduktion der auftretenden Reibung, die bei der Bewegung der ossären Gelenkkomponenten gegeneinander entsteht. Dass die Synovialflüssigkeit im Zuge der Bewegungsabläufe nicht vollständig aufgebraucht wird und stets ihre ursprüngliche Zusammensetzung und damit physikalischen Eigenschaften beibehält, verdankt sie u.a. dem Gehalt an Hyaluronsäure [20;56]. Alle weiteren in der Synovialmembran befindlichen Zellen sind neben den Synoviozyten ebenfalls befähigt, Proteinstrukturen (MMP's, VEGF, etc.) [22;41;110;111] in die Synovialflüssigkeit zu sezernieren und

damit Einfluss auf die chondrozytären Aktivitäten sowie auf synoviale Prozesse zu nehmen [119]. Zu diesen zellulären Strukturen (und den *spezifischen Transmittersubstanzen*) gehören die Endothelzellen (*Endothelin-1; NO; VEGF* [86;92]) und die über die Blutbahn eingewanderten oder ortsansässigen Entzündungszellen wie Makrophagen und Leukozyten (*Interleukine, TNF α , NO*) [15;86;94]. Daneben verfügen auch die Chondrozyten über die Synthesefähigkeit von Proteinstrukturen (MMP's; TIMP's, VEGF), welche sie in die Lage versetzen, sowohl physiologische als auch pathologische Vorgänge zu initialisieren und zu regulieren [6;41;61;62;66;111].

Greifen wir nun erneut die Frage nach der Art der möglichen Einflussnahme - bezüglich der Anfälligkeit des hyalinen Gelenkknorpels für mechanische Beanspruchungen - auf, so können wir zusammenfassend aus den zuvor aufgeführten Sachverhalten drei für die Knorpelintegrität relevante Strukturen ableiten. Es handelt sich hierbei erstens um die Chondrozyten [5;6;119] und die Zusammensetzung der sie umgebenden ECM, zweitens um die Synoviozyten und andere in der Synovialmembran befindliche zellulären Strukturen (Entzündungszellen, Fibroblasten, Endothelzellen) und drittens um die in der Synovialmembran ablaufenden mikrozirkulatorischen Prozesse. Jeder dieser Aspekte wird auf spezifische Weise durch verschiedene Risikofaktoren (u.a. Alter, Geschlecht, Grad der Belastung) beeinflusst.

Eine Vorrangstellung im Rahmen der zuvor durchgeführten Betrachtung nehmen die Chondrozyten ein, da sie verantwortlich für das Generieren und Aufrechterhalten eines Gleichgewichtes zwischen anabolen und katabolen Prozessen innerhalb der ECM sind [31;44;119]. Auf diesem Wege sorgen sie, in Wechselwirkung mit den zwei anderen aufgeführten Aspekten, für die Sicherung der strukturellen und funktionellen Integrität des hyaline Gelenkknorpels [2;26].

Verschiedenste Untersuchungen wurden bezüglich des vorgestellten Konzeptes mit Fokus auf den Chondrozyten durchgeführt. Die Resultate dieser Untersuchungen ermöglichen ein erweitertes Verständnis für den Einfluss von Risikofaktoren auf die Chondrozytenaktivität [3], die ECM-Beschaffenheit (*u.a. das Alter und die Akkumulation von AGE's* [24]) und ermöglichen neue Einblicke in die pathologisch relevanten Prozesse (*Apoptose* [5]; *chondrozytärer Funktionsverlust durch Zellalterung* [4;6;64]; *proliferative Aktivität von arthrotischen Chondrozyten* [5]; *mechanische Überbelastung und Effekt auf Chondrozyten* [84]) sowie die daran beteiligte Substanzen (MMP's [27;61;62] ; TIMP's [22;61]; VEGF [81;86;107]).

1.2 Studienaufbau

Die hier vorgestellte Studie legt den Fokus auf die Untersuchung der synovialen Perfusion, welche, unter den in den Erkrankungsprozess involvierten Faktoren, eine entscheidende Rolle einnimmt. Bis zum heutigen Tage ist uns keine andere Studie bekannt, die in der Lage war, den mikrozirkulatorischen Status der humanen Synovialmembran (SM) bei Patienten mit fortgeschrittener Gonarthrose in vivo zu quantifizieren.

Die Auswahl einer geeigneten Methodik zur Visualisierung und nachfolgenden Quantifizierung der synovialen Perfusion stellt im Rahmen des Studienaufbaus die eigentliche Herausforderung dar.

Die Intravitalmikroskopie (IVM), welche als der Goldstandard für die Untersuchung von mikrozirkulatorischen Vorgängen angesehen wird, stößt bei der Frage nach einer Option zur In-vivo-Visualisierung von humanen Gewebestrukturen - auf Grund der Invasivität sowie des notwendigen Einsatzes eines Kontrastmittels - an ihre Grenzen.

Mit der Einführung der orthogonalen Spektralphotometrie (OPS-Imaging) in den wissenschaftlichen Alltag eröffneten sich ganz neue Möglichkeiten [34]. Dieses Verfahren zeichnet sich durch den Verzicht auf Kontrastmittel, die fehlende Invasivität, qualitativ hochwertiges Bildmaterial und Messresultate [36;50], die denen der IVM entsprechen [13;36;50;51;117], aus. Nachdem die Methode in unterschiedlichen Studien als valide und gleichwertig eingestuft wurde, folgten verschiedene Untersuchungen bezüglich der mikrozirkulatorischen Vorgänge im Rahmen der Organperfusion an Tiermodellen (*Maus –Pankreas* [117]; *Ratte – Gehirn* [112]) sowie auch erstmalig am Menschen (*Mundschleimhaut bei Patienten mit Sepsis* [116]; *Brandwunden* [70]; *Lebergewebe – sinusidale Veränderungen* [87]; *Niere* [101]; *Pankreas* [98]; *Rotatorenmanschette* [14]).

Neben der Frage nach einer geeigneten Untersuchungsmethodik besteht für uns die Schwierigkeit der Erreichbarkeit der synovialen Gelenkschleimhaut, da hierbei die Eröffnung der Gelenkkapsel notwendig ist. Dementsprechend wählen wir ein Patientenkollektiv, bei dem es im Rahmen der chirurgischen Therapie ohnehin zur Eröffnung der Gelenkkapsel kommt. Es handelt sich dabei um Patienten mit fortgeschrittener Gonarthrose und der Indikation zur Implantation einer Totalendoprothese. Mit den durch die Messung erhaltenen visuellen Daten können wir

die Quantifizierung der Mikrozirkulation postoperativ vornehmen. Die hierbei zur Anwendung kommenden mikrozirkulatorischen Parameter sind 1. die funktionelle Gefäßdichte (FGD), 2. der Gefäßdurchmesser (D), 3. die Blutflussgeschwindigkeit (BFG) und 4. das Blutflussvolumen (BFV). Um den Zusammenhang zwischen mikrozirkulatorischen Prozessen in der SM und weiteren pathogenetischen Aspekten der Arthrose untersuchen zu können, werden die folgenden Parameter erhoben:

- ▶ klinische Patientendaten
(Alter, Geschlecht, Art der Fehlstellung)
- ▶ systemische Blut- und Entzündungsparameter
(Hämatokritwert, C-reaktives Protein, Leukozytenzahlen) [37;55;78;120]
- ▶ radiologische Arthrograde im Nativröntgen
(Ahlbäck-Klassifizierung [1]; Kellgren & Lawrence [43])
- ▶ patientenspezifische Symptomatik
(erfasst mittels WOMAC-Klassifizierung [9;10])
- ▶ potentiell arthroseassoziierte synoviale Parameterkonzentrationen
(MMP-1, MMP-3, TIMP-2, VEGF, PGE2) [23;61;62;68;86;107;109;121]
- ▶ Ausmaß der vorliegenden Synovialitis
(erfasst über den Synovialitis-Score [48]).

1.3 Hypothesen

Als Ausgangspunkt der vorliegenden Studie stellen wir folgende Hypothesen auf.

1. Die orthogonale Spektralphotometrie bietet die Möglichkeit die Perfusion innerhalb der humanen Gelenkschleimhaut (Synovialmembran) in vivo zu visualisieren und anschließend mittels entsprechender Software zu quantifizieren.

Durch die Tatsache, dass die metabolische Aktivität der Chondrozyten unabdingbar von der synovialen Perfusion abhängig ist und weiterführend die strukturelle sowie funktionelle Integrität des hyalinen Gelenkknorpels von den Chondrozyten bestimmt wird, gehen wir von einem kausalen Zusammenhang zwischen der synovialen Perfusion und dem Zustand des hyalinen Gelenkknorpels aus. Wie schon zuvor erwähnt, wird die Arthrose als eine degenerative Erkrankung verstanden, in deren Rahmen es zur Zerstörung des hyalinen Gelenkknorpels kommt. Obgleich die für den Knorpelabbau verantwortlichen Mechanismen noch weitgehend unklar sind, wird angenommen, dass u.a. durch ein metabolisches Ungleichgewicht zugunsten der katabolen Prozesse (erhöhte Kollagenase- und Aggrecanaseaktivität) [4;23;62;95] sowie durch ausbleibende oder insuffizient ausfallende Reparaturversuche der Chondrozyten [64;95] die Knorpeldegeneration vorangetrieben wird. Diese beiden arthroseassoziierten Sachverhalte stehen in direktem Zusammenhang mit einer abnormen Chondrozytenaktivität (gesteigerte und vom physiologischen Zustand differierende Syntheseleistung [21;41;92;95;103;107] sowie erneut auftretender mitotischer Aktivität [5]), die ihrerseits mit der synovialen Perfusion in Wechselwirkung steht.

In wieweit der vorzufindende mikrozirkulatorische Zustand als Resultat oder Ursache für die aufgeführten Chondrozytenveränderungen angesehen werden muss, ist noch völlig unklar.

In diesem Kontext muss auch die Bedeutung der mikrozirkulatorischen Prozesse für alle weiteren am Gelenk beteiligten Strukturen Berücksichtigung finden. Liegt zum Beispiel eine lokale Minderperfusion vor, so resultiert nicht nur ein Mangel an nutritiven Größen, sondern es kommt auch zur Akkumulation von Stoffwechselendprodukten, Mediatoren

und enzymatischen Verbindungen innerhalb der drei gelenkbildenden Kompartimente (SM, Synovialflüssigkeit, Gelenkknorpel). Dies wiederum kann sich nachteilig auf die strukturellen und funktionellen Bedingungen innerhalb der SM auswirken [38] und damit indirekt, bedingt durch die engen Beziehungen zwischen SM und Gelenkknorpel, die Erkrankungsprogression unterstützen.

Demnach erwarten wir:

2. signifikante Korrelationen zwischen den mikrozirkulatorischen Parametern und den Größen, die entweder den Schweregrad der Arthrose repräsentieren (*morphologisches Korrelat: Röntgen-Score; Klinisches Korrelat: WOMAC-Score; histologisches Korrelat: Synovialitis-Score*) oder mit der Erkrankungsprogression assoziiert sind (*synoviale Parameter [27;92;107], Entzündungsparameter [27;41]*).

Weiterhin ist:

3. davon auszugehen, dass Korrelationen zwischen den einzelnen nicht-mikrozirkulatorischen Größen existieren, die weiterführende Rückschlüsse bezüglich der pathologischen Vorgänge im Rahmen der Arthrosemanifestation und –progression ermöglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Bei der vorliegenden klinischen Studie wird intraoperativ während der Durchführung eines endoprothetischen Oberflächenersatzes die humane, synoviale Mikrozirkulation im Kniegelenk bei Patienten mit primärer Gonarthrose bestimmt und weitergehend ins Verhältnis mit klinischen und radiologischen Parametern gesetzt. Im Zeitraum von September 2005 bis Oktober 2006 werden insgesamt 22 Patienten mit Gonarthrose im Rahmen der Studie untersucht. Zwei der Patienten werden aufgrund technischer Probleme bei der Messwerterfassung aus der Studie genommen. Bei einem dritten Patienten stellt sich im weiteren Verlauf eine rheumatoide Arthritis als Grunderkrankung heraus, was ebenfalls den Ausschluss aus der Studie nach sich zieht. Damit fließen insgesamt die Daten von 19 Patienten in die vorliegende Studie ein.

2.2 Einschlusskriterien

In diese Studie werden Patienten eingeschlossen, die folgende Kriterien erfüllen:

- (1) Das Vorliegen einer primären Gonarthrose.
- (2) Die Indikation zur Implantation einer Knie totalendoprothese.
- (3) Keine vorangegangenen chirurgischen Interventionen am betroffenen Kniegelenk
- (4) Keine bekannten hämatogenen oder vaskulären Erkrankungen
- (5) Der Allgemeinzustand des Patienten muss den Verzicht auf den Einsatz einer Blutsperre ermöglichen.

2.3 Ausschlusskriterien

Wenn es im Laufe der Datenerhebung zu Komplikationen kommt, die eine optimale Auswertung des betreffenden Datensatzes nicht möglich machen, wird der Patient aus der Studie genommen.

- (1) Komplikationen bei der Messung (Bsp. ungenügende Ausleuchtung)
- (2) Bildmaterial mit geringer Aussagekraft trotz optimaler technischer Voraussetzungen

2.4 Präoperative Datenerhebung

Bei jedem Patienten werden präoperativ klinische Daten mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens erhoben. Anhand von aktuellen Röntgenbildern wird der Arthrosegrad bestimmt und unterschiedliche hämatologische Parameter ermittelt. Anschließend erfolgt der operative Eingriff, bei dem es sich um die Implantation einer Kniegelenktotalendoprothese handelt. Im Verlauf der Operation werden die Messung und Aufzeichnung der Mikrozirkulation sowie die Probenentnahmen durchgeführt. Anschließend erfolgt postoperativ die Auswertung der VHS-Kassetten sowie die Aufarbeitung der entnommenen Proben.

2.4.1 Klinische Parameter (WOMAC-Index)

Jeder Patient wird präoperativ mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens nach klinischen Gesichtspunkten erfasst. Wir nutzen die deutsche Version des WOMAC Arthroseindex, der wie der ursprüngliche WOMAC-Score (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) 24 Fragen umfasst [10;106]. Er ist in drei Teile gegliedert. Teil 1 besteht aus fünf Fragen und erfasst das Ausmaß des Schmerzes in unterschiedlichen Situationen. Teil 2, aus zwei Fragen bestehend, dient der Ermittlung des Steifheitsgrades, der das Ausmaß des durch die Arthrose bedingten Steifigkeitsempfindens in der betroffenen Extremität widerspiegelt, wobei die Ursache dieses Empfindens aktuell nur partiell erklärt werden kann [35]. Teil 3 umfasst 17 Fragen und beschäftigt sich mit der Bestimmung der funktionalen Einschränkung durch die Gonarthrose bei der Ausübung alltäglicher Aufgaben. Der Patient wird dazu aufgefordert durch Angabe eines Zahlenwertes zwischen Null und Zehn nach dem Vorbild der visuellen Analogskala die entsprechende Frage zu beantworten. Hierbei steht der Wert Null bei Teil 1 für keinen Schmerz, bei Teil 2 für keine Steifigkeit und bei Teil 3 für keinerlei Funktionseinschränkung. Umgekehrt repräsentiert der Wert Zehn bei Teil 1 den maximal möglichen Schmerz, bei Teil 2 die komplette Einsteifung und bei Teil 3 die Unmöglichkeit, eine entsprechende Funktion auszuführen.

Für jeden Patienten werden nachfolgend die individuellen Punktwerte ermittelt, aus denen dann gesondert in den drei Teilen ein individueller Abschnittsindex errechnet wird. Hierzu wird die Summe aller Zahlenwerte des entsprechenden Abschnittes (Schmerz, Steifigkeit, Funktion) gebildet und anschließend durch die Fragenanzahl dividiert. Der dadurch gewonnene mittlere Punktwert (arithmetisches Mittel) repräsentiert

die Ergebnisse aus dem betrachteten Abschnitt und wird entsprechend als Schmerzindex, Steifigkeitsindex oder Funktionsindex bezeichnet. Aus diesen drei Ergebnissen lässt sich anschließend der so genannte Globalindex bilden. Die Bestimmung des Globalindex erfolgt durch die Mittelwertbildung aus den drei errechneten Indices.

Nimmt man nun die Indexwerte aller Patienten für einen Abschnitt und berechnet daraus den Mittelwert, so erhält man den mittleren Index für den Abschnitt bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv. Gleiches gilt für den Globalindex.

Mit der Gesamtheit der dadurch erhaltenen Werte ist eine Aussage über das Ausmaß an Beeinträchtigung und bestehender Lebensqualität sowohl für den einzelnen Patienten als auch die gesamte Patientengruppe möglich.

2.4.2 Radiologische Scores

Um den Arthrosegrad anhand von präoperativ angefertigten Röntgenbildern zu evaluieren, kommen zwei unterschiedliche Gradingssysteme zur Anwendung. Beide werden in der täglichen Praxis sowie im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt.

Kellgren & Lawrence Score

Der Kellgren and Lawrence Score [43] betrachtet vorrangig die Gelenkspaltbreite sowie die Ausbildung von osteophytären Anbauten und subchondraler Sklerosierung. Der Score umfasst 4 Grade, wobei Grad 1 einen Zustand mit winzigen Osteophyten ohne pathologische Relevanz und Grad 4 einen deutlich verminderten Gelenkspalt in Verbindung mit subchondraler Sklerose widerspiegelt (siehe Tab.1).

Kellgren & Lawrence Graduierung	<i>Definition</i>
Grad 1	Winzige Osteophyten, subchondrale Sklerose
Grad 2	Deutliche Osteophyten, unverminderter Gelenkspalt
Grad 3	Leichte Gelenkspaltverminderung
Grad 4	Gelenkspalt massiv vermindert mit subchondraler Sklerose

Tabelle 1: Kellgren & Lawrence

Übersetzung der Version aus [80], die in Anlehnung an Originalarbeit [43] angefertigt wurde.

Ahlbäck Score

Die Bestimmung des Ahlbäck Scores [1] umfasst die Kriterien der Gelenkspaltbreite und des Knochenabriebs in Millimeter. Es werden 5 Grade zur Beurteilung herangezogen, wobei Grad I eine Gelenkspaltverminderung auf unter 3mm darstellt und Grad V einen Knochenabrieb von mehr als 10mm repräsentiert (siehe Tab.2).

Ahlbäck Graduierung	Definition
Grad I	Gelenkspalt < 3mm
Grad II	Gelenkspaltaufhebung
Grad III	Geringer Knochenabrieb (0-5mm)
Grad IV	Leichter Knochenabrieb (5-10mm)
Grad V	Deutlicher Knochenabrieb (>10mm)

Tabelle 2: Ahlbäck
Übersetzung der Version aus [80], die in Anlehnung an [1] angefertigt wurde.

Um in der Lage zu sein, bezogen auf die zwei zu Grunde gelegten Bewertungssysteme, für jeden Patienten einen entsprechenden Score zu ermitteln, mussten die in Tabelle 1 und 2 aufgeführten Kriterien erfasst werden.

Die Beurteilung der präoperativen Röntgenbilder erfolgt über eine rechnergestützte Auswertung, bei der die Software MagicWeb® (Siemens Medical Solutions) als Arbeitsoberfläche dient. Der Arthrosegrad wird anhand der anterior-posterioren Rosenberg-Aufnahmen ermittelt. Für die Messung der Gelenkspaltbreite werden die Abstände zwischen Femurkondylen und Tibiaplateau bezogen auf das mediale oder laterale Kniekompartiment an unterschiedlichen Punkten bestimmt. Als entscheidender Wert wird die geringste Entfernung betrachtet. Bei der Messung des Abstandes müssen die 2 Punkte einer Messung auf einer gemeinsamen Geraden liegen, die die Tibiaplateauachse im rechten Winkel schneidet.

Die Bestimmung des Gelenkspaltes entfällt, sobald Zeichen des Knochenabriebs zu erkennen sind. Um eine Aussage zum Vorhandensein entsprechender Zeichen treffen zu können, ist ein spezielles Vorgehen notwendig. Zunächst ermittelt man die Tibiaachse und legt anschließend eine Gerade, die die physiologische Tibiaplateaukante repräsentiert, so fest, dass diese die Tibiaachse lateral in einem Winkel von 87° schneidet und damit medial einen Winkel von 93° bildet. Weiterhin davon ausgehend, dass die arthrotischen Veränderungen vorrangig entweder die mediale oder laterale Seite des Tibiaplateaus involvieren, betrachteten wir die weniger betroffene Tibiaplateauhälfte als Referenzpunkt für die Ermittlung des Schnittpunktes beider Geraden.

Generell kann formuliert werden - Wann immer eine Differenz zwischen der Geraden und dem vorhandenen Tibiaplateau existiert, spricht man von Knochenabrieb (siehe Abb.1). Um einen entsprechenden Wert für das Ausmaß des Knochenabriebs zu ermitteln, wird die maximale Differenz zwischen existierender und gedachter (physiologischer) Tibiaplateaukante in Millimeter bestimmt. Diese Zahlenwerte ermöglichen es, jedem Patienten einen entsprechenden Score zu zuordnen.

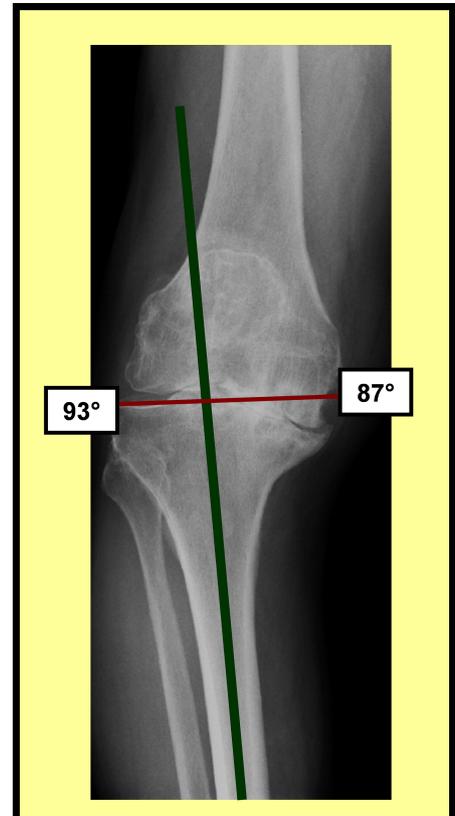


Abb.1: Röntgenscorebestimmung
Arthrotisch verändertes Kniegelenk

2.4.3 Laborparameter

Im Rahmen der routinemäßig präoperativ durchgeführten Blutabnahmen werden von uns unterschiedliche hämatologische Parameter erfasst. Zu diesen gehören Entzündungswerte wie das C-reaktive Protein (CRP) und die Leukozytenzahl (WBC), der Hämatokritwert (Hkt.) als eine den Blutfluss beeinflussende Größe sowie eine weitere für den Sauerstofftransport relevanter Parameter, der Hämoglobin-Wert (Hb).

2.5 Messverfahren

2.5.1 Messtechnik: Orthogonale Spektralphotometrie (OPS-Imaging)

Die intraoperativen Messungen werden mittels des CYTOSCAN A/R (siehe Abb.2), einem OPS-Imaging-Gerät der Firma Cytometrics (Philadelphia, PA, USA), durchgeführt. Beim OPS-Imaging handelt es sich um ein technisches Verfahren, das es dem Untersucher ermöglicht, die mikrozirkulatorischen Prozesse ohne Zuhilfenahme von Kontrastmitteln in vivo aufzuzeichnen [34].



Abb.2: CYTOSCAN A/R u. Messkopf

Hierbei wird das von einer Lichtquelle emittierte Licht durch einen Spektralfilter gelenkt. Es resultiert monochromatisches Licht mit einer Wellenlänge von 548nm, welches anschließend durch Passage eines nachgeschalteten Polarisators linear in einer Ebene ausgerichtet wird (Abb.3).

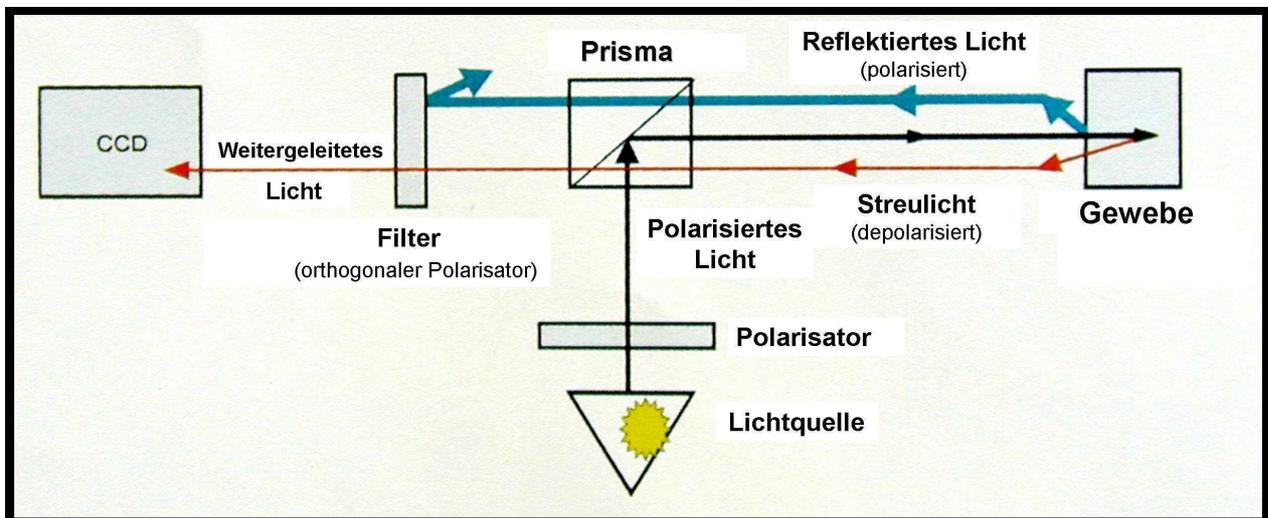


Abb.3: Funktionsprinzip OPS-Imaging (aus [34] mit anschließender Übersetzung der Beschriftungen)

Anschließend wird das so erzeugte Licht durch ein Prisma geleitet und von diesem über eine konvexe Linse auf das zu untersuchende Medium fokussiert. Dieser Fokus liegt in einer Tiefe von 200 bis 500µm unterhalb der Oberfläche. Der betrachtete Abschnitt weist einen Durchmesser von 10³µm auf. Vom untersuchten Areal wird Licht reflektiert

und über die gleiche Linse auf einen zweiten Polarisator im Messkopf gelenkt. Dieser erfüllt die Funktion eines Filters.

Die Reflektion setzt sich hauptsächlich aus 2 Arten von Licht zusammen. Bei der ersten handelt es sich weiterhin um polarisiertes Licht, da dieses direkt von der Gewebeoberfläche zurückgeworfen wurde und etwa 90% des emittierten Lichtes ausmacht. Die zweite Fraktion wird durch Licht gestellt, das aus dem Gewebeverband heraus reflektiert wird. Dieses Licht ist mehrfach abgelenkt und somit depolarisiert. Der zweite Polarisator lässt nur depolarisiertes Licht hindurch und filtert entsprechend polarisiertes Licht heraus (siehe Abb. 3). Das anschließend registrierte Bild wird auf einem Monitor für den Untersucher dargestellt.

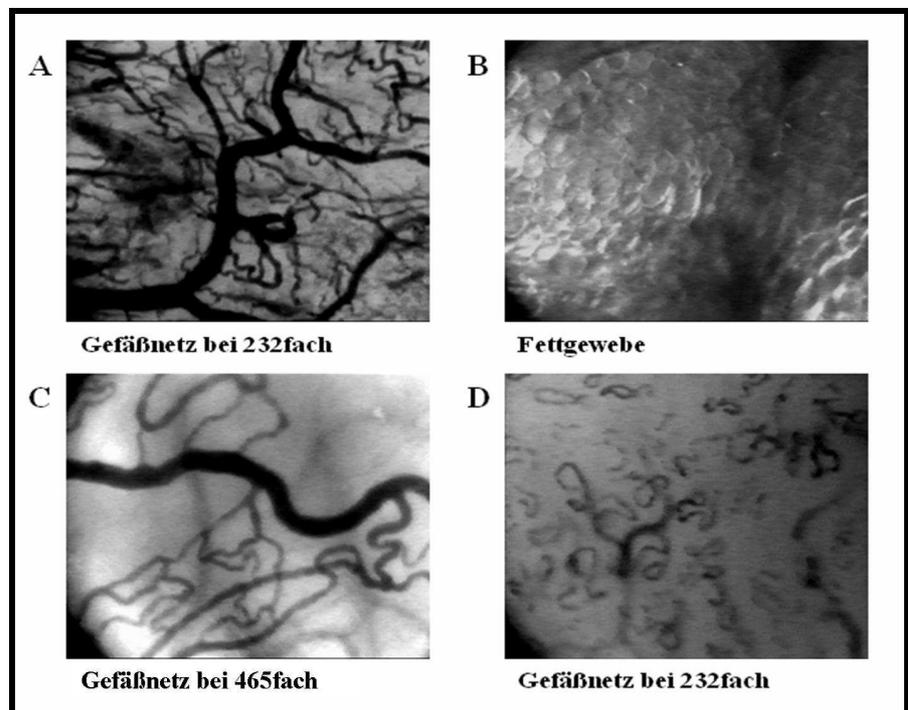
Abb.4: Framebilder (A-D)

A) Ein Framebild bei 232facher Vergrößerung. Es zeigt ein zentral liegendes venöses Gefäß, in das Venolen und davor geschaltete Kapillaren münden. (med. Rez.)

B) Ein Framebild bei 232facher Vergrößerung. Man erkennt die Fettgewebsstrukturen im Bereich des HOFFA-Körpers.

C) Ein Framebild bei 465facher Vergrößerung. Im Bildvordergrund sind die für die Mikrozirkulation bedeutsamen Gefäßstrukturen zu erkennen (Arteriolen [links unten nach rechts Mitte und oberer Bildrand]; Kapillaren [voranging linker unterer Bildquadrant]; Venole [volumenstarkes zentral verlaufendes Gefäß]); (lat. Rez.)

D) Ein Framebild bei 232facher Vergrößerung. Es zeigt weitere Gefäßstrukturvariation. (lateraler Rezessus)



Die entscheidenden Aspekte bei der Erzeugung von Bildern basierend auf reflektiertem Licht bestehen zum einen im „Scattering“ (Streuung) und zum anderen in der Absorption des Lichtes. Beim OPS-Imaging stellt das Scattering die Grundlage für eine optimale Ausleuchtung dar. Die Absorption ist entscheidend für einen deutlichen Kontrast. Um das bestmögliche Resultat zu erzielen, wurde die Wellenlänge von 548nm gewählt, da diese dem Absorptionsmaximum für Desoxyhämoglobin und oxygeniertem Hämoglobin entspricht. Demzufolge kommt es zu keiner Reflektion ausgehend von den Erythrozyten. Man erkennt auf den OPS-Bildern die aus Erythrozyten formierten Blutsäulen in den Gefäßen vor einem hellen Hintergrund (siehe Abb. 4 A,C,D). Allerdings

stellt sich der Hintergrund nicht immer nur hell dar, was auf unterschiedliche Gewebetypen und Strukturen zurück zuführen ist (siehe Abb. 4 B). Für diese Studie stehen uns zwei Messköpfe mit unterschiedlichen Vergrößerungsfaktoren zur Verfügung. Um für die vorliegende Fragestellung optimale Ergebnisse zu erlangen, nutzen wir zu Beginn der Untersuchungen bei den Patienten 1 und 2 jeweils einen der beiden Messköpfe. Hierbei zeigt sich, dass der Messkopf mit der 232fachen Vergrößerung uns einen guten Überblick über die morphologischen Aspekte liefert, sich allerdings die Ermittlung von rheologischen Größen problematischer gestaltet. Ausgehend von dieser Erkenntnis entscheiden wir uns für die folgenden Untersuchungen den Messkopf mit 465facher Vergrößerung zum Einsatz zu bringen, um Messresultate mit höchst möglicher Genauigkeit zu erzielen.

Zur intraoperativen Messung wird das Objektiv des Messkopfes mit einer sterilen Plastikabdeckkappe (Cytolens[®], Cytometrics Inc.) versehen, nachdem vorab die

Abb.5: Messbereitschaft

Der Messkopf wird mit Hilfe eines Arthroskopiebezuges steril verpackt, eine Messhülse auf den Sondenkopf aufgesteckt und mit blauen Streifen Klebefolie erfolgt die Fixation des Bezuges an der Sondenhülse. Der Bezug wird ebenfalls am Messgerät fixiert. Ins Rechnersystem der OPS-Computereinheit werden die Patientendaten eingegeben und im Protokoll messungs-relevante Daten notiert (Zeitpunkt der Messung und Messareal). Über einen S-VHS Videorekorder erfolgt die Aufzeichnung der Bilddaten.



gesamte Messeinheit unter Nutzung eines Arthroskopiebezuges steril abgedeckt wurde (siehe Abb.5).

Im Verlauf der Untersuchungen ergeben sich zweimal technische Probleme, in deren Folge die entsprechenden Patienten nicht in die Studie eingeschlossen werden können. Im ersten Fall handelt es sich um den Patienten, bei dem die Messung mit dem 232'er-Messkopf durchgeführt wurde. Im Zweiten Fall versagt während der Messung die Lichtquelle des Gerätes. Ab diesem Zeitpunkt waren die Bilder bezogen auf diese Untersuchung nur noch ungenügend ausgeleuchtet und damit nicht mehr aussagekräftig. In Vorbereitung auf die folgende Messung erfolgt ein Wechsel der defekten Lichtquelle

2.5.2 Intraoperative Untersuchung

Ablauf der mikrozirkulatorischen Messungen

Alle mikrozirkulatorischen Messdaten werden im Rahmen einer Knie-totalendoprothesenimplantation erhoben. Dazu werden die Patienten in Rückenlage gebracht. Die Operation wird in klassischer Weise nach dreimaligem sterilen Abwaschen des gesamten Operationsgebietes einschließlich der Ober- und Unterschenkelregion sowie sterilem Abdecken, von einem erfahrenen Operateur der Klinik für Orthopädie über einen Midvastus-Zugang durchgeführt.

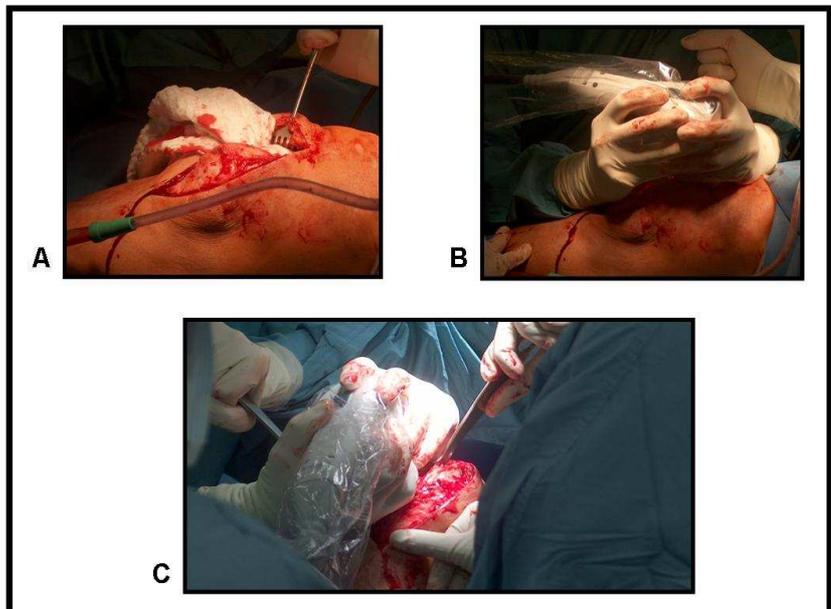
Nach Hautschnitt unter Umschneidung der Patella erfolgt die Durchtrennung des Subkutangewebes. Bei beiden Schritten wird vom Operations-Team mehrfach auf eine sorgfältige Blutstillung geachtet, um die Freisetzung von messungsstörenden Erythrozytenverbänden zu vermeiden. Nach Eröffnung der Gelenkkapsel (Arthrotomie)

Abb.6: intraoperative Messung

A - Arthrotomie

B - Messung lateraler Rezessus
(gestrecktes Knie)

C - Messung Kreuzband
(gebeugtes Knie)



des Kniegelenkes kann die mikrozirkulatorische Messung erfolgen. Dabei wird die synoviale Mikrozirkulation mittels OPS-Imaging an 4 verschiedenen Punkten im Gelenk gemessen. Pro Messpunkt werden 1 bis 2 Sequenzen aufgenommen, die jeweils etwa eine Dauer von 30 Sekunden umfassen (siehe Abb.6).

Bei jedem Patienten werden der laterale Rezessus, der mediale Rezessus sowie zusätzlich synoviale Bereiche anderer Gelenkstrukturen wie beispielsweise des Hoffa-Körpers oder des vorderen Kreuzband untersucht (siehe Abb.6 und Abb.7).

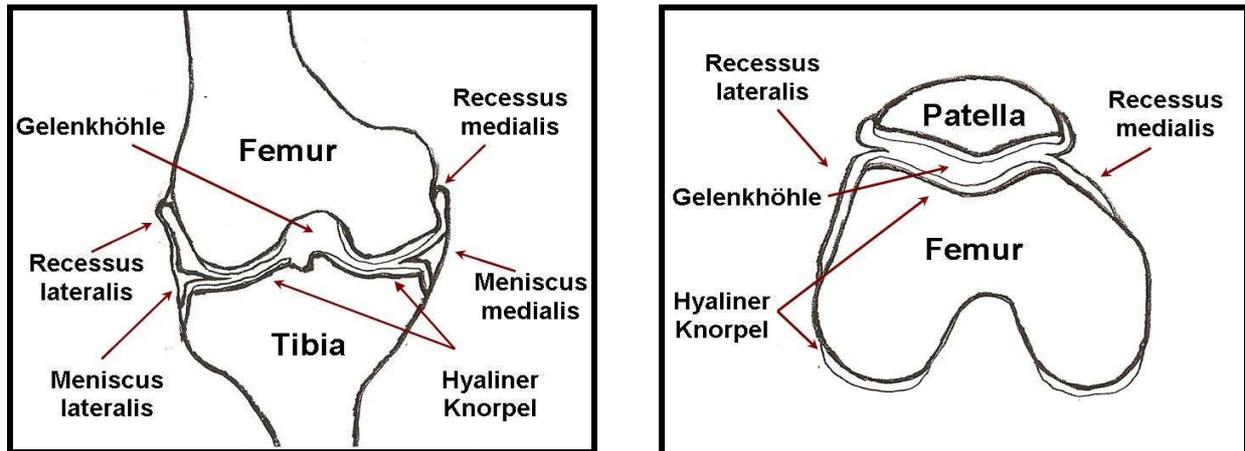


Abb.7: Darstellung des medialen und lateralen Rezessus im Kniegelenk

Links: Frontale Schnittebene durch das rechte Kniegelenk mit Blick von ventral; **Rechts:** horizontale Schnittebene mit Blick von distal. Die skizzierten Abbildungen entstanden in Anlehnung an 2 Grafiken (Seite 286 + 292) aus dem Sobotta, Band 2 (2000) [88].

Mit Abschluss jeder intraoperativen Messung existiert dann vom betreffenden Patienten eine Videoaufnahme, bestehend aus mindestens 6 verschiedenen Sequenzen aus 3 - 4 unterschiedlichen Arealen. Anschließend erfolgt im Labor die postoperative computergestützte Auswertung. Der Verlauf der Untersuchung wird mit Hilfe eines Studienprotokolls dokumentiert. Hier werden der den Videosequenzen zuzuordnende Zeitindex, das Untersuchungsareal sowie Zusatzinformationen zur jeweiligen Untersuchung notiert.

Durchführung der Biopsien

Intraoperativ wird bei allen Patienten vor Eröffnung der Gelenkkapsel durch Punktion mit einer Kanüle Synovialflüssigkeit aspiriert sowie nach den Mikrozirkulationsmessungen eine histopathologische Probe der Synovialmembran entnommen. Direkt nach der Entnahme der Synovialflüssigkeit wird diese vorübergehend bei 8 Grad Celsius gelagert und für die weitere Aufarbeitung ins Labor verbracht. Hier erfolgte die Lagerung bis zum Bearbeitungstermin bei -34 Grad Celsius. Die Synovialmembran wird in einem Gefäß mit Formalin fixiert und unter Lichtabschluss und konstanter Raumtemperatur gelagert. Zur anschließenden histologischen Beurteilung der Biopsie muss dieses eingebettet, geschnitten und auf Objektträgern fixiert werden.

Untersuchungsdauer

Der zeitliche intraoperative Aufwand für die Durchführung der Messung beläuft sich auf etwa 12 Minuten pro Patient. Dies bedeutete, bezogen auf eine durchschnittliche Operationszeit von 115 Minuten (Durchschnittswert von Knie totalendoprothesenimplantationen ermittelt aus Daten von 20 vorangegangenen komplikationslos absolvierten Eingriffen durch denselben Operateur), eine Verlängerung des zeitlichen Aufwandes um 10%. Rückblickend ergaben sich daraus keine Komplikationen weder intraoperativ noch postoperativ für den einzelnen Patienten.

2.6 Postoperative Datenerhebung

2.6.1 Mikrozirkulatorische Parameter

Die erstellten Videobänder (S-VHS TDK 30 min.) werden postoperativ am Laborarbeitsplatz (siehe Abb.8) unter Verwendung der Capimage® Software (Zeintl,

Abb.8: Laborarbeitsplatz

Postoperative Datenerhebung:
Entscheidende technische Geräte sind ein Röhrenbildschirm (Grundig Electronics®, Bildschirm-diagonale ca. 55cm), der Videokassettenrekorder von Panasonic® [AG-7350], der ein bildweises Vorspulen ermöglicht. Auf dem mittleren Monitor erfolgte die direkte Bildbearbeitung (Messpunkte festlegen, etc.). Der rechte Monitor gehört zum Rechner, auf dem das Capimage® - Programm installiert ist.



Heidelberg, Germany) [45], die sich in vorangegangenen Studien bei der Bestimmung von mikrozirkulatorischen Parametern bewährt hat [87;98;101;112], quantitativ ausgewertet. Die Bearbeitung der Patientenbänder erfolgt über die Ermittlung von mindestens fünf gut beurteilbaren Bandsequenzen, den so genannten Frames. Ein solcher Frame hat eine Länge von 10 – 20 Sekunden und beinhaltet maximal zwei unterschiedliche Areale. Verwertbar sind dabei nur jene Sequenzen mit ausreichenden Gefäßstrukturen sowie erkennbaren Blutflusszeichen.

Im Rahmen dieser Studie werden folgende 4 Parameter zur Erfassung des Mikrozirkulationsstatus registriert:

- (1) die funktionelle Gefäßdichte ($\mu\text{m}/\text{mm}^2$),
- (2) der Gefäßdurchmesser (μm),
- (3) die Blutflussgeschwindigkeit ($\mu\text{m}/\text{s}$),
- (4) das Blutflussvolumen (pl/s).

In den unterschiedlichsten Studien, die sich mit der Quantifizierung von mikrozirkulatorischen Prozessen auseinandersetzten, kamen diese vier von uns verwendeten Parameter ebenfalls zum Einsatz [14;36;51;98;112;114;115;117].

