

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie  
– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Winkelmann –

**„Evaluation der klinisch-funktionellen Ergebnisse und der Lebensqualität von Patienten mit Kniegelenksarthrose nach Hyaluronsäurebehandlung“**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:

Christian-Dominik Peterlein  
aus Bad Driburg/Kreis Höxter

2004

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. S. Fuchs

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Rieger

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie  
– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Winkelmann –

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. S. Fuchs

Koreferent: Prof. Dr. med. H. Rieger

## **ZUSAMMENFASSUNG**

„Evaluation der klinisch-funktionellen Ergebnisse und der Lebensqualität von Patienten mit Kniegelenksarthrose nach Hyaluronsäurebehandlung“

Christian-Dominik Peterlein

Die vorliegende prospektive, kontrollierte, randomisierte Doppelt-Blind-Studie wurde, im Einklang mit den GCP-Richtlinien, durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit intraartikulär verabreichter Hyaluronsäure (HS) in der Therapie der Gonarthrose zu evaluieren. 42 Patienten mit Kniegelenksarthrose 2.-3. Grades und ausgeprägten Schmerzen (VAS  $\geq 40$  mm) erhielten entweder 5 intraartikuläre, in wöchentlichen Abständen verabreichte, Injektionen mit Hyaluronsäure (Ostenil<sup>®</sup>) oder 5 Injektionen mit Triamcinolonacetonid (Volon<sup>®</sup>A10). Der therapeutische Nutzen wurde mit der Visuellen-Analog-Skala (VAS), dem Lequesne-Score, dem Knee Society Score und dem SF-36-Fragebogen bestimmt; die Daten wurden 1 Woche vor (Visite 1/2), 1 Woche nach (Visite 7) und 3 Monate (Visite 8) nach den Injektionen erhoben. Parallel wurden ganganalytische und elektromyographische Untersuchungen zur Beurteilung des Gangbilds durchgeführt.

20 Patienten der HS-Gruppe (Ostenil<sup>®</sup>) und 15 Patienten der TA-Gruppe (Volon<sup>®</sup>A10) beendeten die Studie; vorzeitige Studienabbrüche waren auf fehlende Wirksamkeit (3 Patienten der TA-Gruppe), Non-Compliance (2 Patienten der TA-Gruppe) sowie Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (je 1 Patient der HS-

und TA-Gruppe) zurückzuführen. Diese waren jedoch nicht durch die Anwendung eines der beiden Prüfprodukte bedingt.

Der Friedman-Test ermittelte für die HS-Gruppe (n=20) im Verlauf der Studie eine signifikante Verbesserung auf der VAS [VAS V.1/2  $53,1 \pm 11,3$ ; VAS V.7  $23,2 \pm 16,1$ ; VAS V.8  $33,6 \pm 22,9$  ( $p=0,0004$ )], beim Lequesne-Score [Leq. V.1/2  $11,8 \pm 2,5$ ; Leq. V.7  $8,3 \pm 2,5$ ; Leq. V.8  $8,8 \pm 3,8$  ( $p=0,001$ )], beim Knee Society Score [KSS V.1/2  $128,2 \pm 29,5$ ; KSS V.7  $147 \pm 27,8$ ; KSS V.8  $140,6 \pm 35,6$  ( $p=0,004$ )] und für die Dimension körperliche Funktionsfähigkeit ( $p=0,013$ ) des SF-36. Den Beweis seiner Wirksamkeit unter ganganalytischen Gesichtspunkten blieb Ostenil<sup>®</sup> hingegen schuldig.

Die TA-Gruppe (n=15) zeigte signifikante Verbesserungen auf der VAS [VAS V.1/2  $57,9 \pm 10,7$ ; VAS V.7  $20,5 \pm 11,8$ ; VAS V.8  $32 \pm 23$  ( $p=0,0001$ )], beim Lequesne-Score [Leq.1/2  $12,3 \pm 1,8$ ; Leq.7  $7,6 \pm 2,9$ ; Leq.8  $9,1 \pm 4,1$  ( $p=0,001$ )] und in der Dimension soziale Funktionsfähigkeit ( $p=0,002$ ) des SF-36. Die TA-Injektionen führten zu statistisch nachweisbarer höherer Muskelaktivität des M. quadriceps beim freien Gehen.

Intraartikuläre Injektionen mit HS (Ostenil<sup>®</sup>) und TA (Volon<sup>®</sup>A10) können in der Therapie der Gonarthrose eine nachhaltige Schmerzreduktion und signifikante Verbesserung der Lebensqualität bewirken. Die Anwendung des HS-Produkts Ostenil<sup>®</sup> ist als sicher einzuschätzen.

Meinen lieben Eltern gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	5
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	8
TABELLENVERZEICHNIS.....	10
<b>1 EINLEITUNG UND FRAGENSTELLUNG.....</b>	<b>12</b>
1.1 EINLEITUNG.....	12
1.2 ÄTHIOLOGIE UND EPIDEMIOLOGIE DER GONARTHROSE.....	13
1.3 GRUNDLAGEN DER THERAPIE DER GONARTHROSE .....	16
1.3.1 Grundlagen der Therapie mit Hyaluronsäure.....	17
1.3.2 Grundlagen der Therapie mit Glukokortikoiden.....	20
1.4 ANALYSE DES GANGBILDS DES MENSCHEN .....	21
1.4.1 Der Gangzyklus .....	21
1.4.2 Das Gangbild bei Gonarthrose .....	25
1.5 METHODIK UND FRAGESTELLUNG DER ARBEIT.....	27
<b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>29</b>
2.1 PATIENTENGUT.....	29
2.1.1 Patientenrekrutierung .....	29
2.1.2 Einschlusskriterien .....	30
2.1.3 Ausschlusskriterien.....	30
2.1.4 „Wash-out“-Phase .....	31
2.2 STUDIENDESIGN .....	32
2.2.1 Studienaufbau.....	32
2.2.2 Prinzip und Zeitpunkt der Datenerfassung .....	32
2.2.3 Studienabbruch.....	34
2.2.3.1 Unerwünschte Ereignisse (UE).....	35
2.2.3.2 Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) .....	35
2.3 FRAGEBÖGEN / SCORES.....	35
2.3.1 Die Visuelle-Analog-Skala (VAS).....	36
2.3.2 Der Lequesne-Score (ISK-Score).....	36
2.3.3 Der Knee Society Score.....	38
2.3.4 Der SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand.....	39
2.4 COMPUTERGESTÜTZTE GANGANALYSE .....	44

2.4.1	<i>Anforderungen an das Ganganalysesystem</i>	44
2.4.2	<i>Das Ganglabor des Fachbereichs Bewegungsanalytik des UKM</i>	45
2.4.3	<i>Durchführung einer Ganganalyse</i>	46
2.4.4	<i>Das EMG in der Bewegungsanalytik</i>	50
2.4.5	<i>EMG-Messung im Funktionsbereich Bewegungsanalytik des UKM</i>	51
2.5	DURCHFÜHRUNG DER INJEKTIONSTHERAPIE	55
2.5.1	<i>Intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure (Ostenil®)</i>	55
2.5.2	<i>Intraartikuläre Injektionen von Glukokortikoiden (Volon® A10)</i>	56
2.6	STATISTIK	57
2.6.1	<i>Hypothesenaufstellung und Hypothesenprüfung</i>	57
2.6.2	<i>Angewandte statistische Verfahren und Auswertung</i>	58
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>60</b>
3.1	ERGEBNISSE DER HS-GRUPPE(OSTENIL®)	60
3.1.1	<i>prospektiver Verlauf der Studienpopulation der HS-Gruppe</i>	60
3.1.2	<i>Sicherheit des Prüfprodukts</i>	60
3.1.3	<i>Ergebnisse der Visuellen Analog Skala (VAS)</i>	61
3.1.4	<i>Ergebnisse des Lequesne-Score</i>	62
3.1.5	<i>Ergebnisse des Knee Society Score (KSS)</i>	63
3.1.6	<i>Ergebnisse des SF-36-Fragebogen (HS-Gruppe)</i>	65
3.1.7	<i>Ergebnisse der computerunterstützten Ganganalyse</i>	69
3.1.7.1	<i>Ergebnisse der Ganganalyse der HS-Gruppe</i>	69
3.1.7.2	<i>Ergebnisse der EMG-Messung</i>	76
3.2	ERGEBNISSE DER TA-GRUPPE	88
3.2.1	<i>prospektiver Verlauf der Studienpopulation der TA-Gruppe</i>	88
3.2.2	<i>Sicherheit des Prüfprodukts</i>	89
3.2.3	<i>Ergebnisse der Visuellen-Analog-Skala (VAS)</i>	89
3.2.4	<i>Ergebnisse des Lequesne-Score</i>	91
3.2.5	<i>Ergebnisse des Knee Society Score (KSS)</i>	92
3.2.6	<i>Ergebnisse des SF-36-Fragebogen (TA-Gruppe)</i>	94
3.2.7	<i>Ergebnisse der computerunterstützten Ganganalyse</i>	98
3.2.7.1	<i>Ergebnisse der Ganganalyse der TA-Gruppe</i>	98
3.2.7.2	<i>Ergebnisse der EMG-Messung der TA-Gruppe</i>	103
3.3	VERGLEICH DER THERAPIEERGEBNISSE BEIDER INJEKTIONSMITTEL	107
3.3.1	<i>Vergleich der Visuellen-Analog-Skala (VAS)</i>	107

3.3.2	<i>Vergleich des Lequesne-Score</i> .....	110
3.3.3	<i>Vergleich des Knee Society Score</i> .....	111
3.3.4	<i>Vergleich des SF-36-Fragebogen</i> .....	112
3.3.5	<i>Vergleich der computerunterstützten Ganganalyse</i> .....	113
3.4	ZUSAMMENFASSUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE .....	113
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>115</b>
4.1	ALLGEMEINE DISKUSSION .....	115
4.2	METHODENKRITIK.....	116
4.2.1	<i>Wahl des Stichprobenumfangs</i> .....	116
4.2.2	<i>Wahl des Nachuntersuchungszeitraums</i> .....	116
4.2.3	<i>Wahl des Injektionsmittels</i> .....	117
4.2.4	<i>Patientenkollektiv</i> .....	120
4.2.5	<i>Spezielle Methodenkritik: Fragebögen/Scores</i> .....	121
4.2.5.1	Die Visuelle-Analog-Skala (VAS).....	121
4.2.5.2	Der Lequesne-Score.....	121
4.2.5.3	Der Knee Society Score .....	122
4.2.5.4	Der SF-36-Fragebogen.....	123
4.2.6	<i>Spezielle Methodenkritik: computergestützte Ganganalyse</i> .....	124
4.3	DISKUSSION DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE.....	126
4.3.1	<i>Diskussion der Untersuchungsergebnisse der HS-Gruppe</i> .....	126
4.3.2	<i>Diskussion der Untersuchungsergebnisse der TA-Gruppe</i> .....	131
4.3.3	<i>Untersuchungsergebnisse aus dem Gruppenvergleich beider Injektionsmittel</i> .....	132
4.4	PRAKTISCHE RELEVANZ DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE.....	135
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>136</b>
<b>6</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>146</b>
<b>7</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>147</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>I</b>
8.1	ROHWERTE DER VISUELLEN-ANALOG-SKALA (VAS) .....	I
8.2	ROHWERTE DES KNEE SOCIETY SCORE (KSS) .....	II
8.3	ROHWERTE DES LEQUESNE-SCORE.....	III

8.4	ROHWERTE DES SF-36-FRAGEBOGEN .....	IV
8.5	PATIENTENINFORMATION UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG .....	X

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Position der Marker von ventral (während der Standaufnahme) .	47
Abbildung 2.2: Position der Marker von dorsal (während der Standaufnahme) ..	48
Abbildung 2.3: Patient beim Gehen im Labor .....	49
Abbildung 2.4: Positionierung der Elektrodenpaare am rechten M.quadriceps ...	52
Abbildung 2.5: Messung der maximalen willkürlichen Kontraktion des rechten M.quadriceps.....	53
Abbildung 2.6: Aufzeichnung des EMG beim freien Gehen.....	54
Abbildung 3.1: Verlauf des SF-36 (HS-Gruppe).....	66
Abbildung 3.2: Verlauf des SF-36 der Männer (HS-Gruppe) .....	68
Abbildung 3.3: Verlauf des SF-36 der Frauen (HS-Gruppe).....	69
Abbildung 3.4: mittleres Bewegungsausmaß der Hüfte (Sagittalebene) auf der betroffenen Seite zu den einzelnen Visiten im Vergleich mit einem Referenzkollektiv (HS-Gruppe) .....	72
Abbildung 3.5: mittleres Bewegungsausmaß des Kniegelenks (Sagittalebene) auf der betroffenen Seite zu den einzelnen Visiten im Vergleich mit einem Referenzkollektiv (HS-Gruppe).....	73
Abbildung 3.6: mittleres Bewegungsausmaß des Sprunggelenkes (Sagittalebene) auf der betroffenen Seite zu den einzelnen Visiten im Vergleich mit einem Referenzkollektiv (HS-Gruppe).....	74
Abbildung 3.7: Abduktionsmomente am Kniegelenk auf der betroffenen Seite zu den einzelnen Visiten im Vergleich mit einem Referenzkollektiv .....	76
Abbildung 3.8: EMG-Muster des M. rectus femoris (nicht betroffene Seite) .....	79
Abbildung 3.9: EMG-Muster des M. rectus femoris (betroffene Seite) .....	80
Abbildung 3.10: EMG-Muster des M. vatus medialis (nicht betroffene Seite)....	80
Abbildung 3.11: EMG-Muster des M. vastus medialis (betroffene Seite) .....	81
Abbildung 3.12: EMG-Muster des M. vastus lateralis (nicht betroffene Seite) ...	81
Abbildung 3.13: EMG-Muster des M. vastus lateralis (betroffene Seite) .....	81
Abbildung 3.14: EMG-Muster des M. semitendinosus (nicht betroffene Seite) ..	82
Abbildung 3.15: EMG-Muster des M. semitendinosus (betroffene Seite) .....	82

Abbildung 3.16: EMG-Muster des M. biceps femoris (nicht betroffene Seite)....	83
Abbildung 3.17: EMG-Muster des M. biceps femoris (betroffene Seite).....	83
Abbildung 3.18: EMG-Muster des M. tibialis anterior (nicht betroffene Seite)...	84
Abbildung 3.19: EMG-Muster des M. tibialis anterior (nicht betroffene Seite)...	84
Abbildung 3.20: EMG-Muster des M. gastrocnemius (nicht betroffene Seite)....	85
Abbildung 3.21: EMG-Muster des M.gastrocnemius (betroffene Seite).....	85
Abbildung 3.22: Verlauf des SF-36 (TA-Gruppe).....	95
Abbildung 3.23: Verlauf des SF-36 der Männer (TA-Gruppe) .....	97
Abbildung 3.24: Verlauf des SF-36 der Frauen (TA-Gruppe).....	97
Abbildung 3.25: mittlerer Bewegungsumfang der Hüfte (Sagittalebene) auf der betroffenen Seite zu den einzelnen Visiten im Vergleich mit einem Referenzkollektiv (TA-Gruppe) .....	100
Abbildung 3.26: mittleres Bewegungsausmaß des Kniegelenkes (Sagittalebene) auf der betroffenen Seite zu den einzelnen Visiten im Vergleich mit einem Referenzkollektiv (TA-Gruppe).....	100
Abbildung 3.27: mittleres Bewegungsausmaß des Sprunggelenkes (Sagittalebene) auf der betroffenen Seite zu den einzelnen Visiten im Vergleich mit einem Referenzkollektiv (TA-Gruppe).....	101
Abbildung 3.28: Abduktionsmomente am Kniegelenk auf der betroffenen Seite zu den einzelnen Visiten im Vergleich mit einem Referenzkollektiv (TA-Gruppe) .....	102
Abbildung 3.29: Verlauf des VAS-Scores .....	108
Abbildung 3.30: Verlauf des VAS beider Prüfgruppen (Kellgren 2) .....	108
Abbildung 3.31: Verlauf des VAS beider Prüfgruppen (Kellgren 3) .....	109
Abbildung 3.32: Patientenspezifischer Verlauf des VAS beider Prüfgruppen ...	109
Abbildung 3.33: Patientenspezifischer Verlauf des Lequesne-Score beider Prüfgruppen .....	110
Abbildung 3.34: Verlauf des KSS-Scores beider Prüfgruppen.....	111
Abbildung 3.35: Verlauf des KSS-Scores beider Prüfgruppen (Kellgren 2) .....	111
Abbildung 3.36: Verlauf des KSS-Scores beider Prüfgruppen (Kellgren 3) .....	111
Abbildung 3.37: Verlauf des SF-36 beider Prüfgruppen zur Visite 1/2 .....	112

Abbildung 3.38: Verlauf des SF-36 beider Prüfgruppen zur Visite 7.....	112
Abbildung 3.39: Verlauf des SF-36 beider Prüfgruppen zur Visite 8.....	113

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
D	Dalton
DGOOC	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie
d.h.	das heißt
DIN	Deutsche Industrie Norm
EMG	Elektromyographie
et al.	et alii
EULAR	European League against Rheumatism
evtl.	eventuell
FDA	Food and Drug Administration
FU	Follow-Up
G	Gauge
GCP	good clinical practice
ggf.	gegebenenfalls
HS	Hyaluronsäure
i.d.R.	in der Regel
Il	Interleukin
IQOLA	International Quality of Life Assessment Group
kΩ	Kiloohm
KSS	Knee Society Score
m	Meter
M.	Musculus
Mm.	Musculi
max.	Maximalwert
MD	Megadalton

mg	Miligramm
MHz	Megahertz
min.	Minimalwert
ml	Mililiter
mm	Milimeter
mRNA	messenger-Ribonukleinsäure
MW	Molekulargewicht
µV	Mikrovolt
MVC	maximum voluntary contraction
NSAID	non steroidal anti inflammatory drugs
o.g.	oben genannt/e
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
sec.	Sekunde
SF-36	Medical Outcomes Study Short Form-36
sog.	sogenannte/r
SUE	schweres unerwünschtes Ereignis
TA	Triamcinolonacetonid
Tab.	Tabelle
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	unerwünschtes Ereignis
UKM	Universitätsklinikum Münster
VAS	Visuelle-Analog-Skala
vgl.	vergleiche
WOMAC	Western Ontario and McMasters Universities Osteoarthritis Index
z.B.	zum Beispiel
®	eingetragenes Warenzeichen
∅	Durchmesser
°	Grad

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Zusammensetzung der Studienpopulation .....	29
Tabelle 3.1: Zeitlicher Abstand in Tagen zwischen den einzelnen Visiten .....	60
Tabelle 3.2: Verlauf des VAS-Wertes (mm) der HS-Gruppe .....	61
Tabelle 3.3: Verlauf des VAS-Wertes der HS-Subgruppe.....	62
Tabelle 3.4: Verlauf des Lequesne-Scores der HS-Gruppe .....	63
Tabelle 3.5: Ergebnisse des Knee Society Score (KSS) .....	63
Tabelle 3.6: Verlauf des Knee Society Scores der HS-Gruppe.....	64
Tabelle 3.7: Verlauf des Knee Society Scores (Kellgren 2) .....	64
Tabelle 3.8: Verlauf des Knee Society Scores (Kellgren 3) .....	65
Tabelle 3.9: Ergebnisse des SF-36 (HS-Gruppe).....	66
Tabelle 3.10: Ergebnisse des SF-36 zu den Visiten 1/2 und 8 unter Beachtung des Alters (HS-Gruppe) .....	67
Tabelle 3.11: Ergebnisse des SF-36 zu den Visiten 1/2 und 8 unter Beachtung des Geschlechts (HS-Gruppe) .....	67
Tabelle 3.12: Allgemeine Gangparameter der HS-Gruppe .....	70
Tabelle 3.13: Kinematik des Hüft-, Knie- und Sprunggelenkes der HS-Gruppe	71
Tabelle 3.14: Bodenreaktionskräfte und Momente am Kniegelenk (HS-Gruppe) .....	75
Tabelle 3.15: MVC-Werte der HS-Gruppe .....	77
Tabelle 3.16: MVC-Extremwerte ( $\mu\text{V}$ ) der HS-Gruppe (betroffene Seite).....	78
Tabelle 3.17: Anteil der Patienten der HS-Gruppe mit Anstieg des MVC-Werts (betroffene Seite) .....	78
Tabelle 3.18: EMG-Messung der HS-Guppe beim freien Gehen.....	86
Tabelle 3.19: Spitzenwerte ( $\mu\text{V}$ ) der HS-Gruppe beim freien Gehens (betroffene Seite) .....	87
Tabelle 3.20: zeitlicher Ablauf (d) zwischen den einzelnen Visiten .....	89
Tabelle 3.21: Verlauf des VAS-Wertes der TA-Gruppe .....	90
Tabelle 3.22: Verlauf des VAS-Werts der TA-(Unter-)gruppen .....	90
Tabelle 3.23: Verlauf des Lequesne-Scores der HS-Gruppe .....	91
Tabelle 3.24: Ergebnisse des Knee Society Score (KSS).....	91

Tabelle 3.25: Verlauf des KSS-Scores der TA-Gruppe.....	92
Tabelle 3.26: Verlauf des KSS-Scores der TA-Gruppe (Kellgren2) .....	93
Tabelle 3.27: Verlauf des KSS-Scores der TA-Gruppe (Kellgren3) .....	93
Tabelle 3.28: Ergebnisse des SF-36 (TA-Gruppe) .....	94
Tabelle 3.29: Ergebnisse des SF-36 zu den Visiten 1/2 und 8 unter Beachtung des Alters (TA-Gruppe).....	95
Tabelle 3.30: Ergebnisse des SF-36 zu den Visiten 1/2 und 8 unter Beachtung des Geschlechts (TA-Gruppe) .....	96
Tabelle 3.31: Allgemeine Gangparameter der TA-Gruppe .....	98
Tabelle 3.32: Kinematik des Hüft-, Knie- und Sprunggelenkes der TA-Gruppe .....	99
Tabelle 3.33: Bodenreaktionskräfte und Momente am Kniegelenk (TA-Gruppe).....	102
Tabelle 3.34: MVC-Werte der TA-Gruppe .....	103
Tabelle 3.35: MVC-Extremwerte der TA-Gruppe (betroffene Seite) .....	104
Tabelle 3.36: Anteil der Patienten der TA-Gruppe mit Anstieg des MVC-Werts (betroffene Seite).....	104
Tabelle 3.37: EMG-Messung der TA-Guppe beim freien Gehen .....	106
Tabelle 3.38: Spitzenwerte ( $\mu$ V) der TA-Gruppe während des Gehens (betroffene Seite) .....	107
Tabelle 3.39: Ergebnisse der Signifikanzprüfungen beider Prüfgruppen.....	114

# 1 Einleitung und Fragenstellung

## 1.1 Einleitung

Die Arthrose ist die häufigste Gelenkerkrankung des Menschen (29, 81). Sie befallt nicht nur den Gelenkknorpel, sondern das gesamte Gelenk, einschließlich subchondraler Knochen, Gelenkkapsel, Bänder, Synovialmembran und periartikulärer Muskulatur. Insbesondere an den Hüft- und Kniegelenken wird sie aufgrund der dauernden Beanspruchung klinisch relevant.

Wegen der erheblichen Beeinträchtigung der individuellen Lebensqualität der Betroffenen und der hohen krankheitsbedingten Kosten kommt der Arthrose eine vordringliche sozialmedizinische Bedeutung zu. Da die degenerative Gelenkerkrankung überwiegend im höheren Alter auftritt, stellt sie vor allem die Gesundheitssysteme in den westlichen Industrienationen mit ihrem hohen Anteil an älteren Personen in der Gesamtbevölkerung vor neue Herausforderungen (46, 84). Aber auch die in der Behandlung der Arthrose tätigen Orthopäden, Chirurgen und Physiotherapeuten sehen sich neuen Anforderungen bezüglich frühzeitiger Diagnostik, Prophylaxe und Therapie konfrontiert. Die Patienten erwarten ein schmerzfreies Gelenk und immer weniger Betroffene wollen sich mit dem „unabwendbaren“ Verschleiß ihrer Gelenke abfinden. Operative Verfahren, wie z.B. der künstliche Gelenkersatz, sind mit Risiken verbunden und stehen erst am Ende der heute gängigen Therapieschemata. Aktuell gibt es in der Arthrotherapie einen zunehmenden Bedarf an nichtoperativen Behandlungsstrategien (30).

Bei Arthrose sind sowohl das Molekulargewicht als auch die Konzentration der Hyaluronsäure (HS) in der Gelenkflüssigkeit erniedrigt (21).

In der Therapie der Arthrose des Kniegelenks, der Gonarthrose, haben sich intraartikuläre Injektionen von Hyaluronsäure (HS) bewährt. In mehreren Studien mit Placeboarm wurde die schmerzreduzierende Wirkung nach HS-Therapie bestätigt (31, 52, 54, 61, 69, 72, 82, 90). Durch Zuführen von hochmolekularer HS soll das ursprüngliche rheologische Umfeld im Gelenk wieder hergestellt werden (9).

Da die Injektionstherapie mit HS sehr kostenintensiv ist und ihr Nutzen in der gängigen Literatur zunehmend kritisch hinterfragt wird (12, 27) muss sie einem Vergleich mit einer Standardtherapie mit Glukokortikoiden standhalten. Bisher gibt es nur eine Studie, welche bei Patienten mit Gonarthrose die intraartikuläre Gabe von HS mit dem langwirkenden Triamcinolonhexacetonid vergleicht (45).

Für die Evaluation der klinisch-funktionellen Ergebnisse und der Lebensqualität von Patienten nach HS-Behandlung ist neben der klinischen Untersuchung und der Verwendung von internationalen, standardisierten Scores auch die Untersuchung des Gangbildes wichtig. Die computerunterstützte Ganganalyse gewinnt in der klinischen Entscheidungsfindung zunehmend an Bedeutung (10, 48, 89). Speziell am Kniegelenk kann selbst der besttrainierte Untersucher nur die offensichtlichsten Abweichungen von der normalen Gelenkfunktion erkennen (80). Die Auswirkungen einer intraartikulären HS-Therapie auf das Gangbild wurden bisher nur an Schafen ermittelt (37). In der aktuellen Literatur gibt es noch keine Studien über ganganalytische Untersuchungen bei Menschen mit Gonarthrose vor bzw. nach HS-Therapie.

Zur Zeit sind mehrere HS-Präparate unterschiedlichen Molekulargewichts für die Arthrosetherapie zugelassen. Studien über die Wirkung des Präparats Ostenil® bei Patienten mit Gonarthrose liegen bisher noch nicht vor (59, 62).

## **1.2 Äthiologie und Epidemiologie der Gonarthrose**

Nach der Definition der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie (DGOOC) versteht man unter Gonarthrose alle degenerativen Erkrankungen des Kniegelenks (femoro-tibial und femoro-patellar), die durch eine progressive Zerstörung des Gelenkknorpels unter Mitbeteiligung der Gelenkstrukturen wie Knochen, synovialer und fibröser Gelenkkapsel sowie periartikulärer Muskulatur gekennzeichnet sind (23). Trotzdem erweist es sich als schwierig, den komplexen Arthroseprozess definitionsgemäß zu erfassen.

Die Arthrosis deformans entwickelt sich stets aus einem Missverhältnis zwischen Belastung und Belastungsfähigkeit des Gelenkes. Unterschieden wird zwischen der primären und der sekundären Arthrose (3). Bei den primären Arthrosen liegt

eine Minderwertigkeit des Knorpelgewebes vor, deren Ursache im einzelnen nicht bekannt ist, genetische Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen (19, 22). Sekundäre Arthrosen können sich auf dem Boden von metabolischen Störungen (wie Gicht, Chondrokalzinose, Ochronose), endokrinen Erkrankungen (z.B. Hyperparathyreoidismus, Hypothyreose) oder Gelenkflächenfrakturen und Luxationen entwickeln. Gelenkdysplasien, Achsenfehler, Instabilitäten und erworbene Formstörungen der Gelenke (z.B. Morbus Perthes, Epiphyseolysis capitis femoris und idiopathische Nekrosen) führen ebenfalls zu einem frühzeitigen Eintreten von Arthrose aufgrund einer unphysiologischen Überbelastung.

Der Verlauf von degenerativen Gelenkerkrankungen ist langsam progredient. Am Anfang steht der Elastizitätsverlust des Knorpels und durch Freisetzung von knorpelabbauenden Enzymen kommt es zur Schädigung der Knorpelzellen und der Knorpelgrundsubstanz. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen Matrixsynthese und Abbau sowie phasenweise reaktiven Entzündungen der Synovialis. Erste röntgenmorphologische Veränderungen sind die Höhenabnahme des Knorpelgewebes, die Spaltbildung im Gelenkknorpel und die subchondrale Sklerosierung der Gelenkfläche. Durch den Knorpelschaden entstehen Schub- und Scherkräfte an den Gelenkrändern, die zur Ausbildung wulstartiger Knochenvorsprünge (Osteophyten) führen; die Deformierung des Gelenk beginnt. Mit fortschreitendem Abrieb des Gelenkknorpels wird darüber hinaus die kraftaufnehmende Fläche im Gelenk immer kleiner und unter den maximal beanspruchten Gelenkflächenarealen bildet sich der Knochen zurück. Es entstehen zahlreiche kleine, subchondral gelegene, oder auch einzelne große Zysten. Osteophytenbildung und regressive Vorgänge in Form des Knochenabschliffes können sich über viele Jahre lang die Waage halten, ohne dass sich eine klinisch auffällige Symptomatik ergibt. Beschleunigt sich jedoch der sonst schleichende Verlauf, wird die Arthrose auch klinisch relevant. Dies kann durch einen vermehrten Anfall von Knorpelabriebprodukten mit reaktiver Entzündung der Gelenkinnenhaut (aktivierte Arthrose) oder aber auch durch begleitende subchondrale Knochennekrosen (Einbruch von Geröllzysten) der Fall sein. Die genaue Ursache für den Entzündungsprozess im arthrotischen Gelenk ist unklar. Knorpelabriebprodukte

und Kalziumkristalle reizen die Synovia. Die dabei vermehrte Produktion von Zytokinen wie z.B. Il-1 oder TNF führt wiederum zur Freisetzung den Knorpel angreifender Enzyme wie Kollagenasen, Metalloproteinasen, Stromelysin sowie Prostaglandinen (66). Einige Produkte des Entzündungsprozesses wie Bradykinin oder Histamin stimulieren direkt afferente Nozizeptoren und führen zu einer Schmerzempfindung beim Patienten.

Das Wissen über die Epidemiologie der Kniegelenksarthrose ist immer noch sehr lückenhaft, insbesondere bedarf es noch weiterer groß angelegter Längsschnittuntersuchungen zur Inzidenz. Die bisher veröffentlichten Studien sind aufgrund unterschiedlichen Studiendesigns, verschiedenen Studienpopulationen und nicht einheitlichen Definitionen der Gonarthrose schwer miteinander zu vergleichen und liefern diskrepante Ergebnisse (81). Allgemein steigt die Inzidenz der Gonarthrose mit zunehmendem Alter (28), Spitzenwerte werden in der Altersgruppe der 40 bis 60-Jährigen erreicht. Frauen scheinen im Vergleich zu Männern stärker betroffen zu sein. Der sprunghafte Anstieg bei Frauen nach dem 50. Lebensjahr spricht für einen möglichen Einfluss hormoneller Veränderungen im Rahmen der Menopause (85). Ethnologische Untersuchungen ergaben ein häufigeres Auftreten der Gonarthrose bei dunkelhäutigen Amerikanern (22).

Neben den Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Rasse finden sich auch durch den Patienten selbst beeinflussbare Parameter. Wissenschaftlich belegte Erkenntnisse über die Auswirkungen von Gewicht, Ernährung, körperlicher Aktivität, eines speziellen Trainings und des Arbeitsplatzes auf die Entwicklung einer Kniegelenksarthrose fassten Hunter et. al 2002 (41) zusammen. Demzufolge haben Personen, die an ihren Arbeitsplatz über einen längeren Zeitraum schwer heben und vermehrt Arbeiten bei gebeugtem Knie verrichten müssen, ein deutlich erhöhtes relatives Risiko später eine Kniegelenksarthrose zu bekommen. Dasselbe gilt für Hochleistungssportler, während regelmäßiges Jogging kein Risikofaktor zu sein scheint. Überstandene Gelenktraumata mit Meniskusschäden oder Bandläsionen sind ebenso wie Übergewicht (28) prädisponierend für die spätere Entwicklung einer Arthrose des Kniegelenks.

Die radiologische Diagnostik ist bisher das wichtigste Untersuchungsverfahren für die Arthrosediagnostik in epidemiologischen Studien. Der in klinischen und epidemiologischen Studien am häufigsten verwendete Score ist der von Kellgren und Lawrence (49). Bei der Interpretation dieser Studien ist zu beachten, dass nicht alle Patienten mit radiologisch definierter Arthrose klinisch erfassbare Symptome aufweisen. Demzufolge liegen auch die Inzidenzraten der radiologisch definierten Arthrose deutlich höher als die der klinisch definierten Arthrose (81).

An der von Felson et al. evaluierten Framingham-Studie zur Inzidenzerhebung der Gonarthrose nahmen 869 Personen teil, das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 70,8 Jahre. Die Patienten unterzogen sich nach ca. 8 Jahren einer erneuten Röntgenkontrolle. Über diesen Zeitraum ergab sich bei den Frauen eine röntgenologische Inzidenz der Gonarthrose von etwa 2%. Die symptomatische Inzidenz betrug 1% und 4% der Patienten erfuhren ein Fortschreiten ihrer Krankheit. Eine symptomatische Gonarthrose fand man bei 10% der Über-65-Jährigen (29).

### **1.3 Grundlagen der Therapie der Gonarthrose**

Die European League against Rheumatism (EULAR) publizierte 2000 neue Richtlinien zur Therapie der Gonarthrose (67). Für die konservative Therapie wurden dabei 10 Grundsätze als Konsens erarbeitet, welche auf einer umfangreichen Literaturrecherche basieren (ca. 2900 Arbeiten wurden nach den Kriterien der Evidence-Based Medicine durchgesehen).

Demzufolge sollte die Behandlung der Gonarthrose individuell, unter Einbeziehung von Alter, Begleiterkrankungen sowie beruflichen und anderen Aktivitäten des Patienten erfolgen. Auf das Vorhandensein oder Fehlen von lokalen Entzündungszeichen ist zu achten. Die Therapie umfasst Medikamente und nicht-medikamentöse Therapien, wobei Paracetamol Schmerzmittel der ersten Wahl sein sollte. Bei andauernden Schmerzen oder aktivierter Gonarthrose sollten NSAID angewendet werden. Eine Gonarthrose mit Erguß rechtfertigt eine Entlastungspunktion und eine Infiltration mit Kortikosteroiden. Zu den nicht-medikamentösen Behandlungsmassnahmen gehören regelmäßiges körperliches Training, die Benutzung von Gehhilfen, geeignetes Schuhwerk sowie die Reduk-

tion von Übergewicht. Bei Leibesübungen sollte insbesondere der M. quadriceps trainiert werden. Physikalisch-neurophysiologische Maßnahmen umfassen die krankengymnastische Behandlung und die Versorgung mit Stützbandagen oder Schienen.

In der operativen Therapie der Gonarthrose stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Bei der Beinachsenkorrektur durch eine Osteotomie wird die überlastete Seite durch Verlagerung der Belastungsachse ins gesunde Kompartiment entlastet. Der Eingriff sollte nicht zu spät erfolgen, da er eine prophylaktische Wirkung hat und nicht zur Schmerztherapie dient. Beste Ergebnisse werden bei einer einseitigen Arthrose, entsprechend lokalisierten Knieschmerzen und relativ jungen Patienten erzielt. Die Indikation einer Knieprothese bei konservativ therapieresistenter Gonarthrose stellt den letzten Therapieschritt dar. Gute Resultate sind nach langen Schmerzverläufen und radiologisch schwer zerstörten Gelenken zu erwarten. In der Regel werden Totalprothesen eingesetzt, unikondyläre Schlittenprothesen werden bei einseitigen Arthrosen und einseitiger Kniesymptomatik verwendet. Bei der Arthroskopie wird das Gelenk intensiv gespült, Meniskus- und Knorpelfetzen entfernt, ggf. wird der Knorpel geglättet. Lokale kleinere Knorpeldefekte können mikrofrakturiert werden. Die Patienten mit besten Erfolgsaussichten sind diejenigen mit geraden Beinachsen, stabilen Knien, mäßig fortgeschrittener Gonarthrose und hauptsächlich mechanischen Störungen wie Meniskusrissen und freien Gelenkkörpern.

Weitere operative Therapien beinhalten knochenmarkstimulierende Maßnahmen zur Bildung von Ersatzknorpel, die autologe Knorpelzelltransplantation und den autologen Transfer von osteochondralen Zylindern.

### **1.3.1 Grundlagen der Therapie mit Hyaluronsäure**

Hyaluronsäure (HS) ist das bei Säugetieren am reichhaltigsten vorhandene Glykosaminoglykan. Es kommt in hohen Konzentrationen im Bindegewebe, wie z.B. in der Haut, im Glaskörper des Auges, im Knorpel oder in der Nabelschnur vor.

HS ist aus dem Disaccharid Hyalobiuronsäure aufgebaut, das aus Glukuronsäure und N-Acetylglukosamin besteht, welche  $\beta$  (1,3)- und  $\beta$  (1,4)-glykosidisch miteinander verknüpft sind.

Hohe Konzentrationen an HS von 0,5-4 mg/ml werden in der Gelenkflüssigkeit von diarthrotischen Gelenken erreicht (21). Dort wirkt sie als Platzhalter, als Stoßdämpfer und als Lubrikans, insbesondere unter dem Wirken großer Scherkräfte im Gelenk. Darüber hinaus nimmt sie eine Filterfunktion wahr, welche den Austausch von Metaboliten und Kataboliten des Gelenkknorpels zulässt, die freie Passage von Entzündungsmolekülen und -zellen jedoch unterbindet (9, 36). HS erleichtert den Transport von Wasser und Nährstofflösungen von den Kapillaren der Synovialmembran zum Knorpel (53) und reduziert den Flüssigkeitsverlust bei Zunahme des intraartikulären Drucks während der Gelenkflexion (36). Außerdem werden ihr andere positive Effekte, wie das Fangen freier Radikale (9), die Inhibition der Makrophagen- und Leukozytenaktivität oder die Förderung der körpereigenen Hyaluronsäureproduktion zugewiesen (79). Diese Erkenntnisse wurden jedoch ausschließlich *in vitro* an Zellkulturen erzielt und sind nur mit Vorsicht auf das Gelenk *in vivo* übertragbar.

Das Molekulargewicht der HS in der gesunden Gelenkflüssigkeit beträgt  $3-4 \times 10^6$  Dalton. Gelchromatographische Untersuchungen zeigen, dass mit zunehmenden Alter und fortschreitender Arthrose die Konzentration der HS in der Gelenkflüssigkeit abnimmt (21). Ebenso kommt es zu einem relativen Anstieg an HS-Molekülen, welche ein geringeres Molekulargewicht als normal haben. Die damit verbundene Änderung der rheologischen Eigenschaften führt zu einer Beeinträchtigung der schützenden Funktion der HS für die oberflächliche Knorpelschicht, wo sie wie ein Schutzschild wirkt. Dies kann zu einer schwerwiegenden Veränderung der interzellulären Matrix und der Zellfunktion des Gelenkknorpels führen. Während der Gelenkbewegung auftretende Scherkräfte können ein Einreißen des Kollagennetzwerks auf der Knorpeloberfläche verursachen.

In den späten 60er Jahren entwickelten Balazs et al. das Konzept der Visko-supplementierung. Darunter verstanden sie die Wiederherstellung des normalen

rheologischen Umfelds in Gelenkflüssigkeit, Synovialgewebe und an der Lamina splendens des Gelenkknorpels durch Applikation von HS (9).

Erste tierexperimentelle Studien wurden von Rydell und Balazs an Gelenken von Rennpferden mit dem Präparat Healon<sup>®</sup> durchgeführt (76, 77). Die für die intraartikuläre Injektion brauchbaren Fragmente von steriler Hyaluronsäure fertigten sie aus der menschlichen Nabelschnur und aus Hahnenkämmen. Healon<sup>®</sup> wird heute noch bei operativen Eingriffen am Auge verwendet.

20 Rennpferde mit durch Trauma oder Degeneration beeinträchtigten Gelenken wurden intraartikulären Injektionen mit Kortison (Depo-Medrol<sup>®</sup>) oder einem Gemisch aus Kortison und Healon<sup>®</sup> unterzogen. Letztgenannte erreichten exzellente Ergebnisse und die Wirkung der Injektionen hielt deutlich länger an. Einige Pferde konnten sogar den Rennbetrieb wieder aufnehmen (77).

Die 1974 von Peyron erstmals am menschlichen Knie durchgeführten Healon<sup>®</sup>-Injektionen führten bei zwei Dritteln der Patienten zu einer bis zu mehrere Monate anhaltenden Schmerzreduktion. Die Kombination von 2 Injektionen mit jeweils 2 ml Hyaluronsäure erwies sich als ideal (70). Spätere Dosisfindungsstudien empfahlen die intraartikuläre Gabe von 3-5 Injektionen in wöchentlichen Abständen (17).

Um Aussagen über die potenziell modifizierende Wirkung der HS auf die Knorpelstruktur machen zu können, wurden verschiedene Studien durchgeführt. Schiavinato et al. untersuchten Knorpelproben von Hunden, bei denen durch Resektion des vorderen Kreuzbands ein Knorpelschaden induziert wurde, nach intraartikulären Injektionen mit HS. Im Vergleich zur unbehandelten Kontrollseite wiesen die Knorpelproben 7 Wochen nach Therapiebeginn eine homogenere Knorpeloberfläche und mikroskopisch eine höhere Zelldichte in den oberflächlichen und mittleren Knorpelschichten auf (78). Prospektive, arthroskopisch evaluierte Studien mit Probenentnahme am menschlichen Kniegelenk bekräftigten die strukturmodifizierende Wirkung der HS. Berichtet wurde ein geringeres Fortschreiten der Arthrose (32, 58), eine Regeneration der oberflächlichen Knorpelschichten mit höherer Knorpeldichte und besserem Zellstoffwechsel (39) und eine Abnahme des entzündlichen Status der Synovialmembran (32).

Mehrere Studien unterschiedlichen Designs prüften die Wirksamkeit intraartikulär verabreichter HS bei Gonarthrose im Vergleich zu Glukokortikoiden (45, 54, 23), Placebo (31, 52, 54, 61, 69, 72, 82, 90), HS geringeren Molekulargewichts (47), NSAID (6), intraartikulärem Sauerstoff (8) oder anderen Medikamenten. In der internationalen Literatur werden in regelmäßigen Abständen Übersichtsartikel (1, 2, 40, 51, 59, 62) veröffentlicht, welche den Fokus auf noch unbeantwortete Fragen in der Therapie mit HS-Präparaten lenken. In den neuesten Richtlinien des American College of Rheumatology (ACR) zur Therapie der Gonarthrose wird zum erstenmal die intraartikuläre HS-Gabe als Alternative zu oralen Analgetika und NSAID ausdrücklich empfohlen (5). Das europäische Pendant, die European League Against Rheumatism (EULAR) task force, bewertet HS als „möglicherweise effektiv“ in der Behandlung der Kniegelenksarthrose und empfiehlt einen Einsatz erst bei Versagen der konventionellen, auf NSAID und physikalischen Maßnahmen basierenden, Therapie (67).

### **1.3.2 Grundlagen der Therapie mit Glukokortikoiden**

Die intraartikuläre Gabe von Glukokortikoiden bei Patienten mit Gonarthrose wird in verschiedenen Behandlungsrichtlinien empfohlen (5, 67, 73). Mehrere Studien bestätigten den Vorteil der intraartikulär applizierten Steroide gegenüber Placebo-Injektionen (18, 83), allerdings scheint die Wirkung nur 1 bis 3 Wochen anzudauern. Trotzdem erzielen einige Patienten ausreichende und lang anhaltende Beschwerdefreiheit. Patienten mit vorhandenem Gelenkerguss scheinen besonders von den Injektionen zu profitieren. Die Anzahl der weißen Blutkörperchen, die Anwesenheit von Kristallen im Gelenk und der radiologische Arthrosegrad hingegen beeinflussen das Ansprechen auf die Therapie kaum (34).

Die schwerwiegendste Nebenwirkung der intraartikulären Glukokortikoid-Therapie ist die iatrogene Gelenkinfektion, welche allerdings mit 1:25000 Injektionen relativ selten ist. Vereinzelt treten lokale Hautreaktionen auf, vor allem bei Gabe von länger wirkenden Präparaten. Insgesamt gibt es wenig Beweise für eine knorpelschädigende Wirkung der Glukokortikoide, Ergebnisse aus Tierversuchen sind nicht ohne weiteres auf das menschliche Gelenk übertragbar (18).

Der genaue Wirkmechanismus intraartikulär gegebener Glukokortikoide bei Arthrose ist unklar. Die unmittelbar einsetzende Wirkung lässt auf eine direkte entzündungshemmende Rolle schließen. Glukokortikoide wirken direkt auf Rezeptoren im Zellkern und beeinflussen die Syntheserate von mRNA und Proteinen. Dies führt zu einer Änderung des Stoffwechsels der T-Zell- und B-Zellfunktion und der Produktion von Zytokinen. Es kommt zu einer Inhibition der Phospholipase A2 und folglich zu einer reduzierten Freisetzung entzündungsauslösender Arachidonsäurederivate.

## **1.4 Analyse des Gangbilds des Menschen**

Insbesondere Erkrankungen an den Gelenken der unteren Extremität führen zu einer Beeinflussung des menschlichen Gangbilds. Kenntnisse über die einzelnen Phasen des Gangzyklus sowie pathologische Bewegungsmuster sind dabei unabdingbare Voraussetzung.

### **1.4.1 Der Gangzyklus**

In der internationalen Literatur hat sich die Gliederung des Gangzyklus nach den Empfehlungen von Jacqueline Perry durchgesetzt (68). Ein Gangzyklus (Gait Cycle, Double Stride) ist demnach der Zeitraum zwischen dem ersten Auftreten der Ferse des einen Beins (Initial Contact) und dem erneuten Aufsetzen der Ferse desselben Fußes. Generell ist jeder Gangzyklus in zwei Gangphasen untergliedert, nämlich in eine Standphase (Stance) und eine Schwungphase (Swing). Die Standphase umschreibt den gesamten Zeitraum, in dem der Fuß mit dem Boden Kontakt hat. Die Schwungphase beginnt, wenn die Zehen vom Boden abheben und umfasst den Zeitabschnitt, in dem der Fuß in der Luft ist und das Bein vorschwingt. Bei der gewöhnlichen Ganggeschwindigkeit von 80 m/min entfallen auf die Standphase etwa 62% und die Schwungphase 38% des Gangzyklus.

Die Standphase wiederum lässt sich in drei Unterphasen gliedern. Bei der bipedalen initialen Standphase am Beginn eines Gangzyklus befinden sich beide Füße am Boden. In der darauf folgenden monopedalen Standphase ist der kontralaterale Fuß zum Schwung abgehoben und die gesamte Körperlast ruht auf der betroffenen

Extremität. Die terminale bipedale Standphase beginnt mit dem Bodenkontakt des kontralateralen Fußes und endet, wenn das ursprüngliche Standbein zum Schwung abgehoben wird. Bei schnellem Gehen ist die monopedale Standphase proportional verlängert und die beiden bipedalen Standintervalle verkürzt. Ein Ausfall der bipedalen Standphase signalisiert, dass die betroffene Person vom Geh- in den Laufmodus gewechselt hat.