Die aus der Messung resultierenden Werte werden anschließend den unterschiedlichen Messarealen zugeordnet. Hier differenzieren wir in Ergebnisse aus dem medialen Rezessus, lateralen Rezessus und anderen Regionen (z.B. Kreuzband, HOFFA-Körper

etc.). Damit sind wir anschließend in der Lage, eine differenzierte Betrachtung der Ergebnisse nach Messarealen vorzunehmen und lokale Unterschiede festzustellen. Aus der Zusammenstellung dieser Werte erfolgt für jeden Parameter die Bestimmung eines als Index bezeichneten Wertes. Hierbei handelt es sich - wie es die Definition des Index verlangt - um einen einheitslosen Wert. In unserem Fall stellt dieser Index das Verhältnis zwischen den aus unterschiedlichen Arealen (lateraler und medialer Rezessus) stammenden Messgrößen dar. In Bezugnahme auf die in der Einleitung angeführten Zusammenhänge für Patienten mit Varusfehlstellung bedeutet dies, dass die Messwerte aus dem medialen Rezessus und die Messwerte aus dem lateralen Rezessus zueinander in Relation gesetzt werden (Division). Für Patienten mit Valgusfehlstellung gilt entsprechendes, nur wird hier der laterale Wert durch den medialen dividiert. Der damit erstellte Quotient repräsentiert den Indexwert eines Parameters. Dieser ermöglicht es, unbeeinflusst von den quantitativen Werten sowie unter Ausschluss von Verzerrungen der Ergebnisse durch physiologische Varianzen, die Resultate des lateralen Rezessus mit denen des medialen Rezessus in Relation zu setzen und patientenübergreifend zu vergleichen. Somit sind wir dann in der Lage entsprechende Korrelationen und Zusammenhänge herauszustellen.

(1) Funktionelle Gefäßdichte [FGD]

Zu Beginn der Bearbeitung jedes Frames wird mit der Capimage® Software die Gefäßdichte in μm^2 ermittelt. Hierzu wird die Gefäßstruktur am Bildschirm mit

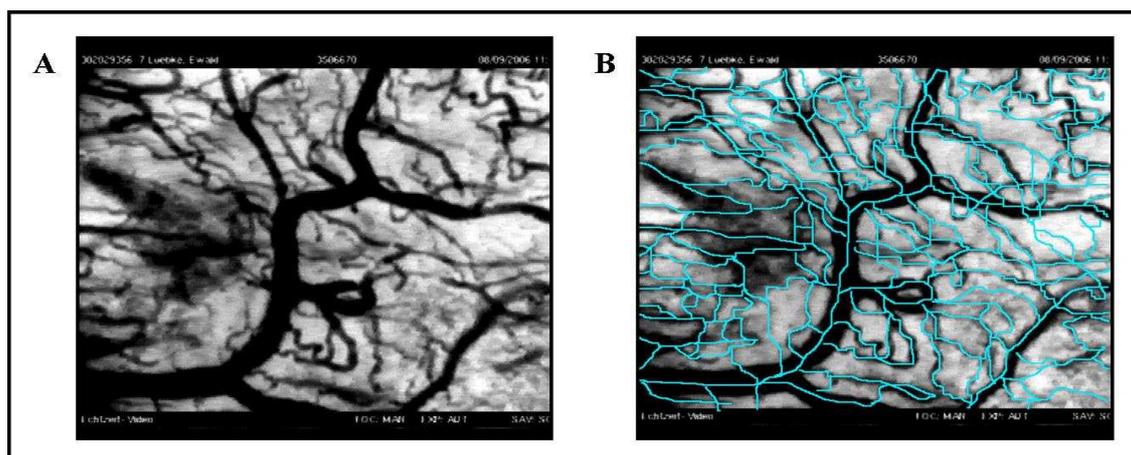


Abb.9: Gefäßdichte

A -Framebild nativ

B -Framebild bearbeitet

Venöser Gefäßstamm mit sich verzweigenden venösen oder kapillären Gefäßstrukturen. In der oberen linken Bildecke sind auch einzelne arterielle Gefäßabschnitte zu erkennen. Um die funktionelle Gefäßdichte zu ermitteln, werden alle in der Bildebene befindlichen Gefäßstrukturen verfolgt und markiert.

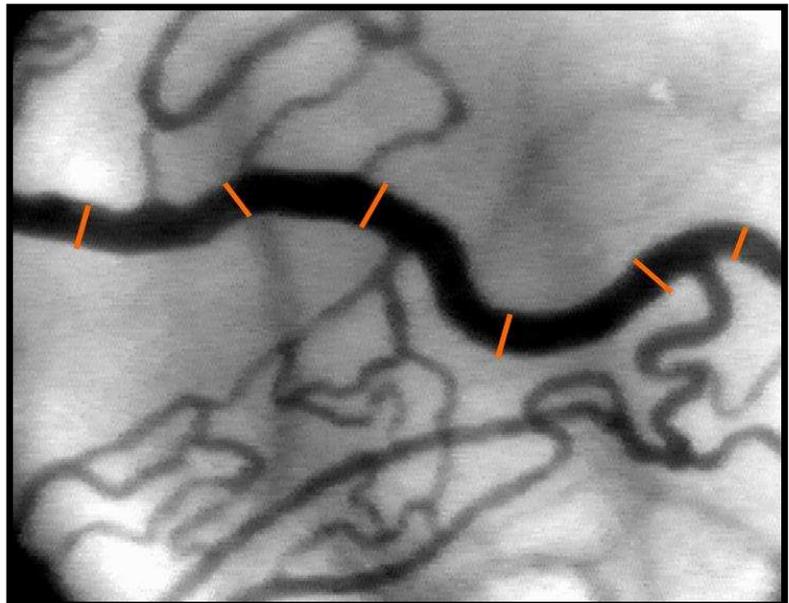
dem Cursor nachgezogen und anschließend die so ermittelten graphischen Daten durch das Programm in Zahlenwerte konvertiert. Markiert werden alle sichtbaren und der betrachteten Ebene zuzuordnenden Gefäßstrukturen (siehe Abb.9). Der Zusatz „funktionell“ im Parameternamen bezieht sich auf die Tatsache, dass nur perfundierte Gefäßabschnitte markiert werden, da Abschnitte ohne Perfusion mit der OPS-Technik nicht sichtbar gemacht werden können. Am Ende jedes Bearbeitungsvorganges wird somit jedem Frame ein Gefäßdichtewert zugeordnet.

(2) Gefäßdurchmesser [D]

Pro Sequenz werden anhand des schon bei der Gefäßdichtebestimmung genutzten Framebildes zwischen 5-6 mittlere kapilläre und 1-3 mittlere venöse Durchmesser bestimmt. Für die Vermessung werden die auf dem Bildschirm erkennbaren und im Verlauf zu beurteilenden Gefäße genutzt, welche sich als dunkle Balken darstellen und als Abbild des Gefäßlumens zu betrachten sind. Demnach werden durch die Ergebnisse Gefäßinnendurchmesser wiedergegeben. Es erfolgt pro Gefäß je eine

Abb.10 : Gefäßdurchmesser

Nach der Auswahl eines geeigneten und für den Frame repräsentativen Gefäßes werden durch den Untersucher für das Gefäß charakteristische Messpunkte festgelegt. An diesen wird eine, die Gefäßwand im rechten Winkel schneidende, Gerade platziert. Die Länge der Strecke zwischen den 2 Schnittpunkten stellt den Gefäßinnendurchmesser dar. Aus 5 bis 6 verschiedenen Einzelwerten wird ein für das Gefäß repräsentativer Durchschnittswert ermittelt.



Durchmesserbestimmung an 5 bis 6 unterschiedlichen Stellen, wobei die Auswahl der Messpunkte und des entsprechenden Gefäßes vom Untersucher getroffen wird (siehe Abb.10). Auswahlkriterien für ein Gefäß sind seine Repräsentativität bezogen auf den entsprechenden Frame sowie ein gut zu erkennender Verlauf in der visuellen Ebene. Die durch den Untersucher festzulegenden Messpunkte sollen charakteristisch die entsprechende Gefäßstruktur widerspiegeln. Aus den durch die Messung gewonnenen Einzelwerten wird der Mittelwert für das entsprechende Gefäß berechnet.

Vor Beginn der Studie müssen entsprechende Grenzwerte bei der Betrachtung der Gefäßdurchmesser festgelegt werden, die die Differenzierung zwischen kapillären und anderen Gefäßen ermöglichen. Allerdings sind diesbezüglich in der Literatur unterschiedliche Angaben zu finden. So werden u.a. für Kapillaren ein Wertebereich zwischen 5 – 10µm, für Arteriolen und Venolen >20µm und Venen und Arterien ab 100µm postuliert [33]. Bei dieser vereinfachten Darstellung wird der Bereich zwischen 10 und 20µm als Übergangsbereich beschrieben, in dem auf der kapillären Seite, die Metarteriolen zu finden sind. Weitere Veröffentlichungen geben detailliertere Darstellungen, ohne sich auf einen Durchmesser für Kapillaren festzulegen. Jedoch werden für die Innendurchmesser von Metarteriolen mit 8 – 20µm und postkapillären Venolen mit 8 – 30µm angegeben [18]. Auf Grund der unklaren Datenlage innerhalb der Literatur legen wir die folgenden Grenzwerte für unsere Studie fest. Gefäße mit einem mittleren Durchmesser bis maximal 15 µm sind als Kapillaren zu bezeichnen. Bei Durchmesserwerten größer als 15µm und bis maximal 100µm handelt es sich um Arteriolen oder Venolen. Um hier eine entsprechende Differenzierung vornehmen zu können, betrachten wir ergänzende Charakteristika, zu denen u.a. die pulsatilen Eigenschaften der Strömung und die Gefäßbaumstruktur zählen.

(3) Blutflussgeschwindigkeit [BFG]**Abb.11: BFG Übersicht**

Auf diesem Frame ist ein Areal mit geeigneten Gefäßen [rote Markierung] für die BFG-Bestimmung lokalisiert.

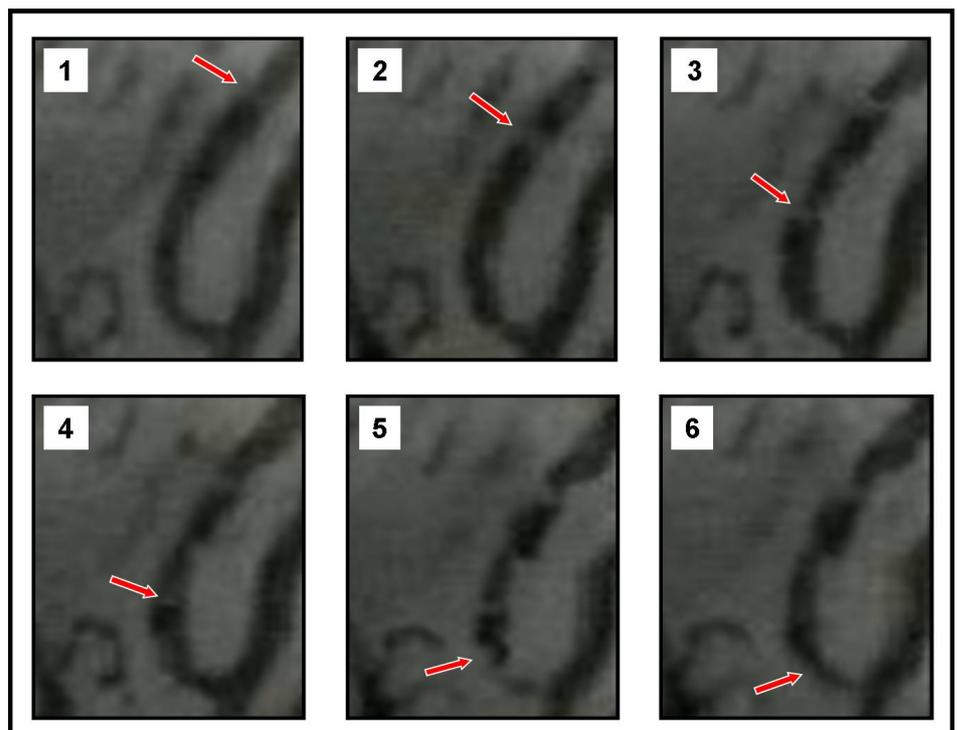
Der Abschnitt des ausgewählten Gefäßes, welcher von uns bei der BFG-Ermittlung betrachtet wurde, liegt zwischen den Punkten 'A' und 'B'.



Zur Ermittlung der Blutflussgeschwindigkeit werden geeignete Gefäße im Frame aufgesucht (siehe Abb.11). Die Eignung eines Gefäßes ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein einer erkennbaren Strömung, welche nicht abrupt sistiert oder in eine Pendelbewegung übergeht. Der Fluss in einem Gefäß ist über die Vorwärtsbewegung von so genannten Plasmagaps zu bestimmen. Bei diesen handelt es sich um intererythrozytäre Freiräume im Blutstrom. Diese erscheinen auf den Videosequenzen

Abb.12: Plasmagap

Vergrößerung des Ausschnitts aus Abb. 11. Auf den Bildern 1 bis 6 ist die Bewegung einer so genannten Plasmagap (roter Pfeil) im Blutstrom zu sehen. Die Bilder wurden jeweils im Abstand von ca. 0,06 s erstellt.



als helle Areale, die mit dem Blutstrom entsprechend der Blutflussgeschwindigkeit wandern (siehe Abb.12). Demnach kann die Zeit, die von einem Plasmagap für eine definierte Strecke benötigt wird, bestimmt werden und damit auf die Blutflussgeschwindigkeit in dem betrachteten Gefäß zum Zeitpunkt der Messung gefolgert werden. Um diese Bestimmung vornehmen zu können, wird eine definierte Strecke auf dem Bildschirm festgelegt. Die Blutflussgeschwindigkeit bestimmen wir aus dem Verhältnis von zurückgelegter Strecke und dafür benötigter Zeit. Die Bestimmung der Zeit erfolgt im Einzelbild-Vorlauf-Modus des Videorekorders, wobei die zeitliche Differenz zwischen zwei aufeinander folgenden Bildern bei 0,02 Sekunden liegt. Diese Messung wird für jedes ausgewählte Gefäß mindestens zweimal durchgeführt. Insgesamt werden pro Patient 5 bis 7 kapilläre Gefäße und 3 bis 4 venöse Gefäße betrachtet, wobei die einzelnen Gefäßen aus verschiedenen Bereichen der Kniegelenkschleimhaut stammen.

(4) Blutflussvolumen [BFV]

Über die in Abbildung 13 dargestellte Formel wird nach Ermittlung der zuvor genannten Werte das Blutflussvolumen (**flow =BFV**) berechnet.

Abb.13: Formel BFV
 V - Blutflussgeschwindigkeit
 d - Gefäßinnendurchmesser

$$\text{flow [BFV]} = V \times \frac{d^2}{4} \times \pi$$

Für die auf diesem Weg erhaltenen Blutflussvolumina sind die Werte für die BFG (**V = RBCV** [red blood cell velocity]) sowie für den Gefäßdurchmesser (**d**) notwendig. Bei dem Gefäßdurchmesser wird ein Mittelwert für das entsprechende Gefäß bestimmt und eingesetzt. Somit kann dann anschließend über die Formel und nachfolgende Berechnung jedem ermittelten Blutflussgeschwindigkeitswert ein entsprechendes Blutflussvolumen zugeordnet werden. Entscheidende Voraussetzung bei der Verwendung der vorliegenden Formel ist die Annahme einer idealisierten Gefäßform in Gestalt eines zylindrischen Rohres mit kreisförmigem Querschnitt und hinreichend gleichbleibendem Durchmesser.

2.6.2 Beurteilung der intraoperativ gewonnenen Biopsien

Perioperativ werden durch den Operateur verschiedene Proben gewonnen. Hierzu zählen das zuerst entnommene Synovialflüssigkeitspunktat und die anschließend gewonnene Synovialmembranbiopsie.

(1) Synovialflüssigkeitspunktat

Bevor es durch den Operateur zur Eröffnung der Gelenkkapsel kommt, wird mit einer Kanüle und einer 10ml Standardspritze aus der Gelenkhöhle Synovialflüssigkeit aspiriert. Die gewonnene Probe wird anschließend in der Spritze belassen und die Kanüle verworfen. Es erfolgt eine maximal 45 Minuten dauernde Zwischenlagerung im Kühlschrank des Operationstraktes bei ca. 8°C. Im Anschluss an die intraoperativen Messungen erfolgt der direkte Transport der Proben mit einem Transportbehältnis in den 15 Minuten entfernten Labortrakt, wo die Proben bei einer Temperatur von -34°C gelagert werden. Die maximale Verweildauer der Proben liegt im Rahmen dieser Unterbringung bei 6 Monaten.

Die Aufarbeitung der Proben erfolgt im Labor durch erfahrene Laboranten unter standardisierten Bedingungen. Der Ablauf des Analyseprozesses ist durch die Herstellervorgaben kommerziell erhältlicher Analysekits vorgegeben.

In den Proben werden die Konzentrationen folgender Parameter bestimmt:

1. **MMP-1** [*Matrixmetalloproteinase – 1 / Kollagenase-I*]
2. **MMP-3** [*Matrixmetalloproteinase – 3 / Stromelysin -I*]

Bei diesen ersten beiden Größen handelt es sich um Matrixmetalloproteinasen. Sie gehören zu einer Gruppe von zinkabhängigen Endopeptidasen, die eine zentrale Rolle bei der Degradation von extrazellulärer Matrix (ECM) insbesondere des hyalinen Gelenkknorpels durch das Auftrennen von Kollagenstrukturen (Typ II, Typ IX, Typ XI) und Proteoglykanen, einnehmen [27;62;77;92]. Neben diesen beiden bedeutsamen Vertretern existieren noch weitere für die Knorpelzerstörung relevanten MMP's (u.a. MMP-9 u. MMP-13 [15;92]). Trotz der bis dato gewonnen Erkenntnisse, ist nicht geklärt, ob der knorpeldegradierende Effekt bei einzelnen MMP's oder im Zusammenspiel der verschiedenen Vertreter dieser Gruppe von Endopeptidasen liegt. Allerdings steht fest, dass diese katabol wirkenden Enzyme sowohl von Chondrozyten als auch von Synoviozyten in Form einer inaktiven Vorstufe (proMMP) sezerniert werden [58;62] und im physiologischen Zustand mitverantwortlich sind für die Aufrechterhaltung der

strukturellen Knorpelintegrität. Die Enzymaktivität wird über das vorliegende Ausmaß an Syntheseaktivität reguliert, die u.a. durch proinflammatorische Cytokine (IL-1, TNFalpha [15;27;41;61]) und andere Mediatoren (ET-1 [92]) stimuliert wird. Weiterhin erfolgt eine Regulierung der Aktivierung der inaktiven Pro-Form durch die MMP's selbst oder enzymatische Verbindungen wie beispielsweise Cathepsin B [62]. Maßgeblich für das Gleichgewicht des MMP Einflusses ist die Aktivität ihrer Inhibitoren den so genannten TIMP's.

3. TIMP-2 [*Tissue inhibitor metalloproteinase – 2*]

Die TIMP's stellen physiologische Inhibitoren der MMP's dar. Die einzelnen Vertreter dieser Gruppe verfügen über sich unterscheidende Affinitäten zu den einzelnen MMP's. Ihre inhibitorische Funktion erfüllen sie über die spezifische nicht-kovalente Bindung von MMP's im Bereich des aktiven Zentrums. Hierbei liegt stets ein stochiometrisches Verhältnis von 1:1 vor [62]. Insgesamt existieren vier Vertreter der TIMP-Gruppe, wobei vor allem TIMP-1 und TIMP-2 als relevant im Rahmen von degenerativen Gelenkprozessen betrachtet werden [62].

4. VEGF [*Vascular endothelial growth factor*]

5. PGE 2 [*Prostaglandin E2*]

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass verschiedene weitere Zytokine Einfluss auf die Konzentration und Aktivität von katabolen Substanzen (MMP's) nehmen. Dabei ist neben der Aktivierung auch eine Eigenwirkung in der Pathologie der Arthrose nachgewiesen worden. Der Einfluß von VEGF auf die Arthroseprogression über parakrine und autokrine Mechanismen wird in der Literatur als gesichert angesehen [81;84;86]. Prostaglandin E2 gewinnt in zunehmendem Maße an Bedeutung bei der Betrachtung der pathologischen Vorgänge im Rahmen der OA (Algesie [53]; experimentelle Verringerung von MMP-13 sowie MMP-3 durch PGE2 Anstieg [75;121]).

(2) Synovialmembranbiopsie

Nach der Entnahme der Gewebeprobe aus dem Areal der Messungen wird diese in einem mit Formalin gefüllten, sterilen Probengefäß fixiert. Die initiale Lagerung des Gefäßes findet im Kühlschrank des Operationstraktes bis zum Ende des operativen Eingriffes statt. Im Anschluss erfolgt der umgehende Transport der Probe ins Labor. Dort findet dann die Nummerierung und Aufbewahrung unter gleich bleibender, niedriger Raumtemperatur und unter Lichtabschluss bis zum Zeitpunkt der histologischen Aufbereitung statt.

Die Bewertung der entsprechenden Proben erfolgt jeweils in einem Zeitfenster von zwei bis sechs Wochen nach der Entnahme. Durchgeführt wird die histopathologische Probenbearbeitung und Beurteilung durch einen erfahrenen Pathologen.

Synovialitis-Score [Syn-Score]

Als Resultat der Bearbeitung erhielt jede Probe einen als Synovialitis-Score bezeichneten Punktwert. Eingeführt wurde dieser Bewertungsmodus durch Krenn et al.: (2005) [48] zur semiquantitativen Erfassung von chronischen Synovialitiden jedweder Genese. Durch einen erfahrenen Pathologen erfolgt eine Beurteilung der drei für eine Synovialitis relevanten Kompartimente.

Hierzu zählen:

- 1) die synoviale Deckzellschicht, die sich histologisch gut differenzieren lässt,
- 2) das synoviale Stroma oder auch die residenten Zellen, wobei es sich hier vorrangig um Fibrozyten, Fibroblasten, Endothelzellen und Makrophagen handelt,
- 3) nicht residente Zellpopulationen bestehend aus Leukozyten.

ENTZÜNDUNGSGRADE	
Summe 0 oder 1	EG 0: Keine Synovialitis
Summe 2 oder 3	EG 1: Geringgradige Synovialitis
Summe 4 bis 6	EG 2: Mittelgradige Synovialitis
Summe 7 bis 9	EG 3: Hochgradige Synovialitis

Abb.14: Schema zur Korrelation von Summenwert und Entzündungsgrad. [48]

<u>Verbreiterung der synovialen Deckzellschicht:</u>	
0 Punkte	Die synoviale Deckzellschicht ist nur eine Zellschicht breit.
1 Punkt	Die synoviale Deckzellschicht ist 2 oder 3 Zellschichten breit.
2 Punkte	Die synoviale Deckzellschicht ist 4 oder 5 Zellschichten breit.
3 Punkte	Die synoviale Deckzellschicht ist mehr als 5 Zellschichten breit.
<u>Aktivierung des synovialen Stromas:</u>	
0 Punkte	Das synoviale Stroma zeigt eine normale Zelldichte.
1 Punkt	Das synoviale Stroma zeigt eine gering erhöhte Zelldichte.
2 Punkte	Das synoviale Stroma zeigt eine mittelgradig erhöhte Zelldichte, vereinzelt können multinukleäre Riesenzellen vorkommen.
3 Punkte	Das synoviale Stroma zeigt eine hohe Zelldichte, multinukleäre Riesenzellen kommen vor, evtl. sind Pannusgewebe und rheumatoide (Hemi-)Granulome zu erkennen.
<u>Leukozytäre entzündliche Infiltration:</u>	
0 Punkte	Kein Nachweis eines entzündlichen Infiltrats.
1 Punkt	Einzelne, meist perivaskulär gelegene Lymphozyten oder Plasmazellen und kleine Lymphozytenaggregate.
2 Punkte	Größere Lymphozytenaggregate.
3 Punkte	Dichtes bandförmiges lymphozytäres Infiltrat oder Lymphfollikel mit Keimzentren.

Abb.15: Übersicht zur Beurteilung der drei Kompartimente. [48]

Jedes der Kompartimente wird durch den Pathologen mit einem Punktwert versehen, wobei dieser jeweils zwischen Null und Drei liegt (siehe Abb.15). Bildet man anschließend die Summe aus den Einzelwerten, so erhält man den Synovialitis-Score. Entsprechend einem Schema kann dann die ermittelte Summe einem von Vier Entzündungsgraden zugeordnet werden (siehe Abb.14). Auf diese Weise erhielt jede entnommene und beurteilte Probe einen individuellen Syn-Score.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

In diese Studie wurden insgesamt 19 Patienten (9 Männer, 10 Frauen) im Alter von 66,9 (+/-12,4) Jahre aufgenommen. Bei den Männern lag das Durchschnittsalter bei 67,0 (+/-12,1) Jahre wobei zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs der älteste männliche Patient 77 Jahre und der jüngste männliche Patient 40 Jahre alt war. Das Durchschnittsalter für

Tabelle 3: Patientenkollektiv

Differenzierung nach Geschlecht und Auflistung des Durchschnittsalters, des ältesten bzw. jüngsten Patienten, der Häufigkeitsverteilung bezogen auf die betroffene Seite sowie die Art der vorliegenden Fehlstellung.

	Männer	Frauen	Gesamt
Patientenzahl	9	10	19
Alter Mittelwert/ Median	67,0 a/ 72 a	66,9 a/ 66 a	66,9 a/ 72 a
STABW	12,1 a	13,4 a	12,4 a
Max / Min	77/ 40 a	89/ 41 a	89/ 40 a
Seite	4 re, 5 li	5 re, 5 li	9 re, 10 li
Varus / Valgus	8/ 1	9/ 1	17/ 2

die weiblichen Patienten lag am Operationstag bei 66,9 (+/-13,4) Jahren. Die älteste Patientin war 89 Jahre und die jüngste 41 Jahre alt (siehe Tab.3).

Eine Varusfehlstellung war bei den untersuchten Patienten um ein Vielfaches häufiger anzutreffen als eine Valgusfehlstellung unabhängig vom Geschlecht des Patienten.

3.2 Präoperative Datenerhebung

3.2.1 Klinische Parameter – WOMAC-Score

Unter Verwendung eines standardisierten Fragebogens befragten wir präoperativ alle 19 Patienten und waren so in der Lage individuelle WOMAC-Scores zu ermitteln.

Im Abschnitt Schmerz liegt der Durchschnittswert für den Schmerzindex bei 5,90 +/- 1,40 Punkten (Max/Min 9,2/3,2) was einem mittelmäßigem bis starkem Schmerzempfinden im Gruppenschnitt entspricht. Über die aufgeführten Maximal- und Minimalwerte erkennt man, dass die Schmerzindices zwischen den einzelnen Patienten deutlich variieren und damit Schmerzempfindungen von gering ausgeprägt bis maximal belastend zu eruieren sind.

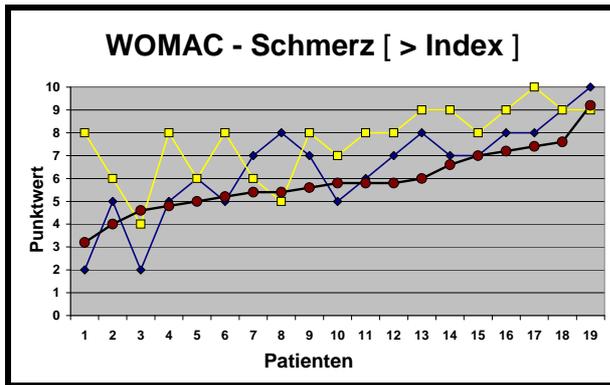


Abb.16: WOMAC - Schmerz [> Index]
 Graphische Darstellung der Relation von individuellem Schmerzindex [braun; ●] und den Einzelwerten für die Bereiche Gehen auf ebenem Boden [blau; ■] und Treppensteigen [gelb; ■]. Der Punktwert stellt die individuell empfundene Schmerzintensität dar. Die Patienten sind nach ansteigendem individuellem Schmerzindex angeordnet.

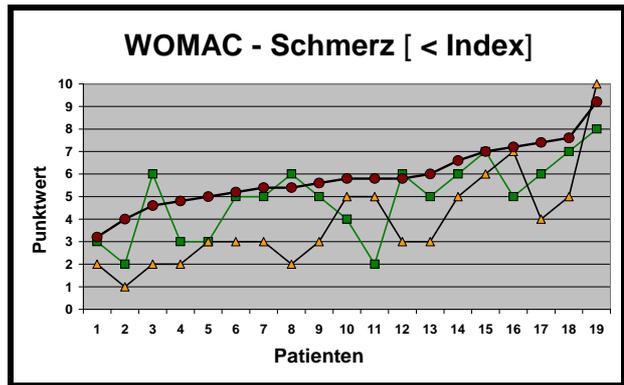
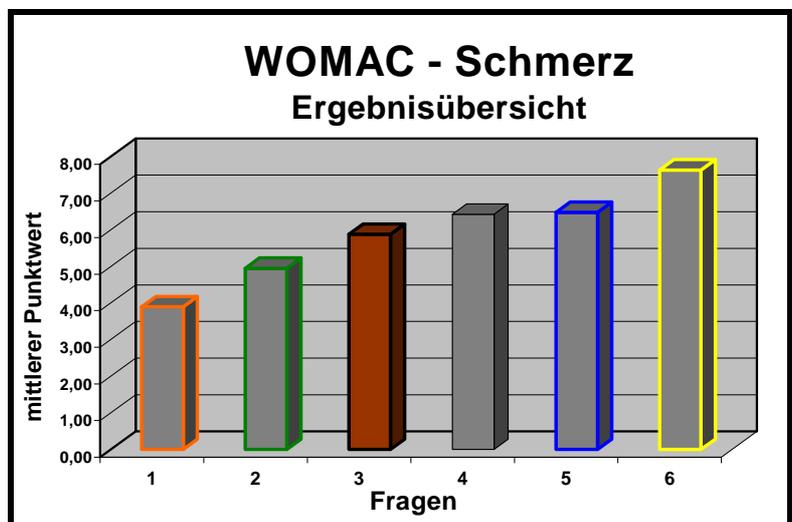


Abb.17: WOMAC - Schmerz [< Index]
 Graphische Darstellung der Relation von individuellem Schmerzindex [braun; ●] und den Einzelwerten für Sitzen/Liegen tagsüber [orange; ▲] und nachts liegend im Bett [grün; ■]. Der Punktwert stellt die individuell empfundene Schmerzintensität dar. Die Patienten sind nach ansteigendem individuellem Schmerzindex angeordnet.

Setzt man den individuellen Schmerzindex in Relation zu den Einzelresultaten der Kategorie Schmerz, in dem man den durch den Patienten einer bestimmten Tätigkeit zugeordneten Zahlenwert mit dem berechneten Schmerzindex vergleicht, so stellt man fest, dass 84% [16/19; ■ in Abb.16] der Patienten beim Treppensteigen, 74% [14/19; ■ in Abb.16] beim Gehen auf ebener Erde und 53% [10/19] beim aufrechten Stehen über stärkere bis hin zu massivsten Schmerzen klagen. Andererseits sind Vorgänge wie Sitzen/Liegen tagsüber bei 89% [17/19; ▲ in Abb.17] und nächtliches Liegen bei 74% [14/19; ■ in Abb.17] der Patienten mit einem geringen Schmerzempfinden verbunden. In diesem Kontext stellt eine Tätigkeit, die mit einem Zahlenwert versehen ist, der größer als der Wert des Schmerzindexes ist, eine intensivere Schmerzempfindung für den

Abb.18: WOMAC – Schmerz Ergebnisübersicht

- (1) Sitzen und Liegen tagsüber
3,89 mittlerer. Punktwert
- (2) im Bett liegend nachts
4,95 mittlerer Punktwert
- (3) SCHMERZ – INDEX
5,87 mittlerer Punktwert
- (4) Gehen auf ebenem Boden
6,42 mittlerer Punktwert
- (5) Aufrecht Stehen
6,47 mittlerer Punktwert
- (6) Treppensteigen
7,63 mittlerer Punktwert



Patienten dar. Hingegen sind Werte, die kleiner als der Indexwert sind, als für den Patienten weniger intensiv zu verstehen. In Abbildung 18 sind die mittleren Resultate aller 5 Schmerzfragen sowie der Schmerzindex graphisch umgesetzt.

Der Unterpunkt Steifigkeit behandelt die Fragestellung, ob der Patient in dem betroffenen Gelenk nach gewissen Tätigkeiten (Sitzen, Liegen) ein Steifheitsgefühl verspürt. Der Mittelwert für den Steifigkeitsindex liegt bei $5,58 \pm 1,81$. Die Ergebnisse reichen von noch nie empfundenem Steifheitsgefühl, mit einem Punktwert von 1,0, bis hin zu einem ausgeprägten Steifigkeitsempfinden (8 Punkte). Für 74% (14/19) der Patienten stellt die Steifigkeit, in Form der Morgensteifigkeit und beim Aufstehen nach längerem Sitzen, ein bekanntes Gefühl dar.

Ein großes Maß an Aufmerksamkeit widmet der WOMAC-Fragenkatalog der Funktionalität bezogen auf alltägliche Prozesse. Hierbei sind es zum einen das Vorhandensein oder die Abwesenheit eines Problems, vor welches der Patient durch die entsprechende Tätigkeit gestellt wird, sowie zum anderen das damit verbundene Ausmaß an Einschränkung, repräsentiert durch einen Punktwert zwischen 1 und 10, entscheidend.

Der Mittelwert des Funktionsindex liegt für unser Patientenkollektiv bei $5,81 \pm 1,16$ mit einem Maximum bei 7,7 und einem Minimum bei 3,8. Im Vergleich zu den zwei vorherigen Bereichen (Schmerz, Steifigkeit) weisen die berechneten Funktionsindices eine geringere Streuung auf. Der Mittelwert der Funktionsindices liegt quantitativ im Bereich des Mittelwertes für die Schmerzindices. Ob dieser Umstand weiterführende Relevanz hat und sich daraus entsprechende Zusammenhänge ableiten lassen, wird sich im Weiteren noch zeigen.

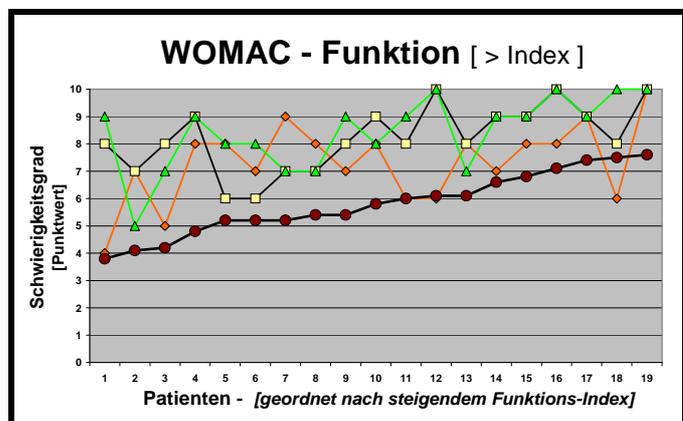


Abb.19: WOMAC – Funktion [>Index]

Graphische Darstellung der drei Tätigkeiten, die bei unserem Patientenkollektiv die meisten Schwierigkeiten verursachten. Als Bezugsgröße fungierte der individuelle Funktionsindex [●].

(▲) – körperlich anstrengende Hausarbeiten

(□) – Einkaufen gehen

(◆) – ins Auto einsteigen

In den Abbildungen 19 und 20 sind exemplarisch die Ergebnisse einiger Fragen aus dem Funktionsabschnitt des WOMAC-Fragenkatalogs für die einzelnen Patienten aufgezeigt. Beide Abbildungen legen das Hauptaugenmerk auf das Verhältnis zwischen den Punktwerten aus den einzelnen Fragen und dem berechneten Funktionsindex, der den individuellen mittleren Schwierigkeitsgrad widerspiegelt. Wir gehen hierbei von der Überlegung aus, dass jeder Punktwert, der oberhalb des individuell bestimmten Funktionsindex liegt einer Tätigkeit zuzuordnen ist, die für den Patienten als überdurchschnittlich schwierig zu betrachten ist. Demnach ist man in der Lage, deutlich jene Tätigkeiten zu erkennen, die dem einzelnen Patienten mehr Schwierigkeiten bereiten. Im Umkehrschluss gilt ebenfalls, dass ein Punktwert kleiner als der individuelle Funktionsindex, einer Tätigkeit mit geringerem Schwierigkeitsgrad bezogen auf den entsprechenden Patienten zugeordnet wird.

Es zeigt sich, dass alle 19 Patienten körperlich anstrengende Hausarbeiten [▲ in Abb. 19] als eine enorme Belastung mit einem Mittelwert von 8,32 empfinden. Diesbezüglich ist es der Durchschnittswert aller Funktionsindices [● in Abb.19/20], welcher zur vergleichenden Betrachtung herangezogen werden muss. Dieser liegt bei 5,81. Neben der körperlich anstrengenden Hausarbeit ist es v.a. das „Einkaufen gehen“ [□ in Abb.19], welches die zweitgrößte Herausforderung an alle 19 Patienten mit einem Wert von 8,21 stellt. Weiterhin erwähnenswert ist das Einsteigen ins Auto [◆ in Abb.19], welches für 84% (16/19) der Patienten mit einem Mittelwert von 7,37, eine im Alltag komplizierte Tätigkeit repräsentiert. Das Hinuntersteigen einer Treppe (7,00) sowie das Ein- und Aussteigen aus der Badewanne (7,21) von jeweils 79% (15/19) als ebenfalls überdurchschnittlich problematisch angesehen wird. Im Gegensatz dazu stehen vor allem vier Tätigkeiten, bei denen die Patienten ein geringeres Ausmaß an Beeinträchtigung angeben. 95% (18/19) der Patienten sehen das Sitzen [▲ in Abb. 20], im Vergleich zu

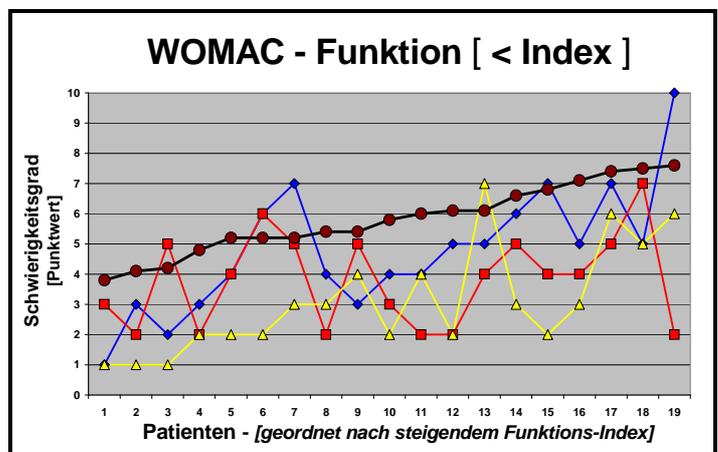


Abb.20: WOMAC – Funktion [< Index]

Graphische Darstellung der drei Tätigkeiten, die für unser Patientenkollektiv mit den geringsten Schwierigkeiten verbunden waren. Als Bezugsgröße fungierte der individuelle Funktionsindex [●].

- (▲) – Sitzen
- (■) – Liegen im Bett
- (◆) – Socken Ausziehen

Im Gegensatz dazu stehen vor allem vier Tätigkeiten, bei denen die Patienten ein geringeres Ausmaß an Beeinträchtigung angeben. 95% (18/19) der Patienten sehen das Sitzen [▲ in Abb. 20], im Vergleich zu

allen anderen Aufgaben des täglichen Lebens, als eine Tätigkeit mit einem sehr geringen Schwierigkeitsgrad (3,11) an. Weiterhin werden das Liegen im Bett [3,79; ■ in Abb.20] von 89% (17/19) sowie das Socken Ausziehen [4,79; ◆ in Abb.20] von 79% (15/19) als verhältnismäßig unkompliziert betrachtet. Im Gegensatz dazu stellt das Socken anziehen einen etwas schwierigeren Vorgang da, was sich in einem Punktwert von 5,11 widerspiegelt. In Abbildung 21 findet man die graphische Darstellung der mittleren Punktwerte für jede einzelne Frage (■) aus dem Funktionsabschnitt aufgeschlüsselt und dazu den Punktwert des Funktionsindex (■) aufgetragen.

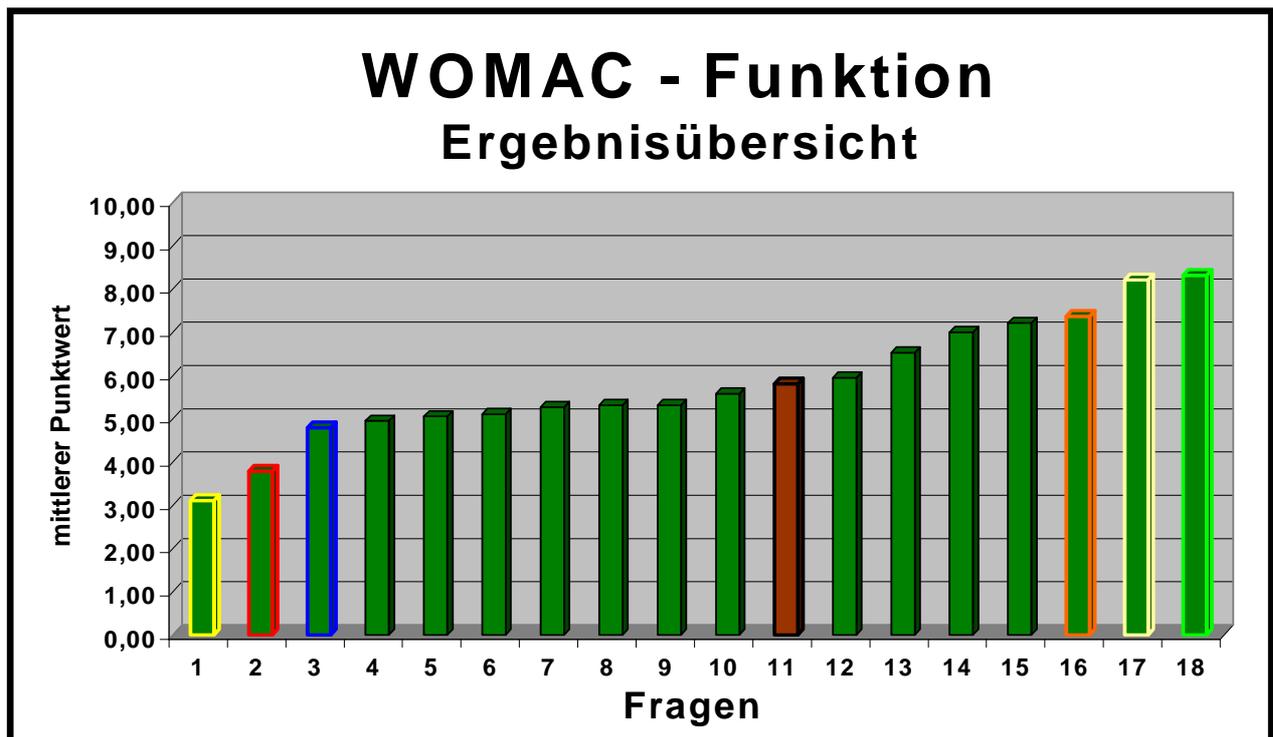


Abb.21: WOMAC – Funktion Ergebnisübersicht

- | | | |
|--|--|--|
| (1) Sitzen
▶ 3,11 | (2) Liegen im Bett
▶ 3,79 | (3) Socken Ausziehen
▶ 4,79 |
| (4) auf die Toilette setzen
▶ 4,95 | (5) auf ebener Erde gehen
▶ 5,05 | (6) Socken Anziehen
▶ 5,11 |
| (7) Stehen
▶ 5,26 | (8) Aufstehen aus dem Bett
▶ 5,32 | (9) leichte Hausarbeiten
▶ 5,32 |
| (10) aus dem Sitzen Aufstehen
▶ 5,58 | (11) FUNKTIONS-INDEX
▶ 5,81 | (12) zum Boden Bücken
▶ 5,95 |
| (13) Treppen hinaufsteigen
▶ 6,53 | (14) Treppen hinuntersteigen
▶ 7,00 | (15) in /aus der Wanne steigen
▶ 7,21 |
| (16) Ein-/ Aussteigen ins Auto
▶ 7,37 | (17) Einkaufen gehen
▶ 8,21 | (18) anstrengende Hausarbeiten
▶ 8,32 |

Anordnung der Fragen im Säulendiagramm nach ansteigendem mittlerem Punktwert. Die farbliche Umrandung der Balken erfolgte in Anlehnung an die Farbauswahl der Abb. 19 und 20.