Neben der groben Einteilung des Gangzyklus in Standphase und Schwungphase empfiehlt Perry eine erweiterte, funktionelle Zuordnung in drei Aufgabenbereiche und in acht Subphasen.

Diese Aufgaben und die in den jeweiligen Gangphasen aufeinander abgestimmten Bewegungsmuster sollen nun unter besonderer Beachtung des Kniegelenks dargestellt werden:

#### 1. Initial Contact (Intervall: 0-2% des Gangzyklus)

In dieser Phase setzt der Fuß soeben auf den Boden auf. Die Hüfte ist flektiert, das Kniegelenk extendiert, das obere Sprunggelenk ist dorsalextektiert bis neutral gestellt. Zu diesem Zeitpunkt befindet sich das kontralaterale Bein am Ende der terminalen Standphase.

Die Extensionsstellung des Kniegelenks ist auf die Position des Bodenreaktionsvektors anterior der Kniegelenksachse und der Aktivität der Mm. vasti zurückzuführen. Eine Stabilität im Knie unter der neu auftretenden Gewichtsbelastung wird zudem über eine anhaltende Aktivität der ischiocruralen Muskeln erreicht.

#### 2. Loading Response (Intervall: 0-10% des Gangzyklus)

Während sich das kontralaterale Bein in der Vorschwungphase befindet, wird die gesamte Körperlast auf das beobachtete Bein übertragen. Dem Abrollvorgang über die Ferse folgt eine Plantarflexion im oberen Sprunggelenk. Das Knie wird zur Stoßdämpfung flektiert. Die Tibia bewegt sich nach vorn, der Körpervektor gerät hinter das Kniegelenk und es entsteht ein Flexions- Drehmoment. Dem wirkt die stabilisierende Aktivität der Mm. vasti entgegen, so dass der Bewegungsausschlag

in Flexion begrenzt bleibt. Einem in dieser Phase des Gangzyklus auftretendem Innenrotations- Drehmoment an der Tibia wirken die Mm. tensor fasciae latae und biceps femoris entgegen. Das varisierende Drehmoment auf das Kniegelenk wird vom Tractus iliotibialis und vom starken, medialen Bandapparat aufgefangen.

### 3. Mid Stance (Intervall: 10-30 des Gangzyklus)

Diese Phase, welche mit dem Abheben des kontralateralen Fußes beginnt, umfasst die erste Hälfte des monopedalen Stehens. Knie- und Hüftgelenk extendieren, während durch Dorsalextension im oberen Sprunggelenk bei plantigradem Auftreten eine Vorwärtsbewegung über den Last tragenden Fuß hinweg erfolgt. Im Verlauf dieses Abschnitts nimmt die führende Wirkung des M. quadriceps femoris kontinuierlich ab und die Tibia wird durch die Aktivität des M. soleus stabilisiert. Bei ca. 20% des Gangzyklus verläuft der Bodenreaktionskraftvektor mit der Achse der Tibia, danach läuft er leicht vor das Zentrum des Kniegelenks und erzeugt ein geringes Extensionsmoment.

### 4. Terminal Stance (Intervall: 30-50 % des Gangzyklus)

Während dieser zweiten Phase monopedalen Stehens befindet sich das Körpergewicht vor dem Vorfuß. Terminal Stance beginnt mit dem Ablösen der Ferse und setzt sich fort, bis der kontralaterale Fuß Bodenkontakt erhält. Das Knie extendiert zunächst weiter und beginnt dann leicht zu flektieren. Ursache ist eine kräftige Dorsalextension im oberen Sprunggelenk, verbunden mit einer Stabilisierung der Tibia und einer passiven Vorwärtsbewegung des Femurs sowie der Lage des Körpervektors anterior der Kniegelenksachse. Einer unerwünschten Hyperextension im Kniegelenk in dieser Phase des Gangzyklus wirken der M. popliteus und der M. gastrocnemius entgegen. Gegen Ende der terminalen Standphase beginnt das Knie zu flektieren. Durch das Vorrücken des Körpervektors über die Metatarsophalangealgelenke geht die Stabilität der Tibia verloren und die Wirkung der Flektoren des Kniegelenks kann sich entfalten.

#### 5. Pre-Swing (Intervall: 50-60% des Gangzyklus)

In dieser Phase des Gangzyklus findet die rasche Verlagerung des Körpergewichts auf den kontralateralen Fuß und damit die Einleitung der Schwungphase statt. Eine Flexion von ca.  $40^\circ$  im Kniegelenk wird benötigt, damit sich die Zehen vom Boden ablösen können. Dies wird durch die vermehrte Aktivität des M. gastrocnemius und M. soleus bewirkt, was zum Abheben der Ferse und einem Vorrücken des Bodenreaktionskraftvektors auf die distalen Metatarsophalangealgelenke führt. Es kommt zu einem Flexionsmoment am Kniegelenk und aufgrund des nicht mehr stabilisierten Fußes rotiert die Tibia nach vorn. Durch Verlagerung des Körpergewichtes auf den kontralateralen Fuß kann das entlastete Bein nun auf die destabilisierenden Kräfte reagieren.

#### 6. Initial Swing (Intervall: 60-73% des Gangzyklus)

Initial Swing umfasst die Zeitspanne vom Abheben des Fußes vom Boden bis zum Vorschwingen auf Höhe des kontralateralen Standbeines. Diese Phase beträgt ungefähr ein Drittel der gesamten Schwungphase. Flexion im Hüftgelenk und weiter zunehmende Flexion im Kniegelenk führen das Bein nach vorne. Das obere Sprunggelenk ist nur gering dorsalextendiert. Entscheidende Faktoren für die zur Progression in dieser Phase benötigte Flexion im Kniegelenk von  $60^\circ$  sind eine ausreichende Flexion von ca.  $40^\circ$  in der Pre-Swing-Phase sowie eine aktive Flexion durch die ischiocruralen Muskeln, vor allem durch das Caput breve des M. biceps femoris. Unterstützend wirkt auch das durch die schnelle Flexion des Hüftgelenks erzeugte Drehmoment. Es führt zu einer raschen Vorwärtsbewegung des Femurs, während das Trägheitsmoment der Tibia das Kniegelenk flektieren lässt.

#### 7. Mid Swing (Intervall: 73-87% des Gangzyklus)

Dieser zweite Abschnitt der Schwungphase umfasst das Vorschwingen des Beines ausgehend von der Position in der sich das Schwungbein in Opposition zum Standbein befindet. Er ist gekennzeichnet durch eine Entspannung der Flexoren im Kniegelenk und eine folgende passive Extension. Es erfolgt eine Vorwärtsbe-

wegung des Schwungbeins, die Tibia ist am Ende dieser Phase des Gangzyklus bedingt durch die passive Extension vertikal ausgerichtet.

#### 8. Terminal Swing (Intervall: 87-100% des Gangzyklus)

In der letzten Phase des Gangzyklus erfolgt ein vollständiges Vorschwingen des Beines, so dass der Unterschenkel eine Position vor dem Oberschenkel erreicht. Die in diesem Intervall kontinuierlich zunehmende Aktivität der Mm. vasti dient der Vorbereitung des Beines auf die folgende Standphase. Ein neuer Gangzyklus kann beginnen.

### 1.4.2 Das Gangbild bei Gonarthrose

Primäres Ziel der normalen, bipedalen Fortbewegung des Menschen ist die Bestrebung, von einem Ort zum anderen unter minimalem Aufwand von Energie zu gelangen. Verschiedene Gangparameter unterscheiden sich von Person zu Person und sind charakteristisch für das jeweilige individuelle Gangbild. Alter, Geschlecht, Anatomie spielen dabei ebenso eine Rolle wie persönliche oder emotionale Faktoren. Das Ziel des minimalen Energieaufwandes beim Gehen, welches Personen mit „normalen“ Gelenken trotz der großen interindividuellen Unterschiede eigen ist, geht Patienten mit abnormalen und morphologisch erkrankten Gelenken verloren (80). Der zusätzliche Energieaufwand ist als Versuch des Patienten zu werten, Gelenkschmerzen zu reduzieren, um bessere muskuläre Kontrolle und Stabilität im Gelenk zu erlangen.

Die durchschnittliche Ganggeschwindigkeit bei Personen mit gesunden Gelenken der unteren Extremität beträgt ca. 80 m/min (13, 68). Das Bewegungsausmaß im Kniegelenk während des normalen Gehens beträgt ca. 60° (13, 80) wobei Winkelgeschwindigkeiten von 130°/sec (6) bis 344°/sec (13) abhängig von der Untersuchungsmethode gemessen wurden.

Patienten mit Gonarthrose laufen deutlich langsamer (7, 13, 68, 80) mit signifikant geringeren Winkelgeschwindigkeiten im Kniegelenk (37) als Nichtbetroffene. Ein Unterschied in der Ganggeschwindigkeit zwischen einseitig und zweiseitig Betroffenen konnte nicht nachgewiesen werden (68, 80).

In einer Studie an 95 Patienten mit degenerativen Kniegelenken stellten Stauffer et al. fest, dass das Ausmaß der Kniegelenksflexion beim Stehen Aussagen über die Schwere der Erkrankung zulässt. Eine zunehmende Kniegelenksflexion im Stand korrelierte positiv mit dem morphologischen Schaden des Gelenks und der durch Scores ermittelten Beeinträchtigung der allgemeinen Lebensqualität des Patienten (80).

Als unmittelbare Auswirkungen der Gonarthrose auf die einzelnen Phasen des Gangzyklus zeigte sich, dass die Standphase bei einseitig Betroffenen auf der erkrankten Seite deutlich kürzer ist. Bei beidseitig Betroffenen hingegen ist der prozentuale Anteil der bipedalen Standphase am Gangzyklus erhöht (68, 80). Diese Ergebnisse erklären sich mit dem Versuch der Patienten, die Dauer der schmerzverursachenden Kniegelenkskompression so gering wie möglich zu halten.

Weiterhin symptomatisch für Patienten mit Kniegelenksarthrose ist das geringere Ausmaß der Flexion und Extension im Kniegelenk während der Standphase im Vergleich zum Gesunden (13, 63, 68, 80). Eine ausgeprägte Kniegelenksflexion würde ein größeres Flexionsdrehmoment am Knie erzeugen, welches über Aktivitätszunahme des M. quadriceps femoris und stärkerer, Schmerzen auslösender, Gelenkspaltkompression ausgeglichen werden müsste.

Studien mit Kraftmessplatten über auftretende Bodenreaktionskräfte bei Patienten mit Gonarthrose lieferten unterschiedliche Ergebnisse (7, 63, 80). Normalerweise erfolgt bei der aufgezeichneten Messung der vertikalen Kraft ein schneller Anstieg des Vektors [F1] bei Fersenaufprall (Initial Contact). Dieser flacht dann in der Mid Stance – Phase des Gangzyklus ab [F2] und ein weiterer Peak [F3] erscheint in der Terminal Stance/ Pre-Swing – Phase, wenn sich der Fuß für die Schwungphase vom Boden abstößt.

Die Untersuchungen von Stauffer et al. zeigten, dass Patienten mit Gonarthrose das Bein deutlich langsamer nach dem Aufsatz der Ferse belasteten und folglich später als Gesunde den F1-Gipfel erreichten. Ihre Bodenreaktionskräfte ergaben neben reduziertem F1-Peak einen ebenso geringeren F3-Gipfel bei erhöhtem F2-Wert. Sie interpretierten ihre Ergebnisse mit dem Versuch des Patienten auftretende vertikale Beschleunigungen während der Standphase „auszuglätten“, um

komprimierende Kräfte im kranken Gelenk zu vermeiden (80). Eine Tendenz zur stärkeren Belastung des gesunden Beins bei von Kniegelenksarthrose einseitig Betroffenen stellten auch Messier et al. fest. Ein Vergleich der aufgezeichneten vertikalen Bodenreaktionskraftkurven ergab zudem einen signifikant höheren F3-Peak auf der nicht betroffenen Seite. Hinsichtlich der anteroposterior und medio-lateral wirkenden Bodenreaktionskräfte konnten sie keine signifikanten Unterschiede feststellen (63). Andriacchi et al. hingegen beobachteten deutlich höhere medial wirkende Kräfte zum Zeitpunkt des Fersenauftritts bei Patienten mit Gonarthrose. Hinsichtlich der vertikalen Bodenreaktionskräfte konnten sie keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Patientengruppe feststellen. In dieser Studie wurden zudem die Auswirkungen verschiedener Ganggeschwindigkeiten auf einzelne Gangparameter bestimmt. Ihr zufolge laufen Patienten mit Kniegelenksarthrose im Vergleich zum Normalkollektiv bei *gleicher* Geschwindigkeit mit einer kürzeren Schrittlänge und höheren Schrittfolge (7).

Es ist allgemein bekannt, dass die schmerzbedingte Bewegungseinschränkung am Kniegelenk durch den Patienten mit einer Abnahme des Umfangs des M. quadriceps femoris und der ischiocruralen Muskulatur einhergeht.

Isometrische (65, 80) und isokinetische (63) Messungen der Kraft der Quadricepsgruppe ergaben signifikant niedrigere Werte bei Patienten mit Gonarthrose im Vergleich zu altersentsprechenden Kontrollgruppen ohne Arthrose. Einseitig Betroffene erzielten dabei auch auf der nicht betroffenen Seite schlechtere Werte im Vergleich mit dem Normalkollektiv.

Nähere Untersuchungen durch O'Reilly et al. über die Ursachen der Quadricepsschwäche (65) belegten in einer Studie an 300 Patienten mit Kniegelenksarthrose eine signifikant geringere Aktivität des M. quadriceps femoris verbunden mit Schmerzen, radiologischen Veränderungen und psychischen Faktoren.

## **1.5 Methodik und Fragestellung der Arbeit**

Anliegen dieser Arbeit ist es, zwei konservative Therapiemethoden der Gonarthrose auf ihren therapeutischen Wert hin zu vergleichen.

Dafür wandten wir die Methode einer prospektiven, randomisierten Doppelt-

Blind-Studie an, der Daten aus dem Universitätsklinikum Münster (UKM) sowie dem Funktionsbereich Bewegungsanalytik des UKM zugrunde liegen.

Gegenstand der Studie war es, Patienten mit einem radiologisch gesicherten Knorpelschaden des Kniegelenkes einem definierten konservativen Behandlungsschema zu unterziehen und die Therapieergebnisse über den Zeitraum von ca. 16 Wochen zu erfassen und auszuwerten. Die Behandlung bestand entweder aus intraartikulär verabreichter Hyaluronsäure (Ostenil<sup>®</sup>) oder aus einem intraartikulär verabreichten Glukokortikoid (Volon<sup>®</sup> A10).

Im Zeitraum von Oktober 2000 bis Oktober 2002 wurden im Rahmen dieser Studie 42 Patienten mit intraartikulären Injektionen behandelt. Gleichzeitig wurde im Funktionsbereich Bewegungsanalytik des UKM das Gangbild zu den im Studienprotokoll vorgesehen Zeitpunkten aufgezeichnet.

Parallel zu den ganganalytischen Untersuchungen evaluierten wir die Lebensqualität der Patienten und die klinisch-funktionellen Veränderungen mit Hilfe von standardisierten Fragebögen und Scores.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit folgenden Fragen:

- Führen intraartikuläre Injektionen mit Hyaluronsäure (Ostenil<sup>®</sup>) oder Glukokortikoiden (Volon<sup>®</sup> A10) zu einer statistisch signifikanten Schmerzreduktion? Über welchen Zeitraum hält diese an?
- Beeinflusst die Therapie die Lebensqualität eines Patienten mit Kniegelenksarthrose?
- Inwiefern wird das Gangbild durch die Injektionen beeinflusst? Ändern sich die Bewegungsmuster?
- Welche Patienten profitieren besonders von den Injektionen?
- Wie ist die Verträglichkeit der beiden Präparate einzuschätzen?
- Lassen sich grundsätzlich Therapieempfehlungen für die konservative Behandlung von Knorpelschäden des Kniegelenkes ableiten?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientengut

#### 2.1.1 Patientenrekrutierung

Insgesamt nahmen 42 Patienten mit radiologisch nachgewiesener Arthrose zweiten oder dritten Grades nach der Kellgren-Skala (49) an unserer Studie teil. Die Patienten wurden aus der Arthrosesprechstunde der Orthopädischen Klinik des Universitätsklinikums Münsters und aus Praxen niedergelassener Orthopäden rekrutiert. Bei der Vorstellung erhielten sie zunächst Informationen über die Ursachen der Kniegelenksarthrose, den Verlauf der Krankheit, die Behandlungsprinzipien und den aktuellen Stand der Forschung. Dabei wurde speziell auf die konservative Behandlung der Gonarthrose mit intraartikulärer Gabe von Hyaluronsäure und Glukokortikoiden eingegangen. Anschließend wurden sie über den Hintergrund unserer Studie, die Risiken der intraartikulären Injektion und das Doppel-Blind-Design dieser Studie aufgeklärt. Dann erst erfolgte die strenge Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (s.u.). Erfüllten die Patienten diese Kriterien wurden sie, nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, über computerergenerierter Zufallszähler einer der beiden Behandlungsgruppen zugewiesen.

Tabelle 2.1: Zusammensetzung der Studienpopulation

Patientengut	HS-Gruppe (Ostenil®)	TA-Gruppe (Volon® A10)
Patientenanzahl	21	21
Männer	8	9
Frauen	13	12
Alter (Jahre) ± SD	60,8 ± 7,0	61,3 ± 6,7
Größe (cm) ± SD	170 ± 10,65	170 ± 6,89
Gewicht (kg) ± SD	82 ± 13,91	85 ± 10,31
BMI	28,6 ± 4,0	29,5 ± 3,8
Arthrose 2.Grades	9	6
Arthrose 3.Grades	12	15

Die Zusammensetzung der beiden Gruppen zeigt Tab. 2.1. Sowohl bezüglich Geschlechterverteilung, als auch Alter, Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) zeigten sich die HS-Gruppe (Ostenil<sup>®</sup>) und TA-Gruppe (Volon<sup>®</sup>A10) vergleichbar.

### **2.1.2 Einschlusskriterien**

- Männer und Frauen zwischen 50 und 75 Jahren
- radiologisch gesicherte Diagnose einer Kniegelenksarthrose mit einer Einstufung nach Kellgren von II - III
- Schmerzen nach der VAS von  $\geq 40$  mm
- chronischer Schmerz seit mind. 6 Monaten
- Lequesne-Score von mind. 10
- Patienten mit gutem sonstigen Ernährungszustand/Allgemeinzustand
- Compliance des Patienten gewährleistet
- unterschriebene Einverständniserklärung

### **2.1.3 Ausschlusskriterien**

- Alkoholiker, Medikamenten- oder Drogenabhängige sowie neurotische Persönlichkeiten; Patienten mit psychischen Erkrankungen, Epilepsie oder mit Suizidgefahr
- Frauen im gebärfähigen Alter
- Personen, die nach Meinung des Prüfers die Patienteneinverständniserklärung nicht verstehen oder eine hohe Non-Compliance besitzen
- Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb der letzten 3 Monaten oder gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung
- vor Studienbeginn bekannte Unverträglichkeit auf einen Inhaltsstoff des Prüfproduktes
- akutes Hämarthros oder akuter Gelenkerguß, der eine Punktion erforderlich macht
- Patienten mit nicht-osteoarthrotischer Gelenkerkrankung (entzündliche Gelenkerkrankungen (Polyarthritits), Läsionen der Bänder, Komplettresek-

tion des Meniskus, Chondrocalzinose, Sudek's Arthropie)

- erlaubte Voroperationen vor weniger als 3 Monaten
- Osteoarthrose in der Hüfte mit einem Schweregrad, der die Funktionsfähigkeit des Knies beeinflusst
- axiale Abweichung von mehr als 15 Grad in Valgus oder Varus (Röntgenbild), klinisch signifikante medio-laterale oder antero-posteriore Instabilität
- Krepitationen unter der Kniescheibe (Hinweis auf Retropatellararthrose)
- andere Krankheiten, die eine Kontraindikation für eine Hyaluronsäure bzw. Kortisongabe darstellen (Tumorleiden, Infektionen)
- Vorhandensein einer Kontraindikation für eine intra-artikuläre Behandlung (Infektionen, Hautschäden und Hauterkrankungen in der Umgebung der Injektionsstelle)
- intra-artikuläre Gelenkbehandlung innerhalb der letzten 6 Monate unter Verwendung von hyaluronsäurehaltigen/glykosaminoglykanhaltigen Substanzen
- intra-artikuläre Gelenkbehandlung innerhalb der letzten 3 Monate unter Verwendung von kortikoidhaltigen Substanzen
- schwere systemische Erkrankungen (z. B. Tumorerkrankungen)
- unkontrollierte Diabetes mellitus oder unkontrollierte Schilddrüsenerkrankung
- Gebrauch von Antikoagulantien
- Vorhandensein einer Begleiterkrankung oder Einnahme von Begleitmedikation (nicht-steroidale Antirheumatika/Analgetika, Antidepressiva, Neuroleptika, u.ä.), während der Dauer der Studie, die in Wirkung und Konzentration die Evaluierung der Studie beeinflussen würden
- periphere Neuropathie
- bestehende oder Verdacht auf arthrogene Infektionen

#### **2.1.4 „Wash-out“-Phase**

Vor der ersten intra-artikulären Injektion des Behandlungszyklus erfolgte eine 2-

wöchige „Wash-out“-Phase, in der der Patient keine nicht-steroidalen-anti-inflammatorischen Medikamente (NSAID) zu sich nehmen durfte. Lediglich die tägliche Einnahme von 100 mg Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe bzw. Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen wurde erlaubt. Mit dieser Maßnahme sollte der reale Schmerzstatus des Patienten *vor* dem Start der Injektionstherapie möglichst genau und unverfälscht wiedergegeben werden. Als „escape-medication“ war dem Patienten die tägliche Einnahme von 4 mal 500 mg Paracetamol erlaubt.

## **2.2 Studiendesign**

### **2.2.1 Studienaufbau**

Die von uns durchgeführte Studie war prospektiv ausgerichtet. Beide Behandlungen liefen parallel und unter kontrollierten Bedingungen. Die Injektionstherapie der Patienten erfolgte ambulant am Universitätsklinikum Münster.

Die Patienten wurden durch Randomisierung (1:1) entweder der HS-Gruppe (Ostenil<sup>®</sup>) oder der TA-Gruppe (Volon<sup>®</sup> A10) zugeteilt. Die Randomisierung wurde mit Hilfe computergenerierter Zufallszähler erstellt. Pro Gruppe wurden 21 Patienten in die Studie eingeschlossen. Patienten die vorzeitig die Studie abbrachen wurden nicht ersetzt, d.h. es wurde keine Patientenummer doppelt vergeben. Den Patienten wurde erst nach Beendigung der Studie mitgeteilt, welchem Therapieschema sie zugewiesen worden waren.

Die Injektionen wurden von zwei Ärzten der Klinik für Allgemeine Orthopädie des Universitätsklinikums Münster durchgeführt. Um Doppel-Blind-Bedingungen einzuhalten, wussten diese nicht, welches Präparat sie gerade bei dem ihnen zugewiesenen Patienten injizierten.

### **2.2.2 Prinzip und Zeitpunkt der Datenerfassung**

Insgesamt betrug die Studiendauer für jeden Patienten 16 Wochen. In diesem Zeitraum waren zum Erhalt der studienrelevanten Daten 8 Visiten vorgesehen.

Visite 1/2: Screening-Visite / Start der Injektionstherapie

Visiten 2/3-6: Injektionen / die Injektionen erfolgten im Abstand von je 1 Woche.

Nur in Ausnahmefällen war eine Abweichung von  $\pm 1$  Tag erlaubt.