Abschließend ist für unser Patientenkollektiv festzustellen, dass je mehr Patienten eine Tätigkeit als überdurchschnittlich schwierig beurteilen [Punktwert > individuelle

Funktionsindex] und je größer die Differenz zwischen dem Mittelwert der entsprechenden Tätigkeit und dem Funktionsindex der gesamten Gruppe ausfällt, desto höher ist der Schwierigkeitsgrad der betrachteten Tätigkeit einzuschätzen. Entsprechend gilt im Umkehrschluss, dass je mehr Patienten eine Tätigkeit als weniger schwierig betrachten [Punktwert < individueller Funktionsindex] und je größer die Differenz zwischen dem mittleren Funktionsindex und dem Mittelwert der entsprechenden Tätigkeit ist, desto niedriger ist der Schwierigkeitsgrad der entsprechenden Tätigkeit.

Um eine grundlegend Aussage zum Zustand, in dem sich der Patient bedingt durch seine Erkrankung befindet, treffen zu können, werden die Resultate der Teilabschnitte, die Indices, zusammengefasst und der so genannte Globalindex erstellt. Der mittlere Globalindex unseres Patientenkollektives liegt bei 5,75 +/- 1,81. Der Maximalwert liegt bei 7,6 und der Minimalwert bei 3,2. Je größer der Globalindex bei einem Patienten ausfällt, desto ausgeprägter ist die Beeinträchtigung durch die entsprechende Erkrankung. In Abbildung 22 finden sie eine Auflistung der Globalindex-Ergebnisse für die einzelnen Patienten.

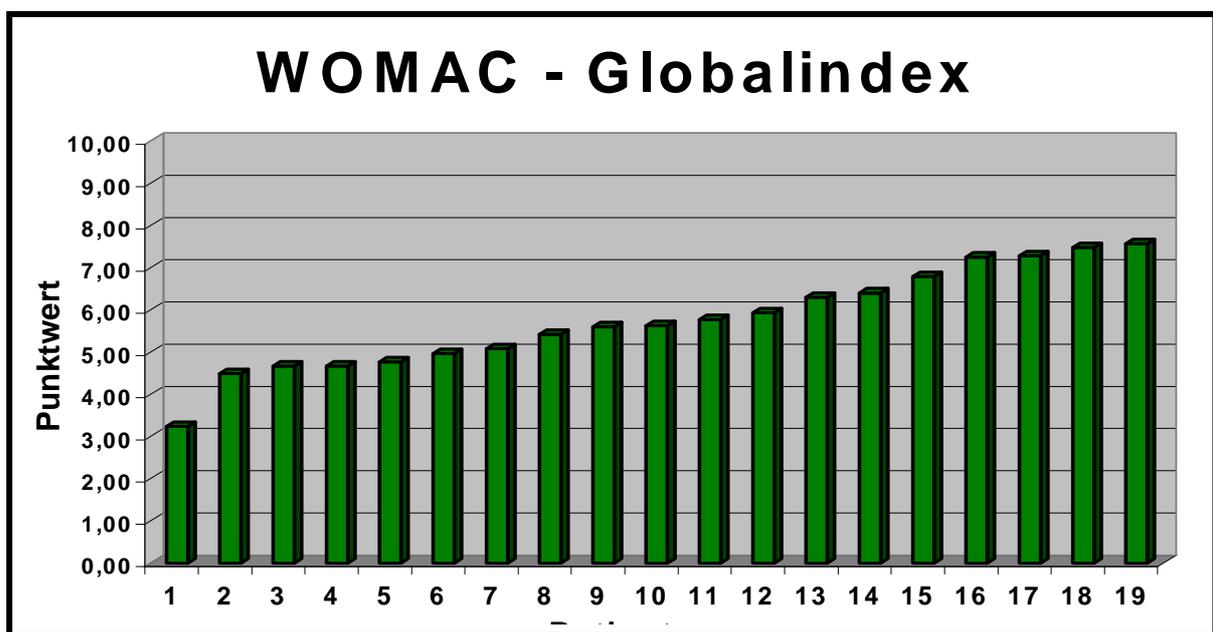


Abb.22: WOMAC – Globalindex

Graphische Darstellung der individuellen Globalindices, geordnet nach steigendem Punktwert (Score).

3.2.2 Radiologische Scores

Zur Bestimmung des individuellen Röntgenscores werden die präoperativ erstellten anterior/posterior-Aufnahmen herangezogen.

Um ein möglichst großes Spektrum an bildmorphologischen Veränderungen erfassen zu können verwendeten wir 2 bewährte radiologische Beurteilungssysteme, den Kellgren & Lawrence Score sowie den Ahlbäck Score [29].

Kellgren & Lawrence

Das Ergebnis der Klassifizierung nach der Größe des verbliebenen Gelenkspaltes sowie den anderen in diesen Score einfließenden Größen ist, dass alle Patienten den gleichen Punktwert von 4,0 erhalten. Einerseits bedeutet dies, dass das von uns betrachtete Patientenkollektiv nach den hier zur Anwendung gebrachten radiologischen Kriterien als in sich homogen zu werten ist. Andererseits wird deutlich, dass der Kellgren & Lawrence Score für die Differenzierung innerhalb unserer Patientengruppe und damit verbunden bei der Suche nach möglichen Korrelationen im Rahmen dieser Studie als nicht geeignet zu betrachten ist.

Ahlbäck

Die Beurteilung der Patienten nach den Richtlinien des Ahlbäck-Scores, bei dem vor allem das in Millimetern bestimmte Ausmaß an Knochenabrieb sowie des Fehlen eines Gelenkspaltes zur Klassifizierung herangezogen werden, zeigt sich für die Differenzierung innerhalb des Patientenkollektives als optimal geeignet.

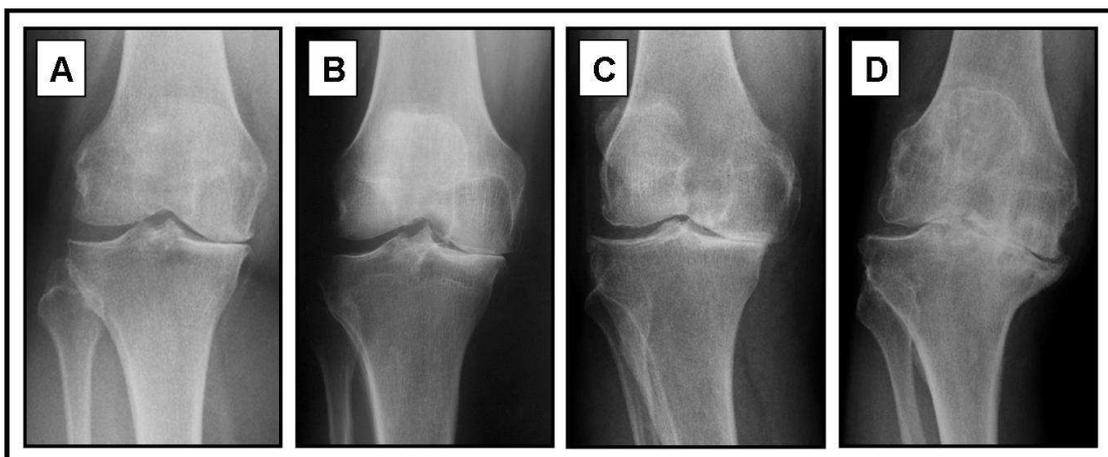


Abb.23: Ahlbäckstadien II – V

Graphische Darstellung der radiologischen Veränderung am Knie mit zunehmendem Score

- A)** Grad II - medial aufgehobener Gelenkspalt **B)** Grad III - medial Abrieb hier max. 4,8 mm
C) Grad IV - medial Abrieb hier max. 8,7mm **D)** Grad V - medial vollständig deformiert

Keiner unserer Patienten weist einen erhaltenen Gelenkspalt auf. Dementsprechend wird keiner der Patienten als Grad I eingestuft. Bei 3 Patienten kann zwar der Gelenkspalt nicht mehr festgestellt werden, jedoch sind die knöchernen Gelenkstrukturen noch vollständig erhalten und damit keinerlei Knochenabrieb nachweisbar. Diese drei Personen erhalten den Grad II. Fast die Hälfte der Patienten (Anzahl 9) wird als Grad III eingestuft. Hierbei handelt es sich um einen geringgradig (< 5mm) ausgeprägten Knochenabrieb. Bei 5 Patienten ist der Knochenabrieb als leicht zu beschreiben (5 – 10 mm). Diese wurden damit als Grad IV eingestuft. Zweimal vergeben wir den Grad V bei deutlich vorhandenem maximal ausgeprägtem Knochenabrieb. In Abbildung 23 ist exemplarisch für jeden Grad ein Röntgenbild aufgeführt. Ergänzend dazu sind die Ergebnisse in Tabelle 4 aufgelistet.

	Patienten	Definition nach Ahlbäck
Grad I	/	Gelenkspalt < 3mm
Grad II	3	kein Gelenkspalt
Grad III	9	Geringer Knochenabrieb (0-5mm)
Grad IV	5	Leichter Knochenabrieb (5-10mm)
Grad V	2	Deutlicher Knochenabrieb (>10mm)

Tabelle 4: Ergebnisse des Ahlbäck- Gradings

Auflistung der Ergebnisse für die betrachteten 19 Patienten bezogen auf die Auswertung der präoperativen Röntgenbilder gemäß den Richtlinien des Ahlbäck-Scores.

Es ergibt sich anhand der Ergebnisse für unser Patientenkollektiv ein mittlerer Ahlbäck-Score von 3,3 mit einer dazugehörigen Standardabweichung von 0,89.

3.2.3 Laborparameter

Ebenfalls wie bei der Bestimmung der radiologischen Scores erhoffen wir uns von der Ermittlung patientenspezifischer Blutparameter aus der gängigen Praxis mit entsprechender Relevanz für die nutritiven Vorgänge (anabolisch, katabolisch) eine korrelative Übereinstimmung mit mikrozirkulatorischen oder anderen in diesem Zusammenhang stehenden Größen (Metalloproteinasen, Prostaglandinen, etc.).

Abb.24: Hämoglobinwerte (►)

Graphische Darstellung, bei der ein ■ für einen Mann und ein ■ für eine Frau steht. Patienten nach steigendem Hb-Wert geordnet.

Tabelle 5: Übersicht Hb-Werte (▼)

	Hb.-Wert [g/dl]	STABW
Alle Pat.	14,1	+/- 1,24
Männer	14,6	+/- 1,30
Frauen	13,6	+/- 0,99

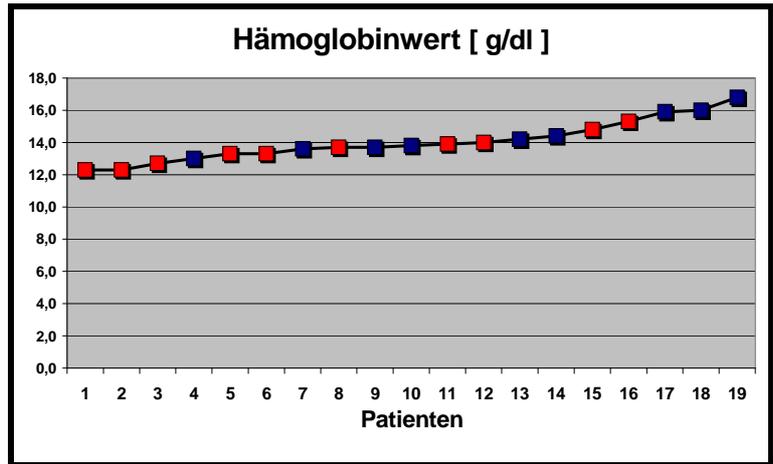


Abb.25: Hämatokrit [Hkt.] (►)

Graphische Darstellung, bei der ein ■ für einen Mann und ein ■ für eine Frau steht. Patienten geordnet nach steigendem Hkt.

Tabelle 6: Übersicht Hkt-Werte (▼)

	Hämatokrit	STABW
Alle Pat.	0,42	+/- 0,03
Männer	0,43	+/- 0,04
Frauen	0,41	+/- 0,02

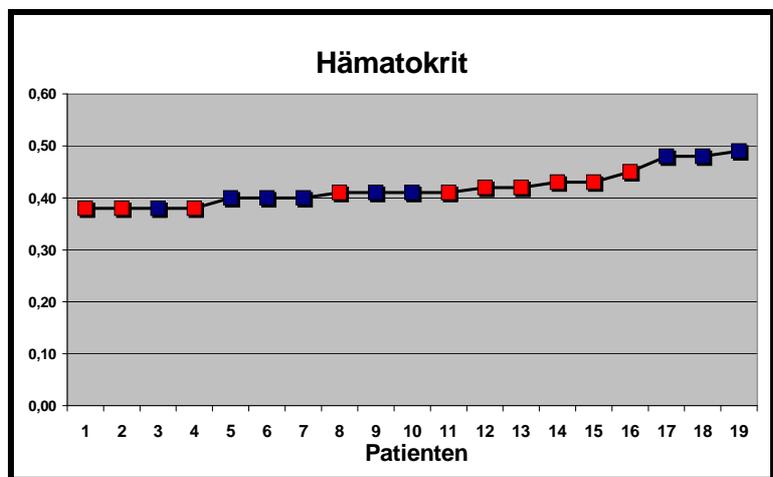


Tabelle 7: Übersicht zum Wertebereich des CRP sowie der Leukozytenzahl (▼)

C-reaktives Protein	
Mittelwert	0,46 mg/l
STABW	+/- 0,48
Min./Max.	0,16 / 2,00
Leukozyten	
Mittelwert	6,92 x10 ³ /mm ³
STABW	+/- 1,85
Min./Max.	3,90 / 10,66

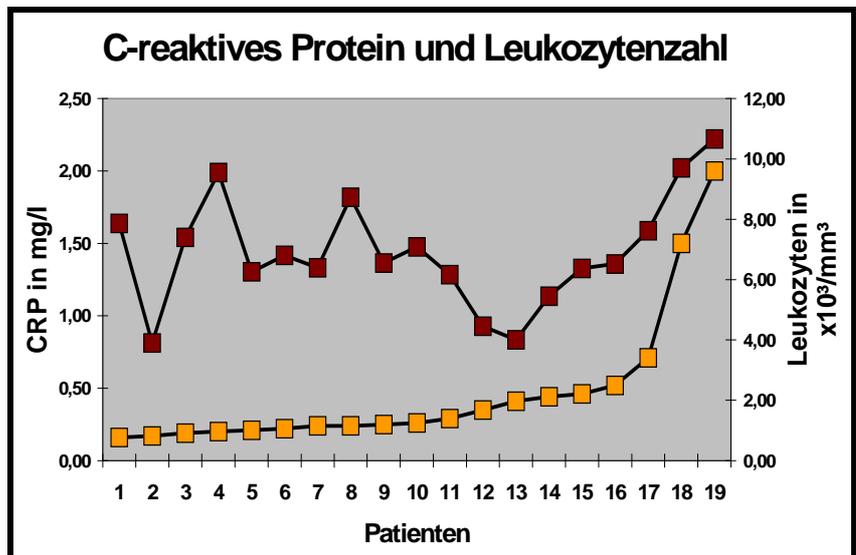


Abb.26: CRP und Leukozytenzahl

Patienten geordnet nach steigendem CRP (■). Leukozytenzahl wird durch diese Markierung (■) dargestellt.

Die bei unseren Patienten ermittelten hämatologischen Größen sind weitestgehend als sich im physiologischen Rahmen bewegend Werte anzusehen. Dennoch sollten einige Aspekte zu den einzelnen Größen separat erwähnt werden.

Die Bestimmung der hämatologischen Größen hat folgende Ergebnisse für die Hämoglobinkonzentration ergeben. Bei den männlichen Patienten liegt der Durchschnittswert bei $14,6 \pm 1,30$ g/dl (Ergebnisbereich 13,0 – 16,8 g/dl). Bei den Frauen lag die mittlere Konzentration bei $13,6 \pm 0,99$ g/dl (Ergebnisbereich 12,3 – 15,3 g/dl). Dies ergab für das gesamte Patientenkollektiv eine durchschnittliche Konzentration von $14,1 \pm 1,24$ g/dl (siehe Tab.5 und Abb.24).

Bei den Hämatokritwerten wiesen die Männer einen Mittelwert von $0,43 \pm 0,04$ (Ergebnisbereich 0,38 – 0,48) und die Frauen einen Mittelwert von $0,41 \pm 0,02$ (Ergebnisbereich 0,38 – 0,45) auf. Der berechnete Mittelwert für das gesamte Patientenkollektiv beträgt $0,42 \pm 0,04$. (siehe Tab. 6 und Abb.25).

Bei den systemischen Entzündungsparametern, C-reaktives Protein (CRP) und Leukozytenzahl, kann initial festgestellt werden, dass bei einem Großteil der Patienten (CRP 13 /19; bei Leuko's 19/19) keinerlei Hinweise für einen systemisch manifesten Entzündungsprozess, welcher mit Werten oberhalb der Referenzbereichsgrenzen liegend einhergehen würde (Referenzbereich CRP 0,08 – 0,31 mg/l, Leukozyten $4,5 - 11,0 \times 10^3/\text{mm}^3$) [90] (siehe Tab.7), besteht. Betrachtet man nun die Werteverteilung nach paarweiser Zuordnung sowie nach ansteigendem CRP (siehe Abb.26), so hat es den Anschein, dass ein Anstieg des CRP-Levels mit Werten oberhalb des Referenzbereiches an einen Anstieg der Leukozytenzahl gekoppelt sei. Im Gegensatz dazu, ist eine erhöhte Leukozytenzahl nicht automatisch an eine CRP-Steigerung gebunden.

3.3 Mikrozirkulatorische Messergebnisse

Die Erhebung der mikrozirkulatorischen Daten erfolgt postoperativ anhand der intraoperativ erstellten Aufnahmen.

Im Rahmen unserer Studie werden die Videoaufzeichnungen von 19 Patienten gesichtet und im Detail ausgewertet. Hierbei erfolgt die Beurteilung von insgesamt 116 Frames und 925 Gefäßen. Von diesen sind 644 Kapillaren, 249 Venolen und 32 Arteriolen. Im Durchschnitt werden pro Patient 33,9 Kapillaren, 13,1 Venolen und 1,7 Arteriolen betrachtet. Weiterhin ergibt sich für jeden Frame ein Durchschnittswert an dort ausgemessenen Gefäßen von 8,0. Dieser Wert setzt sich zusammen aus 5,6 Kapillaren, 2,1 Venolen und 0,3 Arteriolen pro Patient und Frame (siehe Tab.8)

	Frames	Gefäße			
		Kapillaren	Venolen	Arteriolen	Gesamt
Patientenkollektiv	116	644	249	32	925
pro Patient	6,1	33,9	13,1	1,7	48,7
pro Patient und Frame	/	5,6	2,1	0,3	8,0

Tabelle 8: Mikrozirkulatorische Messungen

Neben den reinen Messdaten sind am Ende jedes einzelnen Parameterabschnitts die Werte der aus den unterschiedlichen Arealen stammenden Messungen aufgeführt. Bei der Angabe der entsprechenden Messergebnisse und der Bezeichnung wird wie nachfolgend aufgeführt verfahren. Handelt es sich um einen Patienten mit Varusgonarthrose so erhält der mediale Messwert die Bezeichnung „pathologisch“. Dies begründet sich in der Erwartung, dass dieser Messwert in enger Beziehung zum pathologischen Zustand des Gelenkes steht. Das Messresultat der lateralen Seite wird mit dem Begriff „normal“ versehen, unter der Annahme, hier nur gering ausgeprägte Veränderungen sowie einen Zustand ähnlich den physiologischen Verhältnissen vorzufinden. Entsprechendes gilt für Patienten mit Valgusfehlstellung, nur das hierbei der laterale Rezessus als pathologisch und der mediale als normal angesehen wird.

Die Bezeichnung „sonstige“ wird all jenen Resultaten verliehen, die weder aus dem lateralen noch aus dem medialen Rezessus stammen (Hoffa-Körper, Kreuzband). Ergänzt werden die Ergebnisse durch die Angabe des so genannten Indexwertes. (siehe Material und Methoden – *postoperative Datenerhebung S.21*)

3.3.1 Funktionelle Gefäßdichte

Bei den 116 ausgewerteten Frames erhielten wir für die mittlere Gefäßdichte den Wert von $189,92 \pm 34,01 \text{ cm/cm}^2$. Dieser repräsentiert den Durchschnittswert aller mittleren Gefäßdichtewerte des Patientenkollektives. Auffallend ist eine relativ große Varianz der mittleren Gefäßdichtewerte, die sich von $117,81 \text{ cm/cm}^2$ bis $230,48 \text{ cm/cm}^2$, innerhalb einer doch recht homogenen Patientengruppe erstrecken. Diese Tatsache wirft die Frage nach möglichen kausalen Zusammenhängen zu gruppeninternen Differenzen auf. Um sich von den ermittelten Werten einen Gesamteindruck zu verschaffen, sind diese in den folgenden Abbildungen 27 und 28 graphisch aufbereitet.

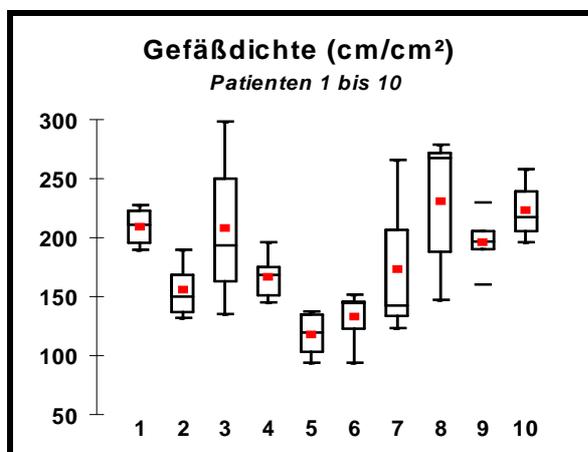


Abb.27: Gefäßdichte Patient 1 – 10

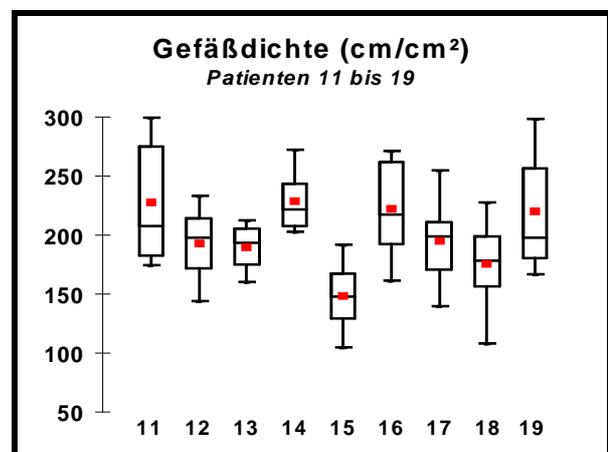


Abb.28: Gefäßdichte Patient 11-19

Die rote Markierung [■] repräsentiert den Mittelwert. Die Anordnung der Patienten richtete sich nach dem OP-Termin. Damit stellt Patient 1 den zuerst untersuchten und gewerteten Patienten da.

Bei der Differenzierung der Messresultate nach den entsprechenden Arealen ist es uns möglich, für 15 Patienten gleichzeitig mediale und laterale Gefäßdichtewerte zu bestimmen. Ursache für die fehlenden Werte bei 2 der 4 anderen Patienten sind das Vorliegen von für die Auswertung ungeeigneter Sequenzen bezüglich eines der beiden Bereiche. Bei den anderen beiden Patienten handelt es sich um den ersten und zweiten gewerteten Patienten. In diesen Fällen ist auf eine optimale Sequenzerzeugung, jedoch nicht auf den Erhalt einer ausreichenden Anzahl von Sequenzen aus beiden Rezessi geachtet worden. Dennoch sind die entsprechenden Patientendaten von entscheidender Relevanz im Rahmen der Gesamtbetrachtung der Studienergebnisse. Die hier formulierten Aussagen gelten ebenfalls für den Abschnitt Gefäßdurchmesser. In den anderen beiden Abschnitten (BFG und BFV) werden die Messwerte nicht nach

Messarealen unterschieden aufgelistet. Die Ursachen für diesen Umstand werden im Abschnitt Blutflussgeschwindigkeit näher erläutert.

	Gefäßdichte gesamt [cm/cm ²]	Gefäßdichte gesamt [cm/cm ²]	Gefäßdichte [cm/cm ²]			Index
			patholog.	normal	sonstige	
Patienten / Gruppe	19 / 19	15 / 19	15 / 15	15 / 15	9 / 15	15 / 15
Mittelwert	189,92	193,05	191,45	186,83	205,57	1,04
STABW	+/- 34,01	+/- 29,58	+/- 33,37	+/- 37,42	+/-53,08	+/- 0,18
Maximum	230,48	228,73	243,22	251,01	294,06	1,36
Minimum	117,81	132,22	145,50	125,95	134,97	0,76

Tabelle 9: Gefäßdichte

In der ersten Zeile ist die betrachtete Patientenzahl in Bezug zur Gesamtzahl der Pat. gesetzt. Weiterhin sind die Werte für „sonstige“ Messareale nur der Vollständigkeit halber aufgeführt, da diese für nur 9 Pat. ermittelt werden konnten.

Die für die differenzierte Betrachtung herangezogene Gruppe aus 15 Patienten präsentiert sich mit einem mittleren Gefäßdichtewert, der mit 193,05 cm/cm² in etwa dem mittleren Gefäßdichtewert des gesamten Patientenkollektives entspricht. Weiterhin weist die hier näher betrachtete Gruppe eine niedrigere Standardabweichung sowie einen größeren Minimalwert mit 132,22 cm/cm² auf (siehe Tab.9).

Nach erfolgter Differenzierung in Messwerte aus „pathologischen“, „normalen“ sowie „anderen“ Arealen stammend, konzentriert sich unsere Aufmerksamkeit vorrangig auf die Ergebnisse für die Bereiche „normal“ und „pathologisch“. Es zeichnet sich ein leicht erhöhter Mittelwert bei den „pathologischen“ Arealen im Vergleich zu den „normalen“ Bereichen ab. Ebenfalls fällt eine geringere Standardabweichung in den „pathologischen“ Abschnitten von +/- 33,37 zu +/- 37,42 auf. Die Werte aus den pathologischen Arealen weisen eine geringere Varianz auf, was sich zum einen in einem vergleichsweise niedrigeren Maximalwert sowie andererseits in einem recht hohen Minimalwert von 145,50 cm/cm² verglichen mit 125,95 cm/cm² aus den normalen Bereichen widerspiegelt. Bedingt durch die geringere Anzahl an Messergebnissen bezogen auf „sonstige“ Areale, werden diese nicht in Relation zu den Ergebnissen aus den pathologischen sowie normalen Arealen gesetzt. Allerdings kann man an dieser Stelle anhand der Einzelresultate sagen, dass die sonstigen Bereiche gut vaskularisiert scheinen. Für eine präzise und detaillierte Stellungnahme diesbezüglich sind jedoch weitere Untersuchungen mit diesbezüglichem Fokus notwendig.

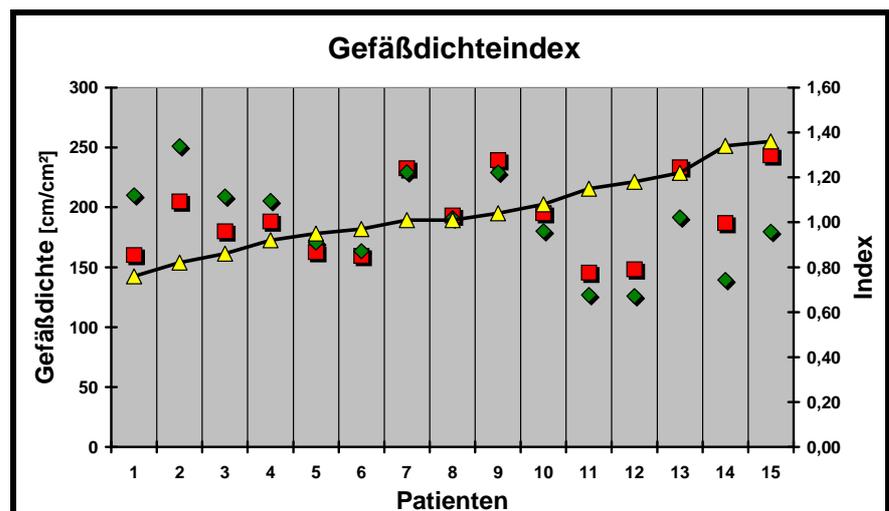
Abschließend wird in diesem Abschnitt auf die Gefäßdichteindices eingegangen. Aus der Berechnung, in der stets der „pathologische“ Wert durch den „normalen“ Wert dividiert wird, ergibt sich folgender Zusammenhang. Wenn die Differenz von pathologischem zu „normalem“ Wert ansteigt, so vergrößert sich auch der Indexwert. Wenn also das „pathologische“ Areal ein stärker ausgebildetes Gefäßnetz aufweist als das „normale“ Areal, so spiegelt sich das in einem Indexwert größer 1,0 wider. Findet man hingegen die umgekehrte Situation mit stärker ausgeprägten Gefäßnetzen in den „normalen“ Arealen, so wird der Indexwert kleiner als 1,0 ausfallen. Je näher der Indexwert an der 1,0 liegt, desto ausgewogener ist das Verhältnis zwischen den beiden Arealen. Dieser grundsätzliche Betrachtungsansatz gilt ebenfalls für alle anderen mikrozirkulatorischen Abschnitte, in denen der Indexbegriff Verwendung findet.

Der Mittelwert der Gefäßdichteindices liegt bei $1,04 \pm 0,18$. Das allein würde vermuten lassen, dass sich die Verteilung relativ ausgewogen gestaltet. Allerdings muss die Schwankungsbreite von 0,76 bis 1,36 innerhalb der Gruppe zur Betrachtung mit herangezogen werden. Das es sich bei diesen Extremwerten nicht um Ausreißer handelt, sondern um Werte aus einem breit gefächerten Ergebnisspektrum, ist gut in Abbildung 29 zu erkennen. Es stellt sich nun die Frage, ob diese hier festgestellten Unterschiede zufällige Resultate oder Ausdruck gewisser Vorbedingungen sind und damit eine für das bessere Verständnis der pathologischen Prozesse relevante Kausalität aufzeigen.

Abb.29: Gefäßdichteindex

Die Patienten sind nach ansteigendem Gefäßdichteindex geordnet. Weiterhin findet man die Mittelwerte der lokalen Messergebnisse unterschieden nach pathologischem u. normalem Areal.

- (▲) Gefäßdichteindex
- (■) „pathologisches“ Areal
- (◆) „normales“ Areal



3.3.2 Gefäßdurchmesser

Innerhalb eines jeden betrachteten Frames wird neben der Gefäßdickebestimmung auch die Gefäßdurchmesserbestimmung vorgenommen. Um ein möglichst repräsentatives Ergebnis zu erzielen, legt man vor Beginn der Auswertung fest, dass eine bestimmte Anzahl an Gefäßen pro Frame zu vermessen ist. Pro Frame sollen 5 bis 6 Kapillaren, 3 Venolen und 1 bis 2 Arteriolen ausgewertet werden, falls dies möglich ist. Die Auswertung von kapillären und venösen Durchmessern verlief unproblematisch, hingegen gestaltete sich die Beurteilung der Arteriolen komplizierter. Häufig waren keine sicher als Arteriolen zu bezeichnende Gefäßstrukturen zu erkennen. Demnach fallen die Ergebnisse für diese Gruppierung weniger aussagekräftig aus. Was uns dazu führt, bestärkt durch die geringen Erfolgsaussichten bezogen auf die Arteriolenmessergebnisse, die Betrachtung weiterer mikrozirkulatorischer Parameter auf venöse sowie kapilläre Gefäßabschnitte zu beschränken.

Insgesamt werden in den zuvor erwähnten 116 Frames 925 Gefäße vermessen, wobei jeder gefäßspezifische Durchmesser als Mittelwert aus mindestens 4 bis 5 Einzelmessungen entsteht. 644 dieser Gefäße sind Kapillaren, 249 Venolen und 32 Arteriolen. Wenn man diese Gefäßanzahlen auf die Patientenzahl bezieht, so stellt man fest, dass pro Patient etwa 34 Kapillaren, 13 Venolen und 2 Arteriolen bestimmt werden.

	Gefäße (gesamt)	Kapillaren ($< 15\mu\text{m}$)	Venolen ($< 100\mu\text{m}$)	Arteriolen (Flussrichtung)
Anzahl	925	644	249	32
Mittelwert	/	9,1 μm	30,5 μm	26,08 μm
Median	/	8,9 μm	29,8 μm	25,5 μm
STABW	/	+/- 0,75 μm	+/- 6,90 μm	+/-6,75 μm
Max / Min	/	10,2 / 7,2	44,4 / 20,6	38,2 / 15,1
Pro Patient	48,7	33,9	13,1	1,7
Maximaler GD	92,1 μm	15,0 μm	92,1 μm	38,2 μm
Minimaler GD	4,1 μm	4,1 μm	15,3 μm	15,1 μm

Tabelle 10: Übersicht zu den Gefäßdurchmesserergebnissen

Anmerkung: Maximal- und Minimalwert beziehen sich auf den mittleren Patientenwert.

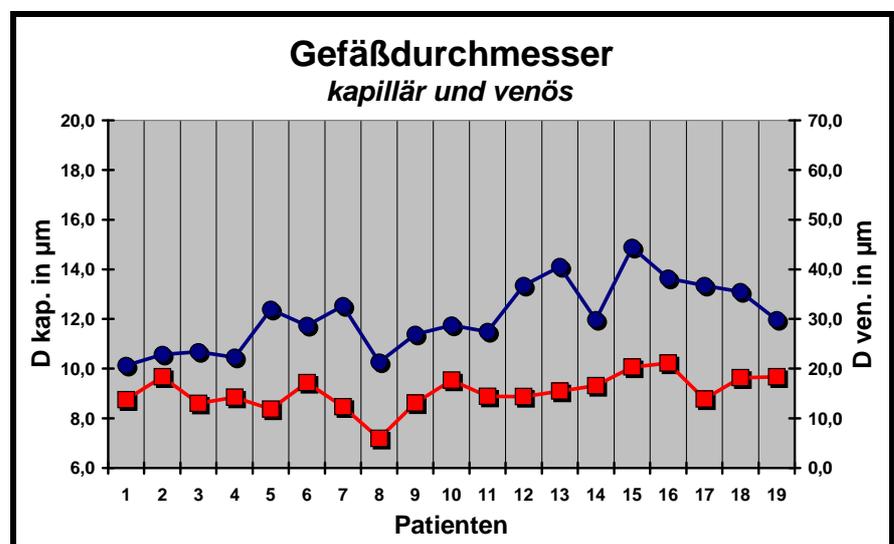
Der mittlere kapilläre Durchmesser, bezogen auf die Mittelwerte des gesamten Patientenkollektives, liegt bei 9,10 μm +/- 0,75 μm . Das Maximum der Mittelwerte liegt für

die kapillären Durchmesser bei 10,2 μm und das Minimum bei 7,2 μm . Der kleinste vermessene Gefäßdurchmesser liegt bei 4,1 μm und der maximale Durchmesser bei 15,0 μm . Genau dieser Wert wurde vor Beginn der Messungen von uns als oberster Durchmessergranzwert für kapilläre Strukturen festgelegt. Entsprechend anderer für den Blutfluss relevanten Charakteristika, ist es möglich, anschließend zwischen venösem oder arteriellem Gefäß zu differenzieren. Hierbei sind es vor allem die Flussrichtung sowie das Fließverhalten (kontinuierlich oder pulsatil), die den entscheidenden Hinweis geben. Die Venolen werden von uns als Gefäße mit Durchmessern kleiner 100 μm und größer 15 μm definiert. Dabei liegt der venöse Mittelwert bei 30,5 μm +/- 6,9 μm . Das größte ausgemessene venöse Gefäß weist einen mittleren Durchmesser von 92,1 μm und der kleinste einer Venole zugeordnete Wert liegt bei 15,3 μm . Die Extremwerte der mittleren venösen Durchmesser der Patienten lauten wie folgt: Der minimale Mittelwert liegt für die Venolen bei 20,6 μm und das Maximum bei 44,4 μm . Bei den 32 ausgemessenen Arteriolen liegt der Mittelwert bei 26,08 μm +/- 6,75 μm . Auf Grund der geringen Arteriolenwerte werden die Extremwertangaben nur auf alle Messwerte und nicht patientenspezifisch betrachtet. Der Maximalwert liegt bei 38,2 μm und der Minimalwert bei 15,1 μm . In Tabelle 10 sind die eben erwähnten Werte nochmals aufgelistet.

Trägt man nun die individuellen mittleren Gefäßdurchmesser einmal für die kapillären sowie venösen Gefäße auf und skaliert die Abbildung zur Annäherung der Graphen, so stellt man fest, dass ihre Verläufe ähnlich erscheinen (Abb.30). Daraus lässt sich folgern, dass die mittleren kapillären Durchmesser mit den venösen Durchmessern in Verbindung stehen.

Abb.30: Gefäßdurchmesser kapillär und venös

Gleichzeitige Darstellung der patientenspezifischen mittleren kapillären [■] u. venösen [●] Durchmesser.



Anschließend wurden die Resultate der Durchmesserbestimmung erneut differenziert. In diesem Fall handelte es sich um die Berechnung des im letzten Abschnitt eingeführten Parameters, dem Index. Dafür ermittelten wir wie zuvor festgelegt die entsprechenden Werte für die pathologischen und normalen Areale. Eine Aufstellung der Ergebnisse bietet Tabelle 11. Es konnten erneut nur bei 15 von 19 Patienten Messergebnisse für die pathologischen sowie gleichzeitig für die normalen Areale ermittelt werden. Ursachen hierfür siehe 3.3.1 Funktionelle Gefäßdichte (S. 41).

	patholog. Areale	normale Areale	sonstige Areale	Index
Patientenzahl	15	15	9	15
Mittelwert	9,00 µm	9,06 µm	9,82 µm	1,00
STABW	+/- 0,8	+/- 0,7	+/- 1,5	+/- 0,01
Maximum	10,24 µm	10,08 µm	13,32 µm	1,16
Minimum	6,75 µm	7,68 µm	8,88 µm	0,78

Tabelle 11: Gefäßdurchmesserendifferenzierung

Die Mittelwerte der pathologischen sowie normalen Abschnitte variieren nur minimal. Hingegen zeigen die Werte aus den „sonstigen“ Arealen eine deutliche Differenz im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen beiden Areale. Ob diese Tatsache allerdings als artifiziell zu betrachten ist und als Ursache die vergleichsweise geringe Patientenzahl in Frage kommt, kann nicht abschließend geklärt werden. Festhalten sollte man jedoch die Größenordnung der Resultate.

Der mittlere Gefäßdurchmesserindex liegt bei 1,00 +/- 0,01 und spricht für nur minimale Unterschiede zwischen den Messwerten der beiden Areale. Ob dennoch Zusammenhänge zu anderen Parametern trotz der geringen Indexdifferenzen bestehen, wird sich im Abschnitt „3.5 Korrelationen“ herausstellen.

3.3.3 Blutflussgeschwindigkeit

Im Rahmen der Messung der BFG-Werte ist folgender Sachverhalt anzumerken. Nicht jeder Frame der sich für die Gefäßdichtebestimmung eignet, kann auch für die Blutflussgeschwindigkeitsmessung herangezogen werden. Dieser Umstand wird durch die technischen Auswertungsmodalitäten sowie durch die Qualität des einzelnen Frames hervorgerufen. Daraus ergibt sich der Umstand, dass die meisten Frames eine Gefäßdichtemessung zu lassen, allerdings für die BFG-Bestimmung teils ungeeignet sind. Um allerdings trotz eines Framewechsels zwischen Gefäßdichte und BFG-

	Alle Gefäße	Kapillaren	Venolen
Anzahl	165	101	64
Mittelwert	/	271,05 $\mu\text{m/s}$	190,49 $\mu\text{m/s}$
Median	/	250,40 $\mu\text{m/s}$	174,04 $\mu\text{m/s}$
STABW	/	119,58 $\mu\text{m/s}$	103,23 $\mu\text{m/s}$
Max / Min	/	516,38 / 59,27	343,72 / 79,93
Pro Patient	8,7	5,3	3,4
Maximale BFG	1075,00 $\mu\text{m/s}$ [D=4,1 μm]	1075,00 $\mu\text{m/s}$ [D=4,1 μm]	430,00 $\mu\text{m/s}$ [D=43,5 μm]
Minimale BFG	37,5 $\mu\text{m/s}$ [D=9,8 μm]	37,5 $\mu\text{m/s}$ [D=9,8 μm]	47,78 $\mu\text{m/s}$ [D=26,2 μm]

Tabelle 12: Übersicht zu den BFG-Resultaten für Kapillaren und Venolen

Bestimmung, repräsentative Werte ermitteln zu können, müssen die entsprechend ausgewerteten Frames aus dem gleichen Synovialmembranareal stammen.

Insgesamt bestimmen wir von 165 Gefäßen die BFG (siehe Tab.12). Um mögliche Messfehler so gering wie möglich zu halten, erfolgt im Verlauf der entsprechenden Messsitzung eine erneute Bestimmung der BFG der bereits vermessenen Gefäße durch denselben Untersucher. Von allen 165 betrachteten Gefäßen sind 101 Kapillaren und bei den restlichen 64 handelt es sich um Venolen. Die Kapillaren weisen einen BFG-Mittelwert von 271,05 +/- 119,58 $\mu\text{m/s}$. Wie an diesem Durchschnittswert zu erkennen ist, variieren die einzelnen Messergebnisse und damit auch die resultierenden Mittelwerte innerhalb der Gruppe deutlich. Die durchschnittliche venöse BFG liegt bei 190,49 +/- 103,23 $\mu\text{m/s}$. Die maximale im Rahmen dieser Studie gemessene kapilläre BFG lautet 1075,00 $\mu\text{m/s}$ und die maximale venöse BFG liegt bei 430,00 $\mu\text{m/s}$. Die niedrigste kapilläre BFG hat einen Wert von 37,5 $\mu\text{m/s}$. Bei den venösen Gefäßen stellt 47,78 $\mu\text{m/s}$

den Minimalwert da. Auffällig ist, dass Patienten mit entsprechenden Extremwerten über ein breites Spektrum an Ergebnissen verfügen. Dabei stellen diese Maximalwerte aber ihrerseits keine tatsächlichen Ausreißer dar (siehe Abb.31 bis 34).

Abb.31: Kapilläre Extremwerte der BFG

Graphische Darstellung der kapillären BFG-Resultate bei Patienten mit Extremwerten, Messwertanordnung erfolgt nach steigendem Wert.

- [■] – Patient mit maximalem BFG-Wert von 1075,00µm/s
- [■] – Patient mit minimalem BFG-Wert von 37,50µm/s

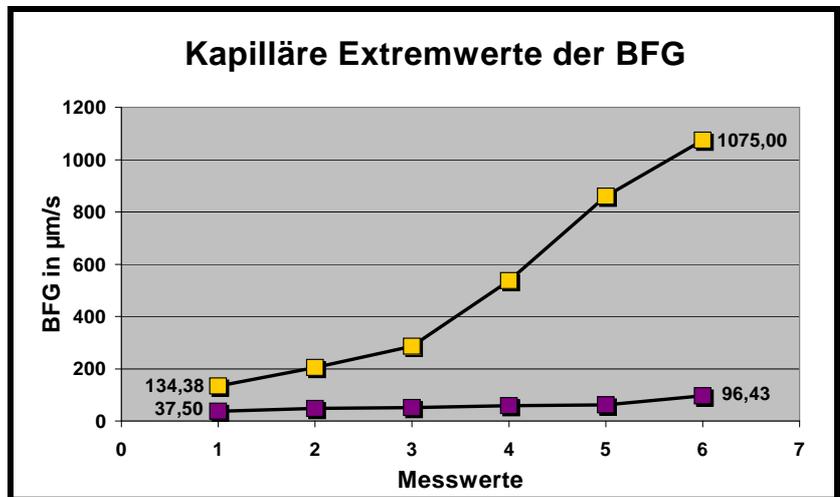


Abb.32: Venöse Extremwerte der BFG

Graphische Darstellung der venösen BFG-Resultate bei Patienten mit Extremwerten, Messwertanordnung erfolgt nach steigendem Wert.