Visite 7: Post-Treatment-Visite / erfolgte 1 Woche  $\pm 1$  Tag nach der letzten Injektion

Visite 8: Follow-Up / erfolgte 12 Wochen  $\pm 3$  Tage nach der letzten Injektion

Bei den einzelnen Visiten wurden folgende Parameter dokumentiert bzw. folgende Untersuchungen durchgeführt:

Visite 1 (Screening-Visite):

- Information/Aufklärung des Patienten über die Grundlagen und den Ablauf der Studie
- Klinische, nach orthopädischen Gesichtspunkten ausgerichtete Untersuchung
- Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (s.o.)
- Aufklärung über die Einnahme der erlaubten Begleitmedikation (s.o.)
- Patienteneinverständniserklärung
- Erhebung und Dokumentation der studienrelevanten Parameter (VAS, SF-36-Fragebogen, KSS-Score, Lequesne-Score)
- Durchführung der Ganganalyse
- Patientenummerierung (aufsteigend, fortlaufend) entsprechend der Reihenfolge ihrer Aufnahme in die Studie
- Zuteilung einer Behandlung (Einteilung in Gruppe HS oder TA) entsprechend der Randomisierungsliste
- Beginn der Behandlung: 1. intra-artikuläre Injektion / Patienten, welche zu diesem Zeitpunkt NSAID zur Schmerzreduktion einnahmen, hatten diese abzusetzen und sich einer 2-wöchigen „Wash-out“ Phase zu unterziehen (s.u.)
- Beginn der Dokumentation der „Escape-Medikation“ durch den Patienten (s.u.)

Visite 2/3-6 (Injektionstherapie):

- Injektionstherapie

Gruppe HS: Ostenil<sup>®</sup>; 5 intraartikuläre Injektionen in einem Zeitraum von 4 Wochen (wöchentlicher Abstand der Injektionen )

Gruppe TA: Triamcinolonacetonid (Volon<sup>®</sup> A10); 5 intraartikuläre Injektionen in einem Zeitraum von 4 Wochen (wöchentlicher Abstand der Injektionen)

- Gegebenenfalls Dokumentation unerwünschter Ereignisse (UE)
- Überprüfung und Dokumentation der Begleitmedikation

Visite 7 (Post-Treatment-Visite):

- Ende des Behandlungszeitraumes für den jeweiligen Patienten
- Ggf. Dokumentation unerwünschter Ereignisse (UE)
- Überprüfung und Dokumentation der Begleitmedikation
- Erhebung und Dokumentation der studienrelevanten Parameter (VAS, SF-36-Fragebogen, KSS-Score, Lequesne-Score)
- Durchführung der Ganganalyse

Visite 8 (Follow-Up-Visite):

- Ggf. Dokumentation unerwünschter Ereignisse (UE)
- Überprüfung und Dokumentation der Begleitmedikation
- Erhebung und Dokumentation der studienrelevanten Parameter (VAS, SF-36-Fragebogen, KSS-Score, Lequesne-Score)
- Durchführung der Ganganalyse

### **2.2.3 Studienabbruch**

Gemäß dem Studienprotokoll erfolgte ein vorzeitiger Studienabbruch in folgenden Fällen:

- Der Patient wünscht eine vorzeitige Beendigung der Studienteilnahme.
- Der Untersucher entscheidet zum Wohle des Patienten, dass dieser die Studie vorzeitig abbricht.
- Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE), das den vorzeitigen Studienabbruch rechtfertigt.

Studienteilnehmer, welche die Studie vorzeitig abgebrochen hatten, wurden nicht ersetzt. Bei Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerer unerwünschter Ereignisse (SUE) wurden diese in den Patientenakten auf den dafür vorgesehenen Seiten dokumentiert.

#### 2.2.3.1 Unerwünschte Ereignisse (UE)

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind alle während einer klinischen Prüfung beobachteten Befindlichkeitsstörungen, subjektive und objektive Krankheitssymptome (einschließlich Laborveränderungen), interkurrente Krankheiten und Unfälle, und zwar unabhängig von einem möglichen ursächlichen Zusammenhang mit der Gabe der Prüfsubstanz. Als UE sind auch solche Ereignisse zu bezeichnen, die im Rahmen der klinischen Prüfung in medikationsfreien Vor- und Nachperioden, unter Placebo oder bei einer Vergleichsgruppe unter medikamentöser oder nichtmedikamentöser Therapie auftreten und bisher nicht in der Prüferinformation aufgeführt sind.

#### 2.2.3.2 Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sind solche Wirkungen, bei denen Gewissheit oder der begründete Verdacht besteht, dass durch sie das Leben bedroht oder die Gesundheit schwer oder dauerhaft geschädigt wird. Dazu zählen Tod, lebensbedrohliche Erkrankungen, maligne Erkrankungen sowie Erkrankungen, die bleibende Schäden hinterlassen.

### 2.3 Fragebögen / Scores

Zur Beurteilung des Therapieerfolges verwendeten wir neben den ganganalytischen Untersuchungen vier gängige Scores bzw. Fragebögen.

- Die Visuelle-Analog-Skala (VAS) zur Erfassung des Schmerzniveaus
- Den Lequesne-Score
- Den Knee Society Score (KSS)
- Den SF-36-Fragebogen

### **2.3.1 Die Visuelle-Analog-Skala (VAS)**

Diese Skala ermöglicht eine subjektive Beurteilung des Schmerzes durch den Patienten (30, 42). Dabei werden die Patienten angehalten, nach genauer Erklärung, den empfundenen Ruheschmerz auf einer 100 mm langen Strecke einzuordnen. Die 0-mm-Marke entspricht dem Zustand absoluter Schmerzfreiheit, die 100-mm-Marke einem als unerträglich empfunden Schmerz.

Wir verwendeten die Visuelle-Analog-Skala beim Screening sowie bei den Visiten 7 und 8. Ein Ausgangswert von mindestens 40 mm war strenges Einschlusskriterium. Patienten, die bei der ersten Untersuchung auf der Skala einen Wert von weniger als 40 mm markierten, durften an unserer Studie nicht teilnehmen.

### **2.3.2 Der Lequesne-Score (ISK-Score)**

Der Lequesne-Score (ISK-Score) ist ein von der European League against Rheumatism (EULAR) für Medikamentenstudien empfohlener Patientenfragebogen zur Evaluation des Zustand des Kniegelenks (55). Unterteilt in drei Themenbereiche gibt er Informationen über Schmerzen und Beschwerden, die maximale Gehdistanz sowie über die Alltagsaktivitäten des Patienten.

Je nach Schmerzgrad und Beeinträchtigung der Lebensqualität werden aufsteigend Punkte vergeben, welche anschließend zu einem Gesamtwert addiert werden.

Eine Mindestanzahl von 10 Punkten bei der ersten Visite war Einschlußkriterium unserer Studie. Den Patienten wurde der Lequesne-Score auch zur Visite 7 und Visite 8 vorgelegt.

## I. Schmerz und Beschwerden

- |   |   |   |
|---|---|---|
| A | Während nächtlicher Bettruhe  |   |
|   | • Nur bei Bewegung oder in bestimmten Positionen                    | 1 |
|   | • Ohne Bewegung   | 2 |
| B | Dauer der morgendlichen Steifheit oder Schmerzen nach dem Aufstehen |   |
|   | • Weniger als 15 Minuten  | 1 |
|   | • 15 Minuten und mehr   | 2 |
| C | 30 Minuten Stehen erhöht den Schmerz                                | 1 |
| D | Schmerzen beim Gehen  |   |
|   | • erst nach einer Weile   | 1 |
|   | • rasch nach dem Losgehen   | 2 |
| E | Beim Aufstehen ohne Zuhilfenahme der Arme                           | 1 |

## II. Maximale Gehdistanz

- |   |    |
|---|----|
| • Mehr als 1 km, aber beschränkt                | 1  |
| • Ungefähr 1 km (bzw. ca. 15 Minuten)           | 2  |
| • Zwischen 500 - 900 Meter (ca. 8-15 Minuten)   | 3  |
| • Zwischen 300 - 500 Meter                      | 4  |
| • Zwischen 100 - 300 Meter                      | 5  |
| • Weniger als 100 Meter                         | 6  |
| • Unter Zuhilfenahme eines Stockes oder Krücke  | +1 |
| • Unter Zuhilfenahme zweier Stöcke oder Krücken | +2 |

## III. Alltagsaktivitäten

- |  |           |
|--|-----------|
| • Können Sie eine Standardtreppe hoch gehen?   | 0 / 1 / 2 |
| • Können Sie eine Standardtreppe runter gehen? | 0 / 1 / 2 |

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Können Sie sich hinsetzen? 0 / 1 / 2</li> <li>• Können Sie auf unebenem Gelände gehen? 0 / 1 / 2</li> </ul>
Punkte-Einteilung: leicht 0 mit Schwierigkeiten 1 (oder 0,5 oder 1,5) unmöglich 2
Gesamtpunktzahl

### 2.3.3 Der Knee Society Score

Dieser Score wurde 1989 von der American Knee Society als neues Verfahren zur Bewertung des Kniegelenks vorgestellt (48).

Der Knee-Society-Score ist unterteilt in einen Kniescore, welcher ausschließlich den Zustand des Kniegelenks beurteilt und einen Funktionsscore, der die Beeinträchtigung des Patienten im Alltag abschätzt. Für jeden Bereich werden maximal 100 Punkte vergeben, so dass eine Höchstpunktzahl von insgesamt 200 Punkten erreicht werden kann. 100 Punkte im Kniescore werden für ein absolut schmerzfreies Kniegelenk mit einem Bewegungsausmaß von mindestens 125° und uneingeschränkter anteroposteriorer und mediolateraler Stabilität vergeben. Kontrakturen, Schmerzen oder Instabilitäten, welche auf Läsionen der Kollateral- bzw. Kreuzbänder hinweisen, führen zu Punktabzügen.

Im zweiten Teil, dem Funktionsscore, werden als Hauptparameter die maximale Laufstrecke des Patienten und das Treppensteigen herangezogen. Die Hauptpunktzahl im Funktionsscore wird bei unbegrenzter Laufstrecke und problemlosen Auf- und Absteigen von Treppen erzielt. Nimmt der Patient beim Gehen Hilfsmit-

tel wie z.B. einen Gehstock bzw. eine Krücke in Anspruch oder braucht er ein Geländer beim Treppensteigen, werden Punkte abgezogen.

#### **2.3.4 Der SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand**

Der SF-36-Gesundheitsfragebogen ist ein standardisiertes Instrument zur kurzen, ökonomischen und krankheitsübergreifenden Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität.

Die meisten Fragen wurden Fragebögen entnommen, die bereits 2 Jahrzehnte in Gebrauch waren. Um den Fragebogen international verfügbar zu machen, nahm 1991 eine internationale Arbeitsgruppe, die International Quality of Life Assessment Group (IQOLA), ihre Tätigkeit auf. Inzwischen liegen Übersetzungen des SF-36 in 11 Sprachen vor. Vergleiche der Datenqualität, Skalengenauigkeit und Reliabilität ergaben eine hohe internationale Konsistenz der Übersetzungen (35). Auch die deutsche Version wurde unter Beachtung eines genauestens festgelegten Übersetzungsprozesses erstellt.

Dieser umfasste zwei Vor- und zwei Rückwärtsübersetzungen, wobei die voneinander unabhängigen Untersucher sich trafen, um eine gemeinsame Übertragung in die Zielsprache und Rückübersetzung anzufertigen. Zwei weitere Gutachter bewerteten die Qualität dieser Übersetzungen explizit hinsichtlich Umgangssprache, Äquivalenz und Klarheit (15). Darüber hinaus wurde die Rückübersetzung in die Umgangssprache mit dem Original von den Entwicklern der Skalen Frage für Frage auf internationalen Projekttreffen diskutiert.

Der SF-36-Gesundheitsfragebogen beinhaltet acht Dimensionen, die aus jeweils zwei bis zehn Items bestehen, sowie ein Einzelitem, das die selbst bewertete Veränderung der Gesundheit betrifft (Tab. 2.2).

Tabelle 2.2: Dimensionen des SF-36

<b>Dimension, Abkürzung</b>	<b>Itemzahl</b>	<b>Beschreibung</b>
Körperliche Funktionsfähigkeit (PF)	10	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten wie Selbstversorgung, Gehen, Heben beeinträchtigt
Körperliche Rollenfunktion (RP)	4	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand tägliche Aktivitäten und die Arbeit beeinträchtigt
Körperliche Schmerzen (BP)	2	Ausmaß von Schmerz und Auswirkung auf Arbeit
Allgemeine Gesundheit (GH)	5	Persönliche Beurteilung von Gesundheit (gegenwärtig, zukünftig, Widerstandsfähigkeit)
Vitalität (VT)	4	Gefühl, energiebeladen zu sein, voller Schwung oder müde und erschöpft
Soziale Funktionsfähigkeit (SF)	2	Ausmaß, in dem die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinflussen
Emotionale Rollenfunktion (RE)	3	Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit und tägliche Aktivitäten beeinflussen
Psychisches Wohlbefinden (MH)	5	Allgemeine psychische Gesundheit einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine Gestimmtheit
Veränderung der Gesundheit	1	Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr

Die Auswertung des Fragebogens erfolgte nach dem von Bullinger und Kirchberger herausgegebenen Handbuch für die deutschsprachige Fragebogenversion (16), welches die vollständigen Kapitel des „SF-36-Health Survey Manual and Interpretation Guide“ beinhaltet. Nach einem standardisierten Auswertungsschema werden nach der Dateneingabe zunächst die Werte außerhalb des Wertebereichs in fehlende Daten umgewandelt, fehlende Daten werden durch Mittelwertschätzungen ersetzt.

Anschließend werden die Rohskalenwerte berechnet und in 0-100 Skalenwerte transformiert. Zum Abschluss wird eine Fehlerkontrolle durchgeführt. Die Items und Skalen werden so berechnet, dass ein höherer Wert einem besseren Gesundheitszustand entspricht.

Ein hoher Wert in den Skalen zur Funktionsfähigkeit weist auf eine bessere Funktionsfähigkeit des Befragten hin und ein hoher Wert in der Schmerzskala bedeutet Schmerzfreiheit.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?  
(Bitte nur ein Kästchen ankreuzen)

ausgezeichnet  (5)

sehr gut  (4)

gut  (3)

weniger gut  (2)

schlecht  (1)

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben? (Bitte nur ein Kästchen ankreuzen)

derzeit viel besser als vor einem Jahr  (5)

derzeit etwas besser als vor einem Jahr  (4)

etwa so wie vor einem Jahr  (3)

derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr  (2)

derzeit viel schlechter als vor einem Jahr  (1)

3. Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an diesem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark? (Bitte in jeder Zeile nur ein Kästchen ankreuzen)

Tätigkeiten	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a) <b>anstrengende Tätigkeiten</b> , z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)
b) <b>mittelschwere Tätigkeiten</b> , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)
c) Einkaufstasche heben oder tragen	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)
d) <b>mehrere</b> Treppenabsätze steigen	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)
e) <b>einen</b> Treppenabsatz steigen	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)
f) sich beugen, knien, bücken	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)
g) <b>mehr als 1 Kilometer</b> zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)
h) <b>mehrere Straßenkreuzungen</b> weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)
i) <b>eine Straßenkreuzung</b> weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)
j) sich baden oder anziehen	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)

4. Hatten Sie in den <u>vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit</u> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause? (Bitte in jeder Zeile nur ein Kästchen ankreuzen)		
Schwierigkeiten	Ja	Nein
a) Ich konnte nicht <b>so lange</b> wie üblich tätig sein	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)
b) Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)
c) Ich konnte <b>nur bestimmte</b> Dinge tun	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)
d) Ich hatte <b>Schwierigkeiten</b> bei der Ausführung (z.B. ich mußte mich besonders anstrengen)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)

5. Hatten Sie in den <u>vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme</u> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)? (Bitte in jeder Zeile nur ein Kästchen ankreuzen)		
Schwierigkeiten	Ja	Nein
a) Ich konnte nicht <b>so lange</b> wie üblich tätig sein	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)
b) Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)
c) Ich konnte nicht so <b>sorgfältig</b> wie üblich arbeiten	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den <u>vergangenen 4 Wochen</u> Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt? (Bitte nur ein Kästchen ankreuzen)	
überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> (5)
etwas	<input type="checkbox"/> (4)
mäßig	<input type="checkbox"/> (3)
ziemlich	<input type="checkbox"/> (2)
sehr	<input type="checkbox"/> (1)

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den <u>vergangenen 4 Wochen</u> ? (Bitte nur ein Kästchen ankreuzen)	
Ich hatte keine Schmerzen	<input type="checkbox"/> (6)
sehr leicht	<input type="checkbox"/> (5)
leicht	<input type="checkbox"/> (4)
mäßig	<input type="checkbox"/> (3)
stark	<input type="checkbox"/> (2)
sehr stark	<input type="checkbox"/> (1)

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert? (Bitte nur ein Kästchen ankreuzen)

überhaupt nicht  (5)

ein bisschen  (4)

mäßig  (3)

ziemlich  (2)

sehr  (1)

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht)

Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen,.....

(Bitte in jeder Zeile nur ein Kästchen ankreuzen)

Befinden	immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	Selten	nie
a) ...voller Schwung?	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (4)	<input type="checkbox"/> (5)	<input type="checkbox"/> (6)
b) ...sehr nervös?	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (4)	<input type="checkbox"/> (5)	<input type="checkbox"/> (6)
c) ...so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitern konnte?	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (4)	<input type="checkbox"/> (5)	<input type="checkbox"/> (6)
d) ...ruhig und gelassen?	<input type="checkbox"/> (6)	<input type="checkbox"/> (5)	<input type="checkbox"/> (4)	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)
e) ...voller Energie?	<input type="checkbox"/> (6)	<input type="checkbox"/> (5)	<input type="checkbox"/> (4)	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)
f) ...entmutigt und traurig	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (4)	<input type="checkbox"/> (5)	<input type="checkbox"/> (6)
g) ...erschöpft?	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (4)	<input type="checkbox"/> (5)	<input type="checkbox"/> (6)
h) ...glücklich?	<input type="checkbox"/> (6)	<input type="checkbox"/> (5)	<input type="checkbox"/> (4)	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)
i) ...müde?	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (4)	<input type="checkbox"/> (5)	<input type="checkbox"/> (6)

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt? (Bitte nur ein Kästchen ankreuzen)

immer  (5)

meistens  (4)

manchmal  (3)

selten  (2)

nie  (1)

11. Inwieweit trifft <u>jede</u> der folgenden Aussagen auf Sie zu? (Bitte in jeder Zeile nur ein Kästchen ankreuzen)					
Aussagen	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a) Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (4)	<input type="checkbox"/> (5)
b) Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	<input type="checkbox"/> (5)	<input type="checkbox"/> (4)	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)
c) Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachläßt	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (4)	<input type="checkbox"/> (5)
d) Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	<input type="checkbox"/> (5)	<input type="checkbox"/> (4)	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)

## 2.4 Computergestützte Ganganalyse

### 2.4.1 Anforderungen an das Ganganalysesystem

Das Gangbild des Menschen kann sowohl subjektiv, auf dem Wahrnehmungsvermögen des Untersuchers basierend, als auch objektiv, mit Hilfe instrumenteller, auf die jeweiligen Erfordernisse zugeschnittener, Ganganalysesysteme erhoben werden.

Die subjektive Beobachtung des menschlichen Gangbilds ist ohne Kosten verbunden, deckt die größten Ganganomalien auf und sollte fester Bestandteil einer klinisch-orthopädischen Untersuchung sein. Trotzdem bleiben selbst dem besttrainierten Untersucher, welcher das Gangbild idealer Weise nach einem festen und strukturierten Schema analysieren sollte, feinste Gangpathologien verborgen.

Die computergestützte Ganganalyse hat sich sowohl auf dem Gebiet der Forschung als auch zunehmend in der klinischen Entscheidungsfindung fest etabliert (10, 48, 89). Unterschiedlich im Umfang der Datenakquisition, im Preis und im Komfort für den Patienten, gibt es verschiedene technische Systeme zur Durchführung einer Messung:

- Die **Kinematik** definiert den Umfang und den zeitlichen Ablauf jeglicher Gelenkbewegung
- Die **Kinetik** beschäftigt sich mit den auf den Körper wirkenden Kräften und deren Auswirkungen
- Die **dynamische Elektromyographie** zeichnet den Zeitraum und die relative Intensität der muskulären Aktivität auf
- Die **Energieverbrauchsmessung** analysiert die Effizienz des Gangs

#### 2.4.2 Das Ganglabor des Fachbereichs Bewegungsanalytik des UKM

Bei der computergestützten Bewegungsanalyse werden zwei grundlegende Systemtypen unterschieden; zum einen die Registrierung Licht ausstrahlender Dioden (aktive Marker) und zum anderen die Aufzeichnung passiver, Licht reflektierender Marker. Auf letzterem Prinzip basiert auch die Datengewinnung des Ganglabors des Funktionsbereichs Bewegungsanalytik des UKM. Kernstück sind sechs optoelektronische Kameras (Motion Analysis Corporation USA, 1.Kamera: Motion Analysis Mac Lite, 2.-6. Kamera: COHU High Performance CCD Camera 4910 Serie, 60 Hz.).

Eine starre Fixierung der Kameras vermindert die Notwendigkeit von häufigen Kalibrationen. Die Objektive der Kameras sind von Dioden (LED) umgeben. Das ausgestrahlte Licht wird von auf den Patientenkörper aufgeklebten Kugeln (Reflektorkugeln mit Scotch-Lite Folie [Ø kleine Kugel 20 mm, Ø große Kugel 26 mm], Helen Hayes Marker Set und Abstandhalter 65 mm, Hellige Kleberinge 30 mm x 10 mm) reflektiert. Das zurückgeworfene Licht wird von den Kameras registriert und die Signale zwei Rechnern (1. Rechner: Prozessor Pentium II-300 MHz, Betriebssystem Windows NT 4.0, 2.Rechner Prozessor 80486-60 MHz, Betriebssystem Dos 6.22) zugeleitet.

Diese Informationen werden zusammen mit denen der zwei in den Boden eingelassenen Kraftmessplatten (Advanced Mechanical Technology USA, 1.Kraftmessplatte: AMTI BP 2416-2000 mit Verstärker MCA-6, 2.Kraftmessplatte: AMTI ORG-5 mit Verstärker MCA-6) verarbeitet. Die Aufzeichnung erfolgt entweder manuell oder nach Auslösen einer Kontaktmessmatte,

die verdeckt auf dem Boden vor den beiden Kraftmessplatten positioniert ist. Von den Kameras werden 60 Bilder pro Sekunde registriert. Die Bodenreaktionskräfte werden simultan über die Kraftmessplatten erfasst. Die Aufzeichnung und Verarbeitung der Informationen geschieht über eine spezielle Software (1. Expert Vision 5.35 (Eva 5.35), 2. Orthotrak 4.2).

Mit diesem System ist die komplexe Darstellung des sich bewegenden Menschen im Raum möglich. Von besonderem Interesse sind die Bewegungen in den Gelenken der unteren Extremität in Sagittal-, Frontal- und Transversalebene. In Verbindung mit in den Boden eingelassenen Meßplatten zur Bestimmung der zwischen Fuß und Boden ausgetauschten Kräften und den Informationen über die Gelenkposition können auch die an den Gelenken wirksamen externen Gelenkmomente abgeschätzt werden, die durch muskuläre Momente aufgefangen werden müssen. Daraus lassen sich dann Rückschlüsse über die Beanspruchung der jeweiligen Gelenke ziehen.

### **2.4.3 Durchführung einer Ganganalyse**

Gemäß unserem Studienprotokoll waren für jeden Patienten 3 Ganganalysen vorgesehen.