- [■] – Patient mit maximalem BFG-Wert von 430,00µm/s
- [■] – Patient mit minimalem BFG-Wert von 47,78µm/s

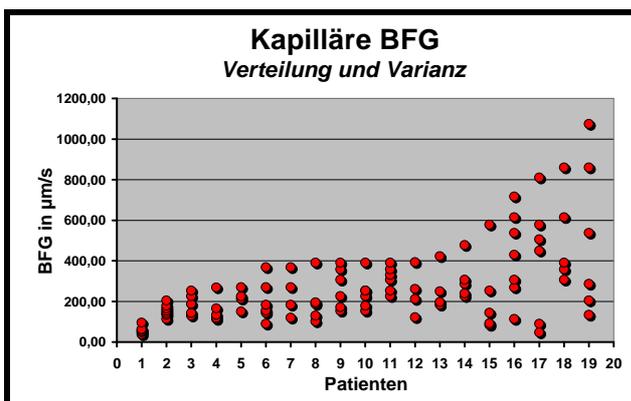
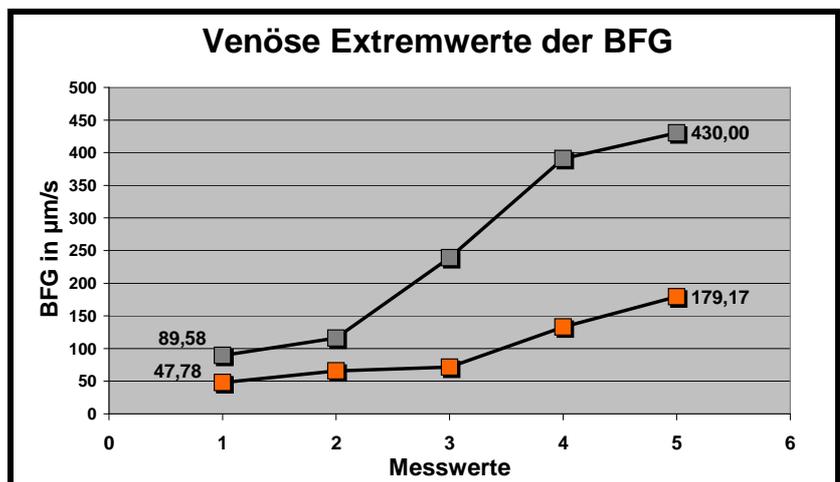


Abb.33: Kapilläre BFG – Verteilung und Varianz

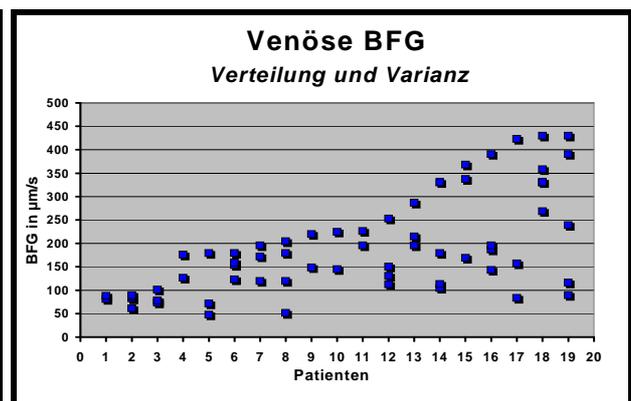


Abb.34: Venöse BFG – Verteilung und Varianz

In Abb.33 und 34 erfolgt die graphische Aufarbeitung der BFG-Resultate aller 19 Patienten. Die Anordnung der Patienten wurde nach steigenden Maximalwerten durchgeführt.

Die Abbildungen 33 und 34 zeigen, dass ein Großteil der Ergebnisse unterhalb eines spezifischen BFG-Wertes liegt. Bei der weiterführenden Betrachtung ergibt sich, dass ca. 85% (86/101) der kapillären BFG-Resultate unterhalb von $400\mu\text{m/s}$ liegen. Es lässt sich für diese Ergebnisse ein Mittelwert von $208,17 \pm 95,9\mu\text{m/s}$ berechnen. Bei den venösen Resultaten liegen ca. 77% (48/64) der Ergebnisse unterhalb von $250\mu\text{m/s}$, was einem Durchschnittswert für diese Ergebnisse von $140,40 \pm 52,16\mu\text{m/s}$ entspricht.

Weiterhin stellt man fest, dass sich die kapillären von den venösen Ergebnissen hauptsächlich im quantitativen Ausmaß der Ergebnisvarianz unterscheiden. Teilweise variieren die kapillären BFG-Werte eines Patienten in einem Bereich von $500\mu\text{m/s}$ (Abb.31 und 33). Bei den venösen Resultaten entspricht das dem kompletten Wertespektrum an gemessenen BFG-Werten (Abb.32 und 34).

Zusammenfassend für diesen Abschnitt halten wir fest, dass das Wertespektrum der BFG nach unseren Ergebnissen deutlich variabler im Bereich der kapillären Perfusion als im Vergleich zu den venösen Abschnitten der Mikrozirkulation ist. Weiterhin sind bei unseren Patienten Blutflussgeschwindigkeiten von etwa $210\mu\text{m/s}$ in kapillären Abschnitten am häufigsten zu beobachten. Werte oberhalb von $400\mu\text{m/s}$ werden nur zu einem geringeren Teil vorgefunden (15/101). Im venösen Abschnitt treten vor allem Werte um die $140\mu\text{m/s}$ gehäuft auf. Werte oberhalb von $250\mu\text{m/s}$ werden nur gelegentlich registriert, welches jedoch nicht als Zufall oder Artefakt, sondern als seltene aber auch realistische Größenordnung zu betrachten sind.

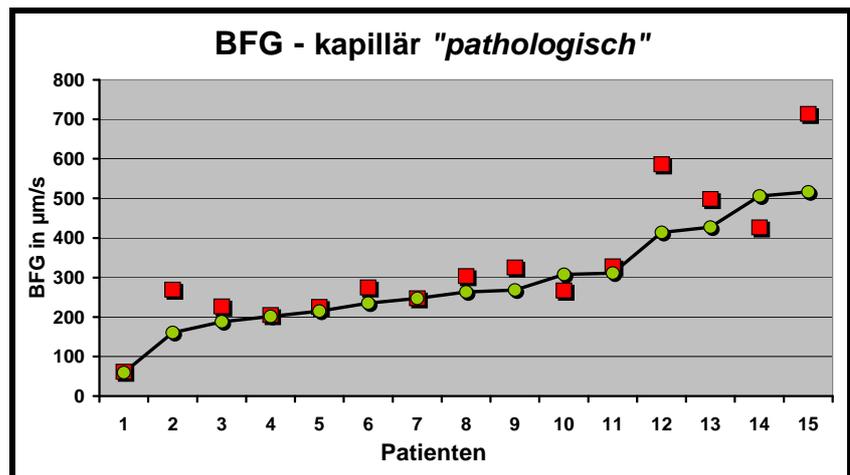
Eine weiterführende Differenzierung der Ergebnisse nach den unterschiedlichen Messarealen ist grundlegend möglich, allerdings wird von uns die Aussagekraft der aus unseren Ergebnissen zu gewinnenden Schlussfolgerungen als potenziell fehlerbehaftet eingestuft. Das Problem liegt in der geringen Menge an Resultaten aus den einzelnen Messarealen. Denn um eine verlässliche Aussage treffen zu können, müssten für jedes Areal mindestens 2 - 3 gut zu bestimmende Werte bei mindestens 15 der 19 Patienten vorliegen, wie es in den Abschnitten Gefäßdichte (3 pro Areal) und Gefäßdurchmesser (18 pro Areal) der Fall ist. In unserer Untersuchung werden die zuvor beschriebenen Kriterien bezogen auf die kapillären Werte nur von 11 der 19 Patienten erfüllt. Bei den venösen Werten sind es nur 9 von 19 Patienten. Zurückzuführen ist dies auf unterschiedliche Umstände. Zum einen wird durch den Untersucher intraoperativ festgelegt, ob die aufgenommene Sequenz sich zur Auswertung eignet oder noch weitere aufgezeichnet werden müssen. Ob allerdings eine Sequenz die tatsächlich notwendigen Kriterien für die BFG-Bestimmung erfüllt, zeigte sich erst bei der postoperativen Nach-

bearbeitung. Dieser Umstand sowie die zur Auswertung verfügbare Technik limitierten die Anzahl an nach Arealen unterscheidbaren Messergebnissen. Der häufigste Umstand für die Herausnahme eines Patienten aus der nach Arealen unterschiedenen Betrachtung ist das Vorhandensein von weniger als 3 Werten für einen der beiden Rezessi, unabhängig davon ob in den anderen Arealen eine ausreichende Anzahl an Ergebnissen vorlag. Weiterführend entfällt damit auch die Bestimmung von den so genannten „Indices“ für die BFG-Resultate.

Allerdings entscheiden wir uns abschließend für eine Ausnahmeregelung. Es betrifft die Ergebnisse der kapillären BFG für die „pathologische“ Seite. Diese Untergruppe der Resultate erfüllt unsere Kriterien, dass bei wenigstens 15 Patienten jeweils mindestens 3 Einzelresultate vorliegen müssen. In Abbildung 35 erfolgt die graphische Darstellung dieser. Weiterhin fließen die Werte auch in die nachfolgende statische Auswertung mit ein.

Abb.35: BFG kapillär „pathologisch“

Graphische Darstellung der kapillären BFG-Mittelwerte aus „pathologischen“ Arealen. Die Patienten sind nach steigenden individuellen BFG-Durchschnittswerten (—●—) geordnet. Somit ist man in der Lage zu beurteilen, ob der Mittelwert für die pathologischen Abschnitte (■) größer oder kleiner ist als der BFG-Durchschnittswert.



Es zeigt sich bei der Betrachtung der Resultate eine leichte Tendenz der pathologischen Mittelwerte zu einem beschleunigten Blutfluss im Vergleich zum Durchschnittswert. Nur 2 der 15 Werte lagen unterhalb des durchschnittlichen BFG-Wertes, welcher als Mittelwert aus allen für diesen Patienten bestimmten Werten hervorging. Weitere differenzierte Aussagen zum venösen Schenkel können an dieser Stelle leider nicht getroffen werden. Die Ergebnisse der BFG-Bestimmung werden im Abschnitt „3.5 Korrelationen“ erneut ihre Erwähnung finden.

3.3.4 Blutflussvolumen

Wie schon zuvor erwähnt wird das BFV rechnerisch ermittelt. Für die hier verwendete Formel kommen die BFG sowie der spezifische mittlere Gefäßdurchmesser des betrachteten Gefäßes zum Einsatz. Demnach wird die Anzahl der ermittelten Blutflussvolumina durch die Anzahl der bestimmten Blutflussgeschwindigkeiten vorgegeben.

Im Detail bedeutet das für unsere Studie, dass insgesamt für 161 Gefäße die Blutflussvolumina ermittelt werden. Von diesen sind 101 Kapillaren und bei den übrigen 60 handelt es sich um Venolen. Wenn diese Werte nun auf den einzelnen Patienten umgelegt werden, so erhält man für die Anzahl der betrachteten Kapillaren 5,3 und für die Venolen 3,2 pro Patient. Der durchschnittliche Mittelwert für das gesamte Patientenkollektiv bezüglich der kapillären BFV liegt bei 17,1 +/- 13,8pl/s. Für die venösen Gefäße ist ein vielfach größerer Wert festzuhalten. Er befindet sich bei 111,25 +/- 105,1pl/s. In Tabelle 13 finden sie die Mediane und Maximal-/Minimalwerte der BFV-Bestimmung sowie die anderen zuvor in diesem Abschnitt präsentierten Werte.

	Gefäße (gesamt)	Kapillaren	Venolen
Gefäßzahl	161	101	64
Mittelwert	/	17,1 pl/s	149,1 pl/s
Median	/	11,8 pl/s	80,1 pl/s
STABW	/	+/-13,8 pl/s	+/-223,1 pl/s
Max / Min	/	34,5 pl/s / 4,3 pl/s	572,5 pl/s / 38,2 pl/s
Gefäße pro Patient	8,5	5,3	3,4

Tabelle 13: Übersicht zu den BFV-Ergebnisse

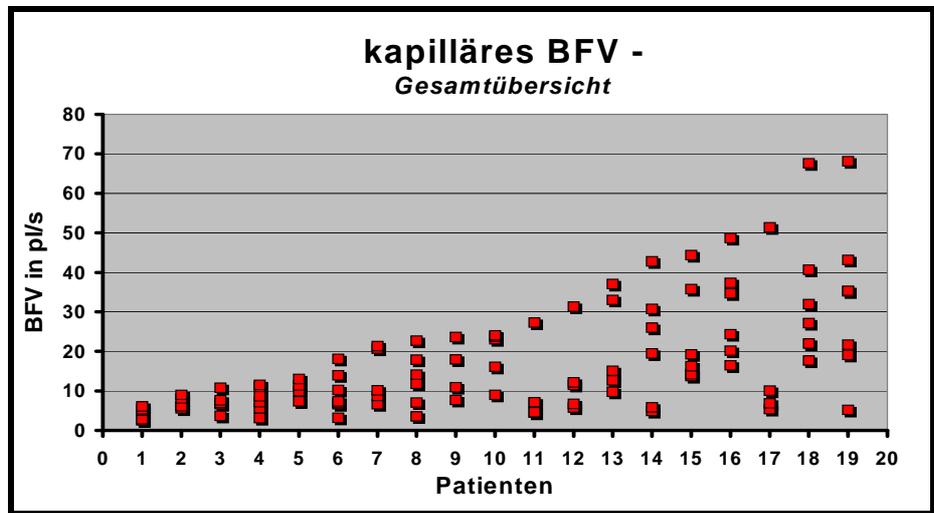
Differenziert nach Kapillaren sowie Venolen. Bei den maximalen/minimalen BFV handelt es sich ebenfalls wie in vorherigen Abschnitten um den entsprechenden Mittelwert eines Patienten.

Kapilläres BFV

Mit Hilfe der Abbildung 36 verschaffen wir einen Überblick bezüglich aller im Rahmen dieser Studie ermittelten kapillären BFV-Werte. Diese Form der Darstellung hat sich

Abb.36: Kapilläre BFV – Gesamtübersicht

Graphische Darstellung aller im Rahmen dieser Studie erfassten kapillären BFV-Resultate. Die Patienten sind nach steigendem maximalem BFV-Wert geordnet.



schon bei den BFG-Ergebnissen bewährt. Die Patienten werden in dieser Darstellung nach steigendem BFV-Maximalwert angeordnet. Demnach weist Patient 1 den geringsten Maximalwert von 6,1 pl/s auf. Das größte hier bestimmte BFV liegt bei 67,6 pl/s und ist Patient 19 zuzuordnen.

Damit ermöglicht es diese Abbildung dem Betrachter auf einen Blick die Ergebnisverteilung, die relevanten Größenordnungen sowie die Varianzen innerhalb der Gruppe und für den einzelnen Patienten zu erkennen. Weiterhin stellt man fest, dass 93 der 101 kapillären Messwerte zwischen 0 und 40pl/s liegen. Der für diese Gruppe von 93 Ergebnissen zutreffende Mittelwert liegt bei 14,21 +/- 9,5pl/s.

Für eine detaillierte Darstellung haben wir in Tabelle 14 exemplarisch für die Patienten 1, 10 und 19 aus Abbildung 36 die Einzelwerte aufgelistet. Zusätzlich werden die für die

	Patient 1 Kapillärer BFV-Mittelwert (4,3pl/s)			Patient 10 Kapillärer BFV-Mittelwert (19,1pl/s)			Patient 19 Kapillärer BFV-Mittelwert (34,5pl/s)		
Werte	BFV	BFG	D	BFV	BFG	D	BFV	BFG	D
1.	2,5	48,2	8,2	8,9	187,0	7,8	17,7	153,6	12,1
2.	2,8	37,5	9,8	16,0	226,3	9,5	21,9	172,0	12,7
3.	4,9	62,3	10,0	23,0	130,3	15,0	27,1	307,1	10,6
4.	5,3	51,9	11,4	23,7	143,3	14,5	31,9	226,3	13,4
5.	6,1	96,4	8,9	24,0	252,9	11,0	40,6	390,9	11,5
6.	/	/	/	/	/	/	67,6	358,3	15,0

Tabelle 14: Detaildarstellung kapillärer BFV von 3 Patienten

Auflistung der zusammengehörenden Wertepaare bestehend aus den Gefäßdurchmessern, den Blutflussgeschwindigkeiten sowie dem Blutflussvolumina für die Patienten 1, 10 und 19 aus der Abb. 36.

BFV [pl/s]

BFG [μ m/s]

D [μ m]

Bestimmung des entsprechenden Blutflussvolumens notwendige BFG und Durchmesserwerte mit aufgeführt. Durch die Betrachtung der BFV-Werte der drei Patienten wird deutlich, dass sich die individuellen Ergebnisse in ganz spezifischen Wertebereichen bewegen. Diese Tatsache ist nicht zuletzt der Auswahl der Patienten geschuldet, da Patient 1 den niedrigsten Maximalwert aufweist, Patient 10 mit seinem maximalen BFV-Wert genau im mittleren Abschnitt lokalisiert ist und Patient 19 den höchsten gemessenen BFV-Wert bietet. Allerdings spricht die Tatsache, dass man für die verschiedenen Patientenwerte jeweils relativ abgegrenzte Bereiche angeben kann, dafür, dass die Maximalwerte keine Ausreißer sondern integrale Bestandteile der patientenspezifischen Wertemengen darstellen. Für Patient 1 bedeutet dies im Konkreten die Verteilung der BFV-Werte im Bereich zwischen 2,5 und 6,1pl/s. Bei Patient 10 hat sich dieser Bereich bereits verschoben auf Werte zwischen 8,9 und 24,0pl/s. Und im Rahmen der Werte des Patienten 19 verschob sich der Ergebnisbereich erneut vor allem in seiner maximalen Ausbreitung auf Grenzwerte von 17,7 bis 67,6pl/s. Bei der weiteren Betrachtung der dazugehörigen BFG und D-Werte werden ähnliche Tendenzen sichtbar. Vor allem fällt dieses bei den BFG-Resultaten auf. Hier liegen die Mittelwerte für Patient 1 bei $59,3 \pm 22,6 \mu\text{m/s}$, für Patient 10 bei $188,0 \pm 52,5 \mu\text{m/s}$ und für Patient 19 bei $268,0 \pm 98,8 \mu\text{m/s}$. Im Vergleich zu den BFV- und BFG-Werten fällt eine entsprechend klare Zuordnung zu gewissen Wertebereichen im Fall der Durchmesser nicht so deutlich aus (Pat.1: $9,7 \mu\text{m}$; Pat.10: $11,6 \mu\text{m}$; Pat.19: $12,6 \mu\text{m}$). Die einzelnen Durchmesserwertebereiche sind nicht so klar von einander abgrenzbar sondern weisen reichliche Überschneidungen auf. Über die graphische Darstellung der in Tabelle 14 aufgelisteten Werte sollen die eben formulierten Sachverhalte verdeutlicht und gegebenenfalls vertieft werden. Um allerdings die Vielzahl von Informationen entsprechend graphisch besser aufarbeiten zu können, erstellen wir die Abbildungen 37 und 38. In Abbildung 37 sind die kapillären BFV und die jeweils dazugehörigen Gefäßdurchmesser gemeinsam aufgetragen. In Abbildung 38 findet man das kapilläre BFV und die entsprechenden Blutflussgeschwindigkeiten dargestellt. In beiden Abbildungen ist die in Relation gesetzte Größe (D oder BFG) als gestrichelte Linie dargestellt. Über die Farbgebung findet die Zuordnung zu dem entsprechenden Patienten statt.

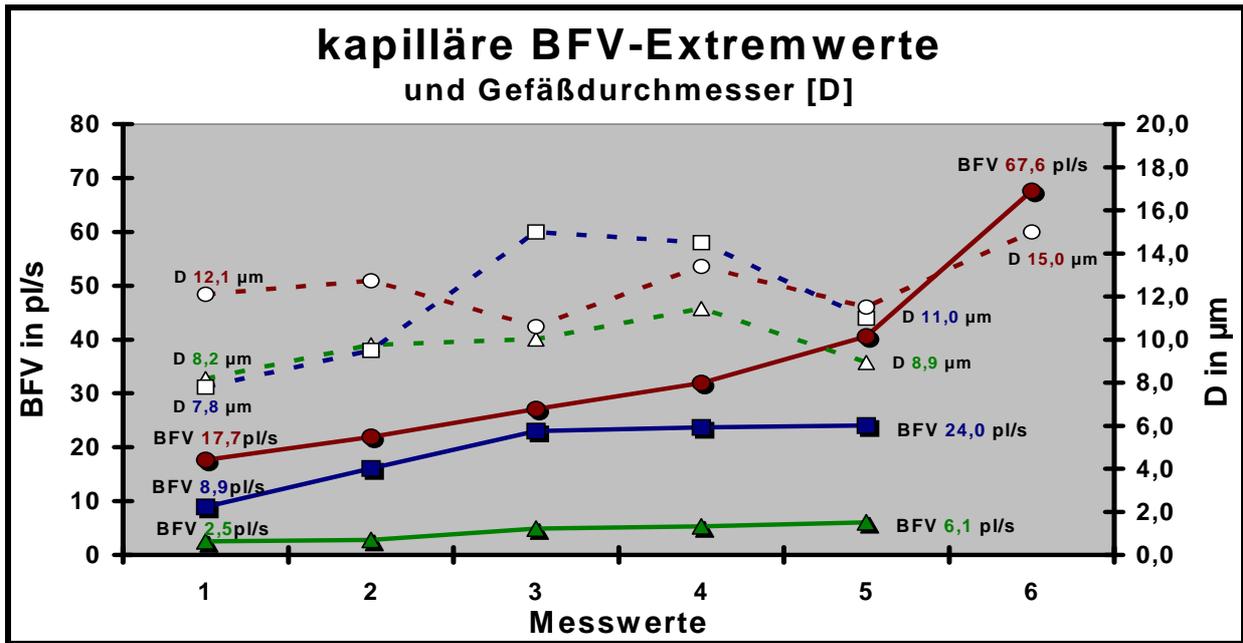


Abb.37: Kapilläre BFV-Extremwerte und Gefäßdurchmesser (D)

Patient 1 mit einem BFV-Mittelwert von 4,3pl/s [▲] und mittlerem D von 9,7 µm [--△--]
 Patient 10 mit einem BFV-Mittelwert von 19,1pl/s [■] und mittlerem D von 11,6µm [--□--]
 Patient 19 mit einem BFV-Mittelwert von 34,5pl/s [●] und mittlerem D von 12,6µm [--○--]

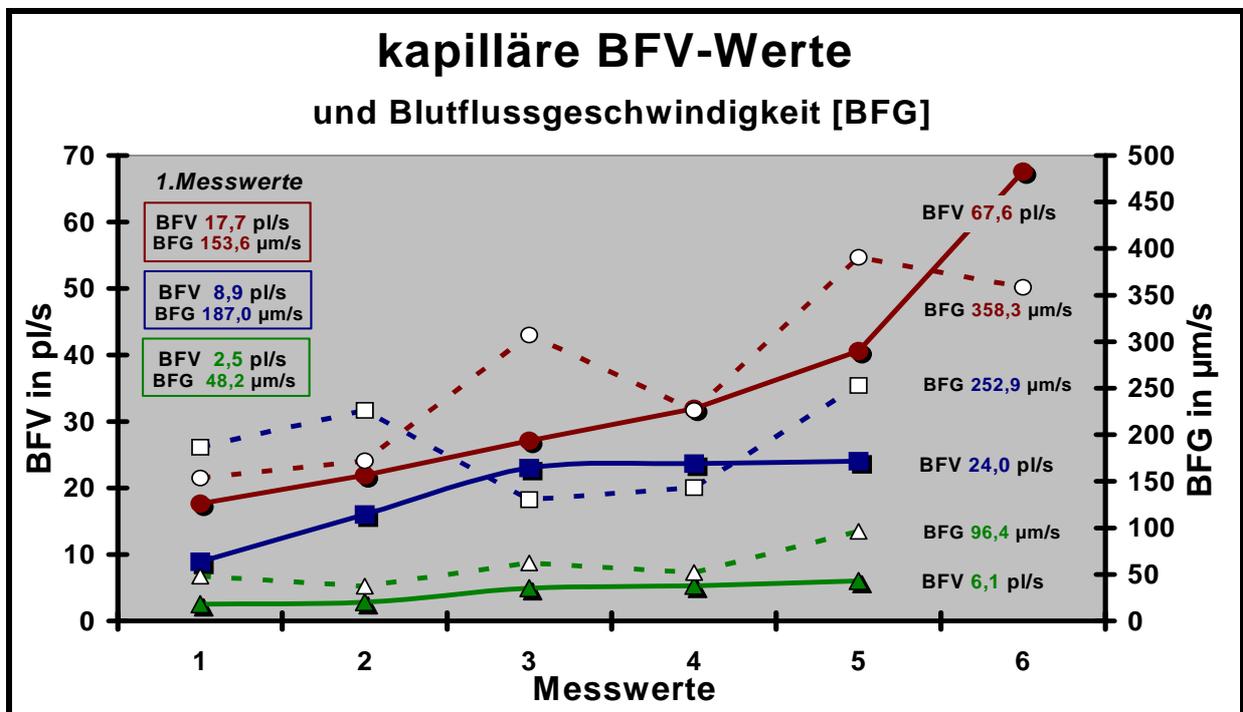


Abb.38 : Kapilläre BFV-Extremwerte und Blutflussgeschwindigkeit

Patient 1 mit einem BFV-Mittelwert von 4,3pl/s [▲] und mittlerer BFG von 59,3µm/s [--△--]
 Patient 10 mit einem BFV-Mittelwert von 19,1pl/s [■] und mittlerer BFG von 188,0µm/s [--□--]
 Patient 19 mit einem BFV-Mittelwert von 34,5pl/s [●] und mittlerer BFG von 268,0µm/s [--○--]

Aus der Abbildung 37 ist ersichtlich, dass die Gefäßdurchmesser der drei Patienten trotz verschiedener Mittelwerte sich um die gleichen Größenordnungen bewegen. Zusätzlich stützt diese Abbildung unsere Vermutung, dass es zu zahlreichen Überschneidungen der Wertebereich kommt. Man kann demnach in diesem Fall von keinen klar abgrenzbaren Wertebereichen sprechen, sondern nur von geringen Differenzen der Mittelwerte. Dennoch bleibt eine gewisse Tendenz zwischen erhöhten Durchmessermitelwerten und größeren Blutflussvolumina bestehen.

In Abbildung 38 ist zu erkennen, dass die BFG-Werte von Patient 1 (aus Abb.36) in einem Bereich zwischen $37,5\mu\text{m/s}$ und $96,4\mu\text{m/s}$ variieren. Für Patient 10 (aus Abb.36) liegt der Bereich deutlich höher und zwar zwischen den Werten $130,3\mu\text{m/s}$ und $252,9\mu\text{m/s}$. Die Grenzwerte für die BFG-Resultate von Patient 19 (aus Abb.36) befinden sich bei $153,6\mu\text{m/s}$ und $390,9\mu\text{m/s}$. Damit ist festzuhalten, dass sich ein tendenzieller positiver Zusammenhang zwischen den kapillären BFV-Werten und BFG-Werten abzeichnet. Weiterhin lassen sich für die einzelnen Patienten entsprechende Wertebereiche definieren.

Es lässt sich demzufolge vermuten, dass die Größenordnung in der sich das BFV bewegt in engerem Zusammenhang mit den BFG-Werten steht, als es für die entsprechenden Gefäßdurchmesser der Fall zu sein scheint.

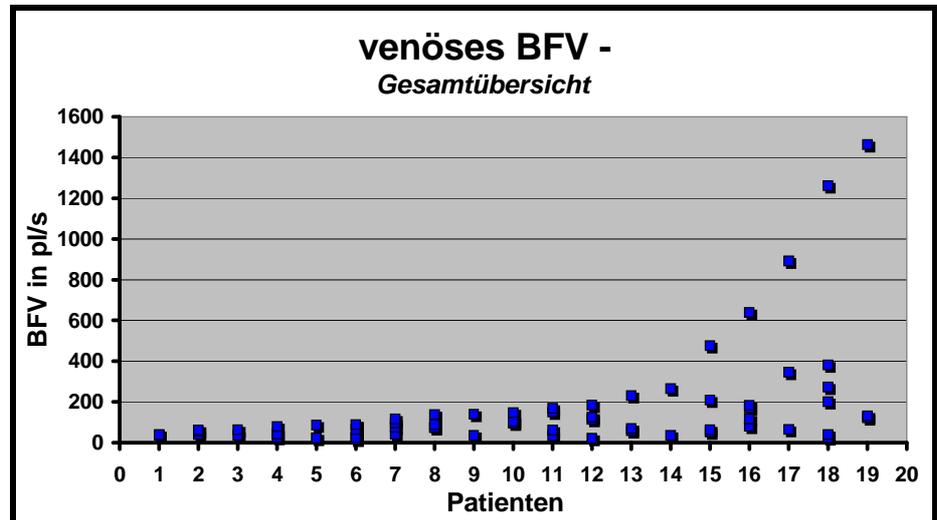
Ob nun für die von uns beobachteten Zusammenhänge auch entsprechende Korrelationen vorliegen und sich damit unsere Vermutungen und Aussagen bestätigen, wird sich anschließend im Abschnitt „3.5 Korrelationen“ zeigen.

Venöse BFV

An die Betrachtung der kapillären BFV-Werte schließt sich die Auswertung der venösen Ergebnisse an. Hierbei beginnen wir erneut mit einer Übersichtsdarstellung, in Form eines Punktdiagramms, in dem alle im Rahmen dieser Studie ermittelten BFV-Resultate nach Patienten differenziert aufgeführt sind.

Abb.39: Venöses BFV – Gesamtübersicht

Graphische Darstellung aller im Rahmen dieser Studie erfassten venösen BFV-Resultate. Die Patienten sind nach steigendem maximalem BFV-Wert geordnet.



Jede Markierung [■] in Abbildung 39 entspricht einem venösen BFV-Wert, der das Ergebnis einer Berechnung darstellt. In dieser Abbildung sind die Patienten nach steigendem BFV-Maximalwert geordnet. Patient 1 (aus Abb.39) weist damit den geringsten Maximalwert innerhalb der Patientengruppe von 39,2pl/s auf. Der Spitzenwert bei den Blutflussvolumina liegt für unsere Patientengruppe bei 1463,6pl/s und ist dem Patienten 19 (aus Abb.39) zuzuordnen. Es fällt auf, dass sich eine Großzahl der Ergebnisse in einem gut abgrenzbaren Bereich bewegt. Mögliche Grenzen für diesen liegen bei 20pl/s und 200pl/s. Insgesamt befinden sich zwischen diesen beiden Werten 54 von 64 ermittelten BFV-Ergebnissen. Nur ein Wert liegt unterhalb von 20pl/s und 9 Werte oberhalb von 200pl/s. Die Spanne zwischen Maximal- und Minimalwert beträgt 1446,1pl/s. Im Hinblick auf die im Rahmen der detaillierten Ergebnisanalyse für die kapillären BFV-Werte und möglichen Einflussgrößen erhaltenen Resultate, stellt sich nun die Frage, wie es sich für die venösen Blutflussvolumina verhält. In den folgenden Darstellungen sowie Erläuterungen beziehen sich die Patientenbezeichnungen (Patient 1 bis 19) stets auf die in Abbildung 39 vorgenommene Aufschlüsselung.

Um erste Teilantworten für die zuvor getroffene Frage zu erhalten, erfolgt ebenfalls wie in Tabelle 14 nun auch für den venösen Abschnitt in Tabelle 15 die Auflistung der Ergebnisse der Patienten 1, 10 und 19 mit den dazugehörenden Gefäßdurchmessern sowie Blutflussgeschwindigkeiten.

	Patient 1 Venöser BFV-Mittelwert (38,2pl/s)			Patient 10 Venöser BFV-Mittelwert (116,5pl/s)			Patient 19 Venöser BFV-Mittelwert (572,5pl/s)		
Werte	BFV	BFG	D	BFV	BFG	D	BFV	BFG	D
1.	37,3	81,0	24,2	95,7	215,0	23,8	122,0	226,3	26,2
2.	38,2	84,4	24,0	106,2	195,5	26,3	131,79	195,5	29,3
3.	39,2	88,0	23,8	147,6	286,7	25,6	1463,6	215,0	93,1

Tabelle 15: Venöse Extremwerte für BFV

Auflistung der zusammengehörenden Wertepaare bestehend aus den Gefäßdurchmessern, den Blutflussgeschwindigkeiten sowie den Blutflussvolumina für die Patienten 1, 10 und 19 aus der Abb. 38.

BFV [pl/s]

BFG [μ m/s]

D [μ m]

Es ist zu sehen, dass sich die Blutflussvolumina des Patienten 1 deutlich von denen der Patienten 10 und 19 abheben. Vergleicht man die BFV-Werte von Patient 10 und 19 miteinander, so stellt man fest, dass auch hier geringe Größenvorteile zugunsten des Patienten 19 vorliegen, selbst wenn man den als Ausreißer zu bezeichnenden Maximalwert nicht mit berücksichtigt. Es stellt sich an dieser Stelle die Frage, worin dieser Unterschied zwischen den Ergebnissen, egal wie stark er ausgeprägt ist, begründet liegt. Bei der Betrachtung der Blutflussgeschwindigkeiten, fällt auf, dass diese bezogen auf die Werte eines Patienten nur gering variieren. Die maximale Varianz der BFG-Werte entspricht 91,2 μ m/s (Patient 10). Bei den anderen beiden Patienten liegt der Wert um den sie variieren weit darunter (Pat.1 8,0 μ m/s; Pat.19 30,9mm/s). Dieser Umstand deutet auf relativ konstant bleibende venöse BFG-Werte bezogen auf den einzelnen Patienten hin. Der BFG-Mittelwert für Patient 1 liegt bei 84,5 μ m/s, für Patient 10 liegt er bei 232,4 μ m/s und für Patient 19 bei 212,3 μ m/s. Aus der detaillierten Betrachtung der Durchmesserwerte sind initial keine weiteren Rückschlüsse auf entscheidende Zusammenhänge zu ersehen. Um mögliche Aussagen treffen zu können, ist eine größere Anzahl von Einzelwerten notwendig (mindestens 4) sowie eine exemplarisch etwas größere Patientengruppe.

Zu diesem Zweck ziehen wir 6 Patienten mit den entsprechenden Werten heran und vergleichen sie miteinander. Hierzu werden die einzelnen Patienten mit ihren venösen BFV-Werten in zwei Gruppen von je 3 Patienten aufgeteilt. Hierbei ist der BFV-Maximalwert ausschlaggebend, da dieser die Wertebereiche, in denen sich die Einzelresultate bewegen widerspiegelt. In der ersten Gruppe befinden sich die Patienten mit den niedrigeren BFV-Maximalwerten (<180pl/s) und in der zweiten Gruppe die mit den höheren BFV-Maximalwerte (>450pl/s). Die Resultate der Gruppen werden separat aufgetragen. Diese Vorgehensweise ermöglicht es, die graphischen Darstellungen optimal zu beurteilen und dann abschließend für die venösen Blutflussvolumina und ihre Einflussgrößen eine Aussage zu formulieren.

In den ersten zwei Grafiken (Abb. 40 und 41) kommt es zur Gegenüberstellung des venösen BFV und den entsprechenden Gefäßdurchmessern. In den Abbildungen 42 und 43 werden dann die venösen BFV-Werte mit den Blutflussgeschwindigkeiten verglichen. Für alle 4 Grafiken gilt, dass die BFV-Werte von den durchgehenden Linien repräsentiert werden und der in Bezug gesetzte Parameter als gestrichelte Linien dargestellt wird. Über die Farbgebung der Kurven sind die zusammengehörenden Wertepaare deutlich zu erkennen.

In der ersten Gruppe weist Patient 7 einen Maximalwert von 116,2pl/s, Patient 8 von 137,5pl/s und für Patient 11 von 168,9pl/s auf. Für weitere Detailinformationen siehe Tabelle 16.

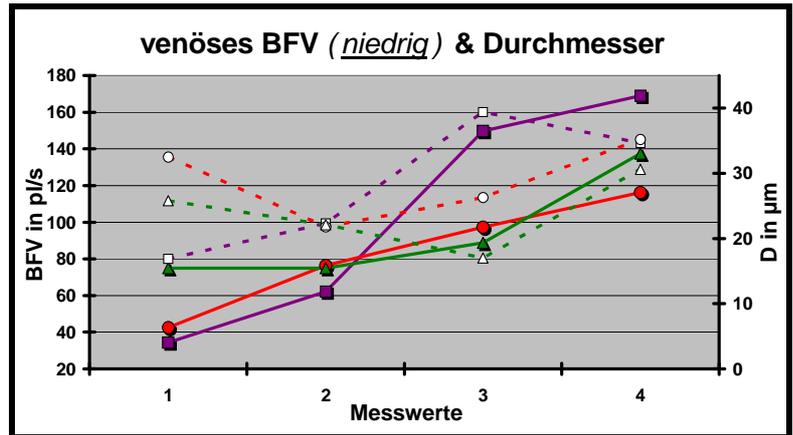
Gruppe 1	Venolen	BFV (Mittelwert)	Max. / Min.	BFG (Mittelwert)	Max. / Min.	D (Mittelwert)	Max. / Min.
Einheiten		pl/s	pl/s	$\mu\text{m/s}$	$\mu\text{m/s}$	μm	μm
Pat. 7	4	83,1	116,2 / 42,5	138,6	204,8 / 51,2	29,0	35,2 / 21,8
Pat. 8	4	94,0	137,5 / 74,9	229,2	187,0 / 143,3	23,9	30,6 / 17,0
Pat. 11	4	103,8	168,9 / 34,4	153,7	179,2 / 122,9	28,3	39,4 / 16,9

Tabelle 16: Detailinformationen zu den Patienten aus Gruppe 1 mit niedrigen venösen BFV-Mittelwerten

In Abbildung 40 erfolgt die Darstellung der Beziehung zwischen venösem BFV und den zugehörigen Gefäßdurchmessern. Betrachtet man die Wertepaare eines Patienten, so

Abb.40: venöse BFV (niedrig) und Gefäßdurchmesser

- ▶ Patient 7 mit einem BFV-Mittelwert von 83,1pl/s [●] und mittlere D von 29,0µm [---○---]
- ▶ Patient 8 mit einem BFV-Mittelwert von 94,0pl/s [▲] und mittlere D von 23,9µm [---△---]
- ▶ Patient 11 mit einem BFV-Mittelwert von 103,9pl/s [■] und mittlere D von 28,3µm [---□---]



kann man feststellen, dass die Verläufe der zusammengehörenden Kurven einander entsprechen mit nur einer Ausnahme (Wert 1 von Patient 7).

Lenken wir nun unsere Aufmerksamkeit von den individuellen Wertepaaren auf das Gesamtbild und vergleichen die Werte der einzelnen Patienten untereinander, so stellen wir fest, dass keine Abhängigkeit zwischen der Größe des Gefäßdurchmessers und dem resultierenden BFV auf den ersten Blick sichtbar sind.

In Gruppe 2 liegt der Maximalwert von Patient 15 bei 476,2pl/s, von Patient 16 bei 639,1pl/s und von Patient 18 bei 1261,0pl/s. Für weitere Detailinformationen siehe Tabelle 17.

Gruppe 2	Venolen	BFV (Mittelwert)	Max. / Min.	BFG (Mittelwert)	Max. / Min.	D (Mittelwert)	Max. / Min.
Einheiten		pl/s	pl/s	µm/s	µm/s	µm	µm
Pat. 15	4	200,5	476,2 / 52,6	182,0	330,8 / 104,9	34,6	58,2 / 25,3
Pat. 16	5	238,0	639,1 / 81,1	343,7	430,0 / 268,8	27,1	43,5 / 19,6
Pat. 18	6	363,6	1261,0 / 24,8	262,1	430,0 / 89,6	34,8	72,3 / 16,5

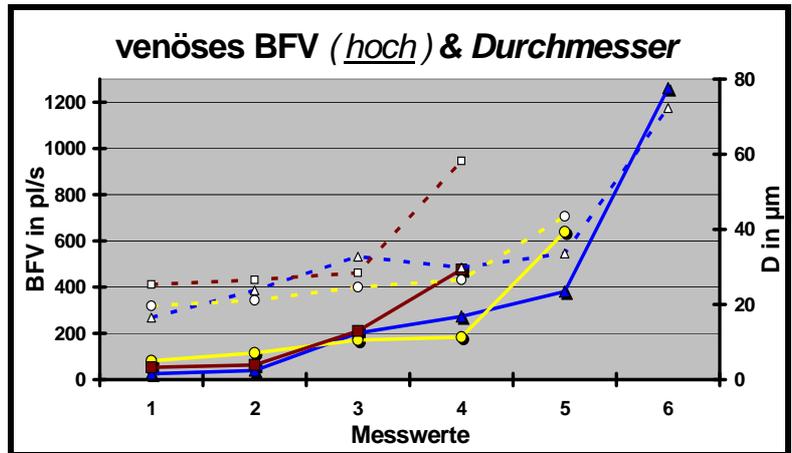
Tabelle 17: Detailinformationen zu den Patienten aus Gruppe 2 mit höheren venösen BFV-Mittelwerten

In Abbildung 41 sind die venösen BFV-Werte aus Tabelle 17 mit den entsprechenden Durchmesserwerten aufgetragen. Auch in diesem Fall finden wir die schon für die geringeren BFV und deren Durchmesser herausgestellten Zusammenhänge. Erneut existiert zwar eine Übereinstimmung im Verlauf der zusammengehörenden Kurven, aber

ein direkter Zusammenhang zwischen der Größe des Durchmessers und dem damit verbundenen BFV ist nicht zu erkennen.

Abb.41: venöses BFV (hoch) und Gefäßdurchmesser

- ▶ Patient 15 mit einem BFV-Mittelwert von 200,5pl/s [■] und mittlerem D von 34,6µm [---□---]
- ▶ Patient 16 mit einem BFV-Mittelwert von 238,0pl/s [●] und mittlerem D von 27,1µm [---○---]
- ▶ Patient 18 mit einem BFV-Mittelwert von 363,6pl/s [▲] und mittlerem D von 34,8µm [---△---]

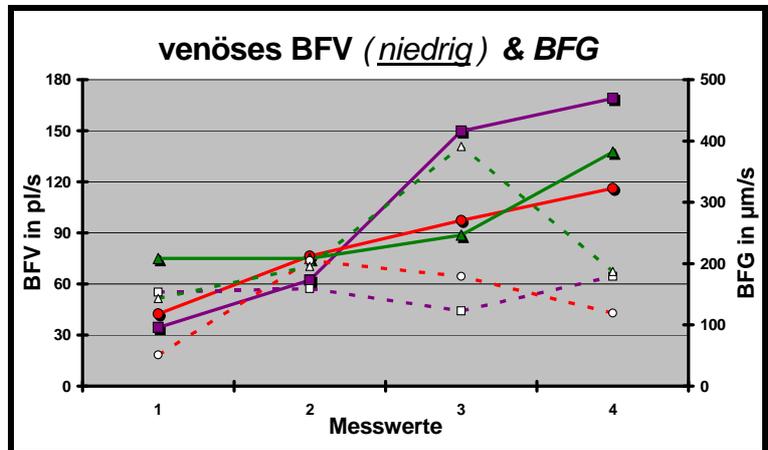


Abschließend für den ersten Teilbereich der detaillierten venösen BFV-Betrachtung weisen wir darauf hin, dass es wahrscheinlicher ist bei großem Gefäßdurchmesser auch ein hohes BFV vorzufinden. Allerdings wird, wie zuvor schon erwähnt, kein zwingender positiver Zusammenhang zwischen der Größe des Durchmessers und dem vorliegenden venösen BFV aus der graphischen Bearbeitung deutlich.

In Abbildung 42 sind die Verhältnisse zwischen BFV und BFG für die Patienten der Gruppe 1 aufgeführt. Bei der Betrachtung der zusammengehörenden Kurvenverläufe

Abb.42: venöses BFV (niedrig) und Blutflussgeschwindigkeit

- ▶ Patient 7 mit einem BFV-Mittelwert von 83,1pl/s [●] und mittlerer BFG von 138,6µm/s [---○---]
- ▶ Patient 8 mit einem BFV-Mittelwert von 94,0pl/s [▲] und mittlerer BFG von 229,2µm/s [---△---]
- ▶ Patient 11 mit einem BFV-Mittelwert von 103,9pl/s [■] und mittlerer BFG von 153,7µm/s [---□---]

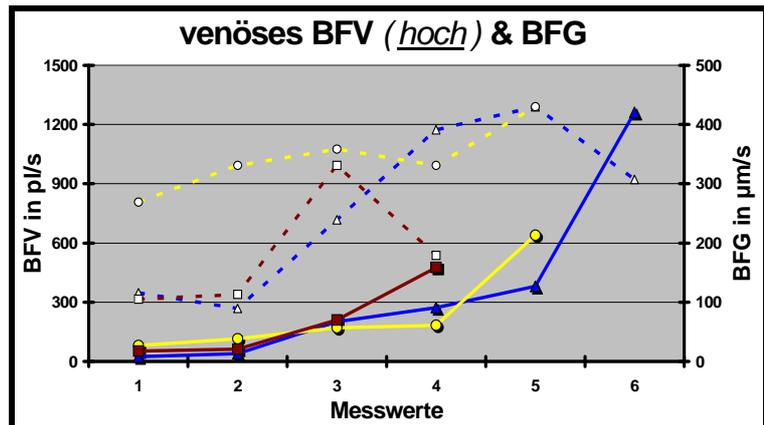


sind nur geringgradige Übereinstimmungen verglichen mit denen von BFG und Gefäßdurchmesser (Abb.40) zu erkennen. Es präsentiert sich ein ungeordnetes Bild.

Zieht man nun noch die Abbildung 43 heran und betrachtet die Zusammenhänge zwischen den venösen BFV der zweiten Gruppe mit den dazugehörigen BFG-Werten, so stellt man fest, dass ein größeres Maß an Übereinstimmung bei den individuellen Wertepaaren verglichen mit den Ergebnissen aus Abbildung 42 vorliegt. Setzt man diese allerdings in Relation zu den Zusammenhängen zwischen BFV und D (Abb.41), so

Abb.43: venöses BFV (hoch) und Blutflussgeschwindigkeit

- ▶ Patient 15 mit einem BFV-Mittelwert von 200,5pl/s [■] und mittlere BFG von 182,0 μ m/s [---□---]
- ▶ Patient 16 mit einem BFV-Mittelwert von 238,0pl/s [●] und mittlere BFG von 343,7 μ m/s [---○---]
- ▶ Patient 18 mit einem BFV-Mittelwert von 363,6pl/s [▲] und mittlere BFG von 262,1 μ m/s [---△---]



scheinen die Übereinstimmungen der Kurvenverläufe von venösem BFV (hoch) und den BFG-Werten etwas geringer auszufallen.

Abschließend zur Betrachtung der einzelnen Kurvenverläufe und den damit verbundenen Zusammenhängen zwischen den Parametern, halten wir fest, dass der reine BFV-Kurvenverlauf ,für die hohen als auch niedrigen Werte, eher von den Kurvenverläufen der Durchmesserwerte nachempfunden wird als von den BFG-Kurven. Dennoch sind auch Übereinstimmungen im Verlauf der BFV und BFG-Kurven zu erkennen. In wiefern sich diese rein visuellen Eindrücke auch rechnerisch durch entsprechende Korrelationen bestätigen lassen, wird sich im Abschnitt „3.5 Korrelationen“ zeigen.

3.4 Intraoperativ gewonnene Proben

Im Rahmen unserer Studie werden intraoperativ zwei unterschiedliche Proben entnommen. Zum einen handelt es sich um Synovialflüssigkeit, die über die transkapsuläre Punktion vor Eröffnung der Gelenkkapsel gewonnen wird. Andererseits erfolgt im Verlauf des Eingriffes die Entnahme einer synovialen Biopsie aus den medialen Abschnitten der Gelenkschleimhaut für Patienten mit Varusgonarthrose und aus den lateralen Abschnitten bei Patienten mit Valgusgonarthrose.

3.4.1 Synovialispunktat

Zielstellung bei der Untersuchung der Synovialflüssigkeit ist die Bestimmung der Konzentration von spezifischen Proteinstrukturen (Enzymen). Im Anschluss daran erfolgt die Korrelation der im vorangegangenen Arbeitsschritt ermittelten Werte mit den für das Ausmaß der Arthroseerkrankung relevanten Aspekten sowie den mikrozirkulatorischen Parametern.

In unserer Studie haben wir uns auf die Bestimmung der folgenden Proteinstrukturen konzentriert:

- MMP-1 [Matrixmetalloproteinase – 1]
- MMP-3 [Matrixmetalloproteinase – 3]
- TIMP-2 [Tissue inhibitor metalloproteinase – 2]
- VEGF [Vascular endothelial growth factor]
- PGE2 [Prostaglandin E2]

In Tabelle 18 sind die allgemeinen Resultate für die Bestimmung der zuvor benannten 5 Parameter aufgeführt.

	MMP-1 [pg/ml]	MMP-3 [pg/ml]	TIMP-2 [pg/ml]	PGE-2 [pg/ml]	VEGF [pg/ml]
Patienten	15	15	15	15	15
Mittelwert	20,4	1719,8	396,5	571,3	1321,3
STABW	+/- 19,3	+/- 1646,2	+/- 86,1	+/- 331,0	+/- 868,3
Median	13,9	1382,8	403,6	588,3	1045,9
Max / Min	74,7 / 0,3	6903,5 / 207,5	529,5 / 197,7	1387,1 / 153,4	3908,2 / 391,6

Tabelle 18: Übersicht für die Resultate der 5 Parameter aus dem Punktat

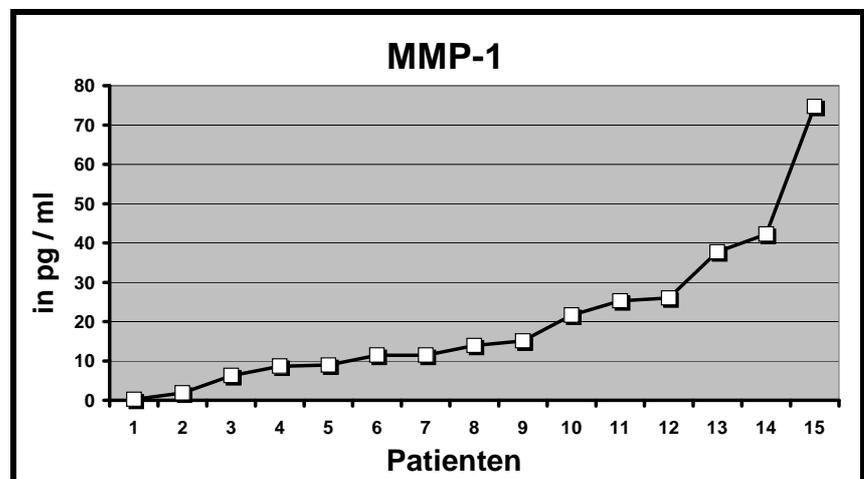
Es erfolgte die Aufarbeitung und Auswertung von 15 Patientenproben. Es sind hier die Mittelwerte der 15 Patienten für jeden einzelnen Parameter sowie die Standardabweichung und die Maximal- bzw. Minimalwerte aufgelistet.

Von den 19 Patienten, die in unserer Studie untersucht werden, erfolgt bei nur 15 Synovialispunktate eine postoperative Auswertung. Ursache für das Fehlen der Daten von 4 der 19 Patienten sind, dass die Proben für das Labor nicht auswertbar waren, bedingt durch zu lange Lagerungszeiträume und ungenügende Probenmenge.

Die Ergebnisse der verschiedenen Parameter sind in Form graphischer Darstellungen nachfolgend aufbereitet. In den einzelnen Teilabschnitten gehen wir u.a. auf die spezifischen Wertebereiche, auf Ausreißer unter den Ergebnissen und alle möglicherweise relevanten Aspekte zu den individuellen Konzentrationen ein. Hierzu werden alle von uns für diesen Parameter als entscheidend bewerteten Patientendaten zusammengetragen und diskutiert. Ziel dieser Vorgehensweise ist es, Ursachen für das Auftreten von höheren oder niedrigeren Konzentrationen bei einzelnen Patienten verglichen mit der gesamten Gruppe zu ermitteln. Aussagen zu entsprechenden Korrelationen der Parameter aus der Synovialflüssigkeit mit arthrospezifischen Veränderungen sowie mit mikrozirkulatorischen Größen werden nicht in diesem Abschnitt sondern erst im Abschnitt „3.5 Korrelationen“ getroffen. Zusätzlich dazu befassen wir uns neben den Korrelationen mit den Werten, die sich aus dem Gesamtbild der Darstellung abheben.

Abb.44: MMP-1 Übersicht

Graphische Darstellung der MMP-1 Konzentrationen in den Synovialispunktaten von 15 der 19 Patienten. Die Anordnung der Patienten erfolgte nach steigendem Konzentrationswert.

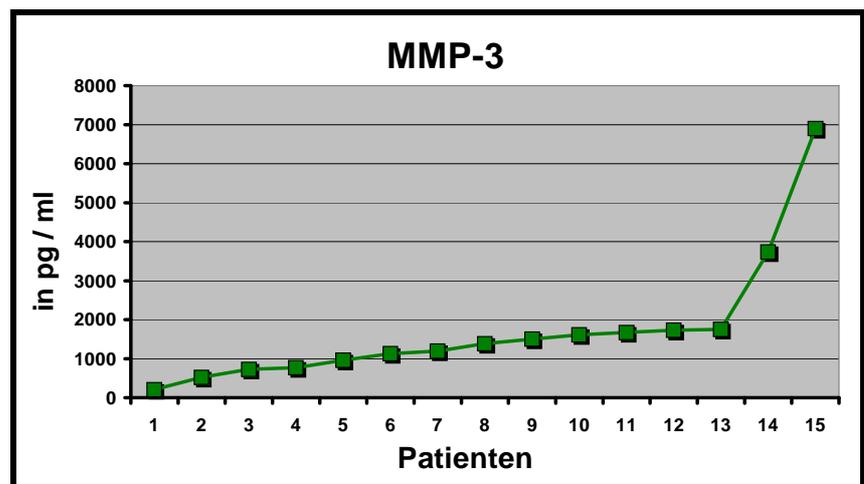


In Abbildung 44 sind die Ergebnisse der Konzentrationsbestimmung für die Matrixmetalloproteinase-1 aus den Synovialflüssigkeitspunktaten in steigender Reihenfolge aufgeführt. Die Ergebnisse verteilen sich auf einen Bereich zwischen 0,3pg/ml und 74,7pg/ml, wobei die maximal nachgewiesene Konzentration dem 249fachen der minimalen Konzentration entspricht. Sicherlich muss angemerkt werden, dass jener Maximalwert tendenziell im Rahmen der vorhandenen Werte einem Ausreißer entspricht. Ein Großteil der Ergebnisse (12 von 15) befindet sich im Bereich

zwischen 0 und 26pg/ml. Der Unterschied zwischen den Ausreißern und der Obergrenze des zuvor angegebenen Bereiches liegt für Patient 13 bei 11,7pg/ml, für Patient 14 bei 16,2pg/ml und für Patient 15 bei 48,7pg/ml. Aus der Tatsache der Existenz dreier Ausreißer innerhalb der Gruppe erklärt sich auch die Notwendigkeit der Bestimmung des Medians. Dieser ist in der Lage einen repräsentativen Wert, welcher bei 13,9pg/ml liegt, für den Bereich, in dem sich die Konzentration der MMP-1 bei Patienten mit fortgeschrittener Gonarthrose gehäuft befindet, zu liefern.

Abb.45: MMP-3 Übersicht

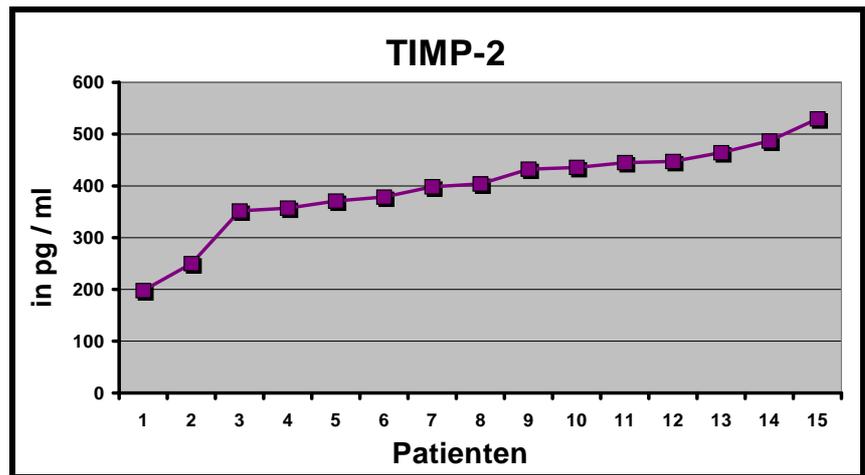
Graphische Darstellung der MMP3 Konzentrationen in den Synovialpunktionen von 15 der 19 Patienten. Die Anordnung der Patienten erfolgte nach steigendem Konzentrationswert.



Die in Abbildung 45 präsentierte MMP-3 Werteverteilung ähnelt in großem Maße den Ergebnissen der MMP-1 Aufstellung (siehe Abb. 44). Auch hier sind es wenige Werte, die sich vom Gesamtbild abheben und sich damit außerhalb eines gewissen Ergebnisbereiches bewegen. In diesem Fall handelt es sich um 2 Konzentrationen mit Werten von 3737,6 pg/ml und 6903,5 pg/ml. Für die MMP-3 liegt der berechnete Mittelwert bei 1719,8 +/-1646,2pg/ml. Die Patienten wurden in diesem Fall nach steigenden MMP-3 Konzentrationen angeordnet. Die Resultate variieren zwischen dem Minimalwert von 207,5 pg/ml und dem Maximalwert von 6903,5pg/ml. 13 der 15 Patientenergebnisse sind kleiner als 2000pg/ml. Das entspricht für die beiden Ausreißer einer Konzentrationsdifferenz bis zum entsprechenden Wertebereich der restlichen Ergebnisse von ca. 4900pg/ml bzw. 1700pg/ml. Der Median mit 1382,8 pg/ml vermittelt uns demnach verglichen mit dem Mittelwert eine genauere Vorstellung bezüglich des Wertebereiches der MMP-3 Konzentrationen für unser Patientenkollektiv.

Abb.46: TIMP-2 Übersicht

Graphische Darstellung der TIMP-2 Konzentrationen in den Synovialpunktionen von 15 der 19 Patienten. Die Anordnung der Patienten erfolgte nach steigendem Konzentrationswert.

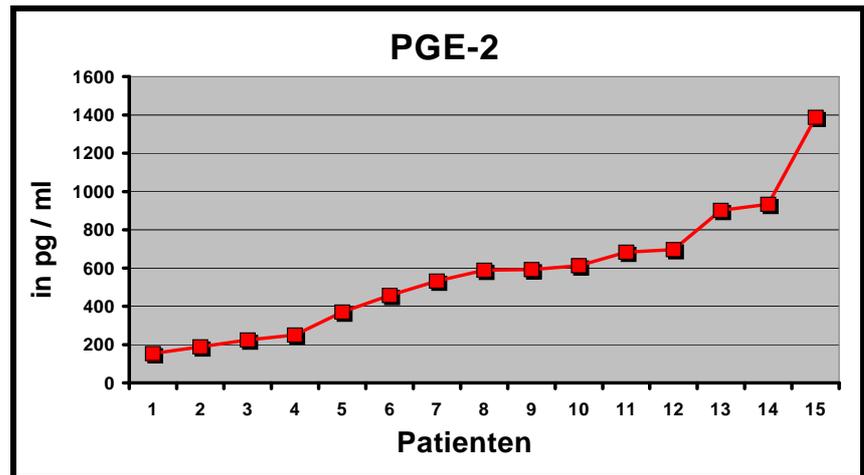


Bei der Betrachtung von Abbildung 46 fällt ein sich von den zwei vorhergehenden Abbildungen unterscheidender Kurvenverlauf bezüglich der Ergebnisverteilung innerhalb der Patientengruppe auf. Die beiden vorangegangenen Abbildungen charakterisierten sich durch vor allem zwei Merkmale. Das erste ist ein gut abgrenzbarer Wertebereich mit zwei bis drei Ausreißern, die eine höhere Konzentration aufwiesen. Im Fall der TIMP-2 Konzentrationen finden wir zwar auch einen entsprechenden Wertebereich, der zwischen 350pg/ml und 530pg/ml liegt, allerdings finden sich diesmal zwei Ausreißerwerte mit geringeren Werten. Hierbei handelt es sich um Patient 1 mit 197,7pg/ml und Patient 2 mit 249,8pg/ml (aus Abb.46). Der Mittelwert für die TIMP-2 Konzentrationen liegt bei 396,5 +/-86,1pg/ml. Auf Grund der Tatsache, dass die beiden Ausreißer kleiner als der abgrenzbare Wertebereich sind, welcher von den Werten 351,4pg/ml und 529,5 pg/ml begrenzt wird, fällt der Median in diesem Fall etwas größer als der Mittelwert aus. Er liegt bei 403,6pg/ml. Das relativ hohe Maß an Übereinstimmung von Mittelwert und Median wird bedingt durch den Umstand, dass einen breiter Ergebnisbereich vorliegt, von dem die „Ausreißern“ nur einen geringen Abstand aufweisen.

In Abbildung 47 sind die Ergebnisse der Konzentrationsbestimmung für das Prostaglandin E2 aufgeführt. Die Konzentrationen variieren zwischen 153,4 und 1387,1pg/ml. Der Mittelwert für die PGE2 Werte liegt bei 571,3 +/-331,0pg/ml. Der Median mit 588,3pg/ml befindet sich auch in diesem Fall in der Nähe des Mittelwertes. Bei den vorangegangenen Abbildungen sind wir stets bemüht gewesen einen gewissen Wertebereich zu ermitteln, in dem sich ein Großteil der Ergebnisse wieder findet.

Abb.47: PGE-2 Übersicht

Graphische Darstellung der PGE-2 Konzentrationen in den Synovialpunktionen von 15 der 19 Patienten. Die Anordnung der Patienten erfolgte nach steigendem Konzentrationswert.



Im Fall der PGE2-Resultate ist dies allerdings nicht so einfach möglich. Bei genauerer Betrachtung könnte man die Vermutung anstellen, in der Verteilung gewisse Plateaubereiche, in denen Ergebnisse vermehrt lokalisiert sind, erkennen zu können. Zu diesen gehört der Bereich um die 200pg/ml, in dem 4 Werte (153,4 bis 251,2pg/ml) liegen. Das zweite Plateau befindet sich bei 600pg/ml. Hier sind insgesamt gesehen die meisten der Resultate anzutreffen. Die hier befindlichen Werte variieren zwischen 531,4pg/ml und 695,8pg/ml. Als letzten und dritten Bereich kann man den Wertebereich um 900pg/ml betrachten. Hier befinden sich 2 Ergebnisse (900,5pg/ml und 933,9pg/ml). Bei dieser Einteilung sind 3 Ergebnisse noch nicht berücksichtigt worden (Pat. 5,6,15), da diese nicht eindeutig einem der drei postulierten Plateauwertebereiche zu zuordnen sind.

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dieser Werteverteilung und entsprechend relevanten Grenzwerten nicht aus den Augen zu verlieren, entscheiden wir uns die weiterführende Beurteilung unter Berücksichtigung einer solchen Dreiteilung der Ergebnisse vorzunehmen. Um alle Werte einfließen zu lassen, legen wir so genannte Werte –oder Ergebnisbereiche um die drei formulierten Plateauwerte fest. Weiterhin ordnen wir alle vorliegenden Ergebnisse einem entsprechenden Bereich zu. Der erste Bereich erstreckt sich auf die Ergebnisse kleiner oder gleich 400pg/ml. In den zweiten Bereich werden alle Ergebnisse, die zwischen 400 und 800pg/ml liegen, eingeordnet. Alle darüber befindlichen Werte gehören damit in den dritten Bereich. Demnach sind die Werte 1 bis 5 im ersten Bereich, Werte 6 bis 12 im zweiten Bereich und die Werte 13 bis 15 im dritten Bereich.

In Tabelle 19 sind alle relevanten Größen bezüglich der einzelnen Bereiche aufgeführt. Ob diese Kategorisierung begründet und relevant ist, wird erst dann deutlich, wenn man

in der Lage ist, bei den Patienten aus einem entsprechenden Bereich besondere Gemeinsamkeiten herauszustellen. Inwiefern das der Fall ist, wird sich noch zeigen.

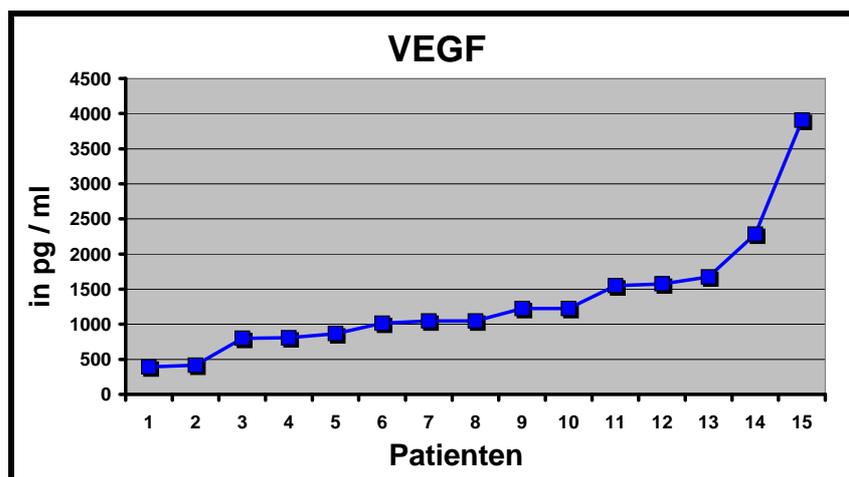
	1. Bereich	2. Bereich	3. Bereich
Patientenzahl	5	7	3
Plateaubereich [pg/ml]	ca. 200	ca. 600	ca. 900
Grenzen [pg/ml]	0 bis 400	< 400 bis 800	<800
Mittelwert [pg/ml]	237,8	594,2	1073,8
STABW [pg/ml]	83,0	83,0	271,8
Max / Min [pg/ml]	153,4 / 370,9	456,8 / 695,8	900,5 / 1387,1

Tabelle 19: Übersicht zu den drei Wertebereichen für die Resultate der PGE2 Bestimmung

Die VEGF Resultate liegen zwischen 391,6pg/ml und 3908,2pg/ml (siehe Abb.48). Der Mittelwert von 1321,3 +/-868,3pg/ml ist deutlich oberhalb des Medians mit 1045,9pg/ml. In wiefern sich für die VEGF-Werte eine Aufgliederung, wie sie für die PGE2 Resultate vorgenommen wurde, ebenfalls anbietet, werden wir an dieser Stelle erst einmal außen vor lassen, da die Werteverteilung eine solche Schlussfolgerung bis dato nicht unterstützt. Bei der nachfolgenden Betrachtung der Ergebnisse gehen wir von einem

Abb.48: VEGF Übersicht

Graphische Darstellung der VEGF Konzentrationen in den Synovialispunktionen von 15 der 19 Patienten. Die Anordnung der Patienten erfolgte nach steigendem Konzentrationswert.



ausgedehnten Wertespektrum aus, dass dennoch von entsprechenden Extremwerten, die sich deutlich von den anderen Ergebnissen abheben, begrenzt wird. Ein Großteil der Ergebnisse ist zwischen 500pg/ml und 2000 pg/ml angesiedelt. Insgesamt liegen 11 der 15 Patienten mit ihren VEGF-Konzentrationen zwischen diesen beiden aufgeführten

Grenzwerten. Die Ergebnisse von Patient 15 mit 3908,2pg/ml und Patient 14 mit 2284,2pg/ml sind deutlich oberhalb des festgelegten Wertebereichs angesiedelt. Bei den 2 Patienten mit Werten kleiner als 500pg/ml sieht dies anders aus. Patient 1 mit 391,6pg/ml und Patient 2 mit 414,9pg/ml liegen beide relativ dicht am unteren Grenzwert. Ob die Entscheidung für einen solchen unteren Grenzwert durch entsprechende Zusammenhänge belegt werden kann, wird sich noch herausstellen. Gleiches gilt natürlich auch für den oberen Grenzwert. Die in diesem Kontext notwendigen Berechnungen und weiteren Betrachtungen werden ebenfalls im Abschnitt Korrelationen unter „3.5.4 Postoperative Datenerhebung“ durchgeführt und besprochen.

3.4.2 Synovialmembranbiopsie

Die postoperative Beurteilung des Biopsates wird mit dem Ziel der Ermittlung eines so genannten Synovialitis Scores durchgeführt. Mit Hilfe dieses Scores ist man in der Lage, für jedes beliebige Synovialmembranbiopsat den individuellen Grad der vorliegenden Entzündung zu bestimmen. Unser Interesse richtete sich in diesem Fall vorrangig auf mögliche Zusammenhänge zwischen mikrozirkulatorischen Größen und dem Grad der Entzündungsreaktion. Das resultiert daraus, dass allgemein bekannt ist, dass ein Entzündungsprozess durch das Vorhandensein von spezifischen Eigenschaften u.a. Rubor und Calor, die beide vorrangig Resultat einer verstärkten Perfusion sind, gekennzeichnet wird. Neben unserem Interesse an möglichen Zusammenhängen jener Größen, besteht auch die Frage nach anderen denkbaren kausalen Verknüpfungen beispielsweise zwischen dem Grad der röntgenologischen Destruktionen und dem Grad der Entzündung. Der Frage ob solche oder andere Zusammenhänge existieren, können wir nur dann nachgehen, wenn zuvor die Synovialmembranbiopsien entsprechend beurteilt worden sind.

Im folgenden Abschnitt werden wir die Ergebnisse darstellen und auf eventuelle Besonderheiten hinweisen. Die Betrachtung entsprechender Kausalitäten erfolgt gemeinsam mit den anderen im Abschnitt „3.5 Korrelationen“.

Insgesamt werden bei 17 der 19 gewerteten Patienten Synovialmembranbiopsien durchgeführt. Bei 3 dieser 17 Patienten werden die Proben durch den Pathologen als nicht vollständig beurteilbar eingestuft. Bei einer dieser drei nicht vollständig beurteilbaren Biopsate handelt es sich um ein Gemisch aus Fettgewebe und

Knochenfragmenten und nicht wie angestrebt um reine Synovialmembran. Demzufolge wird diese Probe nicht weiter berücksichtigt. Bei den anderen beiden Proben ist die zu geringe Qualität des Synovialmembrangewebes verantwortlich für den Ausschluss aus der Betrachtung. Verantwortlich hierfür sind Fehler bei der Handhabung der Proben. Eine der beiden ist vor der histologischen Beurteilung zu lange in Formalin aufbewahrt worden. Die zweite Probe ist vermutlich im Rahmen des Transports vom Ort der Entnahme zum Labor, durch eine unsachgemäße Unterbringung, in Mitleidenschaft gezogen worden, welches die histologische Aufarbeitung sowie anschließende Beurteilung nicht mehr zulässt. Diese Umstände wurden frühzeitig erkannt. Das ermöglichte uns entsprechende Maßnahmen zu ergreifen, um die Qualität der Biopsate bei den nachfolgenden Patienten nicht mehr zu gefährden (sichere Probenentnahme aus der SM, Minimierung der Transportzeit, zusätzliche Kühlung an sehr warmen Tagen, Reduktion der Zeit zwischen Entnahme und histologischer Aufarbeitung). In Tabelle 20 ist eine Übersicht zu den allgemeinen Ergebnissen unserer Patientengruppe aufgelistet.

	Synovialitis- Score	Entzündungsgrad
möglicher Wertebereich	0 bis 9	0 bis 3
Mittelwert / Median	2,8 / 3,0	1 / 1
Max./ Min.	6 / 1	2 / 0
Verteilung	1mal <u>1</u> 4mal <u>2</u> ; 8mal <u>3</u> 1mal <u>6</u>	1 mal <u>keine</u> Synovialitis 12 mal <u>leichtgradige</u> S. 1 mal <u>mäßiggradige</u> S.

Tabelle 20: Synovialitis-Score und Entzündungsgrad für SM-Biopsien

Der Synovialitis-Score besteht aus einem Punktwert, den eine Synovialmembranprobe nach eingehender Beurteilung durch den Pathologen zugewiesen bekommt. Dieser Score variiert zwischen 0 und 9, wobei 9 für das Vorhandensein aller für entzündliche Prozesse charakteristischer Veränderungen in maximaler Ausprägung steht. Für unser Patientenkollektiv liegen die Punktwerte zwischen 1 und 6. Hauptsächlich konzentrieren sich die Ergebnisse allerdings im Bereich um die Werte 2 und 3, was durch den Mittelwert von 2,8 entsprechend wiedergegeben wird. Auffallend sind vor allem 2 Patientenwerte. Zum einen handelt es sich um einen Score von 6 und bei einem

weiteren Patienten um den Score von 1. Hierbei stellt sich nun erneut die Frage warum diese einen abweichenden Synovialitis-Score aufweisen?

Für die Betrachtung der Entzündungsgrade ist der Zusammenhang zum Punktwert (Score) entscheidend. Der Punktwert bestimmt, welcher Entzündungsgrad der entsprechenden Probe zugeordnet wird (siehe S.28 im Abschnitt „2 Material und Methoden“). Die Ergebnisse in unserer Patientengruppe schwanken damit zwischen dem Entzündungsgrad 0 (keine Synovialitis) und 2 (mittelgradige Synovialitis). Bei einem Patienten konnte keine Synovialitis festgestellt werden und ein anderer Patient wies als einziger die Charakteristika für eine mittelgradige Synovialitis auf. In den Biopsaten aller weiteren Patienten (12) konnte eine geringgradige Synovialitis nachgewiesen werden.

Diese Resultate bestätigen die derzeitigen Ansichten, dass die pathologischen Prozesse im Rahmen der Arthrose zu einem großen Teil mit einem geringgradigen Entzündungsprozess assoziiert sind [38;104].

3.5 Korrelationen und weitere Aspekte

Im Rahmen unserer Untersuchungen werden für jeden einzelnen der 19 Patienten zahlreiche mikrozirkulatorische Ergebnisse bestimmt, spezifische Patientenwerte aufgenommen sowie weitere erkrankungsassoziierte Veränderungen festgestellt und eingeordnet. Ziel dieser Studie ist u.a. primär die Suche nach möglichen Zusammenhängen zwischen rheologischen Parametern mit den für die Erkrankungsprogression repräsentativen Größen. Sekundär jedoch sind auch alle weiteren Erkenntnisse, die sich aus den erstellten Datensätzen ergeben, von größtem Interesse.

Um in der Lage zu sein entsprechende Aussagen treffen zu können, werden im Abschnitt Korrelationen alle im Ergebnisteil zuvor erwähnten Größen erneut aufgeführt. In den einzelnen Bereichen wird die Bearbeitung der Daten in unterschiedlichem Ausmaß erfolgen sowie verschiedenen Fragestellungen nachgegangen.

3.5.1 Statistische Verfahren

Bei der Suche nach vorhandenen Korrelationen, kommen insgesamt zwei in der Statistik anerkannte Verfahren zum Einsatz. Um normalverteilte Daten (mindestens intervallskalierte Größen) miteinander zu vergleichen, wird die Korrelationsmatrix nach Pearson zur Anwendung gebracht. Handelt es sich hingegen bei einem der beiden Parameter um nicht-normalverteilte Daten (ordinalskalierte Größen), so wird der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman ermittelt. Als Ergebnis beider Verfahren erhält man ein so genanntes „R“, welches einmal als Korrelationskoeffizient (Pearson) und das andere Mal als Rangkorrelationskoeffizient bezeichnet wird. Dieses „R“ ist ein einheitsloser Wert, der zwischen -1 und 1 variiert. Nimmt er einen Wert von <0 an, so spricht dies für eine mögliche negative Korrelation der beiden betrachteten Größen. Ist der Wert hingegen >0 , so kann von einer positiven Korrelation ausgegangen werden. Mit einer Annäherung des Wertes für „R“ an 0 sinkt gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines relevant signifikanten Zusammenhanges. Weiterhin entspricht die Höhe des Zahlenwertes für „R“ dem Ausmaß an vorhandener Korrelation. Neben der Zuordnung eines R-Wertes erfolgt auch die Bestimmung eines so genannten p-Wertes. Dieser gibt Auskunft über die Signifikanz einer entsprechenden Korrelation. „p“ darf in unserem Fall nicht größer sein als 5% (0,05). Alle Ergebnisse mit p-Werten oberhalb der 5% (Signifikanzniveau) werden als nicht signifikant beurteilt. In den

folgenden Abschnitten sind zum einen die Art der genutzten Korrelationsmatrix (Pearson oder Spearman) sowie der R- und p-Wert für die betrachteten Werte aufzufinden. Bevor aber entsprechende Korrelationen unter Verwendung einer der beiden Korrelationsmatrizen durchgeführt werden können, müssen die Daten auf das Vorliegen oder das Fehlen einer Normalverteilung überprüft werden. Dazu nutzen wir den Shapiro-Wilk-Test. Alle nicht intervallskalierten Größen werden dabei außen vorgelassen. Sämtliche Berechnungen sowie statistischen Manöver werden mit Hilfe der Software XLSTAT Version 2007.6 von Addinsoft® durchgeführt.

3.5.2 Präoperativ erhobene Daten

In diesem Teilabschnitt widmen wir uns den Zusammenhängen zwischen Parametern, die präoperativ ermittelt werden. Hierbei handelt es sich um mögliche Korrelationen, die zwischen dem Patientenalter, dem Geschlecht, der betroffenen Seite, der Varus-/Valgusstellung, dem mittleren arteriellen Druck, dem Ausmaß röntgenologischer Veränderungen (Ahlbäck-Score), dem WOMAC-Score und den hämatologischen Größen festzustellen sind.

Im Anschluss an die Überprüfung der Daten auf das Vorliegen einer Normalverteilung sowie der Durchführung der entsprechenden Korrelationstests sind folgende Aspekte festzuhalten.

Es ergaben sich mittels der Pearsonkorrelationsmatrix keinerlei signifikante und für unsere Betrachtung relevante Zusammenhänge. Bei der statischen Überprüfung nach Spearman hingegen fanden sich drei korrelative Beziehungen.

Zum einen korreliert der Scorewert für den WOMAC-Teilbereich „Steifigkeit“ negativ ($R = -0,611$; $R^2=0,373$; $p= 0,007$) mit dem Hb-Wert der Patienten. Zum anderen existieren positiv korrelative Zusammenhänge des WOMAC Funktionsindex (Scorewert) einerseits mit dem WOMAC Schmerzindex ($R= 0,637$; $R^2= 0,406$; $p= 0,007$) und andererseits mit dem WOMAC Steifigkeitsindex ($R= 0,458$; $R^2= 0,210$; $p=0,050$). Neben den drei erwähnten Korrelationen sind keine weiteren festzustellen.

3.5.3 Mikrozirkulatorische Daten

Dieser Abschnitt befasst sich mit den eigentlich zentralen Punkten dieser Studie. Es werden die unterschiedlichen Bereiche der Mikrozirkulation erneut differenziert beleuchtet und die einzelnen in Bezug stehenden Kategorien nach und nach beurteilt. Wir beginnen mit der alleinigen Betrachtung der mikrozirkulatorischen Größen (Tab.21).

MIKROZIRKULATION						
PARAMETER	mittlere funktionelle Gefäßdichte	mittlerer <u>kap.</u> Durchmesser	mittlerer <u>ven.</u> Durchmesser	mittlere. <u>kapilläre</u> BFG	mittleres <u>kapilläres</u> BFV	<u>kap.</u> BFG Maximalwerte
	mittlere fkt. GD "patholog."	mittlerer <u>kap.</u> D "patholog."	mittlerer <u>ven.</u> D "patholog."	mittlere <u>kap.</u> BFG "patholog."	mittleres <u>kap.</u> BFV "patholog."	<u>Ven.</u> BFG Maximalwerte
	mittlere fkt. GD "normale"	mittlerer <u>kap.</u> D "normal"	mittlerer <u>ven.</u> D "normal"	mittlere <u>kap.</u> BFG "normal"	mittleres <u>kap.</u> BFV "normal"	<u>Kap.</u> BFV Maximalwerte
	fkt. GD Index	<u>kap.</u> D Index	<u>ven.</u> D Index	mittlere <u>venöse</u> BFG	mittleres <u>venöses</u> BFV	<u>Ven.</u> BFV Maximalwerte

Tabelle 21: Auflistung aller betrachteten mikrozirkulatorischen Größen

Hierbei werden fürs Erste alle anderen Parameter nicht in die Betrachtung mit einbezogen. Weiterhin überprüfen wir die zuvor aufgeworfenen Fragen sowie die mit Hilfe der Grafiken getroffenen Überlegungen. Das versetzt uns in die Lage, jene Überlegungen entweder zu bestätigen oder in Frage zu stellen. Anschließend erfolgt die Betrachtung der Zusammenhänge der mikrozirkulatorischen Größen mit den präoperativen sowie den postoperativen Parametern.

(1) Funktionelle Gefäßdichte

Die Betrachtung ergibt keine korrelativen Zusammenhänge zwischen mikrozirkulatorischen Parametern und den Gefäßdichteresultaten.

Im Gegensatz dazu findet sich eine Beziehung zwischen den Gefäßdichtemittelwerten der „pathologischen“ Abschnitte und dem Ahlbäck-Score, welcher den Grad der strukturellen Gelenkveränderungen erfasst. Hierbei handelt es sich um eine negative Korrelation der beiden Parameter miteinander ($R = -0,517$; $R^2 = 0,268$; $p = 0,042$). Dies bedeutet, dass Patienten mit höheren Ahlbäck-Scores gehäuft geringere funktionelle Gefäßdichtewerte auf der pathologischen Seite der SM aufweisen.

(2) Gefäßdurchmesser

In diesem Abschnitt betrachten wir die Gefäßdurchmesser. Zwei hauptsächliche Fragen wurden im Rahmen der Ergebnisbetrachtung aufgeworfen. Die erste befasst sich mit der Überlegung bezüglich eines korrelativen Zusammenhangs zwischen den kapillären Durchmessermitteiwerten und den venösen Durchmessermitteiwerten. Beide Größen sind intervallskaliert und normalverteilt. Es besteht ein positiv korrelativer Zusammenhang mit einem „R“ von 0,475 ($R^2 = 0,226$) und einem „p“ von 0,040 (siehe Abb.30 auf Seite 45). Demnach findet man die zuvor getroffenen Überlegungen hier bestätigt.

Unter Berücksichtigung der präoperativen Größen findet sich eine negative Korrelation zwischen den venösen Durchmessern und dem Ausmaß des Schmerzindex ($R = -0,462$; $R^2 = 0,213$; $p = 0,048$).

Daneben stellten wir einen korrelativen Zusammenhang zwischen dem venösen D-Index und der PGE2-Konzentration in der Synovialflüssigkeit fest, welcher bei Patienten mit einem größeren Indexwert für die venöse Durchmesser auf das Vorliegen eines gleichzeitig erhöhten PGE2-Wertes hinweist ($R = 0,621$; $R^2 = 0,385$; $p = 0,026$).

(3) Blutflussgeschwindigkeit

Bei den BFG-Werten ist es vor allem der venöse Mittelwert, welcher einen entsprechenden Zusammenhang deutlich werden lässt. Im diesem Fall korreliert er negativ mit dem Schmerzindex ($R = -0,681$; $R^2 = 0,464$; $p = 0,002$). Zusätzlich existiert noch eine geringer ausgeprägte Korrelation mit dem Funktionsindex ($R = -0,481$; $R^2 = 0,231$; $p = 0,039$). Die bestehenden Übereinstimmungen mit den BFV-Werten werden im folgenden Unterpunkt mit erörtert.

(4) Blutflussvolumen

Im Unterschied zu den vorherigen Teilabschnitten, in denen die Korrelationen mit anderen als den vaskulären Größen im Vordergrund standen, bietet das Blutflussvolumen die Möglichkeit den Grad der Einflussnahme auf einen anderen mikrozirkulatorischen Parameter zu ermitteln, da man von einer direkten Abhängigkeit des BFV-Wertes von den in seine Berechnung eingehenden Größen D und BFG ausgehen kann. Weiterhin ist man in der Lage, die BFV-Resultate mit den Mittelwerten des entsprechenden Patienten zu vergleichen, welche damit einen Gesamteindruck von der Durchblutungssituation vermitteln.

Wir beginnen mit der Betrachtung der kapillären BFV-Werte und der für deren Berechnung notwendigen mikrozirkulatorischen Größen. Hierbei sind vor allem die Beziehung und das Ausmaß der korrelativen Zusammenhänge für uns von Bedeutung. Denn im Fokus unseres Interesses stand in diesem Fall die Frage nach dem Charakter des Einflusses auf die Höhe des BFV durch die beiden relevanten Größen BFG und D. Die Zusammenhänge fallen hierzu wie folgt aus: Das kapilläre BFV korreliert positiv mit dem dazugehörenden BFG-Werten ($R= 0,664$; $R^2= 0,441$; $p= <0,001$) und den Durchmesserwerten ($R= 0,550$; $R^2= 0,303$; $p=<0,001$). Das größere R und damit die stärkere Übereinstimmung besteht in diesem Fall zwischen den kapillären BFV-Werten und den dazugehörigen BFG-Werten.

Die gleiche Betrachtung erfolgt nun auch für den venösen Abschnitt. Hierbei zeigt sich eine positive Korrelationen zwischen dem venösen BFV und der dazugehörenden BFG ($R= 0,603$; $R^2= 0,363$; $p= <0,001$) sowie zwischen dem venösen BFV und den dazugehörenden D ($R= 0,774$; $R^2= 0,600$; $p= <0,001$). Damit hat sich in diesem Fall unsere Vermutung bezüglich des Übergewichtes des Einflusses der venösen Durchmesser auf das Ausmaß der venösen BFV bestätigt.

In einem weiteren Schritt versuchten wir festzustellen, ob es Unterschiede zwischen Patienten mit großen und kleinen venösen BFV-Maximalwerten gibt und inwieweit sich hier ähnliche oder auch andere Tendenzen ableiten lassen. Hierzu betrachten wir die einzelnen Wertepaare entsprechend unserem Vorgehen im Ergebnisabschnitt „venöse BFV“.

Bei den Patienten mit großen BFV-Maximalwerten besteht ein hoch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem venösen BFV und den dazugehörigen D ($R= 0,908$; $R^2=0,824$; $p= <0,001$). Weiterhin korrelieren auch die venöse BFV-Werte mit den dazugehörenden BFG ($R= 0,564$; $R^2= 0,318$; $p= 0,016$).