Zu Beginn der Untersuchung bestimmten wir zunächst das aktuelle Gewicht (kg), die Größe (cm) und die Fußlänge (cm) des Patienten. Im Anschluß daran erfolgte die genaue Platzierung der Reflektorkugeln auf der Haut. Als Anhaltspunkte galten folgende anatomische Punkte: Acromion, Spina iliaca anterior superior, Spina iliaca posterior superior (zwischen den beiden Spinae), Epicondylus humeri lateralis, distales Radiusende, medial und lateral ca. 1 Querfinger über dem Kniegelenkspalt, zwischen dem Caput des Os metatarsale I und II, Tuber calcanei (auf gleicher Höhe mit der Metatarsalkugel, Kontrolle mittels Schieblehre), Malleolus medialis, Malleolus lateralis. Danach wurden die Abstandhalter auf Höhe der Mitte des lateralen Oberschenkels und der Mitte des lateralen Unterschenkels angebracht. Die Abstandhalter und die Reflektorkugeln wurden zusätzlich mit nicht reflektierendem Klebestreifen (Leukofix<sup>®</sup>) versehen, um das Risiko des Herunterfallens während der ganganalytischen Untersuchung zu minimieren.

Nun wurden die Patienten gebeten, sich in die Mitte des Untersuchungsraums zu begeben. Es erfolgte nochmals eine Überprüfung der ordnungsgemäßen Anpassung und der Anzahl der Marker.

Im Anschluss daran führten wir die Standaufnahme durch. Dafür stellte sich der Patient auf Höhe der beiden Kraftmessplatten in Laufrichtung und positionierte sich so, dass alle Marker von den Kameras über die Computer erfasst werden konnten. In der Regel war dies problemlos, wenn sich der Patient in leicht gespreizter Schrittstellung mit 10-20° außenrotierten Füßen begab und beide Arme zu 90° abduzierte.



Abbildung 2.1: Position der Marker von ventral (während der Standaufnahme)



Abbildung 2.2: Position der Marker von dorsal (während der Standaufnahme)

Konnte der Computer auch nur einen Marker nicht genau zuordnen, wurde die Position des Patienten leicht verändert und die Aufnahme wiederholt.

Die für das Laufen hinderliche Marker am Malleolus medialis und am medialen Femurkondylus wurden nach erfolgreicher Standaufnahme entfernt und die eigentliche Messung konnte nun durchgeführt werden. Dafür hatte sich der Patient mit beiden Füßen an einer Startmarkierung aufzustellen. Von dieser Markierung aus galt es nun, stets mit demselben Fuß beginnend, in gewohntem Tempo den Mittelgang bis zum Ende des Labors hinunterzugehen. Nach 2-3 Probeläufen begannen wir mit der Messung. Ohne dass der Patient es registrierte, wurde die Position der Startmarkierung verändert. Angepasst an den individuell verschiedenen Gang sollten beide Kraftmessplatten mit der gesamten Plantarfläche des jeweiligen Fußes getroffen werden. Gemessen wurde nur der Hinweg. Alle Patienten liefen ohne Gehhilfen, durften diese jedoch im Bedarfsfall auf dem Rückweg benutzen. Es

wurden mindestens drei Durchgänge mit optimalem Treffen der Kraftmessplatten aufgenommen.



Abbildung 2.3: Patient beim Gehen im Labor

Die Daten wurden mit Hilfe der oben genannten Software gemittelt und anschließend für die Patientenakte ausgedruckt sowie auf der Festplatte des Computers gespeichert. Bei der Auswertung wurden die gemessenen Daten auf Körpergewicht, Körpergröße und Fußlänge jedes einzelnen Patienten normiert. Dadurch konnten die Daten später unabhängig von Größe und Gewicht verglichen werden.

Die mit den Kraftmessungen zeitlich synchronisierten Messwerte über Fortbewegung und Gelenkwinkelveränderungen erlauben die Berechnung der Kräfte und Drehmomente in ihrem zeitlichen Verlauf in Bezug auf die anatomischen Achsen des jeweiligen Patienten. Um etwaige Ganganomalien festzustellen ist die genaue zeitliche Zuordnung zu einer Phase im Gangzyklus unabdingbar.

#### 2.4.4 Das EMG in der Bewegungsanalytik

Das Elektromyogramm (EMG) ermöglicht die Aufzeichnung myoelektrischer Signale. Der zeitliche Ablauf und die relative Intensität der muskulären Aktivität können so erfasst und analysiert werden. Nach den Empfehlungen von Perry soll ein zu wertendes EMG-Signal mindestens die Dauer von 5% des Gangzyklus haben und die Amplitude des aufgezeichneten Intervalls 5% der „maximum voluntary contraction“ (MVC) entsprechen (68).

Das EMG-Signal zeigt die Aktivierung von motorischen Einheiten an. Unter einer motorischen Einheit versteht man das im Vorderhorn des Rückenmarks lokalisierte  $\alpha$ -Motoneuron und die von ihm innervierten Muskelfasern. Die Wirksamkeit der muskulären Aktion wird in erster Linie von der Anzahl der aktivierten motorischen Einheiten bestimmt. Funktion und Muskelgröße beeinflussen den Aufbau einer motorischen Einheit. Bei Muskeln, die der Feinabstimmung dienen und einen geringen Muskelquerschnitt haben, werden nur wenige Muskelfasern von einem  $\alpha$ -Motoneuron innerviert. Beinmuskeln, die mehr der Stabilisierung als der Feinabstimmung dienen, zeigen dagegen einen groben Aufbau der motorischen Einheiten (86).

Das typische kinesiologicalische EMG stellt die Aktivierung zahlreicher motorischer Einheiten dar. Nach Aktivierung der motorischen Endplatte der Muskelfaser erfolgt ein muskuläres Aktionspotential, welches entlang der Muskelfaser mit einer Geschwindigkeit von 2-5 m/s (88) läuft und zu einer Muskelfaserkontraktion im Sinne einer Alles-oder-Nichts-Reaktion führt. Die EMG-Aufzeichnung entspricht einer asynchronen Serie dieser Aktionspotentiale, welche sich hinsichtlich Amplitude und Dauer unterscheiden.

Die Amplitude eines EMG-Signals hängt von äußeren Faktoren, wie dem Umfang des subkutanen Fettgewebes, der Elektrodenpositionierung, dem Hautwiderstand oder der Hauttemperatur ab. Größe und Durchmesser des jeweiligen Muskels, das Verhältnis zwischen langsamen und schnellen Muskelfasern, die Ausbreitung der motorischen Einheiten, die Dicke der Bindegewebsspalten sowie die typische Muskelkontur beeinflussen ebenfalls die Amplitudenhöhe. Um einen Vergleich

zwischen mehreren Muskeln oder zwischen mehreren Personen anstellen zu können, normierten wir unsere Daten auf einen Referenzwert, die maximale willkürliche Kontraktion (MVC).

#### **2.4.5 EMG-Messung im Funktionsbereich Bewegungsanalytik des UKM**

Gemäß dem Studienprotokoll waren für jeden Patienten 3 EMG-Messungen vorgesehen. Bei jeder Messung wurde zunächst die Maximalaktivität (maximum voluntary contraction, MVC) ausgewählter Muskeln der unteren Extremität gemessen. Hierbei hatte der Patient Gelenkbewegungen unter maximaler Kraft gegen den manuellen Widerstand des Untersuchers auszuführen. Im Anschluß daran wurde die Muskelaktivität derselben Muskeln während des Laufens aufgezeichnet.

Bei der Auswahl der zu untersuchenden Muskeln legten wir Wert darauf, möglichst viel Informationen über den Zustand des Kniegelenks zu bekommen. Die EMG-Signale folgender Muskeln wurden gemessen: M. rectus femoris, M. vastus medialis, M. vastus lateralis, M. semitendinosus, M. biceps femoris, M. tibialis anterior, M. gastrocnemius (Caput mediale).

Die Messungen am Patienten erfolgten auf einer Untersuchungsliege im Ganglabor. Zunächst wurden mit Filzstift und Zweilochschablone (Abstand 2 cm) die Stellen für die Platzierung der Oberflächenelektroden (Medicotest, Dänemark, Blue Sensor Typ N-50-K) auf der Haut markiert. Der Patient wurde vor dem Aufkleben aufgefordert, den betroffenen Muskel anzuspannen. Dadurch traten die Muskelkonturen deutlicher hervor und die breiteste Stelle des jeweiligen Muskelbauches konnte gezielt bestimmt werden. Um geeignete Ableitungsbedingungen zu erreichen, wurde der Hautwiderstand mittels einer Paste (Orlimed, Deutschland, Nuprep Skin Prepping Gel) gesenkt und die Hautstelle zusätzlich noch mit Alkohol gereinigt. Es wurden je zwei Elektroden pro Muskel platziert und der Widerstand mit einem Messgerät kontrolliert. Dieser Widerstand sollte für jedes einzelne Elektrodenpaar den Wert von 6 k $\Omega$  nicht überschreiten. War dies doch der Fall, wurde die Haut erneut mit dem Präpariergel bzw. mit einem aufräudenden Faserstift behandelt. Es wurde in diesem Fall auch eine neue Elektrode geklebt. Diese Maßnahmen sollten eine möglichst artefaktfreie Aufzeichnung gewährleisten und

das „Hintergrundrauschen“ minimieren. Nach Platzieren der Elektroden wurden diese mit Kabeln verbunden und so eine Verbindung mit dem Computer hergestellt.

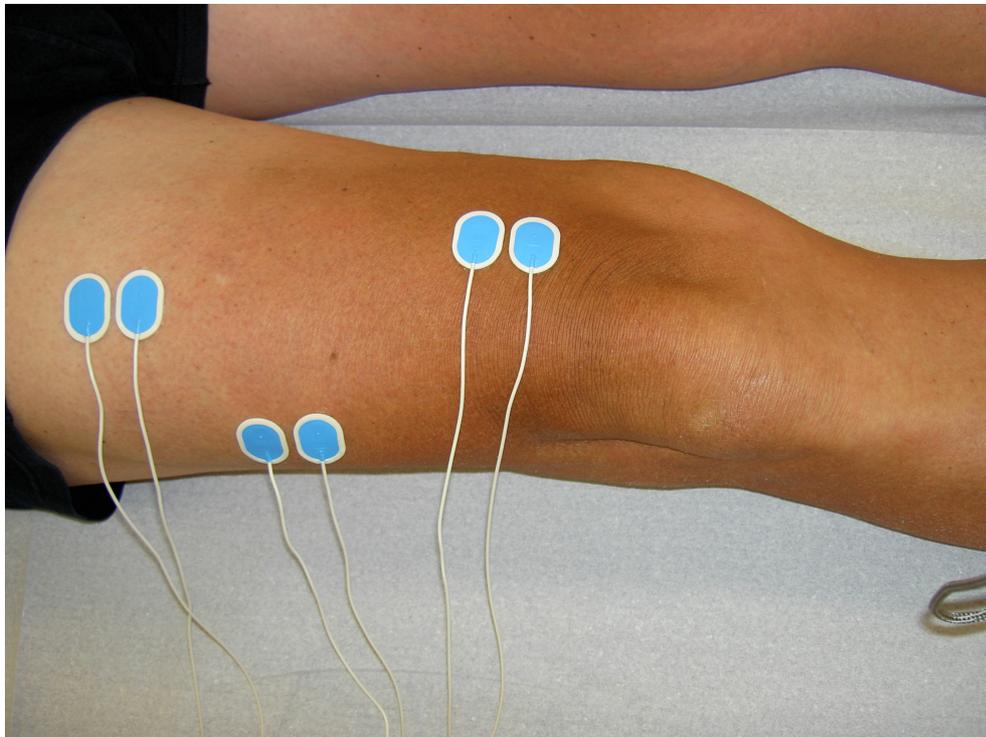


Abbildung 2.4: Positionierung der Elektrodenpaare am rechten M.quadriceps

Vor dem Beginn der Aufzeichnung wurden Patient und Untersucher mittels einer mit Gel (Aquasonic<sup>®</sup>) versehender Elektrode geerdet. Die am Patienten platzierten Elektroden wurden mit Klebestreifen (Leukofix<sup>®</sup>) und einem Netzschlauchverband (Krewi-Fix<sup>®</sup>) gesichert und fixiert. Erfasst und verstärkt wurden die gemessenen Aktivitäten durch einen EMG-Verstärker (Noraxon USA, MyoSystem 2000) und einem Computer (Prozessor: Pentium 450 MHz, Betriebssystem: Windows 98) zugeleitet. Die Daten wurden aufgezeichnet und mit Hilfe einer speziellen Software (MyoResearch 98) verarbeitet. Später wurden die aufgezeichneten Rohdaten durch die Computerprogramme Linear Envelope und Route Mean Square gleichgerichtet.

Alle Daten wurden wiederum auf einen Gangzyklus (=100%) normiert und in Form von Rohdaten und Abbildungen in Exceltabellen importiert.

Nachdem die oben genannten Vorbereitungen am Patienten erledigt und alle Kanäle auf Artefakte hin überprüft wurden, konnte die Maximalaktivitätsmessung beginnen. Die Untersuchung des M. tibialis anterior und des M. gastrocnemius erfolgten in Rückenlage auf der Untersuchungsliege. Für die Bestimmung der Maximalaktivität des M. tibialis anterior wurde der Patient aufgefordert, bei ca. 10° Plantarflexion Ausgangsstellung im oberen Sprunggelenk eine maximale Dorsalextension gegen die Arme des Untersuchers durchzuführen.

Für die Bestimmung der Maximalaktivität des M. gastrocnemius galt es von der Neutral-Null-Stellung ausgehend eine maximale Plantarflexion gegen Widerstand durchzuführen. Die Messung der Aktivitäten des M. quadriceps femoris, M. vastus medialis, M. vastus lateralis und der ischiocruralen Muskeln (M. semitendinosus, M. biceps femoris) erfolgten in Bauchlage auf der Untersuchungsliege. Ausgangsposition für den Patienten war das zu 90° flektierte Knie.



Abbildung 2.5: Messung der maximalen willkürlichen Kontraktion des rechten M.quadriceps

Für die Messung der Maximalaktivität der ischiocruralen Muskeln galt es nun von dieser Stellung aus das Knie kräftig gegen den manuellen Widerstand des Untersuchers zu beugen. Durch Extension gegen Widerstand aus dieser Ausgangslage wurde anschließend die Maximalaktivität des M. quadratus femoris bestimmt. Nach diesen Messungen bestimmten wir die Aktivitäten dieser Muskeln während des Gehens. Hierfür wurden zunächst die Elektrokabel mit Hilfe eines Gurtes am Patienten fixiert, so dass sie beim Laufen möglichst wenig störten. Dann wurde der Patient gebeten, zweimal den Mittelgang des Ganglabores bis zum Ende des Raumes hinunterzugehen, umzukehren und wieder zurückzugehen. Um die gemessenen EMG-Aktivitäten später einer Phase des Gangzyklus zuordnen zu können, mussten die Schritte des Patienten in das EMG-Muster integriert werden. Erreicht wurde dies durch schrittsynchrone Betätigung zweier Schalter. Diese Signale wurden parallel zur EMG-Aufzeichnung vom Computer erfasst und mit der Software verarbeitet.



Abbildung 2.6: Aufzeichnung des EMG beim freien Gehen

## **2.5 Durchführung der Injektionstherapie**

In unserer Studie wurden zwei verschiedene Substanzen in das Kniegelenk injiziert. Um Doppelt-Blind-Bedingungen zu erzielen, wussten weder Untersucher noch Patient, um welches Präparat es sich handelte.

Die Durchführung der intraartikulären Injektionen folgte sterilen Kautelen unter Beachtung der Leitlinien der DGOOC für intraartikuläre Punktionen und Injektionen (24).

### **2.5.1 Intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure (Ostenil®)**

Gemäß dem Studienprotokoll waren pro Patient insgesamt fünf Injektionen mit dem Präparat Ostenil® (Chemedica AG, Haar/München) vorgesehen. Der Abstand zwischen den einzelnen Injektionen betrug  $7 \pm 1$  Tage.

Die in Ostenil® verwendete Hyaluronsäure (1%ig) ist linear und hat ein mittleres Molekulargewicht von  $1,2 \times 10^6$  Dalton. Gewonnen werden die definierten HS-Fractionen durch Fermentation der Bakterienart *Streptococcus zooepidermicus*. Ostenil® enthält eine viskoelastische, isotonische Lösung mit 20 mg hochreinem Natriumhyaluronat pro 2 ml Injektionslösung. 2 ml dieser gepufferten Lösung mit einem pH-Wert von 7,3 befinden sich in einer Fertigspritze, welche in einem Sterilbeutel versiegelt und durch feuchte Hitze sterilisiert wurde. Dadurch sind sowohl die Lösung als auch die äußere Oberfläche der Fertigspritze steril, was einen wesentlichen Beitrag zur sicheren Anwendung darstellt. Der Inhalt und die äußere Oberfläche der Fertigspritze sind steril durch feuchte Hitze gemäß der DIN: EN 554 und EN 556.

Unter Verwendung einer 20 G Kanüle, strengster Einhaltung steriler Bedingungen und Beachtung der allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen zur Durchführung intraartikulärer Injektionen, wurde Ostenil® in den Kniegelenksspalt verabreicht.

Im Anschluß an die Injektion wurden die Patienten angehalten, durch 5-minütiges Durchbewegen des Kniegelenks ohne Belastung die Resorption des Präparats zu fördern und eine bessere Verteilung zu erlangen.

Vereinzelt wird nach intraartikulären Injektionen mit HS über lokale, temporäre Hautreaktionen an der Einstichstelle, verbunden mit Schmerzen oder einem kurzfristigen Anschwellen des Gelenks berichtet (40).

Um den optimalen therapeutischen Effekt zu erzielen sollte HS direkt in den Kniegelenkspalt injiziert werden. Auf fehlerhafte Injektionen in den Hoffa-Fettkörper oder das subsynoviale Bindegewebe ist zu achten.

Unter Verwendung fluoroskopischer Bildgebung mit Kontrastmittel zeigten Douglas et al. das Problem des genauen Nadelsetzens in den Gelenkspalt, vor allem bei Abwesenheit eines Gelenkergusses. Sie empfahlen den lateralen, patellofemoralen Zugangsweg und erzielten in Ihrer Studie dabei eine Trefferquote von 93% (44).

### **2.5.2 Intraartikuläre Injektionen von Glukokortikoiden (Volon<sup>®</sup>A10)**

Für die TA-Gruppe waren nach dem Studienprotokoll pro Patient insgesamt fünf Injektionen mit dem Präparat Volon<sup>®</sup>A10 (Bristol Myers Squibb, München) vorgesehen. Der Abstand zwischen den einzelnen Injektionen betrug ebenfalls  $7 \pm 1$  Tage.

Bei dem Präparat auf Kortisonbasis handelt es sich um das langwirkende Triamcinolonhexacetonid. Verwendet wurde die Kristallsuspension (1 ml, 10 mg) in der vorgesehenen Anwendung und Dosierung. Volon<sup>®</sup>A10 ist ein Kortisonpräparat, das häufig intra-artikulär in entzündete Gelenke injiziert wird. Es wirkt damit direkt am Ort der Entzündung und gelangt nur in minimalen Mengen in den übrigen Körper. Dadurch ist die Gefahr unerwünschter Nebenwirkung des Kortisons (z. B. Osteoporose) deutlich gemindert.

Volon<sup>®</sup>A10 wurde mit einer 2 ml-Spritze und einer 20 G Kanüle in den Kniegelenkspalt injiziert. Die Sicherheitsvorkehrungen und Patientenanweisungen entsprachen denen der HS-Gruppe.

## 2.6 Statistik

### 2.6.1 Hypothesenaufstellung und Hypothesenprüfung

Für die statistische Auswertung des umfangreichen Datenmaterials, das als Excel-Dateien vorlag, wurden verschiedene adäquate statistische Verfahren angewandt. Sowohl zum Errechnen von Mittelwerten, Standardabweichungen als auch zur Bildung von Häufigkeiten und grafischen Darstellungen der erfassten Daten diente die weitverbreitete Programmsammlung "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS Version 11.5).

Vor der inferenzstatistischen Auswertung der eigenen Daten wurde für die in Frage kommenden Verfahren zunächst die Irrtumswahrscheinlichkeit auf einem Niveau von 5 Prozent ( $p \leq 0,05$ ) festgelegt.

Die allgemein formulierte Nullhypothese ( $H_0$ ) zum statistischen Vergleich z. B. zweier sich ausschließender (Unter-)Gruppen von z. B. zwei untersuchten Medikamenten lautet:

Bezüglich der überprüften Merkmale findet sich kein Unterschied zwischen den beiden zu vergleichenden Wirkungen der überprüften Medikamente. Ergibt der statistische Test ein Signifikanzniveau größer als 0,05 bzw. 5%, so werden die Wirkungsunterschiede als zufällig betrachtet.

Ergibt der statistische Test ein Signifikanzniveau kleiner oder gleich 0,05, so wird die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese ( $H_1$ ) angenommen. Die  $H_1$  lautet: Zwischen den beiden zu vergleichenden Medikamenten (bzw. unterschiedlichen Methoden) liegt bezüglich der überprüften Merkmale ein signifikanter Unterschied vor.

Festzuhalten ist hierbei, dass sämtliche Tests zweiseitig durchgeführt wurden, d. h. die Unterschiede zwischen den Merkmalsausprägungen können bei einer der zu vergleichenden Untergruppen (z. B. zwischen Ostenil<sup>®</sup> und Volon<sup>®</sup>A10 bzw. zwischen den Untergruppen innerhalb der einzelnen Medikamente) entweder größer oder kleiner sein. Wird die Alternativhypothese ( $H_1$ ) angenommen, so bedeutet

dies, dass nach der vorausgesetzten Irrtumswahrscheinlichkeit ein statistisch signifikanter Unterschied (Wirksamkeitsgrad) besteht, d. h. der gefundene Unterschied kann nicht durch den Zufall erklärt werden.

Hingewiesen werden soll darauf, dass die Ablehnung oder Annahme der  $H_0$  mit der jeweiligen Arbeitshypothese eng verknüpft ist.

### **2.6.2 Angewandte statistische Verfahren und Auswertung**

Da die einzelnen Merkmale *unterschiedlicher Art* sind (z. B. quantitativer oder qualitativer Natur), werden jeweils adäquate statistische Verfahren für die Auswertung herangezogen. Zunächst wurden für die einzelnen Merkmale verschiedene Prüfgrößen wie Mittelwert, Median, Standardabweichungen oder Häufigkeiten berechnet. Gegebenenfalls wurden die Merkmalsausprägungen (Mittelwerte, Häufigkeitsverteilungen) auch graphisch dargestellt, um eine visuelle Vermittlung von Merkmalseigenschaften zu ermöglichen. Vergleiche zwischen (Unter-)Gruppen anhand bestimmter Merkmale wurden mittels vergleichender Verfahren vorgenommen. Wegen der in der Regel „schiefen“ Verteilung der entsprechenden Variablen (bei Messwiederholungen bzw. „verbundenen Stichproben“) wurden sogenannte nicht parametrische Tests angewendet. Zusammenhänge zwischen bestimmtem Variablen konnten durch die Korrelationsanalyse nach Pearson (übliche Bezeichnung der Prüfgröße (r): Korrelationskoeffizient) aufgedeckt werden.

Für mehr als zwei verbundene Stichproben (z. B. Messwiederholungen an denselben Probanden) wurde entweder der Friedman-Test (bekannt als sog. nicht parametrische Varianzanalyse) oder der Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben (Variablen) angewandt. Entsprechend wurden für drei und mehr nicht verbundene Stichproben der Kruskal-Wallis-Test bzw. H-Test und für zwei verbundene Stichproben der U-Test herangezogen. Die Anwendung der nicht parametrischen Tests weist eine gute Trennschärfe - auch bei kleinem Gruppenumfang bzw. Fallanzahl - auf.

Diese verteilungsfreien Tests sind besonders gut geeignet für nominal- bzw. ordinalskalierte Daten (z. B. Schmerzsкала), die in der Regel keine Normalverteilung

aufweisen. Hierbei erreicht z. B. der U-Test eine Effizienz von 95% der t-Verteilung, die für die hiesigen Auswertungen (falls sinnvoll) als angemessen erscheint.