Bei den Patienten mit kleineren BFV-Maximalwerten ($<200\text{pl/s}$) zeigt sich folgendes Bild. Erneut korrelieren die venösen BFV-Werte mit den dazugehörenden D ($R= 0,736$; $R^2= 0,524$; $p= <0,001$). Allerdings ist bemerkenswert, dass keine signifikante Korrelation zwischen den venösen BFV und den dazugehörenden BFG-Werten existiert, obgleich jene direkt in die Berechnung mit eingehen. Andererseits korrelieren in diesem Fall die venösen BFG und entsprechenden D negativ miteinander ($R= -0,564$; $R^2= 0,318$; $p=0,009$).

Die hier vorgefundenen korrelativen Zusammenhänge bestätigen zum einen die weiter oben schon festgestellte Abhängigkeit des venösen BFVs von den venösen

Durchmessern und zum anderen zeigen sie noch etwas deutlicher das Vorliegen eines geringer ausgeprägten Einflusses der venösen BFG auf das Ausmaß der venösen BFV auf. Hinzu kommt ein weiterer Aspekt, welcher die Abhängigkeit der venösen BFG von den entsprechenden venösen Gefäßdurchmessern bei den Patienten mit niedrigen BFV-Maximalwerten beschreibt.

Interessanter Weise finden wir die korrelativen Zusammenhänge zwischen BFV und D sowie BFV und BFG auch im Rahmen der Gesamtübersicht zum großen Teil bestätigt. Hierbei ist zu bemerken, dass die Durchmesserwerte aus der Gesamtübersicht die Patientenmittelwerte widerspiegeln, in deren Bestimmung die Durchmesserwerte aus der BFV-Berechnung nicht mit eingingen. Diese Aussagen gelten sowohl für kapilläre als auch für die venösen Ergebnisse. Die entsprechenden Korrelationen sehen wie folgt aus:

Die mittleren kapillären BFV korrelieren positiv mit den kapillären Durchmesserwerten ($R= 0,580$; $R^2= 0,336$; $p=0,009$). Das bedeutet, dass die Höhe der kapillären BFV-Mittelwerte in Beziehung mit den vorliegenden patientenspezifischen kapillären Gefäßdurchmessern steht. Es existiert allerdings keinerlei Korrelation zwischen den mittleren kapillären Durchmessern und der mittleren kapillären BFG. Die venösen BFV-Mittelwerte korrelieren positiv mit den venösen Durchmesserwerten ($R= 0,618$; $R^2= 0,382$; $p= 0,006$). Es liegt erneut allerdings kein korrelativer Zusammenhang zwischen den venösen BFG-Mittelwerten und den venösen Durchmesserwerten vor. Das bedeutet demnach auch für die venösen Ergebnisse, dass Patienten mit einem hohen mittleren BFV-Mittelwert gleichzeitig verhältnismäßig größere venöse Durchmesserwerte aufweisen.

Ergänzend zu den bisher aufgeführten Korrelationen bestehen noch folgende zwei signifikante Zusammenhänge. In beiden Fällen spielen die Mittelwerte der venösen Blutflussvolumina eine entscheidende Rolle. Einerseits ist es der präoperativ bestimmte WOMAC Schmerzindex, der negativ mit den venösen BFV-Mittelwerten korreliert ($R= -0,536$; $R^2=0,288$; $p=0,002$) und andererseits sind es die postoperativ ermittelten TIMP-2 Konzentrationen, die positiv mit den venösen BFV-Mittelwerten korrelieren ($R=0,589$; $R^2=0,347$; $p=0,023$). Demnach geht ein erhöhter venöser BFV-Mittelwert einerseits mit geringeren Schmerzen und andererseits mit höheren TIMP-2 Konzentrationen einher.

3.5.4 Postoperativ erhobene Daten

Bei der erneuten Betrachtung der postoperativen Ergebnisse geht es einerseits um die Darstellung entsprechender Korrelationen zwischen prä- und postoperativen Parametern sowie der postoperativen Größen untereinander. Andererseits erfolgt die Suche nach Besonderheiten, die Patienten mit bestimmten Extremwerten bei postoperativen Größen im Vergleich zu anderen Patienten aufweisen. Zusätzlich werden verschiedene Konzentrationsbereiche genauer untersucht und mögliche Rückschlüsse aus dieser Betrachtung aufgeführt. Wir beginnen mit den Parameterkonzentrationen aus der Synovialflüssigkeit. Gefolgt wird diese Betrachtung von der detaillierten Darstellung der Synovitis-Scores.

Konzeptionell gesehen beginnen wir die einzelnen Abschnitte mit der Auflistung der gefundenen Korrelationen, die dann durch die Extremwertbetrachtung abgeschlossen wird.

(1) MMP-1

Für die MMP-1 Konzentrationen können die folgenden signifikanten Zusammenhänge gefunden werden.

Es existiert eine positive Korrelation zwischen den Konzentrationen von MMP-1 und denen von MMP-3 ($R=0,663$; $R^2=0,440$; $p=0,009$).

Im Fall von MMP-1 finden sich entscheidend von dem Rest der Ergebnisse abhebende Extremwerte, wobei der Maximalwert bei ca. 75,0pg/ml und die zwei minimalen Konzentrationen bei ca. 0,3 und 1,8pg/ml im Vergleich zur mittleren MMP-1-Konzentration von ca. 20,3pg/ml liegen. Im Rahmen der detaillierten Betrachtung dieser Werte ergab sich noch folgender Zusammenhang. Die MMP-1-Extremwerte weisen einen gewissen Grad an positiver Übereinstimmung mit den Schmerzindices auf. Dies gründet sich auf den Umstand, dass der Patient mit dem maximalen Indexwert von 9,2 auch gleichzeitig die Maximalkonzentration an MMP-1 aufweist. Zusätzlich findet man bei den Patienten mit den geringsten MMP-1-Konzentrationen auch noch die kleinsten Schmerzindices des Patientenkollektives (MMP-1 von 0,3 hat 4,0 und MMP-1 von 1,8 hat 3,2), wobei der durchschnittliche Schmerzindex für unser Patientenkollektiv bei 5,9 liegt.

(2) MMP-3

Für die MMP-3 Konzentrationen lassen sich keine weiteren als die eben schon aufgeführte Korrelation mit den MMP-1 Konzentrationen finden. Allerdings ist die Extremwertbetrachtung recht aufschlussreich.

Zum einen weist der Patient mit den geringsten MMP-3 Konzentrationen (207,5pg/ml bei einem Mittelwert von 1719,8pg/ml) gleichzeitig den maximalen venösen BFG-Mittelwert auf (343,7µm/s). Hierbei ist eine ansatzweise negativ korrelative Tendenz bezogen auf die Gesamtheit der Daten zu erkennen, was zusätzlich dadurch hervorgerufen wird, dass die beiden Patienten mit den maximalen MMP-3 Konzentrationen venöse BFG-Werte aufweisen, die unterhalb des BFG-Mittelwertes des Patientenkollektives liegen.

Neben den Zusammenhängen mit mikrozirkulatorischen Größen sind noch drei weitere Übereinstimmungen mit präoperativen Werten zu benennen. Die maximale MMP-3-Konzentration geht einher mit dem maximalen CRP-Wert von 2,0 mg/l (bei Mittelwert von 0,5mg/l). Zusätzlich dazu liegt beim selben Patienten auch noch die maximale Leukozytenkonzentration vor (10,22pg/ml bei Mittelwert von 6,92pg/ml). Den letzten Aspekt stellt das Vorliegen eines maximalen Ahlbäck-Wertes (5) bei dem Patienten mit maximaler MMP-3-Konzentration da.

(3) TIMP-2

Bei den TIMP-2-Werten finden sich zwei nennenswerte korrelative Zusammenhänge. Einerseits korreliert die TIMP-2-Konzentration mit dem Patientenalter ($R= 0,538$; $R^2= 0,289$; $p=0,041$) und andererseits mit dem vorliegenden Synovialitisscore ($R=0,598$; $R^2= 0,358$; $p=0,033$). In beiden Fällen handelt es sich um positive Zusammenhänge. Für den Bereich der Extremwertbetrachtungen ergeben sich keine weiteren Erkenntnisse.

(4) PGE2

Für die Prostaglandin E2-Konzentrationen sind keinerlei anderweitige korrelative Zusammenhänge zu verzeichnen. Bei der Auswertung der Einzelwerte wird von uns die Verteilung der Resultate auf unterschiedliche Wertebereiche postuliert. Die Berücksichtigung dieser Einteilung ergänzt die Suche nach tendenziellen Zusammenhängen und Extremwertbetrachtung. Folgende Sachverhalte haben wir für die PGE2-Konzentrationen gefunden. Der Patient mit der geringsten PGE2-Konzentration weist gleichzeitig die größte VEGF-Konzentration auf. Dies wird ergänzt durch eine festzustellende negativ korrelative Tendenz von PGE2 zu VEGF. Ursache für das Fehlen eines tatsächlich signifikant korrelativen Zusammenhangs ist ein zu geringes Signifikanzniveau mit $p=0,058$, damit größer 0,05 und nicht signifikant. Das zugehörige R beträgt -0,503.

Beim letzten in diesem Kontext bedeutsamen Sachverhalt spielt auch die von uns vorgenommene Einrichtung von 3 Wertebereichen für die PGE2-Resultate eine zentrale Rolle. Um den Gegenstand zu verdeutlichen werden die Einzelergebnisse in Form einer Grafik dargestellt (siehe Abb. 49).

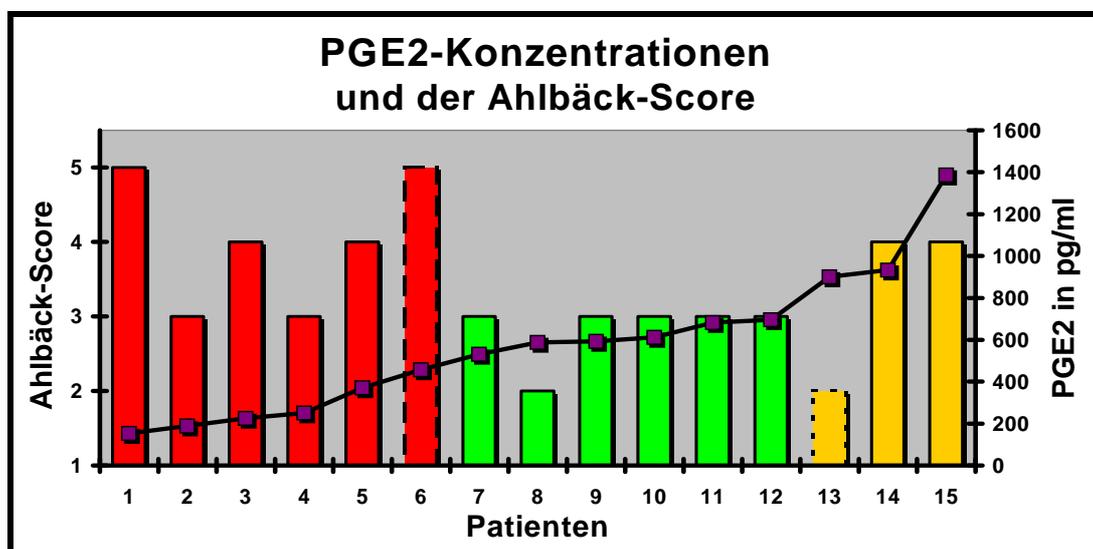


Abb.49: PGE2-Konzentrationen und der Ahlbäck-Score

Patienten geordnet nach steigender PGE2-Konzentration. Die Balken stellen den zugehörigen Ahlbäck-Score dar. Über die drei verschiedenen Balkenfarben ist die Zuordnung zu einer bestimmten Gruppe, welche sich nach der Höhe der PGE2-Konzentrationen (-■-) richtet, möglich.

Gruppe 1 [$<500\text{pg/ml}$, ■]; **Gruppe 2** [$500 - 900\text{pg/ml}$, ■]; **Gruppe 3** [$>900\text{pg/ml}$, ■]

Es zeichnete sich ein entsprechender Zusammenhang zwischen den PGE2-Wertebereichen und entsprechenden PGE2-Konzentrationen ab. Allerdings haben wir

im Rahmen der erneuten Betrachtung der Werte, die Gruppe 1 um einen Patienten verglichen mit der im Ergebnisabschnitt festgelegten Bereichsumfänge erweitert und damit den Grenzwert der Gruppe 1 entsprechend nach oben verlagert. Bei der Zuordnung der PGE2 Werte und der dazugehörigen Ahlbäck-Scores stellt man fest, dass Patienten mit entsprechend höheren Ahlbäck-Scores entweder in Gruppe 1 bzw. Gruppe 3 aufzufinden sind. Weiterhin stellt man fest, dass sich die Patienten mit Ahlbäck-Scores 2 und 3 vorrangig in Gruppe 2 befinden.

(5) VEGF

Bei den VEGF-Konzentrationen ergeben sich folgende Korrelationen. Die VEGF-Werte korrelierten zum einen positiv mit den Leukozytenzahlen ($R=0,528$; $R^2=0,278$; $p=0,045$) und zum anderen hoch signifikant positiv mit dem vorliegenden Ahlbäck-Score ($R=0,722$; $R^2=0,522$; $p=0,003$). Demnach weisen Patienten mit erhöhten VEGF-Konzentrationen auch vermehrt höhere Leukozytenzahlen sowie einen entsprechend hohen Ahlbäck-Score auf. Andersherum gesehen bedeutet das, dass je stärker die röntgenologischen Veränderungen ausgeprägt sind, desto größer fällt die VEGF-Konzentration aus.

Bei der Betrachtung der Extremwerte finden sich bei den präoperativ erhobenen WOMAC-Scores eine geringgradige Übereinstimmung. Es handelt sich um den Steifigkeitsindex, welcher einen positiv korrelativen Zusammenhang mit den VEGF-Ergebnissen vermuten lässt. Zusätzlich findet sich der maximale VEGF-Wert bei dem Patienten mit maximalem Steifigkeitsindex.

(6) Synovialitis-Score

Abschließend setzen wir uns im Abschnitt Korrelations- und Extremwertbetrachtungen mit dem Synovialitis-Score auseinander. Neben dem korrelativen Zusammenhang desselbigen mit der TIMP2-Konzentration existiert nur noch eine weitere Korrelation. Diese besteht zwischen dem Synovialitis-Score und dem Patientenalter ($R= 0,669$; $R^2=0,448$; $p= 0,011$). Das bedeutet, dass die Patienten aus unserem Kollektiv mit fortgeschrittenem Alter einen höheren Synovialitis-Score aufweisen als Patienten geringeren Alters.

Generell betrachtet, weisen unsere Patienten einen Scorewert zwischen 2 und 3 Punkten auf, was für eine leichte Synovialitis spricht. Zwei der Ergebnisse weichen deutlich von den übrigen ab. Es handelt sich hierbei um den Scorewert von einmal

einem Punkt (keine Synovialitis) und zum zweiten sechs Punkten (mittelgradige Synovialitis). Der Patienten mit dem geringsten Synovialitisscorewert von 1 wird als Patient Syn-Min und der Patient mit dem Punktwert von 6 als Patient Syn-Max bezeichnet.

Um in der Lage zu sein mögliche Rückschlüsse zu ziehen, werden die mikrozirkulatorischen Größen der beiden Patienten in gegenüberstellender Weise betrachtet. Beide Patienten zeigen funktionelle Gefäßdichtewerte, die sich in allen Bereichen im Durchschnitt bewegen. Allerdings gilt das nicht für die Gefäßdichteindices. Der Patient Syn-Min hat den 2.kleinsten und der Patient Syn-Max den 2.größten FGD-Indexwert. Patient Syn-Min weist einen deutlich erniedrigten venösen BFV-Mittelwert und Patient Syn-Max den größten BFV-Mittelwert auf. Damit bleibt für die Betrachtung der Extremwerte bezüglich der mikrozirkulatorische Größen festzuhalten, dass ein geringer Synovialitisscore einhergeht mit einem kleinen FGD-Index und deutlich erniedrigten venösen BFV-Mittelwerten. Ein hoher Synovialitisscore hingegen steht in Verbindung mit einem großen FGD-Index und dem größten venösen BFV-Mittelwert.

4 Diskussion

In zunehmendem Maße findet man in der aktuellen Literatur bezüglich der Arthrose die Formulierung Syndrom oder Gruppe von Krankheitsprozessen [2;37;119]. Dies spiegelt einerseits die Komplexität der Erkrankung wieder, andererseits verdeutlicht es aber auch den limitierten Kenntnisstand bezüglich der pathogenetisch relevanten Vorgänge. Es konnte in unterschiedlichen Studien [u.a.8;12;15;58;61;79;84;86;104] gezeigt werden, dass die Arthrose ein Krankheitsbild repräsentiert, welches Veränderungen in allen am Gelenk beteiligten Strukturen hervorruft. Ferner scheinen vielfältige Faktoren das Auftreten der Erkrankung auf unterschiedliche Art und Weise zu beeinflussen (Alter, Body-Mass-Index, Geschlecht, Aktivität).

4.1 Allgemeine Patientenparameter

Bedingt durch den konzeptionellen Aufbau unserer Studie befinden sich zwangsläufig nur Patienten zum Zeitpunkt der TEP-Implantation im Fokus unserer Untersuchungen. Ein Vergleich der Altersstruktur innerhalb unserer Studie mit denen anderer Untersuchungen, in welchen der Zeitpunkt der Knie-TEP-Implantation relevant war (siehe Tab.22), zeigt eine Übereinstimmung. Der Altersdurchschnitt in den 3 zum Vergleich der Altersstruktur herangezogenen Studien, welche ihrerseits bedingt durch eine große Patientenzahl als geeignete Referenz zu betrachten sind, liegt zwischen 66,9 und 71,9 Jahren.

Der Umstand eines vermehrten Vorliegens an Varusstellungen im Vergleich zu Valgusstellungen findet sich ebenfalls in unterschiedlichen Arbeiten bestätigt [19;40;105]. Sicherlich weicht eine Verteilung von drei Varusstellungen auf eine

Tabelle 22: Patientenalter bei Knie-TEP
Auflistung des Durchschnittsalters von Patienten mit OA zum Zeitpunkt der Knie-TEP-Implantation.

Studie 1: Quintana et al (2006) [89]
Studie 2: Manninen et al (2001) [59]
Studie 3: Kreder et al (2003) [47]

	Patienten- zahl	Alter (Mittelwert)
aktuelle Studie	19	66,9a
Studie 1	792	71,9a
Studie 2	226	~ 67,3a
Studie 3	14352	~ 70,0a

Valgusstellung noch deutlich von unserer Konstellation 19 zu 2 ab, allerdings liegt dies mit großer Wahrscheinlichkeit in der vergleichsweise geringen Fallzahl begründet.

Die Geschlechterverteilung unter unseren Patienten gestaltet sich mit 9 Männer und 10 Frauen sehr ausgewogen. Was dazu führt, dass die ermittelten Messergebnisse und ihre Mittelwerte als repräsentativ für beide Geschlechter zu werten sind, sofern eine geschlechterspezifische Abhängigkeit statistisch ausgeschlossen werden kann.

Eine unbekannte Größe im Kontext der Arthrosepathologie stellen die mikrozirkulatorischen Vorgänge im Bereich der Gelenkschleimhaut dar. Als allgemein gültig darf folgender Sachverhalt angesehen werden:

Die Funktionalität eines Gewebes kann nur gewährleistet sein, wenn Stoffwechselfvorgänge per se möglich sind. Grundlegende Voraussetzung dafür ist u.a. die Energiezufuhr (Sauerstoff, ATP, Nährstoffe) und der Abtransport von Stoffwechselendprodukten. Beide Aspekte werden über die Mikrozirkulation realisiert.

Leider sind alle bisherigen Überlegungen bezüglich des mikrozirkulatorischen Status (vor sowie nach Erkrankungsbeginn), der stattfindenden Adaptationsvorgänge sowie Wechselwirkungen der einzelnen rheologischen Größen untereinander und seiner möglichen pathogenetischen Relevanz für die OA derzeit entweder noch nicht getätigt worden oder nur rein theoretischer Natur.

4.2 Rheologische Größen, mikrozirkulatorische Resultate und Referenzwerte

Um in der Lage sein zu können, weiterführende Aussagen zu formulieren, ist eine entsprechende Datenlage unumgänglich. Vereinfacht und idealisiert betrachtet, handelt es sich bei dem Gefäßsystem unseres Organismus um ein komplexes in sich geschlossenes Rohrleitungssystem, welches sich stetig weiter verzweigt bis hin zur Endstrombahn, in welcher der Zugriff des Gewebes auf das fließende Medium (Blut) erfolgen kann. Nachfolgend vereinigen sich die einzelnen Abschnitte wieder zu einem Hauptstrom, der direkt zurück zum Ausgangspunkt, dem „Motor“ des Kreislaufes, führt. Da die Zusammensetzung des vorliegenden Mediums interindividuell sowie geschlechterspezifisch stark differieren kann, vergleichen wir die Patientenwerte für Hämoglobingehalt und Hämatokrit mit den Referenzwerten [90]. Für beide Parameter zeigt sich sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen jeweils ein Mittelwert im unteren Referenzbereich mit einer physiologisch begründeten geschlechterspezifischen Differenz der Durchschnittswerte (Hb +/-1g/dl; Hkt. +/-0,02) zugunsten der Männer.

Bei der Erfassung eines Vorganges, wie in unserem Fall der Mikrozirkulation, ist die Auswahl aussagekräftiger Größen entscheidend für die Qualität der abzuleitenden Erkenntnisse. Wir nutzen deshalb Größen, die sich in vorangegangenen Studien [u.a. 14;114;115] bewährt haben und ergänzen diese noch durch weitere, um einen möglichst umfassenden Eindruck der strukturellen und dynamischen Gegebenheiten zu erlangen. Da die von uns ermittelten Größen partiell zuvor schon einmal genutzt wurden, ist eine vergleichende Betrachtung mit anderen Ergebnissen möglich, wobei die Resultate als Mittelwert +/- STABW dargestellt sind (Tab. 23).

In den ersten Studien (1-3) wurden die Ergebnisse mittels der IVM bestimmt. Bedingt durch die Einführung des OPS-Imagings in die wissenschaftliche Praxis und ihrer Validierung gegenüber der IVM (Goldstandard) [36;51;117] wurde letztere zunehmend auf Grund des höheren Untersuchungsaufwandes verdrängt. Damit stellt die orthogonale Spektralphotometrie (OPS) das Verfahren der Wahl bei der Visualisierung von mikrozirkulatorischen Vorgängen dar, was sich in der verstärkten Nutzung bei entsprechenden Fragestellungen zeigt [14;70;87;98;101;112;116].

Für die FKG (funktionellen kapilläre Gefäßdichte) oder in unserem Fall FGD (funktionelle Gefäßdichte) stellt man fest, dass sie – unabhängig davon, ob bei humanen oder tierischen Probanden ermittelt - stets größer im Bereich parenchymatöser Organe als für muskuloskeletale Strukturen oder der Haut ausfällt.

Tabelle 23: Mikrozirkulatorische Daten aus verschiedenen Quellen

Studie 1: Veihelmann et al.(1998) [115]; Studie 2: Veihelmann et al.(1999)[114]; Studie 3: Langer et al.(2002) [51]; Studie 4: Harris et al.(2002) [36];
 Studie 5: Thomale et al.(2002) [112]; Studie 6: von Dobschuetz (2003) [117]; Studie 7: Schaser et al.(2005) [98]; Studie 8: Schmitz et al.(2008) [101];
 Studie 9: Biberthaler et al.(2003) [14]

Studien	Spezies [Mensch / Tier]	Organ/ Region	Pat.	Differenziert nach:	Parameter								Technik
					FKG	D (kap.)	BFG (kap.)	BFV (kap.)	D (ven.)	BFG (ven.)	BFV (ven.)	D (art.)	
Studie 1	Tier - <i>Maus</i>	Knie / Fett	11		227 +/-15				22,3 +/-2,0	1,23 +/-0,25		11,1 +/-1,3	IVM
Studie 2	Tier - <i>Maus</i>	Knie / SM	19	normal	227 +/-15				22,6 +/-2,1	1,19 +/-0,08			IVM
				chronische Synovialitis ¹	301 +/-15				17,5 +/-3,1	0,70 +/-0,16			IVM
Studie 3	Tier - <i>Maus</i>	Haut / Ohr	8		210 +/-23				31,9 +/-12,5	0,67 +/-0,18		23,9 +/-7,2	OPS / IVM*
Studie 4	Tier - <i>Hamster</i>	Muskel (quergestreift)	9		221 +/-8				34,5 +/-1,2				OPS / IVM*
Studie 5	Tier - <i>Ratte</i>	Gehirn	5						22,2 +/-1,4	0,68 +/-0,08		19,1 +/-2,7	OPS
Studie 6	Tier - <i>Ratte</i>	Pankreas	8		385 +/-45								OPS / IVM*
Studie 7	Mensch	Pankreas	6		426 +/-37	6,3 +/-0,2	1,01 +/-0,19	31,4 +/-5,1					OPS
Studie 8	Mensch	Niere	13		343 +/-41	7,4 +/-0,6	0,720 +/-0,07	35,9 +/-14,9					OPS
Studie 9	Mensch	Rotatoren- manschette	11	normale Areale	106 +/-13	10,0 +/-0,7							OPS
				Pathologische Areale	20 +/-14	9,1 +/-1,0							OPS
Aktuelle Studie	Mensch	Knie	19		190 +/-34 ²	9,1 +/-0,8	0,271 +/-0,12	17,1 +/-13,8	30,5 +/-6,9	0,19 +/-0,10	149,1 +/-223,1	26,1 +/-6,8	OPS

* - Die Messresultate für beide Verfahren stimmten miteinander überein. ¹ - Bei der hier vorliegenden Form der Synovialitis handelt es sich um eine Antigen-induzierte Arthritis. Von den 19 Patienten waren 11 normal (gesund) und 8 erkrankt. Die chronische Form stellt den Zustand nach 63 Tagen da und konnte nur bei 7 der 8 Patienten bestimmt werden.; ² - in diesem Fall handelt es sich um die funktionelle Gefäßdichte im Kontrast zur funktionellen kapillären Gefäßdichte

Abkürzungen: Pat.(Patientenzahl); FKG (funktionelle kapilläre Gefäßdichte=FCD); D(Durchmesser); BFG (Blutflussgeschwindigkeit=RBCV); BFV (Blutflussvolumen=BF); kap.(kapillär); ven.(venös); art.(arterielle); chron.(chronisch); IVM (Intravitalmikroskopie); OPS (orthogonale Spektralphotometrie)

Weiterhin nimmt ihr Zahlenwert zu, sobald entzündliche Prozesse ablaufen [114]. Vergleicht man die Resultate der murinen synovialen Mikrozirkulation im Kniegelenk [115] mit den in unserer Studie ermittelten Werten für die FGD, so stellt man fest, dass unser Mittelwert nur geringfügig kleiner ausfällt als der Mittelwert für die normalen SM-Abschnitte. Hingegen sind die Ergebnisse bei chronischer Synovialitis im Rahmen der gleichen Studie deutlich höher als unsere Werte. Dennoch sollte man mit etwaigen Rückschlüssen zurückhaltend sein, da hier zwei unterschiedliche Spezies untersucht wurden. Vergleicht man nun einmal die von Biberthaler et al. (2003) [14] in gesunden Abschnitten der Supraspinatussehne ermittelten Ergebnisse mit unseren, so fallen jene entsprechend niedriger aus. Nicht zuletzt ist dieser Umstand der Tatsache geschuldet, dass sich die vergleichende Betrachtung auf die Oberfläche einer nicht entzündlich veränderten Sehnenstruktur einerseits und einer pathologisch veränderten mit einer gering ausgeprägten chronischen Entzündungsreaktion versehenen Synovialmembran andererseits bezog. Erwartungsgemäß zeigt das entzündlich veränderte Gewebe auch eine größere Gefäßdichte.

Bei den Blutflussgeschwindigkeiten fallen unsere Resultate für die kapillären Gefäße um den Faktor 3 - 4 [98;101] sowie für die venösen Gefäße um den Faktor 3 – 10 [36;51;114;115] niedriger aus. Allerdings stammen diese BFG-Resultate von Versuchstieren und keiner humanen Vergleichsgruppe.

Mögliche Ursachen für die auftretenden Diskrepanzen liegen u.a. in den verschiedenen Gewebetypen (muskuloskeletal vs. parenchymatös), den unterschiedlichen Spezies und den größer ausfallenden kapillären sowie venösen Gefäßdurchmessern begründet. Ein in diesem Kontext außerordentlich interessanter und relevanter Aspekt ist der durch Veihelmann et al.(1999) [114] gefundene Umstand, dass eine signifikante Reduktion der venösen BFG mit zunehmender Persistenz der Synovialitis (Chronifizierung) einsetzt.

Bei den Blutflussvolumina sind in der entsprechenden Literatur nur zwei Studien [98;101] mit Werten bezüglich der kapillären BFV, aber keinerlei Angaben zu den venösen BFV-Werten zu finden. Unsere Ergebnisse fielen hierbei erneut niedriger aus als die in den beiden vorliegenden Studien, was u.a. durch die höheren BFG-Werte bedingt wird.

Es ist festzuhalten, dass die Bewertung sowie Einordnung der durch uns gemessenen Daten und ihrer Größenordnung mit den in der Literatur zur Verfügung stehenden Ergebnissen nur eingeschränkt möglich ist, da Datenlage betreffs der

Mikrozirkulation in humanen muskuloskeletalen Bereichen gegenwärtig noch unzureichend ist. Allerdings unterstützen unsere Messwerte aus dem Abschnitt FGD die sich abzeichnende Tendenz, dass muskuloskeletale Strukturen geringer ausgeprägte kapilläre Gefäßnetze aufweisen, als es bei parenchymatösen Organen, wie Pankreas und Niere, der Fall ist [18].

Dass der chronische Entzündungsreiz in einer engen Beziehung mit den rheologischen Größen steht, spiegelte sich in den Ergebnissen der unterschiedlichen Studien wieder. Welche Parameter wie und auf welche Weise dadurch beeinflusst werden sowie sich über die Zeit hinweg verändern, bedarf weiterführender Untersuchungen.

4.2.1 Analyse der mikrozirkulatorischen Messresultate

Der Umstand, dass eine Vielzahl von rheologischen Größen ermittelt werden konnten, versetzt es uns in die Lage, eine differenzierte Betrachtung der Einzelparameter und ihrer Wechselwirkungen vornehmen zu können.

In diesem Kontext ist es vor allem das BFV, welches unser Hauptaugenmerk verdient. Bei diesem Parameter ist allein auf Grund seiner rechnerischen Ermittlung eine direkte Abhängigkeit von den in die Berechnung eingehenden Größen zu erwarten.

Hierbei handelt es sich um die zwei rheologischen Parameter Gefäßdurchmesser und Blutflussgeschwindigkeit. Damit etwaige Unterschiede bezüglich venösem und kapillärem Abschnitt mit erfassen werden können, erfolgt eine separate Betrachtung.

Es stellt sich heraus, dass ein stärker ausgeprägter positiv korrelativer Zusammenhang zwischen den einzelnen kapillären BFG-Werten und den BFV-Ergebnissen besteht als er im Vergleich dazu für die kapillären D und BFV-Werte zu finden ist. Worin begründet sich nun dieser Umstand, dass zwei Parameter, die über eine Formel in gleicher Weise direkt Einfluss auf die Berechnung einer dritten Größe (BFV) nehmen, dennoch ein unterschiedlich stark ausgeprägtes Maß an Korrelation aufweisen? Für die Beantwortung dieser Frage ist die Kenntnis gewisser regulatorischer Vorgänge im Bereich der kapillären Stromgebiete notwendige Voraussetzung. Die Kapillaren stellen den Gefäßabschnitt dar, in dem der Stoffaustausch stattfindet. Um einen entsprechenden Substrattransport von intravasal nach extravasal zu gewährleisten, sind die Wände der Kapillaren in ihrer Breite maximal reduziert und verfügen über keinerlei Muskelschichten [18], die ihrerseits eine notwendige Voraussetzung zur regulativen Beeinflussung der Gefäßlumina repräsentieren. Erst innerhalb des venösen

Abschnitts kann der Gefäßdurchmesser entsprechend variiert werden. Demzufolge muss der gefundene korrelative Zusammenhang zwischen kapillären D und BFV überwiegend als Folge der gegebenen strukturell-anatomischen Bedingungen gewertet werden. Folgerichtig müsste man dann den größer ausfallenden korrelativen Zusammenhang zwischen kapillärer BFG und BFV als einen regulativen Versuch im Rahmen der Anpassung des kapillären BFV an den aktuell vorliegenden lokalen Bedarf werten. Das bedeutet abschließend, dass erstens die BFG als die zu beeinflussende Stellgröße im Rahmen der kurzfristigen kapillären BFV-Regulation bezeichnet werden muss und zweitens auch im Rahmen der arthrotischen Veränderungen eine Bedarfsregulation der Perfusion im Bereich der SM vorliegt und notwendig scheint.

Eine Möglichkeit, die der Organismus hat, um vor Ort das kapilläre BFV über die BFG zu regulieren, beruht auf der Änderung der präkapillären Durchmesser und dem Ausmaß an perfundierten Kapillargefäßen, welche entsprechend des lokalen Bedarfs genutzt werden [108]. Betrachtet man anschließend noch isoliert die BFV-Werte, so lässt sich sagen, dass innerhalb der SM von Patienten mit fortgeschrittener Gonarthrose diese zwischen 0 und 40 pl/s liegen.

Im Gegensatz zum kapillären Abschnitt des Gefäßsystems, der seine zentrale Aufgabe in der Versorgung mit Substraten für die Stoffwechselforgänge hat, liegt die Bedeutung des venösen Abschnittes und dessen Regulation, in Form eines bedarfsentsprechenden BFV, vor allem im suffizienten Abtransport von anfallenden Stoffwechselendprodukten, welche potentiell toxisch für die umgebenen Gewebestrukturen sind.

Bei den venösen BFV und den entsprechenden D- und BFG-Werten wird eine deutlich positive Korrelation zwischen den venösen Durchmesserwerten und BFV-Ergebnissen registriert, die höher ausfällt als für die Kombination aus BFG und BFV-Wert. Damit kann der venöse Durchmesser, als die am intensivsten einflussnehmende Regulationsgröße der venösen BFV bezeichnet werden. Diese Aussage findet sich erneut bestätigt in der korrelativen Analyse der BFV-Maximalwerte. Mit steigenden BFV-Werten nimmt hier der Grad des korrelativen Aspektes (regulierender Einfluss) bezüglich der venösen BFG-Werte ab oder verschwindet sogar gänzlich bei weiterhin bestehender Abhängigkeit von den variierenden Durchmessern.

Nach der separaten Betrachtung der venösen und kapillären BFV-Ergebnisse soll hier noch auf den positiv korrelativen Zusammenhang der allgemein bestimmten D-Mittelwerte mit den kapillären BFV-Mittelwerten einerseits und den venösen BFV-

Mittelwerten andererseits eingegangen werden. Dieser Umstand ist insofern bedeutsam, da die zur Ermittlung der BFV-Werte genutzten Durchmesser keinen Eingang in die D-Mittelwertberechnung fanden. Es lässt sich demnach aus diesem korrelativen Zusammenhang ableiten, dass man über den patientenspezifischen Durchmesser Mittelwert eine grobe Auskunft über den Zustand der vorliegenden BFV geben kann. Dies trifft allerdings nur unter der Bedingung zu, dass die zur Durchmesser- und BFV-Bestimmung herangezogenen Gefäße und zugehörigen Gewebeabschnitte als repräsentativ für den Patienten zu werten sind.

Um die Betrachtung der mikrozirkulatorischen Messresultate zu komplettieren soll an dieser Stelle noch auf den positiv korrelativen Zusammenhang der kapillären mit den venösen Durchmesser Mittelwerten eingegangen werden. Dieser lässt vermuten, dass morphologische Voraussetzungen oder auch Veränderungen innerhalb der mikrozirkulatorischen Gefäßstrukturen stets beide Gefäßtypen mit einbeziehen und nur bedingt einen selektiven Charakter haben. Dieser Umstand erklärt sich unter anderem durch die enge funktionelle Bindung und örtliche Nähe der beiden Abschnitte zueinander. Demzufolge ist eine separate Betrachtung eher akademisch/theoretischer Natur.

Wenn man sich nun abschließend noch einmal das anfangs erwähnte Modell des organischen „Rohrleitungssystems“ (Gefäßsystem) für das Endstromgebiet vor Augen führt, kann man zwei Parameter identifizieren, die entscheidende Rückschlüsse auf den allgemeinen Funktionszustand des Systems zulassen. Es handelt sich zum einen um die funktionelle Gefäßdichte, welche die vorliegenden und tatsächlich genutzten Leitungsabschnitte widerspiegelt. Zum anderen ist es das BFV, das mit dem, in einem gewissen Zeitintervall durch entsprechende Leitungsabschnitte, transportierten Volumen gleichgesetzt werden kann.

Demzufolge nehmen die funktionelle Gefäßdichte und das Blutflussvolumen eine Sonderstellung unter den von uns ermittelten rheologischen Größen ein.

Bevor der Einfluss der mikrozirkulatorischen Parameter auf die Arthrose thematisiert werden kann, widmen wir die Aufmerksamkeit den für die objektive Erfassung der OA notwendigen Größen. Denn nur über den Effekt, den die rheologische Parameter auf jene Größen haben, kann eine etwaige Relevanz für die OA postuliert werden.

4.3 Charakteristika der fortgeschrittenen Arthrose

Um ein umfassendes und aussagekräftiges Bild der OA zu erhalten, ergänzten wir die gängigen radiologischen Aspekte mit einer Evaluierung der individuellen Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch die OA (WOMAC-Score) sowie mit der Quantifizierung des vorliegenden Entzündungsprozesses (u.a. Synovialitis-Score).

4.3.1 Radiologische Größen

Für die Beurteilung des radiologischen Zustandes kamen zwei unterschiedliche Bewertungsskalen zum Einsatz. Bei der Ersten handelte es sich um den Ahlbäck-Score, welcher als der am häufigsten genutzte Score in Nordeuropa bezeichnet wird [25;45;80]. Auf Grund seiner recht einfachen Handhabbarkeit kam er bei den unterschiedlichsten Studien zum Einsatz [72;80;108]. Unser Patientenkollektiv weist für diesen Score eine für die angestrebten Korrelationen geeignete Verteilung mit einem Mittelwert von 3,3 +/-0,9 auf. Die Resultate des zweiten radiologischen Scores, bei dem es sich um den Kellgren and Lawrence Score [40] handelt, der ebenfalls in der alltäglichen Praxis etabliert ist [80] und häufig in epidemiologischen Studien [25] Anwendung findet, können nicht zur differenzierten Betrachtung herangezogen werden. Dies begründet sich in dem Umstand, dass der Mittelwert der Ergebnisse für unser Patientenkollektiv bei 4,0 liegt, was auch gleichzeitig dem Maximalwert entspricht. Demzufolge weist jeder unserer Patienten den gleichen Punktwert für den radiologischen Schweregrad der OA auf. Obgleich sich damit dieser radiologische Score als ungeeignet für unsere weiteren vergleichenden Überlegungen darstellt, beschreibt er damit unser Patientenkollektiv als in sich homogen. Demzufolge konzentrieren sich im weiteren Verlauf unsere Überlegungen ausschließlich auf den Ahlbäck-Score.

Es ist also für die radiologischen Scores folgendes, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vergleichenden Gegenüberstellung der beiden Beurteilungssysteme durch Petersson et al. [80], fest zuhalten: Der Ahlbäck-Score stellt bei der Differenzierung von Patientenkollektiven mit fortgeschrittener OA die Verfahrensweise der Wahl dar und liefert diesbezüglich sehr differenzierte Aussagen. Hingegen kann die Kellgren and Lawrence Klassifizierung bei der Untersuchung von Patientenkollektiven zum Einsatz gebracht werden, die alle Phasen der Arthrose gleichzeitig aufweisen. Er

erfasst das gesamte Spektrum der OA ohne allerdings innerhalb einzelner Phasen der OA zu detailliert zu differenzieren.

Entsprechend der von McDougall et.al.(1995) [69] postulierten Verbindung zwischen inadäquater Perfusion und degenerativen Schäden am Gelenk, zeigt unsere Untersuchung eine Zunahme des Arthrosegrades bei einer Verminderung des funktionellen Gefäßdichteindices. Das bedeutet, dass wir bei Patienten mit fortgeschrittenen arthrotischen Gelenkveränderungen mit höherer Wahrscheinlichkeit ein geringer ausgeprägtes Gefäßnetz in den „pathologischen“ SM-Abschnitten als in den normalen (weniger patholog. veränderten) Abschnitten vorfinden.

4.3.2 WOMAC

Zur Erfassung des Ausmaßes der durch die Erkrankung bedingten individuellen Beeinträchtigung der Patienten, nutzen wir den WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis) Index [9]. Dieser stellt einen erprobten und häufig zum Einsatz kommenden Fragenkatalog dar, der für Patienten mit Knie- und Hüftgelenkarthrose konzipiert wurde. Mit dem damit erstellten WOMAC-Score ist man in der Lage, eine quantitative Aussage bezüglich bestehender Funktionseinschränkungen, Verbesserung oder Verschlechterung der Symptomatik und daraus ableitend auch das therapeutische Vorgehen zu evaluieren [9;10;106]. Dieser seit 1982 zur Verfügung stehende Score wurde schon in den unterschiedlichsten Studien verwendet [11;52;89;91;113].

In Tabelle 24 sind die Ergebnisse aus 5 verschiedenen Studien, in denen Patienten mit unterschiedlicher Ausprägung der Gonarthrose betrachtet und u.a. nach den WOMAC-Kriterien beurteilt worden sind, aufgelistet. Mit Hilfe der vergleichenden Gegenüberstellung der WOMAC-Werte aus den betreffenden Studien und unserer Arbeit sind wir in der Lage eine grundlegende Aussage zu treffen, inwieweit die von uns ermittelten Werte mit den durch die anderen Studien vorgegebenen Ergebnisbereichen übereinstimmen oder von diesen abweichen.

Eine deutliche Übereinstimmung unserer Ergebnisse besteht mit den Resultaten aus Studie 4 [89] und 5 [91]. Beide beziehen sich wie auch unsere Studie auf Patienten mit fortgeschrittener Gonarthrose.

Tabelle 24: WOMAC-Ergebnisse aus Studien mit OA-Patienten

Ergebnisse aus 5 weiteren Studien, in denen der WOMAC-Fragebogen im Rahmen der Beurteilung von Knie-OA-Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden zum Einsatz kam.

Studie 1 – Bellamy et al. 1991 [11] (Patienten mit primärer Gonarthrose)

Studie 2 – Underwood et al. 2007 [113] (Pat. mit OA/ persistierenden Knieschmerzen/ regelmäßiger NSAR-Einnahme und älter als 50 Jahre)

Studie 3 – Leeb et al. 2004 [52] (Symptome länger 6 Monate/ K&L II o.>/ VAS >3,5)

Studie 4 – Quintana et al. 2006 [89] (Pat. mit fortgeschrittener OA u. Indikation für TEP)

Studie 5 – Rother et al. 2007 [91] (Pat. mit deutlicher OA-Symptomatik, variabler Schweregrade)

Studien	Pat.	Alter STABW; Bereich	OA-Grad n. K&L (Mittelwert)	WOMAC ^o				
				Schmerz	Steifigkeit	Funktion	Global	
Aktuelle Studie	19	66,9 +/- 12,4; 40 - 89	4,0	59,0 (+/-14,0)	55,8 (+/-18,1)	58,1 (+/-11,6)	57,5 (+/-18,1)	
Studie 1	17	60,2 52- 65	2,6	42,7 (+/-6,2)	43,2 (+/-1,0)	44,9 (+/-7,1)	44,3 (+/-6,5)	
Studie 2	Gr. 1	144	OA u. Knie- schmerz (k.w.A.)	39 (+/- 21,5)	47 (+/- 25,7)	38 (+/- 23,1)	39 (+/- 22,0)	
	Gr. 2	135		64 +/- 8,5 ; 50- 89	39 (+/- 19,3)	50 (+/- 24,6)	37 (+/- 18,3)	38 (+/- 17,6)
Studie 3	Gr. 1	49	2,6	52,7 (+/-15,0)	55,1 (+/-19,1)	54,7 (+/-17,8)	—	
	Gr. 2	51	2,6	47,5 (+/-17,2)	51,4 (+/-18,3)	50,6 (+/-14,2)	—	
Studie 4		557	71,9* —	TEP- Indikation (k.w.A.)	57,9	58,9	65,4	—
Studie 5	Gr. 1	138	Knie-OA (k.w.A.)	63,3 +/- 10,1	55,1 (+/-1,8)	49,4 (+/-2,1)	53,8 (+/-2,0)	—
	Gr. 2	132		62,4 +/- 9,6	56,1 (+/-1,9)	50,6 (+/-2,2)	54,6 (+/-2,1)	—
	Gr.3	127		62,8 +/- 9,8	59,9 (+/-1,7)	53,1 (+/-2,1)	58,9 (+/-2,0)	—

* In Studie 4 [89] ist nur der Altersdurchschnitt für die gesamte Patientenzahl (792 Patienten) der Gruppe Knie-OA und nicht für die Teilgruppen aufgeführt.

^o WOMAC-Ergebnisse wurden als Zahlenwerte von 0 bis 100 in Anlehnung an eine entsprechende Skala dargestellt. Hierzu erfolgte die Multiplikation unserer Resultate mit dem Faktor 10. Damit ist die vergleichende Betrachtung deutlich erleichtert. In den Klammern findet man die entsprechenden STABW.

Abkürzungen: keine weiteren Angaben (k.w.A.); Totalendoprothese (TEP); Kellgren und Lawrence (K&L); Gruppe (Gr.); Patienten (Pat.)

Daneben existieren leichte Differenzen zu den WOMAC-Ergebnissen der Patienten mit geringer ausgeprägten radiologischen Veränderungen (Studie 1 [11] und 3 [52]) und dem Patientenkollektiv der Studie 2 [113], welche sich aus Personen mit diagnostisch gesicherter OA sowie mit schmerzhaften Gelenkbeschwerden zusammensetzten. Diese

wiesen insgesamt erwartungsgemäß niedrigere WOMAC-Scorewerte auf, da verglichen mit unseren Patienten (Arthrose im Endstadium, lange Krankheitsdauer, arthrotische Veränderungen) die Beschwerdesymptomatik in den Studien 1 bis 3 häufig erst seit Kurzem existierte sowie auch Patienten mit milden Verlaufsformen untersucht wurden. Demzufolge ist festzuhalten, dass sich die von uns ermittelten WOMAC-Indices für alle drei Dimensionen (Schmerz, Steifheit, Funktion) in den durch vorherige Studien festgestellten Größenordnungen bei Patienten mit fortgeschrittenen degenerativen Gelenkerkrankungen bewegen.

Bei der weiterführenden Analyse der WOMAC-Ergebnisse zeigt sich, dass Patienten, die ein ausgeprägtes Maß an Schmerzen beklagen, ebenfalls deutliche Schwierigkeiten beim Absolvieren von alltäglichen Aufgaben haben (Funktion und Schmerz $R= 0,599$; $R^2= 0,406$; $p= 0,007$). Im Kontrast dazu besteht nur ein gering ausgeprägter positiv korrelativer Zusammenhang zwischen dem Grad an Gelenksteife und dem Funktionsindex ($p=0,050$). Geht man nun davon aus, dass die Bedeutsamkeit eines Umstandes oder ggf. Defizites sich an dem Ausmaß der Beeinträchtigung der funktionellen Alltagskompetenz ablesen lässt, so kann aus den hier aufgezeigten korrelativen Beziehungen Folgendes abgeleitet werden: Patienten mit fortgeschrittener Gonarthrose sind eher in der Lage eine Einschränkung der Beweglichkeit zu tolerieren und zu kompensieren als eine entsprechende Schmerzsymptomatik.

Interessanter Weise ist es gerade diese Schmerzwahrnehmung, welche eine deutliche Assoziation mit den rheologischen Größen aufzeigt. Hierbei scheint vor allem die Beeinträchtigung des venösen Schenkels mit einem erhöhten Maß an Schmerzen assoziiert zu sein. So können wir eine negativ korrelative Übereinstimmung des Schmerzindex mit den verschiedenen venösen Mittelwerten aufzeigen (D, BFG, BFV). Die deutlichste Übereinstimmung besteht dabei mit den venösen BFG-Werten. Ganz allgemein gesehen lässt sich folgendes formulieren: Patienten mit geringeren venösen Gefäßdurchmessern, geringeren BFG- und BFV-Mittelwerten zeigen ein intensiveres Schmerzempfinden als Patienten mit einem besser ausgeprägten venösen Gefäßabschnitt. Eine mögliche Erklärung für diese Kausalität könnte in der Akkumulation von Stoffwechselendprodukten sowie von Substanzen, welche die Schmerzempfindung verstärken oder begünstigen, begründet sein. Inwieweit dieser Umstand die tatsächliche Ursache widerspiegelt, kann auch unter Zuhilfenahme anderer literarischer Quellen nicht geklärt werden. Jedoch konnte durch Steigerung der

Durchblutung mittels der „Low-Level Laser Therapie“ eine Schmerzreduktion bei Patienten mit Gonarthrose bewirkt werden [39].

Alle weiteren noch ausstehenden korrelativen Zusammenhänge für die radiologischen Größen sowie die WOMAC-Indices werden wir jeweils im Anschluss an die betreffende Größe näher untersuchen.

4.3.3 Inflammatorische Komponente

Neben diesen beiden bisher besprochenen Größen, die das Ausmaß der OA auf unterschiedliche Weise widerspiegeln, greifen wir nun ein lange Zeit kontrovers diskutiertes Charakteristikum der OA auf, den Entzündungsprozess. Inwiefern dieser nur Resultante oder vielleicht doch einen relevanten Faktor im Rahmen der Initiierung sowie Erkrankungsprogression darstellt, ist aktuell noch nicht geklärt.

Da die OA mit einer Vielzahl von Veränderungen in den verschiedenen Kompartimenten einhergeht, ist für eine umfassende Beurteilung des Entzündungsprozesses und seiner möglichen Einflussnahme auch die Erfassung unterschiedlicher Parameter notwendig. Vorrangig liegt der Fokus unserer Betrachtung auf den lokal ablaufenden Veränderungen. Zu diesen zählen strukturelle Besonderheiten sowie das Vorliegen entsprechender Mediatorsubstanzen in der Synovialis.

a) Synovialitis-Score

Die Erfassung der entzündlich bedingten SM-Veränderungen erfolgt über das Bestimmen eines Synovialitis-Scores entsprechend der Vorgaben von Krenn et al. (2005) [48]. Die Resultate der quantitativen Erfassung von Synovialitiden aus dem Bereich arthrotisch veränderter Gelenke (Knie, Hüfte) aus unserer und zwei weiteren Studien, sind in der Tabelle 25 aufgelistet.

Als vorrangiges Erscheinungsbild zeigen sich leichtgradige (milde) Verlaufsformen der Synovialitis, was sich mit den in der Literatur postulierten low-grade Synovialitiden im Rahmen der OA deckt [u.a.58;94;103]. Dieser Umstand scheint allerdings kein Dogma zu sein, denn immer wieder finden sich in den einzelnen Untersuchungen Patienten mit gar keiner oder einer fulminanten Synovialitis. Demzufolge ist die Ausprägung der Inflammation bei Patienten mit fortgeschrittener OA als variabel einzustufen.

Tabelle 25: Ausprägung der Synovialitis im Rahmen der OA

Vergleichende Gegenüberstellung der Resultate aus 3 Studien.

Studie 1 – Krenn et al. [2005]; Untersuchung von 483 Pat. (davon 183 mit primärer OA) Probengewinnung bei TEP-Implantation und Arthroskopien

Studie 2 – Haywood et al. [2003]; * Untersuchung von Patienten mit Knie- und Hüft-OA mittels 4 stufiger Skala (0-3) unter Verwendung ähnlicher Kriterien wie bei Krenn et al.[2005]

	aktuelle Studie	Studie 1	Studie 2
Patienten	15	153	104
Alter (Median)	72	<i>unbekannt</i>	69
Region SM	Knie	Knie	Knie und Hüfte
OA Stadium	<i>fortgeschritten</i>	<i>mäßig bis fortgeschritten</i>	<i>mäßig bis fortgeschritten</i>
Synovialitis			
Syn-Score (Median)/ in Worten	3,0 / leichtgradige Synovialitis	2,0 / leichtgradige Synovialitis	* 2,0 / moderate Synovialitis
Ergebnisbereich [maximal: 0 - 9]	1 - 6	0 - 6	7 Pat. -keine Synov. 29 .-milde S. 36 .-moderate S. 32 .-ausgeprägte S. 0 - 3

Innerhalb unserer Studie zeigt sich ein positiv korrelativer Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und dem Synovialitis-Score. Dies lässt sich aus dem Umstand heraus erklären, dass die Erkrankungsdauer mit höherem Alter zunimmt. Damit kann der entzündliche Einfluss auf die einzelnen Gelenkkomponenten ausgehend von der OA über einen längeren Zeitraum wirken und die entsprechenden Synovialmembranveränderungen bedingen.

Der zweite und womöglich weit bedeutsamere Zusammenhang, besteht in einem positiv korrelativen Verhältnis zwischen Syn-Score und TIMP2-Konzentrationen. Demzufolge ist davon auszugehen, dass bei Zunahme der entzündlichen Veränderungen eine gesteigerte Anzahl an TIMP2 vorliegt, welche physiologischer Weise als Inhibitoren der MMPs fungieren. Doch auf welcher Grundlage dieser Konzentrationsanstieg im Rahmen der Inflammation beruhen könnte, ist bis dato noch nicht bekannt. Das Konzept, welches die MMPs und TIMPs umgibt, ist recht komplex und so finden sich in der Literatur die unterschiedlichsten Zusammenhänge mit immer wieder neuen „Protagonisten“. Roy-Beaudry et al. (2003) [92] zeigten, dass ET-1, eine im Kontext der OA an Bedeutung gewinnende Substanz, verstärkt von arthrotischen Chondrozyten und Synoviozyten synthetisiert wird. Einerseits übt es einen positiven Effekt auf die MMP-

Konzentrationen sowie andererseits einen negativen Effekt auf die TIMP-Konzentrationen aus. Ergänzt werden diese Resultate durch Pufe et al. (2004) [86] mit dem Nachweis eines positiven Zusammenhangs zwischen VEGF und den MMP-Werten sowie dem negativen Einfluss auf die TIMP-Konzentration. Weiterhin zeigten die Untersuchungen von Martel-Pelletier et al. (1994) [61] eine positive Beziehung zwischen IL-1 und den MMP's sowie einen negativen Effekt des IL-2 auf TIMP-2 bei OA-Patienten. Somit haben wir nun 3 Substanzen, die einen positiven Effekt auf die MMPs und gleichzeitig eine supprimierende Wirkung auf die TIMPs zu haben scheinen. Resultat dieser Prozesse ist stets ein Ungleichgewicht zwischen der katabolen Größe und ihrem physiologischen Inhibitor. Dieser Umstand würde bis dato unserem korrelativen Zusammenhang widersprechen. Allerdings findet man Studien, die im Rahmen von entzündlichen Prozessen erhöhte TIMP-2-Konzentrationen im Vergleich zum Gesunden [23;61] aufzeigen. Ebenfalls konnte dabei auch ein Anstieg der MMPs mit einem deutlich größeren Faktor registriert werden. Demnach ist in diesem Kontext trotz des quantitativen TIMP2-Anstieges erneut ein Ungleichgewicht zu verzeichnen. Damit kann also davon ausgegangen werden, dass mit wachsender Synovialitis auch die Konzentration an TIMP2 ansteigt, obgleich die verantwortliche Größe hierfür noch nicht gefunden wurde.

Bezüglich der rheologischen Parameter konnte kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden, allerdings zeigt sich im Rahmen der Extremwertbetrachtung folgendes Bild. Der Patient mit dem kleinsten FGD-Index (0,82) besitzt gleichzeitig den niedrigsten Syn-Score. Andererseits weist der Patient mit dem größten Syn-Score, den zweitgrößten und deutlich über 1,0 liegenden FGD-Index (1,34) auf. Sollte sich diese Tendenz trotz fehlender statistischer Signifikanz ($R=0,539$; $p=0,073$) bestätigen, bedeutet es, dass Patienten mit einem hohen Grad an Synovialitis auch eine vergleichsweise höhere funktionelle Gefäßdichte auf der „pathologischen“ Seite der Synovialmembran aufweisen, verglichen mit der „normalen“ Seite. Andersherum hätten dann Patienten mit einer gering ausgeprägten Synovialitis eine deutlich reduzierte funktionelle Gefäßdichte auf der „pathologischen“ verglichen mit der „normalen“ Seite. Ergänzend dazu zeigten Sato et al. (2003) [96] sowie Schmitt-Sody et al. (2003) [100], dass es im Rahmen von entzündlichen Prozessen vor allem zur positiven Beeinflussung der funktionellen Gefäßdichte kommt, wobei weiterhin der venöse Abschnitt vorrangig beeinflusst wird.

Diese erwähnte Vorrangstellung des venösen Abschnitts sehen wir ebenfalls bei der Extremwertbetrachtung bestätigt, ohne einen tatsächlich signifikanten Zusammenhang vorzufinden. So weist der Patient mit dem niedrigsten Syn-Score gleichzeitig auch einen sehr niedrigen venösen BFV-Mittelwert auf und der größte Syn-Score ist dem Patienten mit dem größten BFV-Mittelwert zuzuordnen. Dieser Umstand deutet daraufhin, dass es zu einem Mehr an venösem Blutfluss in entzündlich veränderten Bereichen kommt.

b) Mediatoren in der Synovialflüssigkeit

Über entsprechende Proteinstrukturen (Mediatoren), die auf unterschiedliche Weise in Wechselwirkung mit Rezeptoren treten, können einzelne Vorgänge initiiert oder terminiert werden. Je höher die Konzentration eines Mediators ausfällt, desto wahrscheinlicher kommt es zu einer Rezeptorinteraktion.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass das Vorliegen einer erhöhten Mediatorkonzentration einerseits Ausdruck einer übermäßigen Stimulation der einen Größe oder auch andererseits Resultat mangelnder Gegenregulation durch eine weitere Größe sein kann.

Obgleich in den nachfolgenden Abschnitten stets die unterschiedlichsten Quellen zur Beurteilung der gewonnenen Ergebnisse hinzugezogen werden und entsprechende Gedankenkonstrukte entstehen, müssen wir auf quantitative Vergleiche an dieser Stelle verzichten. Dies begründet sich durch die Verwendung unterschiedlicher Studienprotokolle (Probengewinnung) sowie Testverfahren.

Prostaglandin E2 (PGE2)

Von den für die Quantifizierung ausgewählten Mediatoren besitzt das PGE2 neben seinem proinflammatorischen Potential weitere relevante Attribute. Es wird postuliert, dass es erstens in den Prozess der Schmerzempfindung involviert ist [53], zweitens in signifikant erhöhten Konzentrationen in der Synovialis bei OA-Patienten verglichen mit nicht erkrankten Personen vorliegt [79], drittens seine Präsenz in allen Stadien der OA nachzuweisen ist [12] und viertens ein negativer Effekt auf die Konzentration von MMP's besteht (MMP-3 [121], MMP-13 [75]).

In Hinsicht auf den eben erwähnten Zusammenhang zwischen dem Schmerzerlebnis und der PGE2-Konzentration konnten wir im Rahmen unserer Studie keine Hinweise finden.

Allerdings wollen wir die weiteren im gleichen Moment angesprochenen Sachverhalte etwas intensiver beleuchten, da uns diesbezüglich einige Ergebnisse vorliegen.

Ausgehend von der Präsenz des PGE₂ in allen Stadien der OA sowie des negativen Effektes auf die MMP-Konzentration kommt die Frage nach der Funktion im Gesamtkonzept der OA auf. Die Vermutung einer protektiven Aufgabe über die negative Beeinflussung von katabolen Substanzen wie den MMPs wird von unseren Daten bezüglich der VEGF-Werte [86] unterstützt. So lässt sich ein negativer Zusammenhang allerdings ohne statistische Signifikanz (da p mit 0,058 größer 0,05 ist) zwischen den PGE₂ und VEGF Konzentrationen vermuten. Des Weiteren konnten wir mittels einer weiterführenden Datenanalyse unter Berücksichtigung des vorliegenden Arthrosegrades und der PGE₂-Werte einen interessanten Zusammenhang herausstellen. Bei Patienten mit geringen arthrotischen Veränderungen liegen entsprechend häufiger PGE₂-Konzentrationen zwischen ca. 500 und 900pg/ml vor. Hingegen zeigen Patienten mit PGE₂-Werten außerhalb dieses Konzentrationsbereiches ein ausgeprägteres radiologisches Schädigungsmuster. Demzufolge kann vermutet werden, dass ein Abfall oder exzessiver Anstieg über einen gewissen Bereich hinaus mit entsprechenden strukturellen Veränderungen einhergeht. Wenn wir an dieser Stelle erneut von einem protektiven Charakter des PGE₂ ausgehen, so wäre ein Abfall gleichbedeutend mit einem Defizit einer Substanz, die den katabolen Prozessen entgegenwirkt. Andererseits könnte der PGE₂-Anstieg als ein kompensatorischer Versuch der Gegenregulation bei gleichzeitig ablaufendem exzessivem Anstieg der katabolen Größen interpretiert werden. Dieser könnte von einem möglichen Verlust des inhibitorischen Potentials mit beeinflusst worden sein. Weiterhin würde der PGE₂ Anstieg dann von einer Zunahme des ihm innewohnenden proinflammatorischen Effektes ergänzt, mit all seinen potentiell negativen Auswirkungen eines überschießenden Entzündungsprozesses (Sauerstoffradikale, NO; IL, TNF α ; Permeabilitätszunahme der Gefäße; Präsenz von Entzündungszellen) [65]. Allerdings sind für eine valide Schlussfolgerung in diesem Kontext weitere Untersuchungen unbedingt notwendig und unsere Interpretation ist als eine mögliche Variante zu werten. Ein weiterer Effekt des PGE₂, in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen und den Ausführungen von Lang et al. (2005) [49], ist die Zunahme des venösen Gefäßdurchmessers über eine vasodilatatorische Komponente [18]. So weisen unsere Untersuchungen eine positive Korrelation der PGE₂-Resultate mit den venösen Durchmesserindices nach.

Dieser Umstand impliziert, dass der PGE2-Effekt auf unterschiedlich stark ausgeprägte Resonanz innerhalb ein und desselben Kompartimentes zu treffen scheint. Ob dies in einer unterschiedlich ausgeprägten Empfindlichkeit (ggf. erhöhte Rezeptordichte) oder möglicherweise lokal gesteigerte PGE2-Synthese und damit einhergehende vermehrte Verfügbarkeit begründet liegt, ist unklar. Allerdings wäre dies dann als ein Hinweis auf die Bedeutung von lokal begrenzten Prozessen für den Erkrankungsverlauf sowie dessen Progress zu werten. Weiterhin ist festzuhalten, dass entsprechend der vorliegenden Abhängigkeit zwischen PGE2 und venösem Durchmesserindex ein niedriger PGE2-Wert mit einem Durchmesser-Indexwert kleiner 1,0 einhergeht, was auf ein venöses Defizit der pathologischen Seite hindeutet.

Demnach scheint sich erneut die Relevanz des venösen postkapillären Gefäßabschnitts zu bestätigen und sich der Verdacht bezüglich des protektiven Charakters des PGE2 zu erhärten. Weiterhin finden sich Hinweise auf das Vorliegen von relevanten lokal begrenzten Prozessen innerhalb des pathologisch veränderten Gelenkes.

Matrix-Metalloproteinasen (MMPs)

Im Kontext der für die OA relevanten und durch die Synovialitis beeinflussten Größen muss vor allem die Veränderung der synovialen Konzentration und Aktivität der MMP's und ihrer physiologischen Inhibitoren (TIMP) berücksichtigt werden. In einer Vielzahl von Studien wurde die Bedeutung der MMPs 1 und 3 im Rahmen von gelenkdestruierenden Prozessen, vergesellschaftet mit dem Vorliegen einer Synovialitis, postuliert [15;61]. Unsere Messungen ergeben für die MMP-1 einen Mittelwert (Median; Ergebnisbereiche) von 20,4 (13,9; 0,3 bis 74,7) pg/ml und für die MMP-3 einen Mittelwert von 1719,8 (403,6; 207,5 bis 6903,5) pg/ml.

Dass die MMPs als OA relevante Strukturen bezeichnet werden, ergaben die unterschiedlichsten Untersuchungen. Zum Einen zeigten Tchertverikov et al. (2005) [109], dass Patienten mit symptomatischer, primärer Gonarthrose (105 Pat.) u.a. eine viermal so hohe mediane proMMP-3- und siebenmal größere mediane proMMP-1-Konzentration verglichen mit den Werten von gesunden Patienten (35 Pat.) aufwiesen. Weiterhin wurde durch Roy-Beaudry et al. (2003) [92] eine direkte Abhängigkeit der gesteigerten MMP-Synthese (1 und 13) durch OA-Chondrozyten von ET-1 postuliert, welches im arthrotischen Zustand in deutlich erhöhter Konzentration und Häufigkeit im hyalinen Knorpel sowie der SM anzutreffen ist. Zusätzlich konnten Bondeson et al. (2006) [15] mit ihren Untersuchungen zeigen, dass die Konzentration der MMPs

(1;3;9;13) innerhalb der SM abhängig von der Präsenz inflammatorischer Zellen (Makrophagen) und Zytokine (IL-1; TNFalpha) ist.

Unsere Resultate bestätigten den in vorangegangenen Studien aufgezeigten korrelativen Zusammenhang zwischen den MMP-1 und MMP-3 Konzentrationen. Es konnte u.a. gezeigt werden, dass MMP-3 mitverantwortlich für die Überführung der Pro-MMP1 in die aktive MMP-1-Form ist [109]. Weiterhin existiert über die verschiedenen körpereigenen Mediatoren (VEGF [86]; IL-1 und TNFalpha [15]) eine unselektive stets gleichgerichtete Beeinflussung der beiden MMPs.

Wie gerade erwähnt, hängt die Konzentration der MMPs von proinflammatorischen Substanzen ab. Diese sind ihrerseits durch ein permanentes Wirken befähigt, die Schmerzschwelle über Sensibilisierung von nozizeptiven Strukturen sowie auch über die direkte Stimulation entsprechender Nozizeptoren, für ein verstärktes Schmerzempfinden zu sorgen [97]. Dieser Umstand spiegelt sich in unserer Extremwertbetrachtung der WOMAC-Schmerzindices wieder. Hier weist der Patient mit dem größten Schmerzerlebnis auch den höchsten MMP1-Wert auf und die zwei Patienten mit den wenigsten Schmerzen die niedrigsten MMP-1 Konzentrationen. Welche Veränderung nun im Detail verantwortlich ist für das verminderte oder verstärkte Schmerzempfinden bleibt allerdings offen.

Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMPs)

Bei den physiologischen MMP-Inhibitoren werden vor allem TIMP-1 und TIMP-2 als relevant bei degenerativen Gelenkerkrankungen bezeichnet [61]. Ergänzend wurde durch Martel-Pelletier et al. (1994) dargestellt, dass im Rahmen der OA das IL-1 in der Lage ist, die Expression von TIMP-1 und TIMP-2 zu reduzieren und es dadurch zu einem Ungleichgewicht zwischen den MMP's und TIMP's kommt zu Gunsten der katabolen Prozesse. Unterstützt wird diese Beobachtung von der Tatsache, dass ET-1 eine Reduktion der TIMP-1-Konzentration hervorruft [92]. Allerdings findet man auch Berichte von unveränderten TIMP-2 Konzentrationen bei Patienten mit geringen bis mittelgradigen arthrotischen Gelenkveränderungen verglichen mit Normalpatienten [60]. Dies deutet darauf hin, dass die TIMP-2-Reduktion erst bei erhöhten OA-Schweregraden zum Vorschein kommt, was möglicherweise auch mit dem durch Smith et al. (1997) [104] gefundenen Konzentrationsanstieg an inflammatorischen Zytokinen mit dem Fortschreiten der OA zusammenhängt. Auf Grund der sich abzeichnenden Relevanz der TIMP-2-Konzentration für die fortgeschrittene OA nahmen wir deren

Konzentrationsbestimmung aus der Synovialis mit in unsere Studie auf. Der Mittelwert (Median) für unser Patientenkollektiv lag bei 396,5 (403,6) pg/ml.

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Das VEGF ist im physiologischen Zustand vor allem bedeutsam für die Prozesse der enchondralen Ossifikation und der Angiogenese [30]. Ballara et al. (2001) [8] zeigten, dass OA-Patienten eine gesteigerte Konzentration an VEGF im Serum verglichen mit Normalpersonen aufwiesen. Ergänzend dazu berichteten Giatromanolaki et al. (2001) [32] über das Vorliegen von erhöhten VEGF-Konzentrationen in SM-Biopsaten von OA-Patienten im Kontrast zu nicht erkrankten Patienten. Weiterhin konnte man die Synthese von VEGF durch arthrotisch veränderte Chondrozyten und Synoviozyten belegen [32;41;84;86;107]. Als auslösende Faktoren für die Synthese von VEGF wurden u.a. extreme mechanische Belastung [84;107], inflammatorische Zytokine (IL-1) [41] und Hypoxie [86] festgestellt. Aber noch entscheidender als das auslösende Moment sind die durch VEGF hervorgerufenen Effekte. Hierzu berichtet Pufe et al. (2004) [86], dass das VEGF in der Lage ist, die Konzentrationen von MMP's (1,3,13) zu steigern und gleichzeitig die Konzentrationen von TIMP's (1,2) abzusinken und damit u.a. die knorpelzerstörenden, katabolen Prozesse voranzutreiben.

Für unser Patientenkollektiv ergibt sich eine durchschnittliche VEGF-Konzentration von 1321,3 (1045,9 / 391,6 bis 3908,2) pg/ml.

So vielschichtig wie sich das VEGF präsentiert, so zahlreich und in Übereinstimmung mit dem Bestehenden fallen die vorliegenden Zusammenhänge aus.

Von zentraler Bedeutung ist der in unterschiedlichen Studien postulierte destruktive Charakter des VEGF's im Rahmen der OA [84;86;107], den wir in unseren Untersuchungen bestätigt finden. Das VEGF korreliert deutlich positiv mit dem radiologischen Schweregrad der OA ($R=0,722$; $p=0,003$). Ergänzend dazu zeichnen sich zwischen den PGE2 und den VEGF-Konzentrationen negativ korrelative Tendenzen ab ohne statistische Signifikanz ($p = 0,058$). Demnach könnte es sich bei dem VEGF um einen der katabolen Gegenspieler des PGE2 handeln, was erneut zum einen den protektiven Charakter des PGE2 und zum anderen das destruktive Moment des VEGF unterstreichen würde.

Weiterhin muss festgehalten werden, dass sich überraschender Weise keinerlei korrelative Zusammenhänge oder Übereinstimmungen zwischen der VEGF-Konzentration und mikrozirkulatorischen Größen auffinden ließen, was daraufhin deutet,

dass das VEGF seinen anfangs erwähnten Effekt auf die Gefäßmorphologie [30] und den Ausbau des Gefäßnetzes eingebüßt haben muss. Diese Vermutung wird durch die Ergebnisse von Giatromanolaki et al. (2001) [32] unterstützt, welche zwar eine entsprechend hohe Konzentration an VEGF im Vergleich mit RA Patienten nachweisen konnten, jedoch ein deutlich geringeres Maß an aktivierten endothelialen Rezeptoren. Demnach fehlt ein für den Ausbau des Gefäßsystems notwendiger Stimulus, was dann im Vorliegen einer dem Bedarf nicht entsprechend angepassten Gefäßstruktur mündet. An dieser Stelle greifen wir den Zusammenhang zwischen funktionellem Gefäßdichteindex und Ahlbäck-Score nochmals auf. Denn wir vermuten, dass der Verlust des VEGF-Einflusses auf die Gefäßmorphologie vorrangig im Bereich der pathologischen Seite vorliegt und somit ursächlich dort auch mitverantwortlich für die Reduktion oder ggf. nicht erfolgte bedarfsgemäße Veränderung des Gefäßnetzes ist. Daraus resultiert dann mit zunehmendem Verlust des vaskulären Effektes des VEGFs im betreffenden Bereich eine Reduktion der Gefäßdichte mit einhergehendem mikrozirkulatorischem Defizit im Vergleich zur Gegenseite (Index kleiner 1,0) und fortschreitendem degenerativem Prozess, was gleichbedeutend mit einem Anstieg des Ahlbäck-Scores ist.

Wie einleitend schon aufgeführt nehmen auch inflammatorische Prozesse Einfluss auf die VEGF-Konzentration. So besteht bei unseren Patienten ohne das Vorliegen einer Leukozytose eine positiv korrelative Übereinstimmung der Leukozytenzahl mit der VEGF-Konzentration. Ob in diesem Fall das VEGF Resultat oder regulierende Größe repräsentiert, ist nicht ganz eindeutig, denn Pufe et al. (2004) [86] zeigten wiederum, dass VEGF in der Lage ist, die Expression von IL-1, TNFalpha und NO - drei für den Entzündungsprozess relevante Komponenten - in geringem Umfang zu stimulieren.

4.4 Über die Mikrozirkulation zur Erweiterung des pathogenetischen Konzeptes der Arthrose

An den Beginn dieser Arbeit stellten wir drei Arbeitshypothesen, welche wir nun in der Lage sind, zu beantworten.

Die von uns unter Verwendung des OPS-Imagings ermittelten mikrozirkulatorischen Daten sowie die Tatsache, dass die Ergebnisse anderer Studien sich in ähnlichen Größenordnungen bewegen, sehen wir als Bestätigung unserer 1.Hypothese an. Demnach sind die In-vivo-Visualisierung mittels des OPS-Imagings sowie die nachfolgende Quantifizierung der humanen, synovialen Perfusion möglich und zu gleich auch praktikabel.

Weiterhin sind wir in der Lage, über die gewonnenen Erkenntnisse bezüglich der Zusammenhänge von mikrozirkulatorischen Größen und den Parametern, die den Status der OA erfassen und charakterisieren, die zentrale Rolle der rheologischen Bedingungen zu beleuchten. Es konnte gezeigt werden, dass ein Defizit im Bereich der venösen Strombahn mit einer Zunahme an Schmerzen einhergeht, was folglich zu einer deutlichen Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens führt. Eine Besserung des angesprochenen venösen Defizites stellte sich im Zuge einer verstärkten Synovialitis ein. Gleichzeitig resultierte daraus auch eine Zunahme der funktionellen Gefäßdichte - was konzeptionell gesehen einer verbesserten nutritiven Versorgungslage entspricht. Ob es dieser Aspekt allein ist, der die Erklärung für den negativ korrelativen Zusammenhang von funktioneller Gefäßdichte mit dem Ausmaß an radiologischen Schäden (Ahlbäck-Score) liefert oder doch der verminderte vaskuläre Effekt des VEGF in Vergesellschaftung mit seinem deutlich degenerativen Potential, können wir hier nicht abschließend klären. Allerdings deuten unsere Ergebnisse auf ein hoch komplexes pathomechanistisches Prozessgefüge hin. Somit kann unsere 2.Hypothese ebenfalls auf Grund der aufgezeigten Assoziationen von rheologischen mit OA-relevanten nicht-rheologischen Größen als bestätigt betrachtet werden.

Auffallend im Rahmen der zuvor durchgeführten analytischen Betrachtungen entsprechender Wechselwirkungen der vaskulären Parameter mit den OA-spezifischen Entzündungsprozessen sind lokal differierende Reaktionen im Bereich der Synovialmembran. So wird deutlich, dass die inflammatorischen Veränderungen vorrangig in den pathologischen Abschnitten stattfinden. Ausgehend von dem Ansatz, dass eine entzündliche Reaktion mit einer Zunahme der Durchblutung einhergeht, fällt auf, dass bei den Patienten mit gering ausgeprägter Inflammation ein

mikrozirkulatorisches Defizit der pathologischen Seite zu verzeichnen ist, welches durch ein entsprechendes Maß an Entzündung kompensiert werden zu scheint.

Es stellt sich die Frage, ab wann ein Gelenk als arthrotisch verändert bezeichnet wird.

So banal dieser Zusammenhang auch klingen mag, stellt sie einen jeden, der sich mit den verschiedenen Studienergebnissen und Konzepten auseinandersetzt, vor eine Herausforderung. Derzeit wird die Diagnose „Arthrose“ häufig anhand bildmorphologischer Kriterien gestellt. Demnach ist ein makroskopisch sichtbarer Schaden bereits entstanden. Doch wann sich die ersten degenerativen strukturellen Veränderungen manifestierten und was genau ausschlaggebend dafür war, dass diese dann Ausgangspunkt für die Entstehung makroskopischer Knorpelläsionen werden, bleibt im Rahmen der primären Arthrose aktuell völlig unklar.

Um dennoch den Versuch unternehmen zu können die Pathogenese besser zu verstehen, ist es vor allem die Identifikation der für die Erkrankungsprogression relevanten Größen, welche in den Fokus des Interesses rückt. Diesbezüglich zeigen unsere Ergebnisse in Verbindung mit den Resultaten weiterer Studien unterschiedliche Sachzusammenhänge auf. Kombiniert man nun die verschiedenen Aspekte miteinander, so sieht man sich in der Lage ein Konzept zu entwerfen, welches den Versuch repräsentiert, eine Verbindung zwischen den als ursächlich mitverantwortlich identifizierten Faktoren für die OA herzustellen sowie ihre Bedeutung im Rahmen der Gelenkdestruktion, dem morphologischen Charakteristikum der OA-Progression, aufzuzeigen (siehe Abb.50).

Grundsätzlich ist bei der Betrachtung des hier entwickelten Konzeptes davon auszugehen, dass es im physiologischen Zustand im Rahmen einer gesteigerten mechanischen Beanspruchung der Gelenkstrukturen gleichzeitig auch zu einem erhöhten Bedarf aller involvierten funktionellen Einheiten (Synoviozyten, Chondrozyten, Endothelzellen, etc.) kommt.

So lange der Bedarf durch ein adäquates Angebot gedeckt werden kann, ist bei moderater Belastung nicht von einem bleibenden Schaden auszugehen [17;26;59;99]. Falls dieser gesteigerte Bedarf an Energie und Sauerstoff allerdings nicht gedeckt werden kann oder das Ausmaß der Belastung den physiologisch tolerablen Bereich überschreitet, erwachsen daraus entsprechende Folgen. Im Interstitium kommt es zur Hypoxie, welche eine Zunahme des HIF (hypoxieinduzierter Faktor) bedingt [102].

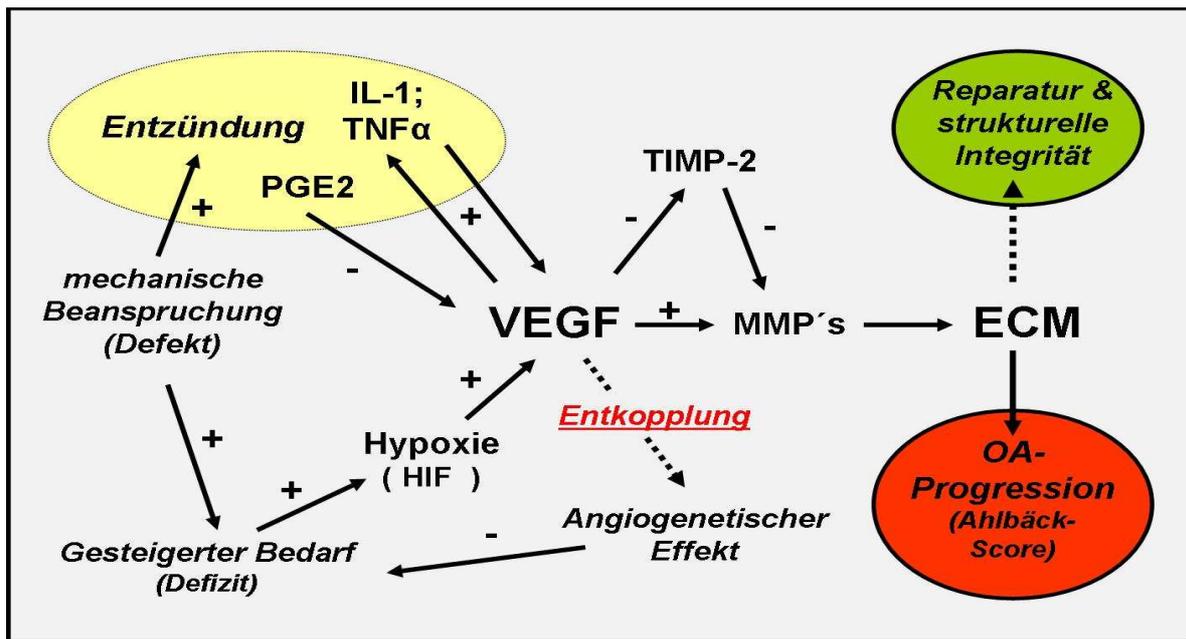


Abb.50: Zentrale Rolle des VEGF's bei der OA

Die in dieser Übersicht zum Thema der OA Progression und pathomechanistisch relevanter Prozesse sowie Größen aufgeführten Inhalte, stellen eine Kombination unserer Studienergebnisse mit bereits bewiesenen Sachverhalten da. Neben der zentralen Größe - dem VEGF - sind es die Elemente des Funktionsverlustes sowie der Dysregulation einzelner Größen, die von entscheidender pathomechanistischer Bedeutung sind.

- (+) – positiver Effekt der einen auf die andere Größe (Bsp.: Konzentrationszunahme)
- (-) – negativer Effekt der einen auf die andere Größe (Bsp.: Konzentrationsabnahme)
- (→) – die eine Größe nimmt Einfluss auf die andere Größe
- (-->) – physiologischer Effekt, der nur gering oder gar nicht mehr vorhanden ist

Weiterhin führt die mechanische Belastung entsprechend ihrem Ausmaß zur Initiierung von inflammatorischen Prozessen [63]. Diese beiden Sachverhalte bedingen einen Anstieg der VEGF-Konzentration [41;102]. Im Physiologischen würde diese Aktion zur Aktivierung von Reparaturprozessen (MMP's, TIMP's) in Kombination mit einer adäquaten Hochregulierung der synovialen Perfusion über den angiogenetischen Effekt führen [28;30;86]. Kommt es allerdings zum Ausbleiben der erhofften vaskulären Anpassungsvorgänge (Verlust des angiogenetischen VEGF-Effektes - Entkopplung) [32], so bleibt das Defizit bestehen und die VEGF-Synthese wird kontinuierlich stimuliert. Dieses nun im Überfluss vorliegende VEGF hat auch im Physiologischen weitere Effekte, welche in diesem Zustand verstärkt ablaufen. Dabei handelt es sich vor allem um den negativen Einfluss auf die strukturelle Integrität des Gelenkknorpels. Es kommt u.a. zur übermäßigen Steigerung der katabol wirkenden MMP's und zur Konzentrationsreduktion der inhibitorisch wirkenden TIMP's [84;86]. Daraus folgt die

Progression des ECM-Abbaus über den destruktiven Charakter der MMP's in Kombination mit dem Zugrundegehen der nicht suffizient versorgten zellulären Strukturen. Dieser Prozess mündet in bildmorphologisch sichtbaren, strukturellen Veränderungen der chondralen und ossären Strukturen, deren Ausmaß sich im Ahlbäck-Score widerspiegelt.

Parallel dazu kommt es noch durch das VEGF zur positiven Beeinflussung der inflammatorischen Komponente [85]. Im Rahmen der Wechselwirkungen zwischen VEGF und Inflammation repräsentiert das PGE2 nach unseren Erkenntnissen eine entzündliche Größe, die möglicherweise über ein negativ regulierendes Potential bezogen auf die VEGF-Konzentration verfügt und demzufolge dann als protektive Größe zu betrachten wäre.

Dieses hier aufgeführte Konzept erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit, aber es verdeutlicht die Komplexität der Parameterwechselwirkungen untereinander und zeigt ihre individuelle Relevanz im Rahmen der pathomechanistischen Vorgänge. Demnach ist auch unsere 3.Hypothese als bestätigt zu erachten.

4.5 Abschließende Betrachtung

Die Auseinandersetzung mit der Frage nach dem Wesen einer Erkrankung versetzt uns im ärztlichen Alltag immer wieder in die Situation, dass wir uns auf Grund mangelnder Erkenntnisse mit unvollständigen Krankheitsmodellen zufriedengeben müssen. Solange diese die wesentlichen Aspekte erfassen und keine therapierlevanten Umstände vernachlässigen, ist dieser Ansatz völlig legitim und vor allem als hilfreich - zum Beispiel im Patientengespräch - zu betrachten.

So wurde über Jahrzehnte hinweg bezüglich der primären Arthrose die Theorie der Gelenkabnutzung oder des Gelenkverschleißes in Anwendung gebracht.

Allerdings ist es gerade diese mechanistische Betrachtungsweise, welche einen dazu verleitet, eine mögliche Option bei der Behebung des vorliegenden Schadens über ein dementsprechend mechanistisches Konzept anzustreben (endoprothetischer Gelenkersatz). Dabei vergisst man allerdings all zu leicht - auch auf Grund der guten operativen Ergebnisse - dass die humanen Gelenke trotz ihrer funktionell gesehenen Parallelen zu mechanischen Konstrukten aus ossären, chondralen und synovialen Komponenten aufgebaut sind und damit vitale, regenerative Gewebestrukturen repräsentieren. Erweitert man demnach das Konzept der Arthrose um den biologischen Aspekt der Gelenkkomponenten, wird man konfrontiert mit einer unüberschaubaren Vielzahl an potentiell erkrankungsrelevanten Größen.

Entsprechende Untersuchungen zur Theorie der Gelenkabnutzung/ des Gelenkverschleißes haben entsprechend der aktuellen Sichtweise einen evidenten Zusammenhang von Gelenkbewegung und nutritiver Versorgung chondraler Strukturen [2;76] bei moderater sowie regelmäßiger Belastung gezeigt. Weiterhin konnte eine ursächliche Verantwortung dieser moderaten Gelenkbelastung im Rahmen der OA-Entstehung [17;26;59;99] nicht bestätigt werden. In Anlehnung an diesen Umstand und an die Ergebnisse einer von Sahlström et al. (1997) durchgeführten Studie [93], die für 40% aller untersuchten Patienten mit milder Arthrose über einen Zeitraum von 20 Jahren nur geringgradig ausgeprägte radiologische Verschlechterungen nachweisen konnten, ist davon auszugehen, dass gewisse Faktoren existieren muss, die den Verlauf und die Ausprägung der OA determinieren.