In der Regel wurden der Friedman-Test oder der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Falls die Ergebnisse dieser Tests signifikant waren, wurden anschließend der Wilcoxon- bzw. der U-Test für die paarweisen Vergleiche angewendet. Dabei wurde die Signifikanzgrenze in dem Sinne korrigiert, dass die vereinbarte Grenze von  $p=0,05$  durch die Anzahl der paarweise durchgeführten Vergleiche, d.h. bei drei Paarweise-Vergleichen entspricht die Prüfgrenze dem Wert  $0,05 : 3 = 0,0167$ .

Gegebenenfalls wurden beim Vorliegen eines signifikanten Ergebnisses auch parameterfreie Verfahren - wie die Varianzanalyse und/oder der t-Test - herangezogen. Für diese Fälle ergab eine völlige Übereinstimmung mit der gefundenen Signifikanz mittels der nicht parametrischen Tests /Verfahren) erzielt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Ergebnisse der HS-Gruppe(Ostenil®)

#### 3.1.1 prospektiver Verlauf der Studienpopulation der HS-Gruppe

Von den ursprünglich 21 Patienten der HS-Gruppe erschienen 20 zu allen vorgesehenen Visiterminen. Diese 20 Patienten wurden für die statistische Auswertung der HS-Gruppe berücksichtigt.

Eine Patientin beendete die Teilnahme an der Studie nach der 2. HS-Injektion vorzeitig. Die verabreichten Injektionen erbrachten ihr, ausgehend von einem hohen Wert von 87 Punkten auf der VAS beim Screening, keine subjektive Schmerzlinderung. Sie unterzog sich einer diagnostischen Kniegelenksarthroskopie. Eine Verschlechterung ihres Zustands unter HS wurde verneint.

Bezüglich Einhaltung der Visitermine erwies sich die HS-Gruppe als compliant. Die zeitlichen Abstände der HS-Gruppe zwischen den einzelnen Visiten sind in Tabelle 3.1 angegeben

Tabelle 3.1: Zeitlicher Abstand in Tagen zwischen den einzelnen Visiten

HS-Gruppe	V.1/2 - V.3	V.3 - V.4	V.4 - V.5	V.5 - V.6	V.6 - V.7	V.7 - V.8
MW	7,67	6,95	7,00	7,05	8,05	79,65
SD	2,9	0,4	0,0	0,2	3,5	10,6
Min	6	6	7	7	3	63
Median	7	7	7	7	8	78
Max	20	8	7	8	15	111

#### 3.1.2 Sicherheit des Prüfprodukts

Die in der statistischen Auswertung berücksichtigten 20 Patienten erhielten gemäß dem Studienprotokoll alle 5 Injektionen. Die bereits erwähnte Patientin brach die Studie nach der 2. Injektion ab. Folglich wurden insgesamt 102 Injektionen mit dem Präparat Ostenil® durchgeführt. Alle Injektionen wurden von den Patienten hervorragend vertragen, es traten keine unerwünschten Ereignisse (UE) oder

schweren unerwünschten Ereignissen (SUE) auf. Pseudoseptische Reaktion, von denen gelegentlich bei Injektionen mit dem hochmolekularen Hylan G-F 20 (Synvisc®) berichtet wird (1, 40, 61), wurden unter Ostenil®-Gabe nicht beobachtet.

### 3.1.3 Ergebnisse der Visuellen Analog Skala (VAS)

Die VAS-Werte für den Ruheschmerz wurden bei der Screening-Untersuchung (Visite 1/2), 1 Woche  $\pm$  1 Tag nach der 5. Injektion (Visite 7) sowie 12 Wochen  $\pm$  3 Tage nach der letzten Injektion (Visite 8) erhoben. Tabelle 3.2 zeigt den Verlauf des VAS für alle 20 ausgewerteten Patienten der HS-Gruppe. Starke Schmerzen gehen mit einem hohen Punktwert auf der VAS einher. Ausgehend von 53,1 Punkten bei der ersten Untersuchung nahm der Punktwert zu Visite 7 um 29,9 Punkte (=56,4%) ab. Auch beim Follow-Up lag der durchschnittliche VAS-Wert mit 19,5 Punkten (=36,8%) deutlich unter dem Ausgangswert. Es zeigte sich bei der statistischen Analyse eine signifikante Abnahme des VAS-Werts von Visite 1 / 2 zu Visite 7 ( $p=0,0001$ ). Der Vergleich von Visite 1/2 mit Visite 8 zeigte eine auch zum Follow-Up-Termin andauernde signifikante Abnahme des VAS-Werts ( $p=0,003$ ). Bei der zusammenfassenden parametrischen Varianzanalyse für die gesamte HS-Gruppe ergab sich eine signifikante Abnahme des VAS-Werts ( $p=0,0004$ ). Dies weist auf eine entsprechende deutliche Schmerzreduktion durch die verabreichten Ostenil®-Injektionen hin.

Tabelle 3.2: Verlauf des VAS-Wertes (mm) der HS-Gruppe

HS-Gruppe VAS	Visite 1/2	Visite 7	Visite 8
MW	53,05	23,15	33,55
SD	11,3	16,1	22,9
Min	40	2	4
Median	50,5	19,5	28
Max	76	49	74

In Tabelle 3.3 ist der Verlauf des VAS der HS-Gruppe getrennt nach Arthrosegrad dargestellt. Die statistische Analyse dieser Subgruppen ergab, dass Patienten mit Arthrose dritten Grades im Untersuchungszeitraum eine fortwährende Reduktion

des VAS-Werts zeigten ( $p=0,008$ ). Dies bestätigte der Wilcoxon-Test im Vergleich zur Ausgangsvisite für Visite 7 ( $p=0,002$ ) und Visite 8 ( $p=0,009$ ). Für die Subgruppe der Patienten mit Arthrose zweiten Grades wurden keine signifikanten Veränderungen des VAS-Werts registriert. Zwar ergab sich für den Vergleich der Visite 1/ 2 und der Visite 7 eine Signifikanz ( $p=0,018$ ), da es sich aber in unserem Fall um drei Paarweise-Vergleiche handelt, senkten wir, wie bereits oben erwähnt, die vereinbarte Grenze von  $p=0,05$  auf den Wert  $0,05 : 3 = 0,0167$ . Dieser wurde somit überschritten.

Tabelle 3.3: Verlauf des VAS-Wertes der HS-Subgruppe

HS-Gruppe VAS	Kellgren 2 (n=7)			Kellgren 3 (n=13)		
	Visite 1/2	Visite 7	Visite 8	Visite 1/2	Visite 7	Visite 8
MW	50,43	16,57	37,71	54,46	26,69	31,31
SD	8,3	9,3	21,2	12,7	18,1	24,2
Min	42	4	15	40	2	4
Median	49	19	44	52	23	24
Max	67	31	72	76	49	74

### 3.1.4 Ergebnisse des Lequesne-Score

Der Lequesne-Score wurde bei der Screening-Untersuchung (Visite 1/2), 1 Woche  $\pm$  1 Tag nach der 5. Injektion (Visite 7) sowie 12 Wochen  $\pm$  3 Tage nach der letzten Injektion (Visite 8) anhand der Angaben des Patienten ermittelt. Tabelle 3.4 zeigt den Verlauf des Lequesne-Scores für alle 20 ausgewerteten Patienten der HS-Gruppe. Eine Abnahme des Punktwerts in diesem Score signalisiert eine Verbesserung der Kniefunktion bzw. eine Schmerzreduktion. Es zeigte sich ein durchschnittlicher Ausgangswert von 11,79 Punkten zu Visite 1/2, 8,33 Punkten zu Visite 7 (= -29,35%) und 8,75 Punkten zu Visite 8 (= -25,78%). Bei der zusammenfassenden parametrische Varianzanalyse (Friedmann-Test) für die gesamte Ostenil<sup>®</sup> (HS)-Gruppe ergab sich eine signifikante Abnahme des Lequesne-Punktwerts ( $p=0,001$ ). Der paarweise Vergleich mit dem Wilcoxon- Test bestätig-

te die Verbesserung in diesem Score ausgehend von der Visite 1/2 zu Visite 7 ( $p=0,0004$ ) und Visite 8 ( $p=0,01$ ).

Tabelle 3.4: Verlauf des Lequesne-Scores der HS-Gruppe

HS-Gruppe Lequesne	Visite 1/2	Visite 7	Visite 8
MW	11,79	8,33	8,75
SD	2,5	2,5	3,8
Min	10	4	3
Median	11	8	8
Max	18,5	12,5	17,5

Tabelle 3.5 zeigt den Verlauf des Lequesne-Scores für die beiden, nach dem Schweregrad der Arthrose getrennten, HS-Subgruppen. Die parametrische Varianzanalyse der einzelnen Ostenil<sup>®</sup>-Untergruppen ergab für die Patientengruppe mit Arthrose zweiten Grades eine signifikante Reduktion des Lequesne-Punktwerts ( $p=0,013$ ); die Patientengruppe mit Arthrosegruppe dritten Grades überschritt die Signifikanzgrenze von  $p=0,0167$ .

Tabelle 3.5: Ergebnisse des Knee Society Score (KSS)

HS-Gruppe Lequesne	Kellgren 2 (n=7)			Kellgren 3 (n=13)		
	Visite 1/2	Visite 7	Visite 8	Visite 1/2	Visite 7	Visite 8
MW	10,64	6,93	8,21	11,88	9,08	9,04
SD	0,5	1,6	3,2	2,3	2,7	4,3
Min	10	5	5	10	4	3
Median	11	7	7	11	9,5	9
Max	11	9	14,5	18	12,5	17,5

### 3.1.5 Ergebnisse des Knee Society Score (KSS)

Der Knee Society Score (KSS) wurde durch den Untersucher bei der Screening-Untersuchung (Visite 1/2), 1 Woche  $\pm$  1 Tag nach der 5. Injektion (Visite 7) sowie 12 Wochen  $\pm$  3 Tage nach der letzten Injektion (Visite 8) bestimmt. Tabelle 3.6

zeigt den Verlauf des KSS-Scores für alle 20 ausgewerteten Patienten der Osteonil<sup>®</sup>-Gruppe, Tabellen 3.7 und 3.8 zeigen den Verlauf des KSS unter Beachtung des Arthrosegrads.

Der Gesamtwert des KSS-Scores setzt sich aus Teil A (Kniescore) und Teil B (Funktionsscore) zusammen. Je höher der Wert, desto besser der Zustand des Kniegelenks. Ausgehend von einem Gesamtpunktwert von 128,2 zu Visite 1/2 erfolgte ein Anstieg um 18,8 Punkten (=14,7%) zu Visite 7. Beim Follow-Up (Visite 8) zeigte sich noch eine Verbesserung um 12,4 Punkten (=9,7%). Die statistische Prüfung ergab für die HS-Gruppe einen signifikanten Anstieg des KSS-Gesamtpunktwerts ( $p=0,004$ ).

Der paarweise Vergleich mit dem Wilcoxon-Test bestätigte die Verbesserung in diesem Score ausgehend von der Visite 1/2 zu Visite 7 ( $p=0,001$ ), aber nicht mehr zu Visite 8.

Tabelle 3.6: Verlauf des Knee Society Scores der HS-Gruppe

HS-Gruppe KSS (n=20)	Visite 1/2			Visite 7			Visite 8		
	Teil A	Teil B	ges.	Teil A	Teil B	ges.	Teil A	Teil B	ges.
MW	54,40	73,75	128,15	70,20	76,75	146,95	65,30	75,25	140,55
SD	17,4	14,6	29,5	20,0	12,6	27,8	23,5	14,8	35,6
Min	11	40	51	19	55	79	9	45	69
Median	57	70	135	71,5	80	153	72,5	80	150,5
Max	85	100	175	95	100	185	94	100	180

Tabelle 3.7: Verlauf des Knee Society Scores (Kellgren 2)

HS-Gruppe Kellgren 2 (n=7)	Visite 1/2			Visite 7			Visite 8		
	Teil A	Teil B	ges.	Teil A	Teil B	ges.	Teil A	Teil B	ges.
MW	63,86	82,86	146,71	79,57	82,86	162,43	68,00	81,43	149,43
SD	16,4	11,1	24,1	13,3	9,5	14,9	20,6	13,5	31,6
Min	35	70	105	65	70	145	25	60	85
Median	70	80	145	75	80	160	71	80	151
Max	85	100	175	95	100	185	90	100	180

Tabelle 3.8: Verlauf des Knee Society Scores (Kellgren 3)

HS-Gruppe Kellgren 3 (n=13)	Visite 1/2			Visite 7			Visite 8		
	Teil A	Teil B	ges.	Teil A	Teil B	ges.	Teil A	Teil B	ges.
MW	49,31	68,85	118,15	65,15	73,46	138,62	63,85	71,92	135,77
SD	16,4	14,2	27,9	21,6	13,1	30,0	25,6	14,9	37,9
Min	11	40	51	19	55	79	9	45	69
Median	55	70	127	67	70	143	74	70	150
Max	67	90	154	95	100	180	94	100	174

Die parametrische Varianzanalyse der einzelnen Ostenil®-Untergruppen ergab weder bei den Patienten mit Arthrose zweiten Grades (Tab. 3.7) noch bei den Patienten mit Arthrose dritten Grades (Tab. 3.8) einen signifikanten Anstieg des Knee Society Scores.

Der paarweise Vergleich mit dem Wilcoxon-Test zeigte allerdings bei der Patientengruppe mit Arthrose dritten Grades einen signifikanten Punktanstieg von Visite 1/2 zu Visite 7 ( $p=0,015$ ).

### 3.1.6 Ergebnisse des SF-36-Fragebogen (HS-Gruppe)

Der SF-36-Fragebogen wurde nach dem von Bullinger und Kirchberger herausgegebenen Handbuch für die deutschsprachige Version ausgewertet. Tab. 3.9 zeigt die erzielten Punktwerte der HS-Gruppe bei den jeweiligen Visiten für die acht einzelnen Dimensionen des SF-36. Pro Dimension können bis zu 100 Punkte erzielt werden.

Die Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit (PF), körperliche Rollenfunktion (RP), körperliche Schmerzen (BP) und allgemeine Gesundheit (GH) werden gelegentlich zu einem körperlichen Summenscore zusammengefasst.

Die Dimensionen Vitalität (VT), soziale Funktionsfähigkeit (SF), emotionale Rollenfunktion (RE) und psychisches Wohlbefinden (MH) repräsentieren eher den mentalen Aspekt des Gesundheitsempfindens.

Tabelle 3.9: Ergebnisse des SF-36 (HS-Gruppe)

HS-Gruppe SF36		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Visite 1/2	<b>MW</b>	<b>46,3</b>	<b>29,8</b>	<b>36,8</b>	<b>58,7</b>	<b>52,9</b>	<b>75,6</b>	<b>55,0</b>	<b>63,8</b>
	SD	18,6	40,8	21,0	13,9	18,4	20,7	45,0	22,9
	Min	0	0	0	30	15	37,5	0	36
	Max	80	100	84	87	80	100	100	100
Visite 7	<b>MW</b>	<b>56,2</b>	<b>46,6</b>	<b>50,2</b>	<b>63,4</b>	<b>57,9</b>	<b>79,2</b>	<b>68,9</b>	<b>70,6</b>
	SD	21,2	39,8	21,6	17,5	18,6	18,7	46,2	22,4
	Min	20	0	22	30	25	50	0	36
	Max	90	100	74	95	90	100	100	92
Visite 8	<b>MW</b>	<b>48,1</b>	<b>50,0</b>	<b>43,5</b>	<b>61,1</b>	<b>54,8</b>	<b>82,4</b>	<b>77,1</b>	<b>69,3</b>
	SD	19,4	38,5	16,9	16,5	19,8	19,8	39,9	17,1
	Min	20	0	22	30	25	50	0	36
	Max	90	100	74	95	90	100	100	92

Graphisch wird der SF-36 so dargestellt, dass auf der linken Seite die Komponenten, die den eher physischen Aspekt des Gesundheitsstatus beurteilen, angeordnet sind. Auf der rechten Seite finden sich die Skalen, die den eher mentalen Aspekt des Gesundheitsempfindens evaluieren.

Im Vergleich zu den Ausgangswerten erzielte die HS-Gruppe sowohl zu Visite 7 als auch zu Visite 8 in allen Dimensionen höhere mittlere Summenwerte (Abb. 1). Eine signifikante Verbesserung wurde für die Dimension körperliche Funktionsfähigkeit (PF) nachgewiesen ( $p=0,013$ ).

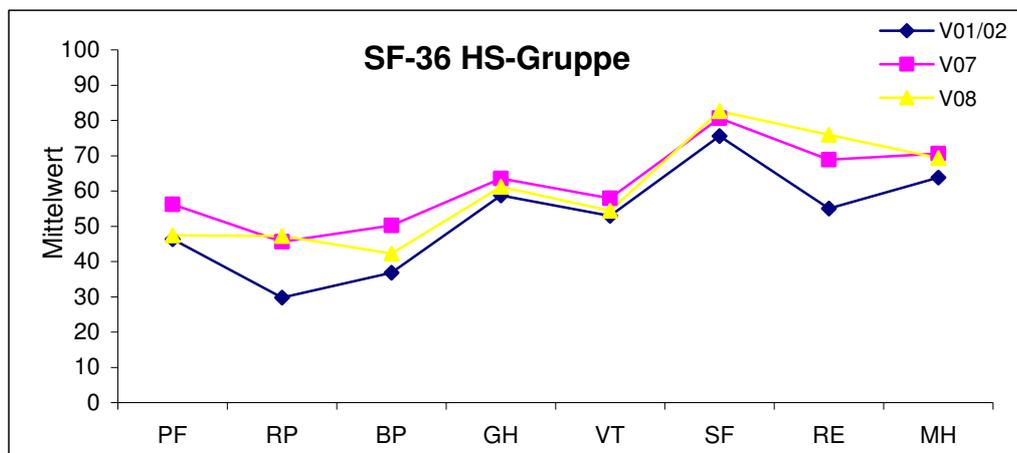


Abbildung 3.1: Verlauf des SF-36 (HS-Gruppe)

Zu allen drei Untersuchungsvisiten erzielten die Patienten der HS-Gruppe in den Dimensionen, die den körperlichen Aspekte von Gesundheitsempfinden evaluieren, niedrige Summenwerte.

Die volle Bandbreite von 0-100 Punkten wurde von den Patienten der HS-Gruppe in den Skalen körperliche Rollenfunktion (RP) und soziale Funktionsfähigkeit (SF) ausgeschöpft.

Eine in Anlehnung an den Bundes-Gesundheitssurvey (25) nach Altersgruppen und 10-Jahres-Intervallen getrennte Präsentation der SF-36-Daten zeigt Tab. 3.10. Es wird deutlich, dass die Patienten der HS-Gruppe mit zunehmendem Alter niedrigere mittlere Punktwerte in den einzelnen Dimensionen erzielten.

Tabelle 3.10: Ergebnisse des SF-36 zu den Visiten 1/2 und 8 unter Beachtung des Alters (HS-Gruppe)

HS-Gruppe SF36			PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Visite 1/2	Alter	50-59 (n=11)	48,4	50,0	44,8	62,7	55,0	78,4	60,0	65,8
		60-69 (n=7)	37,1	0,0	29,6	55,4	48,6	75,0	52,4	61,7
		70-79 (n=3)	60,0	25,0	24,3	53,0	55,0	66,7	44,4	62,0
Visite 8	Alter	50-59	52,0	55,0	44,1	68,7	54,0	83,8	80,0	66,8
		60-69	33,8	37,5	36,2	48,5	56,7	85,4	77,8	72,0
		70-79	65,0	37,5	51,5	62,0	50,0	68,8	50,0	74,0

Tabelle 3.11: Ergebnisse des SF-36 zu den Visiten 1/2 und 8 unter Beachtung des Geschlechts (HS-Gruppe)

HS-Gruppe SF36		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Männer	deutsche Normwerte	88,2	85,5	71,0	66,8	62,6	88,6	91,6	75,2
	Visite 1/2	54,4	50,0	45,0	67,0	62,2	83,3	85,2	75,1
	Visite 8	61,4	64,3	58,0	70,3	75,0	94,6	95,2	85,1
Frauen	deutsche Normwerte	82,8	79,2	63,9	66,0	57,6	84,2	86,7	69,8
	Visite 1/2	40,2	14,6	30,7	51,9	45,8	69,8	30,3	54,6
	Visite 8	38,8	40,0	33,3	55,5	43,0	73,8	66,7	60,8

Eine nach Geschlecht getrennte Darstellung der SF-36-Ergebnisse der HS-Gruppe zeigt, dass die Männer insgesamt höhere mittlere Summenwerte erzielten als die Frauen (Tab. 3.11). Sowohl zur Ausgangsuntersuchung (Visite 1/2) als auch zum Follow-Up (Visite 8) erzielten die Männer in allen 8 Dimensionen des SF-36 höhere Werte.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse verdeutlicht, dass die mit Ostenil<sup>®</sup>-Injektionen behandelten Männer auch im Studienverlauf von Visite 1/2 zu Visite 8 in allen Dimensionen des SF-36 höhere Werte erzielten (Abb. 3.2). Zur Einordnung der erzielten Summenwerte zeigt die Graphik auch die Ergebnisse der 1998 im Rahmen des Bundes-Gesundheitssurvey ermittelten Normstichprobe für Männer (25). Vor allem in den Skalen, die eher den körperlichen Aspekt des Gesundheitsempfindens evaluieren, erzielten die Männer der HS-Gruppe deutlich geringere Werte als die Normstichprobe.

Zur Visite 8 erzielten die Männer der HS-Gruppe in den Dimensionen des mentalen Gesundheitsempfindens allerdings höhere Summenwerte als der Durchschnitt der Männer der Bundesrepublik Deutschland.

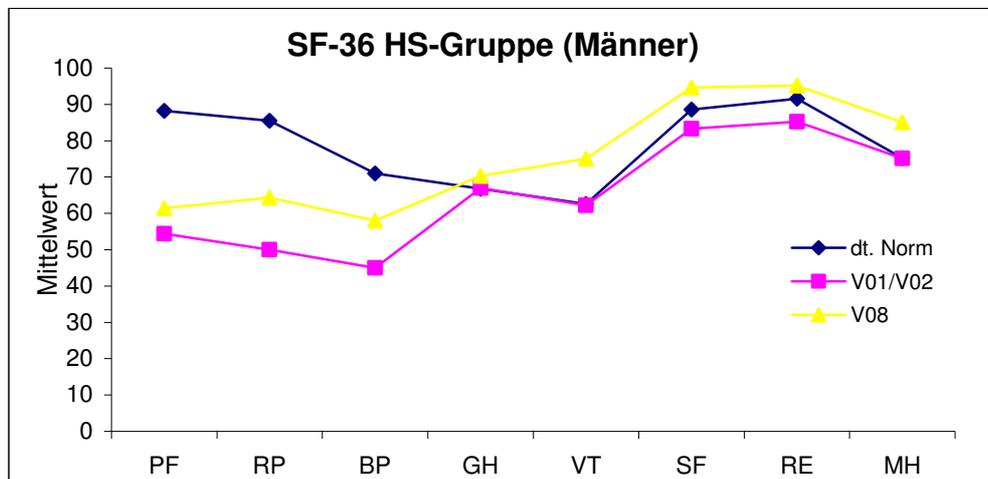


Abbildung 3.2: Verlauf des SF-36 der Männer (HS-Gruppe)

Die Frauen der HS-Gruppe erreichten weder bei der Ausgangsuntersuchung noch beim Follow-Up annähernd die Werte der bundesdeutschen Normstichprobe (1998) für Frauen (25). Parallel zu den Männern erzielten sie vor allem in den

Skalen, die eher den körperlichen Aspekt des Gesundheitsempfindens evaluieren, niedrigere Summenwerte (Abb. 3.3).

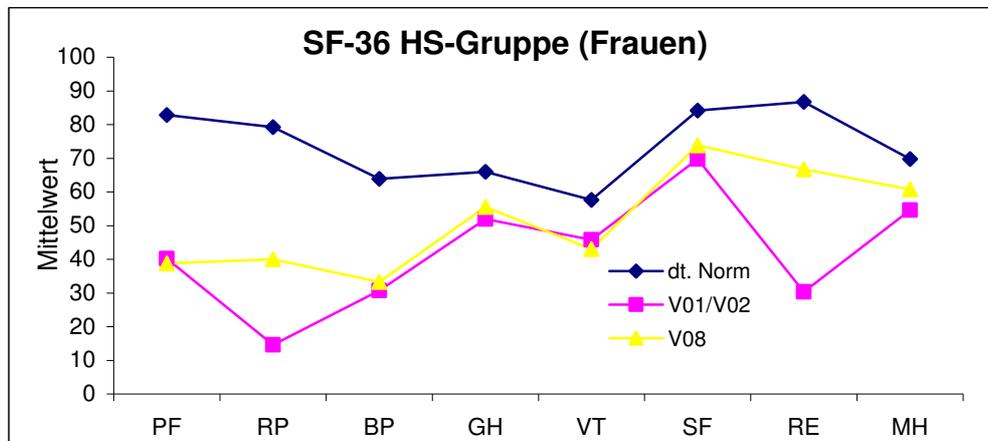


Abbildung 3.3: Verlauf des SF-36 der Frauen (HS-Gruppe)

### 3.1.7 Ergebnisse der computerunterstützten Ganganalyse

#### 3.1.7.1 Ergebnisse der Ganganalyse der HS-Gruppe

Den von uns bei den ganganalytischen Untersuchungen ermittelten kinematischen und kinetischen Daten wurde ein Doppelschritt (=100%) als zeitliche Maßeinheit zugrunde gelegt. Dieser entspricht dem zeitlichen Abstand zwischen zwei Fersenauftritten auf der gleichen Seite und beinhaltet Stand- und Schwungphase.

Gemessen wurden allgemeine Gangparameter wie Laufgeschwindigkeit, Schrittlänge, Schrittfrequenz und Schrittweite. Weiterhin wurde das Bewegungsausmaß für Hüfte, Kniegelenk und Sprunggelenk in drei Ebenen ermittelt. Aus diesen kinematischen Daten konnten, in Verbindung mit den Daten der Kraftmessplatten, bewegungsanalytisch die Extensions-, Flexions- und Abduktionsmomente miterfasst werden.

Ziel der ganganalytischen Untersuchungen war es, die durch Arthrose bedingten Einschränkungen in der Bewegung des Kniegelenkes bzw. der Nachbargelenke darzustellen. Zudem wollten wir klären, inwiefern Ostenil®-Injektionen einzelne Gangparameter beeinflussen oder die Belastung der Kniegelenks oder der Nachbargelenke verändern.

Von den ursprünglich 21 Patienten der HS-Gruppe durchliefen 20, davon 12 Frauen und 8 Männer, alle drei vorgesehenen ganganalytischen Untersuchungen. 13 Patienten waren auf der linken Seite von Gonarthrose zweiten bis dritten Grades betroffen, 7 Patienten auf der rechten. Die Ergebnisse dieser Patienten sind Grundlage der nun folgenden Tabellen und Berechnungen.

Tabelle 3.12: Allgemeine Gangparameter der HS-Gruppe

HS-Gruppe (n=20) Ganganalysen	betroffene Seite						nicht betroffene Seite					
	Visite 1/2		Visite 7		Visite 8		Visite 1/2		Visite 7		Visite 8	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Ganggeschwindigkeit (cm/s)	<b>107,3</b>	19,3	<b>108,2</b>	19,4	<b>109,1</b>	20,1	<b>107,3</b>	19,4	<b>108,5</b>	19,3	<b>109,2</b>	19,7
Schrittlänge (cm)	<b>61,0</b>	7,9	<b>61,2</b>	6,6	<b>62,2</b>	7,4	<b>59,9</b>	8,7	<b>60,4</b>	8,2	<b>60,6</b>	7,5
Standphase (%)	<b>62,5</b>	1,4	<b>62,5</b>	1,8	<b>62,6</b>	1,9	<b>63,0</b>	1,7	<b>63,0</b>	1,8	<b>63,3</b>	2,1
Schwungphase (%)	<b>37,5</b>	1,4	<b>37,6</b>	1,8	<b>37,5</b>	1,9	<b>37,0</b>	1,7	<b>37,1</b>	1,8	<b>36,7</b>	2,1

Im Verlauf der Studie nahm die Ganggeschwindigkeit auf der mit Ostenil<sup>®</sup>-Injektionen behandelten Seite nicht signifikant von 107,3 cm/s (min. 63,0 cm/s; max. 142,1) auf 108,2 cm/s (min. 69,5 cm/s; max. 136,8 cm/s) zu Visite 7 und 109,1 cm/s zu Visite 8 (min. 64,9 cm/s; max. 141,2 cm/s) zu. Mit der Ganggeschwindigkeit einhergehend stieg auch die durchschnittliche Schrittlänge an. Ein Vergleich der individuellen Schrittlängen dieser Patienten zur Screeningvisite (min. 47,3 cm; max. 75,1 cm) verdeutlicht erhebliche Schwankungen innerhalb der HS-Gruppe. Der mittlere Anteil der Standphase blieb ausgehend von 62,5% (min. 60,5%; max. 65,6%) zu Visite 1/2 über den Studienverlauf konstant. Der prozentuale Anteil der Standphase auf der nicht betroffenen Seite war erwartungsgemäß beim Screening, aber auch bei den weiteren Visiten, höher.

Die Männer der HS-Gruppe erzielten zur Visite 1/2 bei den Parametern Ganggeschwindigkeit mit 111,7 cm/s (min. 78,4 cm/s; max. 128,4 cm/s) und Schrittlänge mit 66,3 cm (min. 56,9 cm; max. 75,1 cm) deutlich höhere Durchschnittswerte als die Frauen. Ihre mittlere Ganggeschwindigkeit betrug 104,3 cm/s (min. 63,3

cm/s; max. 142,1 cm/s) bei einer mittleren Schrittlänge von 57,4 cm (min. 47,3 cm; max. 71,8 cm).

Die nicht parametrische Varianzanalyse (Friedman-Test) ermittelte im Studienverlauf keine signifikanten Änderungen dieser Gangparameter.

Tabelle 3.13: Kinematik des Hüft-, Knie- und Sprunggelenkes der HS-Gruppe

HS-Gruppe (n=20) Ganganalysen	betroffene Seite						nicht betroffene Seite					
	Visite1/2		Visite 7		Visite 8		Visite1/2		Visite 7		Visite 8	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Hüfte:Ext./Flex. ROM (°)	<b>43,8</b>	6,5	<b>43,4</b>	5,5	<b>44,7</b>	5,2	<b>43,4</b>	5,4	<b>40,7</b>	9,1	<b>43,5</b>	4,6
Knie: max1 Flex. (°)	<b>24,1</b>	7,3	<b>23,2</b>	7,4	<b>22,7</b>	6,6	<b>23,0</b>	5,6	<b>22,3</b>	7,5	<b>22,4</b>	6,2
Knie: min Flex. (°)	<b>11,3</b>	7,6	<b>9,9</b>	8,5	<b>9,4</b>	6,1	<b>10,9</b>	6,8	<b>10,3</b>	7,6	<b>9,9</b>	6,6
Knie: max2 Flex. (°)	<b>61,4</b>	6,9	<b>61,2</b>	6,2	<b>60,6</b>	6,1	<b>62,5</b>	6,1	<b>62,7</b>	6,1	<b>62,8</b>	6,1
Knie: Ext./Flex. ROM1 (°)	<b>12,2</b>	4,4	<b>12,7</b>	4,4	<b>12,6</b>	3,7	<b>12,1</b>	5,0	<b>12,0</b>	4,6	<b>12,6</b>	4,4
Knie: Ext./Flex. ROM2 (°)	<b>50,1</b>	6,5	<b>51,3</b>	7,2	<b>51,2</b>	5,4	<b>51,6</b>	6,5	<b>52,4</b>	7,0	<b>52,9</b>	6,1
OSG:Ext./Flex. ROM (°)	<b>26,3</b>	6,0	<b>25,3</b>	5,7	<b>26,3</b>	4,9	<b>25,9</b>	5,5	<b>26,9</b>	5,0	<b>25,3</b>	4,5

Die mittleren Bewegungsumfänge (Sagittalebene) der HS-Gruppe für Hüftgelenk, Kniegelenk und Sprunggelenk sind in Tab. 3.13 dargestellt.

Im Verlauf der Standphase eines Gangzyklus gelangt das beim Initial Contact flektierte Hüftgelenk zunehmend in Extensionsstellung (Abb. 3.4). In der Pre-Swing-Phase (50-60% des Gangzyklus) wird die maximale Extensionsstellung erreicht. Mit dem Beginn der Schwungphase bewirkt die einsetzende Flexion im Hüftgelenk die Progression der Extremität.

Das mittlere Bewegungsausmaß (ROM; „range of motion“) der Hüfte beträgt für die HS-Gruppe auf der betroffenen Seite zum Zeitpunkt der Screening-Visite 43,8° (min. 28,1°; max. 51,7°). Den Verlauf des mittleren Bewegungsumfanges der Hüfte in Relation zum Gangzyklus für die Visiten 1 /2, Visite 7 und Visite 8 zeigt Abb. 3.4. Zum visuellen Vergleich ist der Verlauf eines gesunden Referenzkollektivs ebenfalls dargestellt.

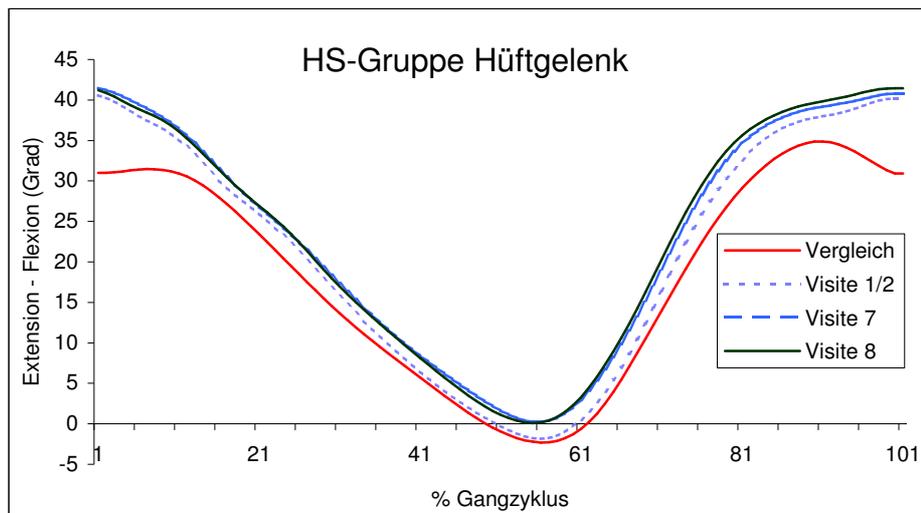


Abbildung 3.4: mittleres Bewegungsausmaß der Hüfte (Sagittalebene) auf der betroffenen Seite zu den einzelnen Visiten im Vergleich mit einem Referenzkollektiv (HS-Gruppe)

Im Verlauf der Standphase eines Gangzyklus gelangt das beim Initial Contact flektierte Hüftgelenk zunehmend in Extensionsstellung. In der Pre-Swing-Phase (50-60% des Gangzyklus) wird die maximale Extensionsstellung erreicht. Mit dem Beginn der Schwungphase bewirkt die einsetzende Flexion im Hüftgelenk die Progression der Extremität.

Das mittlere Bewegungsausmaß (ROM; „range of motion“) der Hüfte beträgt für die HS-Gruppe auf der betroffenen Seite zum Zeitpunkt der Screening-Visite 43,8° (min. 28,1°; max. 51,7°).

Den Verlauf des mittleren Bewegungsumfanges des Kniegelenks in Relation zum Gangzyklus für die Visiten 1 /2, Visite 7 und Visite 8 zeigt Abb.3.5. Zum visuellen Vergleich ist der Verlauf eines gesunden Referenzkollektivs ebenfalls dargestellt.

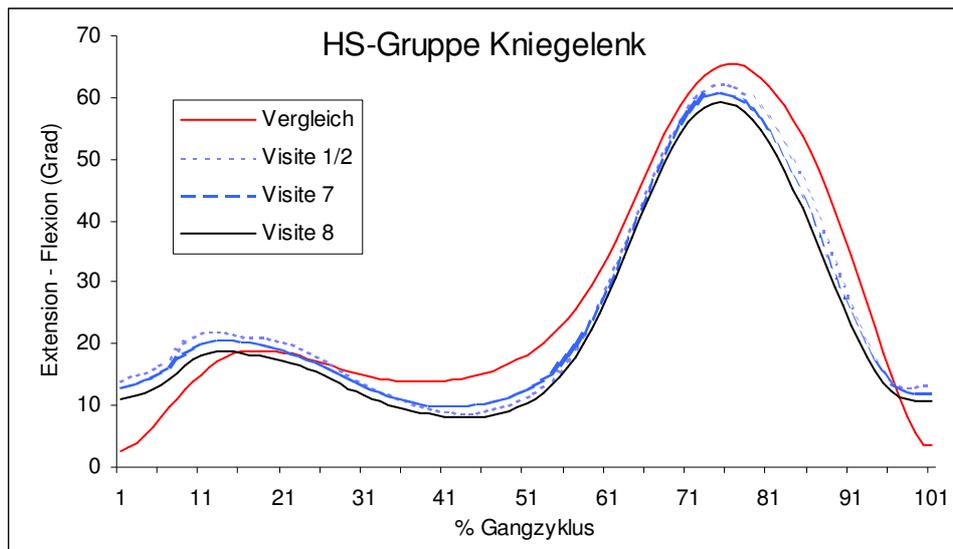


Abbildung 3.5: mittleres Bewegungsausmaß des Kniegelenks (Sagittalebene) auf der betroffenen Seite zu den einzelnen Visiten im Vergleich mit einem Referenzkollektiv (HS-Gruppe)

Das beim Bodenkontakt fast gestreckte Kniegelenk wird im Verlauf der Phase der Gewichtsübernahme zur Stoßdämpfung erstmals flektiert (max1 flex.). Es folgt in der mittleren Standphase ein Abschnitt zunehmender Extension. Mit der frühen Pre-Swing-Phase (50-60% des Gangzyklus) beginnt, auch durch eine Flexion im Hüftgelenk bedingt, die zweite Flexionsphase. Für die Progression wird eine Flexion im Kniegelenk von ca. 60° benötigt. Der Flexionsgipfel (max2 flex) wird in der Mid Swing-Phase (73-87% des Gangzyklus) erreicht. Darauf folgt eine durch die Kontraktion des M. quadriceps bewirkte aktive Extension zur Vorbereitung auf den nächsten Bodenkontakt.

Als Intervall zur Bestimmung des erstens Flexionsgipfels (max1 flex) wählten wir die ersten 40% des Gangzyklus, zur Bestimmung des zweiten Flexionsgipfels (max2 flex) wurde die gesamte zweite Hälfte (50-100%) des Gangzyklus gewählt. Der Minimalwert der Knieflexion wurde vom Computer im Intervall 20-80% des Gangzyklus ermittelt. Aus den Maximalwerten und dem Minimalwert wurden dann die Bewegungsausmaße ROM 1 und ROM 2 berechnet. Das mittlere Bewegungsausmaß ROM1 betrug zur Visite 1/2 12,2° (min. 5,1°; max. 19,3°) und stieg im Studienverlauf auf 12,7° (min. 7,2°; max. 21,8°) zur Visite 7 und 12,6° (min.

5,5°; max. 18,9°) zu Visite 8 an. Auch das mittlere Bewegungsausmaß ROM2 nahm, ausgehend von 50,1° (min. 36,2°, max. 59,46°) beim Screening, nach den Ostenil®-Injektionen auf 51,3° (min. 39,0°; max. 61,2°) zur Visite 7 und 51,2° (min. 41,5°; max. 60,6°) zum Follow-Up leicht zu.

Die Abbildung verdeutlicht für die HS-Gruppe ein etwas geringeres Bewegungsausmaß im Vergleich zum Referenzkollektiv. Der zweite Flexionsgipfel fiel zu allen Visiten geringer aus als bei der Vergleichsgruppe aus.

Den mittleren Verlauf der Sprunggelenkbewegung in der Sagittalebene auf der betroffenen Seite zeigt Abb. 3.6. Während eines jeden Gangzyklus kommt es zweimal alternierend zu Plantarflexion und Dorsalextension im oberen Sprunggelenk. Das beim Fersenkontakt dorsalextendierte Sprunggelenk erfährt während der Gewichtsübernahme die erste Plantarflexion. Mit dem Bodenkontakt des Vorfußes ändert sich die Bewegungsrichtung im oberen Sprunggelenk und zur Dorsalextension. Während der bipedalen terminalen Standphase erfolgt eine rasche zweite Plantarflexion mit einem Maximum von bis zu 30°. In der Schwungphase führt das obere Sprunggelenk ausschließlich eine Dorsalextension aus. Die Durchschnittswerte zeigten für die betroffenen und nicht betroffene Seite im Studienverlauf erwartungsgemäß keine Unterschiede.

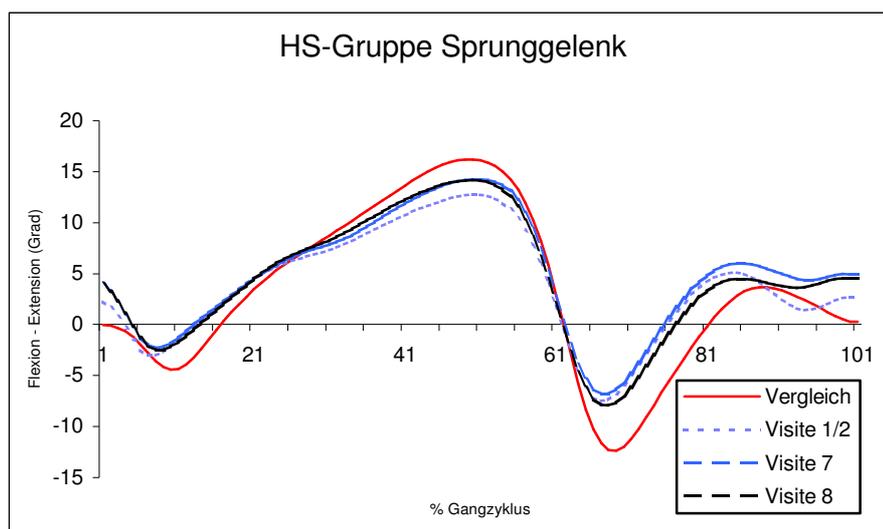


Abbildung 3.6: mittleres Bewegungsausmaß des Sprunggelenkes (Sagittalebene) auf der betroffenen Seite zu den einzelnen Visiten im Vergleich mit einem Referenzkollektiv (HS-Gruppe)

Der Friedman-Test ermittelte für Hüft-, Knie- und Sprunggelenk im Verlauf der Studie keine signifikanten Änderungen der kinematischen Parameter; weder auf der betroffenen, mit Ostenil®-Injektionen behandelten Seite, noch auf der nicht behandelten Seite. Über die in den Boden des Ganglabors eingelassenen Kraftmessplatten zeichneten wir die in der Standphase wirkenden Bodenreaktionskräfte (GRF) auf. Diese sind in ihrer Intensität bei entgegengesetzter Richtung denen vom gewichtstragenden Bein gleich.

Das physiologische Standphasenmuster der vertikalen Kräfte hat bei normaler Ganggeschwindigkeit zwei Gipfel (F1 und F3), getrennt von einem Tal (F2). Das Ausmaß der vertikalen Kräfte richtet sich nach der Ganggeschwindigkeit. Gehen mit geringer Geschwindigkeit reduziert die Kraft und die vertikale Beschleunigung. Dies führt zu einer geringeren Abweichung der beiden Gipfel und des Tales von der Körpergewichtslinie.

Tabelle 3.14: Bodenreaktionskräfte und Momente am Kniegelenk (HS-Gruppe)

HS-Gruppe (n=20)	betroffene Seite						nicht betroffene Seite					
	Visite 1/2		Visite 7		Visite 8		Visite 1/2		Visite 7		Visite 8	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Ganganalysen												
GRF: vertikal F1 (% KG)	<b>1,07</b>	0,07	<b>1,08</b>	0,07	<b>1,08</b>	0,04	<b>1,08</b>	0,05	<b>1,08</b>	0,06	<b>1,07</b>	0,06
GRF: vertikal F2 (% KG)	<b>0,85</b>	0,07	<b>0,84</b>	0,07	<b>0,84</b>	0,09	<b>0,84</b>	0,07	<b>0,84</b>	0,07	<b>0,84</b>	0,08
GRF: vertikal F3 (% KG)	<b>1,09</b>	0,06	<b>1,10</b>	0,05	<b>1,10</b>	0,05	<b>1,10</b>	0,06	<b>1,11</b>	0,05	<b>1,10</b>	0,05
Knie: max1 Abd. Moment (Nm/kg KG)	<b>0,28</b>	0,13	<b>0,34</b>	0,16	<b>0,32</b>	0,14	<b>0,34</b>	0,14	<b>0,33</b>	0,13	<b>0,33</b>	0,13
Knie: max2 Abd. Moment (Nm/kg KG)	<b>0,31</b>	0,18	<b>0,29</b>	0,15	<b>0,31</b>	0,17	<b>0,28</b>	0,15	<b>0,29</b>	0,15	<b>0,26</b>	0,13
Knie: max Flex. Moment (Nm/kg KG)	<b>0,43</b>	0,24	<b>0,39</b>	0,17	<b>0,37</b>	0,17	<b>0,40</b>	0,19	<b>0,43</b>	0,16	<b>0,37</b>	0,20

Der mittlere F1-Gipfel der HS-Gruppe zur Visite 1/2 betrug 107% Körpergewicht (min. 98 % KG; max. 127% KG); der F2-Wert betrug 84% KG (min. 71% KG; max. 98% KG), der F3-Gipfel 109% KG (min. 100% KG; max. 121% KG). Diese Werte änderten sich im Verlauf der Studie marginal (Tab. 3.14), Unterschiede

zwischen betroffener und nicht betroffener Seite konnten wir bei der HS-Gruppe anhand der Bodenreaktionskräfte nicht feststellen.

Bei exakter Bestimmung der Lokalisation der Gelenkmitte können auch die auf das Gelenk einwirkenden Drehmomente bestimmt werden. In jedem Augenblick, in welchem der Massenmittelpunkt eines Körpersegmentes nicht direkt vertikal über dem Gelenk liegt, bewirkt sein Gewicht eine Rotationskraft. Die entstehenden Drehmomente müssen muskulär aufgefangen werden, um die gewünschte Körperhaltung aufrecht zu erhalten.

Die visuelle Darstellung der Abduktionsmomente am Kniegelenk (Abb. 3.7) zu den einzelnen Visiten mit dem Referenzkollektiv zeigt bei der HS-Gruppe einen variablen Verlauf der Abduktionsgipfel.

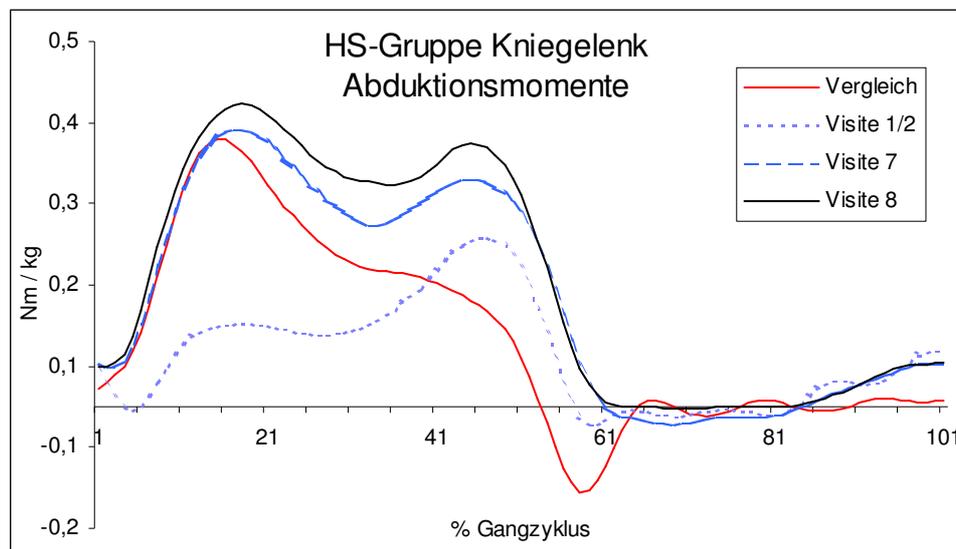


Abbildung 3.7: Abduktionsmomente am Kniegelenk auf der betroffenen Seite zu den einzelnen Visiten im Vergleich mit einem Referenzkollektiv

Die nicht parametrische Varianzanalyse (Friedman-Test) ermittelte im Studienverlauf keine signifikanten Änderungen dieser Gangparameter.