Unsere Ergebnisse zeigen Hinweise auf das Vorliegen eines pathomechanistisch relevanten Entzündungsprozesses, der zum Einen in seiner Ausprägung innerhalb des Gelenkes variiert (gemäß vorangegangenen Studien [u.a. 54]) und zum Anderen neben

der negativen destruktiven Komponente (gesteigerte MMPs und VEGF) einen protektiven Charakter mit sich bringt (verbesserte Vaskularisierung, Anstieg des PGE₂). Neben diesem inflammatorischen Aspekt sind es die rheologischen Unterschiede, die einerseits die Schmerzsymptomatik zu beeinflussen scheinen (venöse Größen) sowie andererseits in unterschiedlicher Ausprägung (kapilläre Gefäßdichte) mit dem Ausmaß an strukturellen Veränderungen der Gelenkkomponenten assoziiert sind. Eine Größe, die all jene von uns betrachteten Elemente der OA (Entzündung, Symptomatik, Gelenkschaden, Mikrozirkulation) miteinander verbindendet, scheint das VEGF zu sein (*proinflammatorischer Effekt [85], katabole Komponente [84;86;107], partieller Verlust des regulativen Potentials bezüglich vaskulärer Strukturen [32]*). An der Vielzahl von Wechselwirkungen der unterschiedlichen Parameter lässt sich erkennen, wie komplex die mit der OA vergesellschafteten Veränderungen tatsächlich ausfallen.

Bei der Interpretation der gewonnenen Ergebnisse ist stets konzeptionell gesehen die Homöostase – das Aufrechterhalten eines konstanten inneren Gleichgewichtes [83], als das fundamentale Grundprinzip in der Biologie zu berücksichtigen. So ergibt sich neben der reinen Feststellung eines strukturellen Schadens (degenerativ veränderte Gelenkstruktur – kataboler Prozess) auch die Frage warum eine suffiziente Reparatur (anaboler Prozess) ausblieb. Bei der sekundären Arthrose (z.B. traumatische, postinfektiöse Fehlstellung) ist davon auszugehen, dass das Schädigungsausmaß das physiologische Reparaturpotential übersteigt. Doch welcher Umstand überführt bei der primären Arthrose ein initial gesundes in ein arthrotisches Gelenk ohne vorangegangenes Makrotrauma. Eine Erklärung hierfür würde der Umstand einer gestörten Homöostase bieten - ein Ungleichgewicht zwischen katabolen und anabolen Prozessen sowie einem lokal wachsenden Bedarf bei einer nur inadäquat zu steigernden Versorgungslage. In diesem Kontext wäre ein physiologisch irrelevantes Mikrotrauma plötzlich bedeutsam [4], da es auf einen insuffizient ablaufenden Reparaturmechanismus trifft, der nicht in der Lage ist, den entstandenen Schaden ohne Residuen zu beheben. Eine Akkumulation entsprechender Schädigungsmuster würde über die Zeit hinweg zu einem makroskopisch relevanten Defekt im hyalinen Gelenkknorpel führen und damit die strukturelle Integrität gefährden.

Diese gestörte Homöostase und die daraus resultierend gesteigerte Vulnerabilität der Gelenkstrukturen ist in Anlehnung an die Ergebnisse sowie konzeptionellen Überlegungen dieser Studie u.a. in einer Dysregulation der mikrozirkulatorischen Größen begründet.

Demzufolge sollte in weiterführenden Studien, im Rahmen der Entwicklung eines umfassenden pathogenetischen Konzeptes der primären OA (Entstehung und Progression), der mikrozirkulatorische Aspekt mit einbezogen werden.

Die Notwendigkeit erweiterter Kenntnisse auf dem Gebiet der OA begründet sich u.a. in der sozioökonomischen Belastung für die Gesellschaft. Wie bereits erwähnt, existiert mit der indikationsgerechten Implantation eines endoprothetischen Gelenkersatzes eine suffiziente Therapieoption. Verglichen mit 2003 (90000) ist in 2009 die Anzahl der in Deutschland jährlich primär implantierten Knie-TEP's mit circa 148.000¹ drastisch angestiegen [71;118]. Mitverantwortlich für diese Entwicklung sind u.a. die guten postoperativen Ergebnisse, welche den Betroffenen eine neue Lebensqualität durch ein zufriedenstellendes Bewegungsausmaß und vor allem anhaltende Schmerzreduktion vermitteln [57;73]. Bei der aktuellen demographischen Entwicklung (steigende Lebenserwartung [74]) ist mit einem weiterhin wachsenden Bedarf an entsprechenden operativen Prozeduren zu rechnen. Allerdings bedeutet dies für das Gesundheitswesen auch eine finanzielle Belastung. 2006 fielen 11% der Krankheitskosten auf die Behandlung des muskuloskeletalen Apparates zurück [74]. Davon wurde ungefähr ein Viertel (circa 7,5 Milliarden Euro) durch die OA verursacht. Somit lagen diese sowohl über den jährlichen Krankheitskosten für den Diabetes mellitus (5,7 Milliarden Euro) als auch für die ischämische Herzkrankheit (6,4 Milliarden Euro) [46]. Neben der steigenden Lebenserwartung sind es das Übergewicht und der Aktivitätsmangel in der Bevölkerung [82], welche die Orthopädie in der Zukunft vor ein neues Problem stellen werden. Es ist davon auszugehen, dass die verstärkte Präsenz dieser beiden Risikofaktoren die Inzidenz von arthrotischen Deformitäten schon vor dem 55. Lebensjahr wahrscheinlicher machen werden und dementsprechend früher der endoprothetische Gelenkersatz als ultima ratio in Erwägung gezogen wird. Jedoch haben Untersuchungen gezeigt, dass bei jüngeren Patienten (<55 Lj.) signifikant häufiger mit einer aseptischen Knie-TEP-Lockerung zu rechnen ist [42]. Geht man nun von einer Endoprothesenlebensdauer von ungefähr 10-15 Jahren aus - unter Berücksichtigung des vorherigen Aspektes - so würde ein 50 jähriger Mann mit einer Lebenserwartung von insgesamt 82 Jahren [74] nach der primären Implantation der Knie-TEP mindestens 1 bis 2 Endoprothesenwechsel erleben. Dies ist allerdings mit

¹ Grundlage für diese Werte ist der jährliche Qualitätsreport, in dem die Datensätze von ca. 1000 Krankenhäusern Deutschlands einfließen.

entsprechenden Risiken für den Patienten (Krankenhausaufenthalt, Komorbidität, Komplikationen) und erheblichen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden [57].

Die Vorteile eines erweiterten Verständnisses - bezüglich der für die OA-Progression verantwortlichen Aspekte - liegen in der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze (pharmakologisch, operativ, physiotherapeutisch) begründet. Im Idealfall versetzt uns dies dann in die Lage, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen/aufzuhalten oder ggf. das Ausmaß an Einfluss der Erkrankung auf das tägliche Leben (Analgesie und verbesserte Funktionalität) soweit zu reduzieren, dass dem Patienten mehr Zeit bleibt, bevor die operative Versorgung mit einem endoprothetischen Gelenkersatz unausweichlich wird.

5 Zusammenfassung

Eine bedarfsentsprechende Durchblutung gewährleistet über die einzelnen Stoffwechselfvorgänge die Funktionalität eines Gewebes. Bleibt allerdings jene Perfusion aus oder erfolgt nur in reduzierter Art und Weise, so entstehen daraus Gegebenheiten, die in pathologischen Veränderungen münden können.

Ziel dieser Studie ist die erstmalige in vivo Visualisierung und Quantifizierung der humanen synovialen Mikrozirkulation bei Patienten mit fortgeschrittener primärer Gonarthrose unter Verwendung des OPS-Imaging's. Hierzu wurden bei einer Patientengruppe, bestehend aus 19 Personen, im Rahmen der Implantation einer Knieendoprothese, die synovialen Messungen durchgeführt. Um die Relevanz der mikrozirkulatorischen Abläufe für den Grad der vorliegenden Arthrose zu ermitteln, wurden die ermittelten Messergebnisse mit den OA-Charakteristika (Gelenkdestruktion, Entzündungsreaktion, Alltagsbeeinträchtigung) und den Konzentrationen der Mediatoren in der Synovialflüssigkeit (MMP's, TIMP's, PGE2, VEGF) korreliert.

Da sich das OPS-Imaging als eine praktikable Möglichkeit zur in vivo Visualisierung der synovialen mikrozirkulatorischen Vorgänge erwiesen hat, sind wir in der Lage erstmalig Referenzwerte für die im Bereich des humanen Kniegelenkes vorliegenden Durchblutungsbedingungen (FGD, D, BFG, BFV) zu präsentieren.

Unsere Ergebnisse unterstützen die Theorie - bezüglich der OA - vom Vorliegen eines pathomechanistisch relevanten Entzündungsprozesses, der in seiner Ausprägung innerhalb des Gelenkes variiert und neben der destruktiven Komponente (gesteigerte MMPs und VEGF) einen potentiell protektiven Charakter mit sich bringt (verbesserte Vaskularisierung, Anstieg des PGE2). Zusätzlich bestätigt sich die, in vorangegangenen Studien [84;86;107] beschriebene, zentrale Rolle des VEGF's. Weiterhin scheint einerseits die Schmerzsymptomatik (*venöse Größen*) sowie andererseits der vorliegende radiologische Arthrosegrad (*FGD*) von rheologischen Größen beeinflusst zu werden.

Ausgehend von der Überlegung, dass die primäre Gonarthrose ihren Ursprung in der wiederholten Mikrotraumatisierung hat [4], stellt eine gestörte Homöostase und die daraus resultierend gesteigerte Vulnerabilität der Gelenkstrukturen eine pathogenetische Voraussetzung dar. Unter Berücksichtigung unserer Ergebnisse sowie den konzeptionellen Überlegungen aus dieser Studie ist die Dysregulation der mikrozirkulatorischen Größen als eine wesentliche Komponente im Rahmen OA-Pathogenese zu betrachten.

6 Referenzen

1. Ahlbäck S. Osteoarthrosis of the knee. A radiographic investigation. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1968;277(Suppl):7-72.
2. Aigner T, Kim HA. Apoptosis and cellular vitality: issues in osteoarthritic cartilage degeneration. *Arthritis Rheum* 2002;46(8):1986-96.
3. Aigner T, Bartnik E, Sohler F, et al. Functional Genomics of Osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2004;427 Suppl.:S138-S143.
4. Aigner T, Haag J, Martin J, et al. Osteoarthritis: Aging of Matrix and Cells - Going for a Remedy. *Current Drug Targets* 2007;8(2):325-331.
5. Aigner T, Hemmel M, Neureiter D, et al. Apoptotic cell death is not a widespread phenomenon in normal aging and osteoarthritic human articular knee cartilage. *Arthritis & Rheumatism* 2001;44(6):1304-1312.
6. Aigner T, Kurz B, Fukui N, et al. Roles of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14(5):578-584.
7. Ballara SC, Miotla JM, Paleolog EM. New vessels, new approaches: angiogenesis is a therapeutic target in musculoskeletal disorders. *Int. J. Exp. Path.* 1999;80(5):235-250.
8. Ballara SC, Taylor PC, Reusch P, et al. Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):2055-2064.
9. Bellamy N. "Osteoarthritis - an evaluative index for clinical trials." [Master's thesis]: McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. 1982
10. Bellamy N. Pain assessment in osteoarthritis: experience with the WOMAC osteoarthritis index. *Semin Arthritis Rheum* 1989;18(4 Suppl 2):14-7.
11. Bellamy N, Wells G, Campbell J. Relationship between severity and clinical importance of symptoms in osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 1991;10(2):138-143.
12. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, et al. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(9):1263-1267.
13. Biberthaler P, Langer S. Comparison of the new OPS imaging technique with intravital microscopy: analysis of the colon microcirculation. *Eur Surg Res* 2002;34(1-2):124-8.

14. Biberthaler P, Wiedemann E, et al. Microcirculation associated with degenerative rotator cuff lesions. In vivo assessment with orthogonal polarization spectral imaging during arthroscopy of the shoulder. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A(3):475-80.
15. Bondeson J, Wainwright SD, et al. The role of synovial macrophages and macrophage-produced cytokines in driving aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8(6): R187.
16. Brouwer GM, van Tol AW, Bergink AP, et al. Association between valgus and varus alignment and the development and progression of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1204-1211.
17. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. *Instr Course Lect.* 1998;47: 487 - 504.
18. Busse R. Kreislauf. In: Schmidt RF, Lang F, Thews G. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 29.Auflage Heidelberg, Deutschland: Springer Medizin Verlag, 2005:603-663.
19. Cahue S, Dunlop D, Hayes K, et al. Varus-valgus alignment in the progression of patellofemoral osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2184-2190.
20. Coleman PJ, Scott D, Mason MR, et al. Role of hyaluronan chain length in buffering interstitial flow across synovium in rabbits. *J Physiol.* 2000;526(2):425-434.
21. Daouti S, Latario B, Nagulapalli S, et al. Development of comprehensive functional genomic screens to identify novel mediators of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13(6):508-518.
22. Davidson RK, Waters JG, Kevorkian L, et al. Expression profiling of metalloproteinases and their inhibitors in synovium and cartilage. *Arthritis Res Ther* 2006;8(4):R124.
23. Dean DD, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, et al. Evidence of metalloproteinases and metalloproteinases inhibitor imbalance in human osteoarthritic cartilage. 1989;84 2(678-685).
24. DeGroot J, Verzijl N, Wenting-van Wijk MJ, et al. Accumulation of Advanced Glycation End Products as a Molecular Mechanism for Aging as a Risk Factor in Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2004;50(4):1207-1215.
25. Engelhardt M. Epidemiologie der Arthrose in Westeuropa. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 2003;6.
26. Felson DT. An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *Radiologic Clinics of North America* 2004;42(1).

27. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology* 2002;39(1-2):237-46.
28. Ferrara N, Houck K, Jakeman L. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev.* 1992;13(1):18-32.
29. Galli M, De Santis V, Tafuro L. Reliability of the Ahlback classification of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11(8): 580-4.
30. Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, et al. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med.* 1999;5(6): 623 - 628.
31. Ghosh P, Smith M. Osteoarthritis, genetic and molecular mechanisms. *Biogerontology* 2002;3(1-2):85-8.
32. Giatromanolaki A, Sivridis E, Athanassou N. The angiogenic pathway "vascular endothelial growth factor/flk-1(KDR)-receptor" in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Pathol* 2001;194(1):101-8.
33. Golenhofen K. Blutkreislauf. In: *Physiologie heute – Lehrbuch, Kompendium, Fragen und Antworten.* 2.Auflage München/Jena, Deutschland: Urban & Fischer, 2000:219-270.
34. Groner W, Winkelmann JW, Harris AG, et al.(). Orthogonal polarization spectral imaging: A new method for study of the microcirculation. *Nature Medicine* 1999;5(10):1209-1213.
35. Haigh RC, McCabe CS, Halligan PW. Joint stiffness in a phantom limb: evidence of central nervous system involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(7):888-892.
36. Harris AG, Sinitsina I, Messmer K. Validation of OPS imaging for microvascular measurements during isovolumic hemodilution and low hematocrits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282(4):H1502-9.
37. Haynes MK, Hume EL, Smith JB. Phenotypic characterization of inflammatory cells from osteoarthritic synovium and synovial fluids. *Clin Immunol* 2002;105(3):315-25.
38. Haywood L, McWilliams DF, Pearson CI, et al. Inflammation and Angiogenesis in Osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(8):2173–2177.
39. Hegedus B, Viharos L, Gervain M. The Effect of Low-Level Laser in Knee Osteoarthritis:A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial” *Photomed Laser Surg.* 2009;27(4):577-84.
40. Hinman RS, May RL, Crossley KM, et al. Is there an alternative to the full-leg radiograph for determining knee joint alignment in osteoarthritis? *Arthritis Rheum.* 2006;55(2): 306 - 313.

41. Inoue K, Masuko-Hongo K, Okamoto M, et al. Induction of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-3 (stromelysin) by interleukin-1 in human articular chondrocytes and synoviocytes. *Rheumatol Int* 2005;26(2):93-98.
42. Julin J, Jämsen E, Puolakka T, et al. Younger age increases the risk of early prosthesis failure following primary total knee replacement for osteoarthritis. A follow-up study of 32,019 total knee replacements in the Finnish Arthroplasty Register. *Acta Orthop*. 2010;81(4):413-9.
43. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494-502.
44. Kevorkian L, Young DA, Darrah C, et al. Expression profiling of metalloproteinases and their inhibitors in cartilage. *Arthritis Rheum* 2004;50(1): 131-41.
45. Klyscz T, Jünger M, Jung F, et al. Cap image - a new kind of computer assisted video image analysis system for dynamic capillary microscopy. *Biomed Tech (Berl)* 1997;42(6):168-175.
46. Krankheitskostenrechnung, Statistisches Bundesamt, Gliederungsmerkmale: Jahre, Geschlecht, ICD 10, Einrichtung (Erstellt am 26.02.2011 unter http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/XWD_FORMPROC)
47. Kreder HJ, Grosso P., Williams JI, et al. Provider volume and other predictors of outcome after total knee arthroplasty: a population study in Ontario. *Can J Surg*. 2003;46(1):15-22.
48. Krenn V, Morawietz L, Burmester GR, et al. Synovialitis-Score: Histopathologisches Graduierungsschema rheumatischer und nicht-rheumatischer Synovialitiden. *Z Rheumatol* 2005;64(5): 334-342.
49. Lang F, Kurtz A. Niere. In: Schmidt RF, Lang F, Thews Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 29.Auflage Heidelberg, Deutschland: Springer Medizin, 2005: 667-702.
50. Langer S, Biberthaler P, Harris AG, et al. In vivo monitoring of microvessels in skin flaps: Introduction of a novel technique. *Microsurgery* 2001;21(7): 317 - 324.
51. Langer S, Born F, Hatz R, et al. Orthogonal Polarization Spectral Imaging Versus Intravital Fluorescent Mikroskopy for Microvascular Studies in Wounds. *Ann Plast Surg*. 2002;48(6):646-653.
52. Leeb BF, Bucsi L, Keszthelyi B, et al. Behandlung der Gonarthrose: Wirksamkeit und Verträglichkeit von retardiertem Acemetacin im Vergleich zu Celecoxib. *Orthopäde* 2004;33:1032-1041.
53. Lehmann L, Stöve J. Aktuelle Aspekte zur Ätiologie und Therapie des Arthroseschmerzes. *Schmerz* 2004;18:453-462.

54. Lindblad S, Hedfors E. Arthroscopic and immunohistologic characterization of knee joint synovitis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 1987;30(10):1081-1088.
55. Loria MP, Dambra P, Moretti B, et al. Role of cytokines in gonarthrosis and knee prosthesis aseptic loosening. *J Orthop Sci* 2004;9(3):274-279.
56. Lu Y, Levick JR, Wang W. Concentration polarization of hyaluronan on the surface of the synovial lining of infused joints. *J Physiol* 2004;561(2):559-573.
57. Lützner J, Hübel U, Kirschner S, et al. Langzeitergebnisse in der Knieendoprothetik – Metaanalyse zu Revisionsrate und funktionellem Ergebnis. *Chirurg.* 2011;[*Epub ahead of print*]
58. Malemud CJ, Islam N, Haqqi TM. Pathophysiological mechanisms in osteoarthritis lead to novel therapeutic strategies. *Cells Tissues Organs* 2003;174(1-2):34-48.
59. Manninen P, Riihimaki H, Heliovaara M, et al. Physical exercise and risk of severe knee osteoarthritis requiring arthroplasty. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(4):432-437.
60. Marini S, Fasciglione GF, Monteleone G, et al. A correlation between knee cartilage degradation observed by arthroscopy and synovial proteinases activities. *Clin Biochem.* 2003;36(4):295-304.
61. Martel-Pelletier J, McCollum R, Fujimoto N, et al. Excess of metalloproteases over tissue inhibitor of metalloproteases may contribute to cartilage degradation in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Lab invest.* 1994;70(6):807-815.
62. Martel-Pelletier J, Welsch DJ, Pelletier JP. Metalloproteases and inhibitors in arthritic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15(5): 805-829
63. Martin JA, Brown T, Heiner A. Post-traumatic osteoarthritis: the role of accelerated chondrocyte senescence. *Biorheology.* 2004;41(3-4):479-491.
64. Martin JA, Brown TD, Heiner AD, et al. Chondrocyte Senescence, Joint Loading and Osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2004;427 Suppl:S96-S103.
65. Martin JA, Klingelutz AJ, Moussavi-Harami F. Effects of oxidative damage and telomerase activity on human articular cartilage chondrocyte senescence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(4):324-337.
66. Martin JA, Scherb MB, Lembke MS, et al. Damage control mechanisms in articular cartilage: The role of the insulin-like growth factor I axis. *Iowa Orthop J.* 2000;20:1-10.
67. Martinek V. Anatomie und Pathophysiologie des hyalinen Knorpels. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 2003;54(6):166-170.

68. Masuhara K, Nakai T, Yamaguchi K, et al. Significant increases in serum and plasma concentrations of matrix metalloproteinases 3 and 9 in patients with rapidly destructive osteoarthritis of the hip. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46(10):2625-2631.
69. McDougall JJ. Prolonged alteration of vasoconstrictor and vasodilator responses in rat knee joints by adjuvant monoarthritis. *Experimental Physiology*, 1995;80:349-357.
70. Milner SM, Bhat S, Gulati S, et al. Observations on the microcirculation of the human burn wound using orthogonal polarization spectral imaging." *Burns* 2005;31(3):316-319.
71. Mohr VD, Bauer J, Eckert O. (2004) Qualität sichtbar machen, BQS – Qualitätsreport 2003 – Knie-Totalendoprothese (TEP). 174-185, BQS – Institut für Qualität und Patientensicherheit (Aufgerufen am 01.03.2011 unter http://www.bqs-qualitaetsreport.de/2003/ergebnisse/leistungsbereiche/knie_tep/28_datengrundlage)
72. Mont MA, Haas S, Mullick T, et al. Total knee arthroplasty for patellofemoral arthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84-A(11):1977-1981.
73. Moretti B, Vitale E, Esposito A, et al. Comparison of pain perception between open and minimally invasive surgery in total knee arthroplasty. *Int J Gen Med.* 2010;5;3:297-304.
74. Nöthen M. (2010). *Gesundheit auf einen Blick – Ausgabe 2009*. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden (Aufgerufen am 02.03.2011 unter <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichung/Gesundheit/GesundheitBlick.property=file.pdf>)
75. Noguchi K, Ruwanpura SM, Yan M, et al. Down-regulation of interleukin-1alpha-induced matrix metalloproteinase-13 expression via EP1 receptors by prostaglandin E2 in human periodontal ligament cells. *Oral Microbiol Immunol.* 2005;20(1):56-59.
76. O'Hara BP, Urban JPG, Maroudas A. Influence of cyclic loading on the nutrition of articular cartilage. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1990;49(7): 536 - 539.
77. Omura K, Takahashi M, Omura T, et al. Changes in the concentration of plasma matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) after total joint replacement in patients with arthritis. *Clin Rheumatol.* 2002;21(6):488-492.
78. Pearle AD, Scanzello CR, George S, et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15(5):516-523.

79. Peng CZ, Cao JM, Xiao T, et al. [Concentration of IL-18 and PGE2 in synovial fluid in patients with osteoarthritis and its significance]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2006;31(6):862-865.
80. Petersson IF, Boegard T, Saxne T, et al. Radiographic osteoarthritis of the knee classified by the Ahlbäck and Kellgren & Lawrence systems for the tibiofemoral joint in people aged 35-54 years with chronic knee pain. Ann Rheum Dis. 1997;56(8):493-496.
81. Pfander D, Kortje D, Zimmermann R, et al. Vascular endothelial growth factor in articular cartilage of healthy and osteoarthritic human knee joints. Ann Rheum Dis 2001;60(11):1070-3.
82. Pressemitteilung Nr. 194 vom 02.06.2010 des statistischen Bundesamtes Deutschland mit dem Thema „Mehr als jeder Zweite in Deutschland hat Übergewicht“ (Aufgerufen am 01.03.2011 unter http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2010/06/PD10_194_239.psmI)
83. Pschyrembel W, Braun R. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch: 259. Auflage, de Gruyter Berlin, New York, 2002
84. Pufe T, Lemke A, Kurz B, et al. Mechanical overload induces VEGF in cartilage discs via hypoxia-inducible factor. Am J Pathol 2004;164(1):185-92.
85. Pufe T, Petersen W, Tillmann B, et al. The splice variants VEGF121 and VEGF189 of the angiogenic peptide vascular endothelial growth factor are expressed in osteoarthritic cartilage. Arthritis Rheum. 2001;44(5):1082-1088.
86. Pufe T, Harde V, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces matrix metalloproteinase expression in immortalized chondrocytes. J Pathol 2004;202(3): 367-74.
87. Puhl G, Schaser KD, Vollmar B, et al. Noninvasive in vivo analysis of the human hepatic microcirculation using orthogonal polarization spectral imaging. Transplantation 2003;75(6): 756 - 761.
88. Putz R, Pabst R. Untere Extremität. In: Sobotta – Band 2, Rumpf, Eingeweide, untere Extremität. 21.Auflage München/Jena, Deutschland: Urban & Fischer, 2000: 262-388.
89. Quintana JM, Escobar A, Arostegui I, et al. Health-related quality of life and appropriateness of knee or hip joint replacement. Arch Intern Med. 2006;166(2):220-226.
90. Rinninger F. Referenzbereiche klinisch wichtiger Laborparameter. In: Greten H. Innere Medizin – Verstehen, Lernen, Anwenden. 12.Auflage Stuttgart, Deutschland: Thieme 2005: ab 1224 (Anhang).
91. Rother M, Lavins BJ, Kneer W, et al. Efficacy and safety of epicutaneous ketoprofen in Transfersome (IDEA-033) versus oral celecoxib and placebo in

- osteoarthritis of the knee: multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1178-1183.
92. Roy-Beaudry M, Martel-Pelletier J, et al. Endothelin 1 promotes osteoarthritic cartilage degradation via matrix metalloprotease 1 and matrix metalloprotease 13 induction. *Arthritis Rheum* 2003;48(10):2855-64.
 93. Sahlström A, Johnell O, Redlund-Johnell I. The natural course of arthrosis of the knee. *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 1997;340:152–157.
 94. Saito I, Koshino T, Nakashima K, et al. Increased cellular infiltrate in inflammatory synovia of osteoarthritic knees. *Osteoarthritis and Cartilage* 2002;10(2):156-162.
 95. Sandell LJ, Aigner T. Articular cartilage and changes in arthritis. An introduction: Cell biology of osteoarthritis. *Arthritis Res* 2001;3(2):107-113.
 96. Sato J, Segami N, Nishimura M. Correlation between the arthroscopic diagnosis of synovitis and microvessel density in synovial tissues in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *J Craniomaxillofac Surg.* 2003;31(2):101-106.
 97. Schaible HG, Schmidt RF. Nozizeption und Schmerz. In: Schmidt RF, Lang F, Thews G. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie.* 29.Auflage Heidelberg, Deutschland: Springer Medizin, 2005: 317-333.
 98. Schaser KD, Puhl G, Vollmar B, et al. In vivo imaging of human pancreatic microcirculation and pancreatic tissue injury in clinical pancreas transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5(2):341-350.
 99. Schmitt H, Rohs C, Schneider S, et al. Führt intensiver Langstreckenlauf zur Arthrose der Hüft -oder Kniegelenke? *Orthopäde* 2006;35:1087-1092.
 100. Schmitt-Sody M, Landes J, Zysk SP. Quantitative assessment of angiogenesis in murine antigen-induced arthritis by intravital fluorescence microscopy. *J Vasc Res.* 2003;40(5):460-466.
 101. Schmitz V, Schaser KD, Olschewski P, et al. In vivo visualization of early microcirculatory changes following ischemia/reperfusion injury in human kidney transplantation. *Eur Surg Res.* 2008;40(1):19-25.
 102. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: master regulator of O₂ homeostasis. *Curr Opin Genet Dev.* 1998;8(5):588-594.
 103. Silvestri T, Pulsatelli L, Dolzani P, et al. In vivo expression of inflammatory cytokine receptors in the joint compartments of patients with arthritis. *Rheumatol Int* 2006;26(4):360-368.
 104. Smith MD, Triantafillou S, Parker A, et al. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1997;24(2):365-371.

105. Soininvaara TA, Miettinen HJ, Jurvelin JS, et al. Periprosthetic tibial bone mineral density changes after total knee arthroplasty: one-year follow-up study of 69 patients. *Acta Orthop Scand*. 2004;75(5):600-605.
106. Stucki G, Meier D, Stucki S, et al. Evaluation einer deutschen Version des WOMAC (Western Ontario und McMaster Universities) Arthroseindex. *Z Rheumatol* 1996;55(1):40-49.
107. Tanaka E, Aoyama J, Miyauchi M, et al. Vascular endothelial growth factor plays an important autocrine/paracrine role in the progression of osteoarthritis. *Histochem Cell Biol* 2005;123(3):275-81.
108. Tang SFT, Chen CPC, Chen MJL, et al. Improvement of muscle strength in osteoarthritic knee patients after intraarticular knee injection of hyaluronan. *Am J Phys Med Rehabil*. 2005;84(4):274-277.
109. Tchetverikov I, Lohmander LS, Verzijl N, et al. MMP protein and activity levels in synovial fluid from patients with joint injury, inflammatory arthritis, and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(5):694-8.
110. Tchetverikov I, Roday HK, Van El B. MMP profile in paired serum and synovial fluid samples of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(7):881-883.
111. Tetlow LC, Woolley DE. Comparative immunolocalization studies of collagenase 1 and collagenase 3 production in the rheumatoid lesion, and by human chondrocytes and synoviocytes in vitro. *Br J Rheumatol*. 1998;37(1):64-70.
112. Thomale UW, Kroppenstedt SN, Beyer TF, et al. Temporal profile of cortical perfusion and microcirculation after controlled cortical impact injury in rats. *J Neurotrauma*. 2002;19(4):403-413.
113. Underwood M, Ashby D, Cross P, et al. Advice to use topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people: randomised controlled trial and patient preference study. *BMJ*. 2007;4(Epub ahead of print).
114. Veihelmann A, Harris AG, Krombach F, et al. In vivo assessment of synovial microcirculation and leukocyte-endothelial cell interaction in mouse antigen-induced arthritis. *Microcirculation*. 1999;6(4):281-290.
115. Veihelmann A, Szczesny G, Nolte D, et al. A novel model for the study of synovial microcirculation in the mouse knee joint in vivo. *Res Exp Med (Berl)*. 1998;198(1):43-54.
116. Verdant C, De Backer D. How monitoring of the microcirculation may help us at the bedside. *Curr Opin Crit Care* 2005;11(3):240-4.
117. von Dobschuetz E., Biberthaler P, Mussack T, et al. Noninvasive In Vivo Assessment of the Pancreatic Microcirculation: Orthogonal Polarization Spectral Imaging. *Pancreas* 2003;26(2):139-143.

-
118. Wache S, Van Der Horst D. (2010). Qualitätsreport 2009 – Knie-Totalendoprothesen-Erstimplantation. 126-131, AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, Göttingen (Aufgerufen am 26.02.2011 unter <http://www.sgg.de/sgg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2009/AQUA-Qualitaetsreport-2009.pdf> [26.02.2011])
 119. Weseloh G, Swoboda B. Arthrose. In: Assoziation für Orthopädische Rheumatologie, eds. Rheumaorthopädie. XVI Darmstadt, Deutschland: Steinkopff Verlag, 2005: 55-74.
 120. Wolfe F. The C-reactive protein but not the erythrocyte sedimentation rate is associated with clinical severity in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *J Rheumatol.* 1997;24(8):1486-1488.
 121. Yan M, Noguchi K, Ruwanpura SM, et al. Cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin (PG) E2 downregulates matrix metalloproteinase-3 production via EP2/EP4 subtypes of PGE2 receptors in human periodontal ligament cells stimulated with interleukin-1alpha. *J Periodontol.* 2005;76(6):929-935.
 122. Zeng QY, Zang CH, Li XF, et al. Associated risk factors of knee osteoarthritis: a population survey in Taiyuan, China. *Chin Med J* 2006;119(18):1522-1527.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsübersicht

Abkürzung	Bedeutung/Übersetzung	Synonym
AGE	<i>Advanced glycation end products</i>	
BFG	<i>Blutflussgeschwindigkeit</i>	RBCV (red blood cell velocity); V (velocity)
BFV	<i>Blutflussvolumen</i>	F (flow)
CRP	<i>C-reaktives Protein</i>	
D	<i>Gefäßdurchmesser</i>	D (diameter)
ECM	<i>Extrazelluläre Matrix</i>	
ET-1	<i>Endothelin-1</i>	
FGD	<i>Funktionelle Gefäßdichte</i>	
FKG	<i>Funktionelle kapilläre Gefäßdichte</i>	
Hb	<i>Hämoglobin</i>	
HIF	<i>Hypoxia inducible factor</i>	
Hkt.	<i>Hämatokrit</i>	
IL	<i>Interleukin</i>	
INF gamma	<i>Interferon gamma</i>	
IVM	<i>Intravitalmikroskopie</i>	
lat.	<i>Lateral</i>	
med.	<i>Medial</i>	
MMP-1	<i>Matrixmetalloproteinase-1</i>	Kollagenase-1
MMP-3	<i>Matrixmetalloproteinase-3</i>	Stromelysin-1
OA	<i>Arthrose</i>	Osteoarthritis
OPS-Imaging	<i>Orthogonale Spektralphotometrie</i>	
Pat.	<i>Patient</i>	
PGE2	<i>Prostaglandin E2</i>	
Rez.	<i>Rezessus</i>	Rec.
SM	<i>Synovialmembran</i>	Mukosa (Schleimhaut)
Syn-Max	<i>Patient mit maximalem Synovialitis-Score</i>	
Syn-Min	<i>Patient mit minimalem Synovialitis-Score</i>	
Syn-Score	<i>Synovialitis-Score</i>	
TEP	<i>Totalendoprothese</i>	
TIMP-2	<i>Gewebsinhibitor der Metalloproteinase-2</i>	Tissue inhibitor of metalloproteinase-2
TNF alpha	<i>Tumornekrosefaktor alpha</i>	
u.a.	<i>unter anderem</i>	
VEGF	<i>Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</i>	Vascular endothelial growth factor

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Röntgenscorebestimmung	13
Abb.2: CYTOSCAN A/R u. Messkopf.....	14
Abb.3: Funktionsprinzip OPS-Imaging	14
Abb.4: Framebilder (A-D)	15
Abb.5: Messbereitschaft	16
Abb.6: intraoperative Messung.....	17
Abb.7: Darstellung des medialen und lateralen Rezessus im Kniegelenk.....	18
Abb.8: Laborarbeitsplatz.....	20
Abb.9: Gefäßdichte	21
Abb.10 : Gefäßdurchmesser.....	22
Abb.11: BFG Übersicht.....	24
Abb.12: Plasmagap	24
Abb.13: Formel BFV.....	25
Abb.14: Schema zur Korrelation von Summenwert und Entzündungsgrad.....	28
Abb.15: Übersicht zur Beurteilung der drei Kompartimente.....	28
Abb.16: WOMAC - Schmerz [> Index]	31
Abb.17: WOMAC - Schmerz [< Index]	31
Abb.18: WOMAC – Schmerz Ergebnisübersicht.....	31
Abb.19: WOMAC – Funktion [>Index].....	32
Abb.20: WOMAC – Funktion [<Index].....	33
Abb.21: WOMAC – Funktion Ergebnisübersicht	34
Abb.22: WOMAC – Globalindex.....	35
Abb.23: Ahlbäckstadien II –V	36
Abb.24: Hämoglobinwerte	38
Abb.25: Hämatokrit [Hkt.]	38
Abb.26: CRP und Leukozytenzahl.....	38
Abb.27: Gefäßdichte Patient 1 – 10	41
Abb.28: Gefäßdichte Patient 11-19	41
Abb.29: Gefäßdichteindex.....	43
Abb.30: Gefäßdurchmesser kapillär und venös	45
Abb.31: Kapilläre Extremwerte der BFG.....	48
Abb.32: Venöse Extremwerte der BFG.....	48
Abb.33: Kapilläre BFG – Verteilung und Varianz	48
Abb.34: Venöse BFG – Verteilung und Varianz	48
Abb.35: BFG kapillär „pathologisch“	50
Abb.36: Kapilläre BFV – Gesamtübersicht.....	52
Abb.37: Kapilläre BFV-Extremwerte und Gefäßdurchmesser (D).....	54
Abb.38 : Kapilläre BFV-Extremwerte und Blutflussgeschwindigkeit	54
Abb.39: Venöses BFV – Gesamtübersicht.....	56
Abb.40: venöse BFV (niedrig) und Gefäßdurchmesser	59
Abb.41: venöses BFV (hoch) und Gefäßdurchmesser.....	60
Abb.42: venöses BFV (niedrig) und Blutflussgeschwindigkeit.....	60
Abb.43: venöses BFV (hoch) und Blutflussgeschwindigkeit	61
Abb.44: MMP-1 Übersicht	63
Abb.45: MMP-3 Übersicht	64
Abb.46: TIMP-2 Übersicht.....	65

Abb.47: PGE-2 Übersicht	66
Abb.48: VEGF Übersicht	67
Abb.49: PGE2-Konzentrationen und der Ahlbäck-Score	79
Abb.50: Zentrale Rolle des VEGF's bei der OA	105

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kellgren & Lawrence	11
Tabelle 2: Ahlbäck	12
Tabelle 3: Patientenkollektiv	30
Tabelle 4: Ergebnisse des Ahlbäck- Gradings.....	37
Tabelle 5: Übersicht Hb-Werte	38
Tabelle 6: Übersicht Hkt.-Werte	38
Tabelle 7: Übersicht zum Wertebereich des CRP sowie der Leukozytenzahl	38
Tabelle 8: Mikrozirkulatorische Messungen	40
Tabelle 9: Gefäßdichte	42
Tabelle 10: Übersicht zu den Gefäßdurchmesserergebnissen.....	44
Tabelle 11: Gefäßdurchmesser differenzierung	46
Tabelle 12: Übersicht zu den BFG-Resultaten für Kapillaren und Venolen.....	47
Tabelle 13: Übersicht zu den BFV-Ergebnisse.....	51
Tabelle 14: Detaildarstellung kapillärer BFV von 3 Patienten	52
Tabelle 15: Venöse Extremwerte für BFV	57
Tabelle 16: Detailinformationen zu den Patienten aus Gruppe 1 mit niedrigen venösen BFV-Mittelwerten	58
Tabelle 17: Detailinformationen zu den Patienten aus Gruppe 2 mit höheren venösen BFV-Mittelwerten	59
Tabelle 18: Übersicht für die Resultate der 5 Parameter aus dem Punktat.....	62
Tabelle 19: Übersicht zu den drei Wertebereichen für die Resultate der PGE2 Bestimmung.....	67
Tabelle 20: Synovialitis-Score und Entzündungsgrad für SM-Biopsate	69
Tabelle 21: Auflistung aller betrachteten mikrozirkulatorischen Größen	73
Tabelle 22: Patientenalter bei Knie-TEP	82
Tabelle 23: Mikrozirkulatorische Daten aus verschiedenen Quellen	85
Tabelle 24: WOMAC-Ergebnisse aus Studien mit OA-Patienten	92
Tabelle 25: Ausprägung der Synovialitis im Rahmen der OA	95

7.4 Tabellarischer Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

7.5 Selbständigkeitserklärung

Erklärung

„Ich, Jan-Eric Arndt, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *In vivo Analyse der humanen synovialen Mikrozirkulation bei Gonarthrose: Interaktion von Mikrozirkulationsstörung, Matrixdegradation und Arthroseprogression* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

7.6 Danksagung

Die Umsetzung und Ausgestaltung dieser Studie, unter Beachtung des wissenschaftlichen Standards, konnte nur durch das Engagement sowie die Hilfe der unterschiedlichsten Persönlichkeiten möglich werden.

In diesem Kontext möchte ich an erster Stelle meinen Doktorvater, PD. Dr. med. K. Schaser, nennen. Vor circa 6 Jahren entschied er sich, mir das Vertrauen zur Bearbeitung seines Forschungsthemas auszusprechen. Er konzipierte die Studie, plante den Ablauf und arbeitete gemeinsam mit mir an dessen Umsetzung, so dass wir zeitnah mit der Datenerhebung beginnen konnten. Trotz seiner enormen individuellen Arbeitsbelastung im Rahmen des Klinikalltages, stand er mir stets bei Fragen sowie der Ausgestaltung der Studie mit Rat und Tat zur Seite. Dies ermöglichte es mir von seinen langjährigen Erfahrungen zu profitieren und die vorliegende Studie auf einem hohen wissenschaftlichen Niveau durchzuführen. Weiterhin verdanke ich es seinem Engagement, dass es zur Publikation unserer Studienergebnisse kam.

Ein weiterer ganz besonderer Dank gilt Herrn PD. Dr. med. A. Disch, der mir in den letzten Jahren als Ansprechpartner ebenfalls uneingeschränkt zur Verfügung stand. Und selbst wenn er meine Arbeit auch zum wiederholten Mal lesen musste, tat er dies stets sehr gewissenhaft und kritisch. Nur Dank der häufigen Korrespondenz und seinen fundierten Hilfestellungen ist es mir zu guter Letzt möglich gewesen meine Dissertation in der vorliegenden Weise zu vollenden.

Nach anfänglichen Schwierigkeiten bei der praktischen Umsetzung der Studie übernahm Herr PD Dr. med. G. Matziolis völlig uneigennützig die Koordination von operativem Eingriff und intraoperativer Messung, so dass ein standardisiertes Vorgehen ermöglicht werden konnte, wofür ich ihm sehr dankbar bin. Des Weiteren unterstützte er mich maßgeblich bei der Aufarbeitung des Datenmaterials und dessen Interpretation.

Bei der langjährigen Bearbeitung eines Projektes kommt man mitunter an einen Punkt, an dem die Motivation und der Antrieb schwinden, da der noch vor einem liegende Weg so unendlich lang zu sein scheint. Und es ist genau dieser Moment, da man eine Person benötigt, die zu einem durchdringt und einen erneut auf das angestrebte Ziel zu fokussieren weis. Dr. med. M. Müller war genau jene Person und dafür bin ihm zu großem Dank verpflichtet.

Ebenfalls bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. V. Krenn und seinen Mitarbeitern vom pathologischen Institut der Charite für die zügige, qualitativ hochwertige und umfassende Bearbeitung der Gewebeproben und Synovialflüssigkeitspunktate.

Stellvertretend für all die guten Seelen, welche sich die Zeit nahmen und meine Dissertation partiell oder sogar komplett Korrektur lasen, danke ich Herrn Dr. oec. U. Baumbach.

Bei all der Arbeit und Zeit, die man in eine solche Studie investiert, vergisst man viel zu leicht gerade jene Personen, die tagtäglich für einen da waren und die Bedeutung der Arbeit für einen selber sowie den damit verbundenen Aufwand sahen und zu gleich verstanden. Jene, die einem dies aber niemals vorwarfen, obgleich dadurch die ohnehin schon knapp gewordene gemeinsame Zeit, bedingt durch Studium, Prüfungsvorbereitung und Arbeit, zusätzlich auf ein Minimum reduziert wurde. Aus diesem Grund möchte ich mich an dieser Stelle bei meiner Partnerin Katja für ihr Verständnis und ihren Beistand bedanken.

Neben den bis hierher erwähnten Personen waren es meine Eltern (Dipl.-Physiker Edgar Arndt, Petra Arndt), die mich zu jedem Zeitpunkt bedingungslos unterstützten und mir über die Wertschätzung des durch mich bereits Erreichten, ein großes Maß an Motivation verschafften. Daneben führten wir zahlreiche konstruktive Gespräche bezüglich formeller und stilistischer Gestaltungsaspekte. So bedeutsam dieser Gedankenaustausch für die Dissertation auch war, so wäre die Fertigstellung derselbigen, ohne ihren moralischen Rückhalt und stete Bereitschaft mir in schwierigen Phasen zur Seite zu stehen, nicht möglich gewesen. Danke!

7.7 Publikationsliste

- 1.) Schaser KD, Matziolis G, Müller M, Arndt JE, Wildemann B, Haas NP, Perka C, Burkhardt N, Disch A. In vivo Analyse der humanen synovialen Mikrozirkulation bei Gonarthrose: Interaktion von Mikrozirkulationsstörung, Matrixdegradation und Arthroseprogression. Chirurgisches Forum 2008; Band 37:19-22