### 3.1.7.2 Ergebnisse der EMG-Messung

Bei unseren elektromyographischen Untersuchungen erfolgte zunächst die Messung der Maximalkraft (MVC) der von uns gewählten sieben Muskeln, anschließend leiteten wir die EMG-Signale während des Gehens ab.

Tab. 3.15 zeigt die zu den Visiten 1/2, Visite 7 und Visite 8 ermittelten, durchschnittlichen MVC-Werte der HS-Gruppe auf der betroffenen, mit Ostenil®-Injektionen behandelten, und auf der nichtbetroffenen Seite dar. Auffallend ist die relativ hohe Standardabweichung der gemessenen Werte. Die Aktivität nimmt von den proximal gelegenen Muskeln zu den distalen zu. Der mit Abstand höchste Wert für die maximale willkürliche Kontraktion wurde beim M. tibialis anterior gemessen.

Tabelle 3.15: MVC-Werte der HS-Gruppe

HS-Gruppe (n=20)	betroffene Seite						nicht betroffene Seite					
	Visite 1/2		Visite 7		Visite 8		Visite 1/2		Visite 7		Visite 8	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
EMG- Messung												
Rectus femoris MVC ( $\mu$ V)	<b>22,3</b>	12,5	<b>20,0</b>	10,1	<b>22,8</b>	13,7	<b>26,4</b>	12,5	<b>25,6</b>	13,2	<b>22,8</b>	12,0
Vastus medialis MVC ( $\mu$ V)	<b>31,2</b>	19,3	<b>29,5</b>	18,6	<b>32,0</b>	21,8	<b>41,5</b>	22,9	<b>36,0</b>	15,4	<b>37,9</b>	18,8
Vastus lateralis MVC ( $\mu$ V)	<b>35,5</b>	20,8	<b>34,5</b>	20,5	<b>38,8</b>	28,7	<b>44,9</b>	26,7	<b>43,1</b>	25,4	<b>38,5</b>	18,5
Semitendinosus MVC ( $\mu$ V)	<b>32,9</b>	21,4	<b>37,9</b>	25,5	<b>29,9</b>	15,2	<b>38,0</b>	17,4	<b>38,5</b>	20,7	<b>37,6</b>	24,6
Biceps femoris MVC ( $\mu$ V)	<b>38,8</b>	23,6	<b>35,6</b>	14,8	<b>33,5</b>	27,4	<b>35,1</b>	15,0	<b>38,3</b>	22,2	<b>37,8</b>	28,0
Tibialis anterior MVC ( $\mu$ V)	<b>86,3</b>	39,4	<b>90,4</b>	39,5	<b>82,8</b>	38,0	<b>93,3</b>	34,5	<b>99,3</b>	47,0	<b>105,6</b>	67,0
Gastrocnemius MVC ( $\mu$ V)	<b>31,3</b>	20,5	<b>33,2</b>	20,3	<b>29,1</b>	18,7	<b>34,1</b>	20,5	<b>38,0</b>	20,3	<b>38,9</b>	22,9

Deutliche Unterschiede zwischen betroffener und nicht betroffener Seite ermittelten wir für die beiden Mm. vasti zur Visite 1/2. Ausgehend von einer mittleren Differenz von 10,3  $\mu$ V für den M. vastus medialis zugunsten der nicht betroffenen Seite, erfolgte eine Abnahme auf 6,5  $\mu$ V zu Visite 7 und 5,9  $\mu$ V zu Visite 8. Für den M. vastus lateralis bestimmten wir eine Differenz zwischen nicht von Kniegelenksarthrose betroffener und betroffener Seite von 9,4  $\mu$ V zu Visite 1/2 und 8,6  $\mu$ V zu Visite 7. Zur Follow-Up-Visite 8 erzielten die Patienten auf der behandelten Seite sogar um 0,3  $\mu$ V höhere, mittlere Maximalkraftwerte für den M. vastus medialis. Höhere MVC-Werte erzielte die HS-Gruppe auch beim M. tibialis anterior und beim M. gastrocnemius.

Tab. 3.16 stellt die Extremwerte der MVC-Messung und die Schwankungen innerhalb der HS-Gruppe dar.

Tabelle 3.16: MVC-Extremwerte ( $\mu\text{V}$ ) der HS-Gruppe (betroffene Seite)

<b>HS-Gruppe (n=20)</b> Muskel	<b>max</b>	<b>min</b>	<b>Differenz (max/min) Inter-subject</b>	<b>Differenz (max/min) Intra-subject</b>
Rectus femoris	53,2	5,3	39,4	9,6
Vastus medialis	93,7	12,5	76,1	12,0
Vastus lateralis	73,6	10,1	79,7	16,5
Semitendinosus	98,0	10,8	76,3	17,5
Biceps femoris	85,0	12,5	55,0	17,7
Tibialis anterior	220,0	28,7	173,6	32,6
Gastrocnemius	81,2	2,0	68,5	15,6

Die durchschnittliche Spannweite der Extremwerte ist innerhalb der Gruppe der HS-Patienten (inter-subject) erheblich höher als innerhalb des Individuums (intra-subject). Dies verdeutlicht die Sensitivität der Messungen und die Möglichkeit, persönliche, patientenspezifische EMG-Maximalwerte nachzuweisen.

Den prospektiven Verlauf der MVC-Werte für die Patienten der HS-Gruppe auf der mit Ostenil<sup>®</sup>-Injektionen behandelten Seite zeigt Tabelle 3.17.

Tabelle 3.17: Anteil der Patienten der HS-Gruppe mit Anstieg des MVC-Werts (betroffene Seite)

<b>HS-Gruppe</b> Muskel	<b>Visite 1/2-Visite 7 (n=20)</b>	<b>Visite 1/2-Visite 8 (n=19)</b>
Rectus femoris	45 %	44 %
Vastus medialis	40 %	50 %
Vastus lateralis	53 %	50 %
Semitendinosus	45 %	56 %
Biceps femoris	45 %	33 %
Tibialis anterior	45 %	56 %
Gastrocnemius	60 %	44 %

Jeweils knapp die Hälfte der Patienten zeigt höhere MVC-Werte bei der Visite 7 und der Visite 8 im Vergleich zur Screeningvisite. Die Injektionen mit Ostenil<sup>®</sup>

scheinen keinen Einfluss auf die maximale willkürliche Kontraktion der sieben Muskeln zu haben.

Die von uns im Anschluß an die MVC-Messung durchgeführte Aufzeichnung des EMG während des Gehens kann hilfreich sein, etwaige Ursachen für eine Bewegungsstörung zu finden. Beispielhaft soll nun ein quantifiziertes EMG eines Patienten der Ostenil<sup>®</sup>-Gruppe beim freien Gehen dargestellt werden. Ungefähr 15-20 Doppelschritte gehen in die Berechnung der patientenspezifischen EMG-Muster ein. Die für den abgeleiteten Muskel typische, auf die Phasen des Gangzyklus normierte, Intensität zeigt die gelb unterlegte Fläche als Orientierungshilfe. Die durchgezogene Linie entspricht dem durchschnittlichem EMG-Signal ( $\mu\text{V}$ ) des Patienten, die gestrichelten Linien entsprechen der 1. Standardabweichung.

### M. rectus femoris

Der M. rectus femoris zieht als einziger des M. quadriceps femoris über Hüft- und Kniegelenk. Spezielle Ableitungen mit Nadelelektroden zeigten, dass dieser Muskel in den Phasen Pre Swing (50-60% des Gangzyklus) und Initial Swing (60-73% des Gangzyklus) aktiv ist. Selten hingegen sollen die Mm. vasti durch den M. rectus femoris in der Belastungsantwort unterstützt werden (Perry) Die von uns registrierte beidseitig hohe Aktivität des M. rectus femoris - bedingt durch die Ableitung mit Oberflächenelektroden – ist auf „muscle cross talk“ der Mm. vasti zurückzuführen.

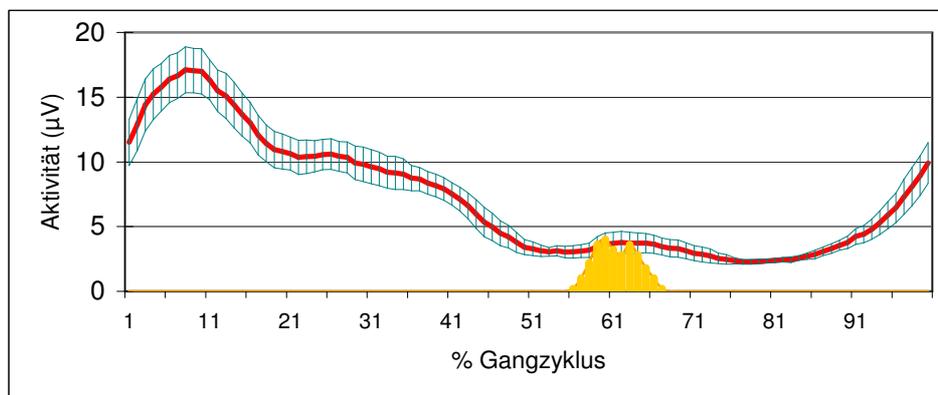


Abbildung 3.8: EMG-Muster des M. rectus femoris (nicht betroffene Seite)

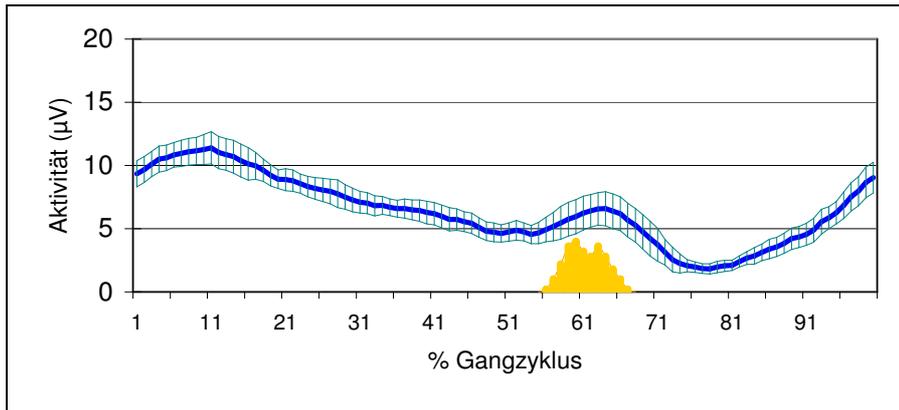


Abbildung 3.9: EMG-Muster des M. rectus femoris (betroffene Seite)

### M. vastus medialis und M. vastus lateralis

Die Mm. vasti werden mit dem Beginn der Terminal Swing-Phase (87-100% des Gangzyklus) aktiv und bewirken eine Extension im Kniegelenk. Im weiteren Verlauf bremsen sie die Beugung des Kniegelenks bei der Gewichtsübernahme. Die Aktivität nimmt rasch zu, erreicht in der frühen Phase der Belastungsantwort Spitzenwerte und endet dann in der Mid Stance-Phase (10-30% des Gangzyklus).

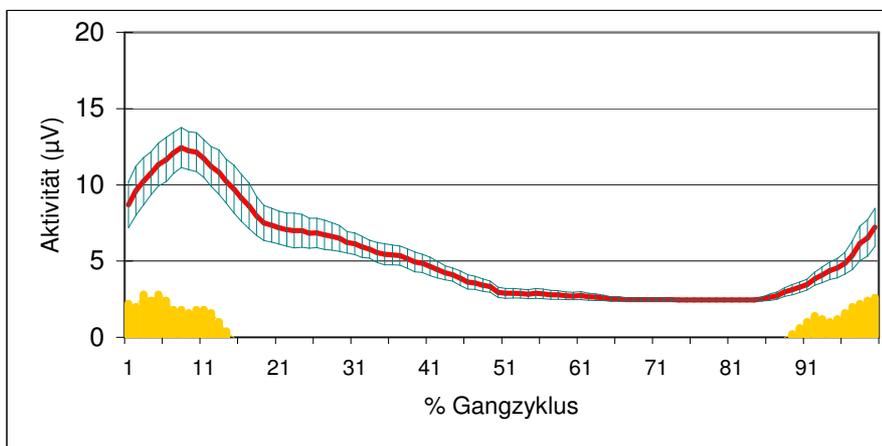


Abbildung 3.10: EMG-Muster des M. vastus medialis (nicht betroffene Seite)

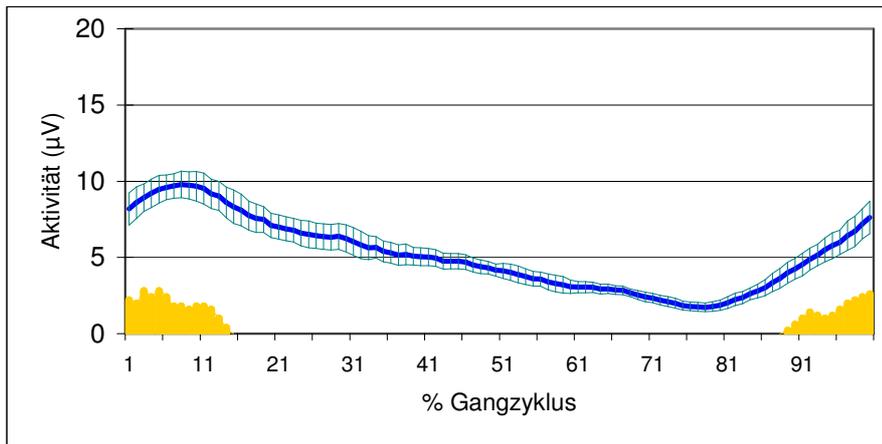


Abbildung 3.11: EMG-Muster des M. vastus medialis (betroffene Seite)

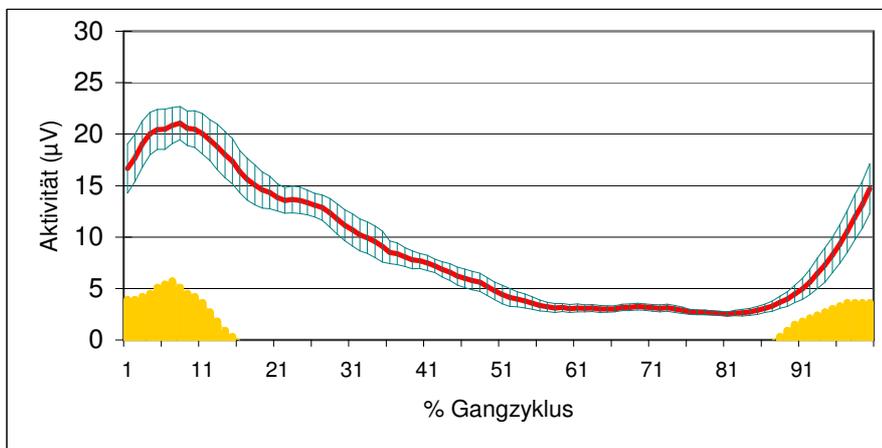


Abbildung 3.12: EMG-Muster des M. vastus lateralis (nicht betroffene Seite)

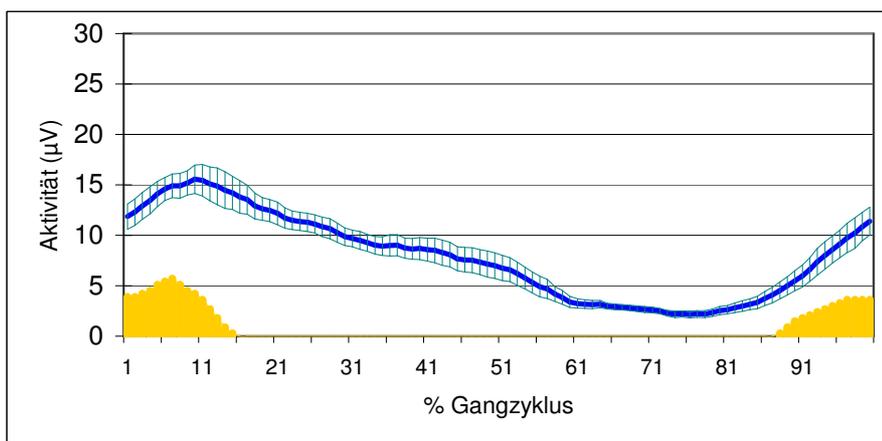


Abbildung 3.13: EMG-Muster des M. vastus lateralis (betroffene Seite)

## M. semitendinosus und M. biceps femoris

Die ischiocruralen Muskeln sind Extensoren im Hüft- und Flexoren im Kniegelenk. Ihr Aktivitätsgipfel liegt im Bereich der Mid Swing-Phase und Terminal Swing-Phase (bis 75% des Gangzyklus). Die Flexion des Hüftgelenks und die Extension des Kniegelenks werden abgebremst und das Schwungbein wird auf die Standphase vorbereitet. Aktivität dieser Muskeln lässt sich auf niedrigem Niveau auch in der späten Phase der Gewichtsübernahme und individuell oft bis zur Mid Stance-Phase nachweisen.

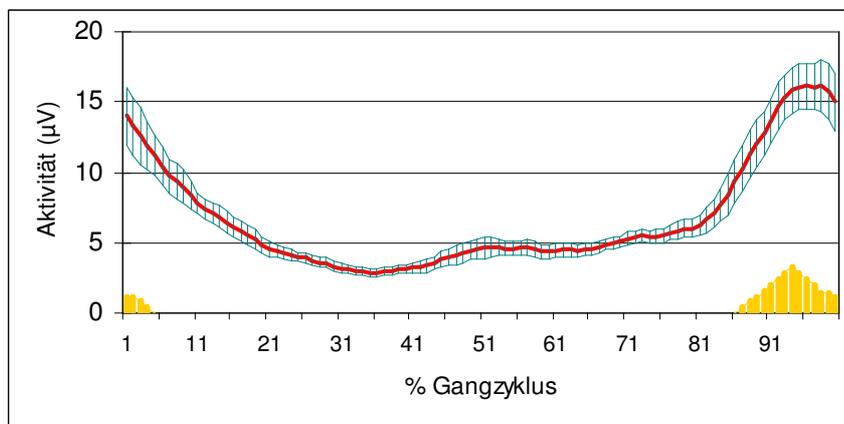


Abbildung 3.14: EMG-Muster des M. semitendinosus (nicht betroffene Seite)

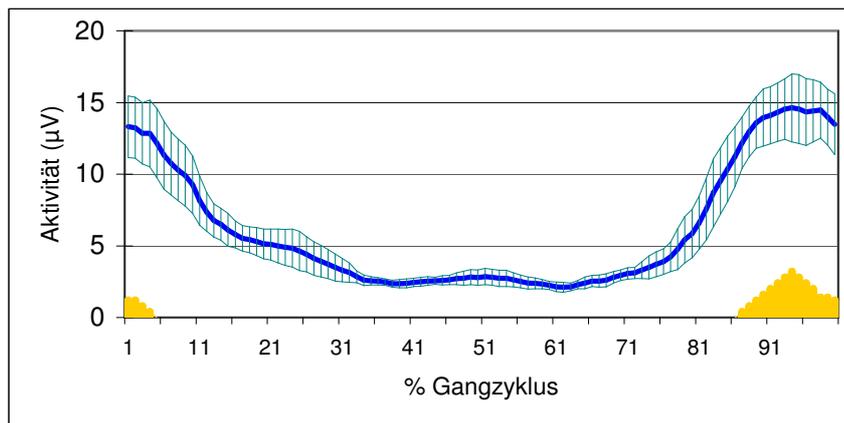


Abbildung 3.15: EMG-Muster des M. semitendinosus (betroffene Seite)

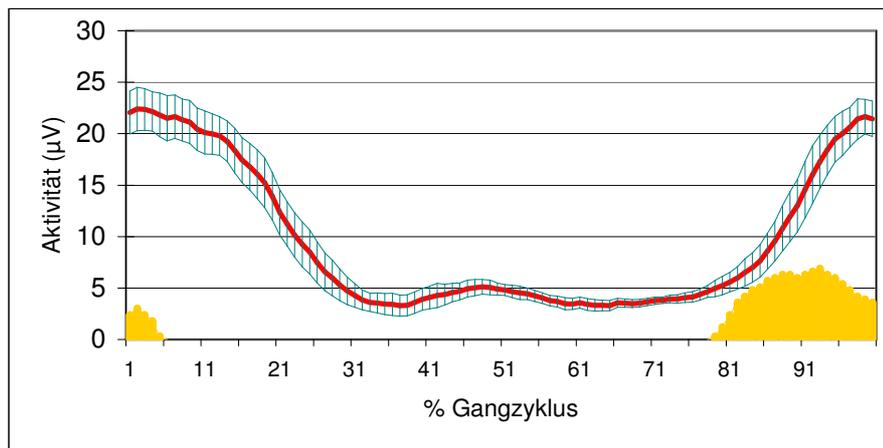


Abbildung 3.16: EMG-Muster des M. biceps femoris (nicht betroffene Seite)

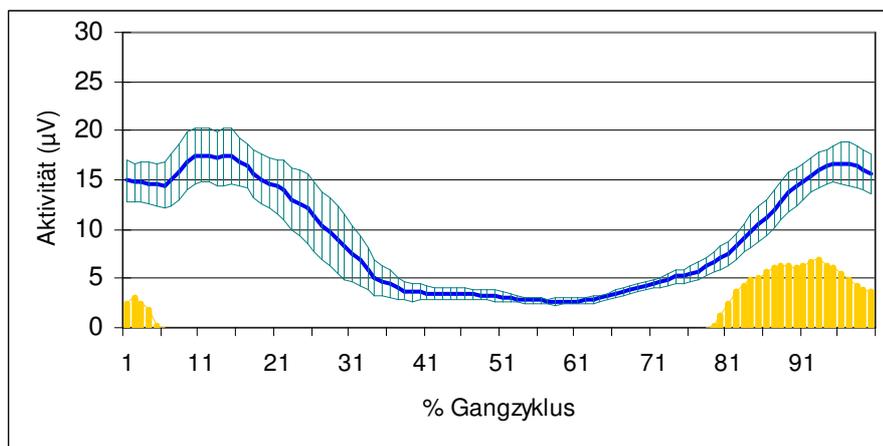


Abbildung 3.17: EMG-Muster des M. biceps femoris (betroffene Seite)

### M. tibialis anterior

Die prätibialen Muskeln, die eine Dorsalextension im oberen Sprunggelenk bewirken, werden in der Pre Swing-Phase (50-60% des Gangzyklus) aktiviert. Die Intensität des M. tibialis anterior nimmt während der Initial Swing-Phase (60-73% des Gangzyklus) zu und verringert sich dann in der Mid Swing-Phase (73-87% des Gangzyklus). In der Terminal Swing Phase (87-100% des Gangzyklus) nimmt die Intensität allmählich zu, um den Fuß für die Standphase zu positionieren.

Auch während Belastungsantwort (Loading Response) in der Standphase ist der M. tibialis anterior aktiv, um die Geschwindigkeit der Plantarflexion im oberen Sprunggelenk zu kontrollieren

Das typische Aktivitätsmuster des M. tibialis anterior ist dementsprechend biphasisch, mit je einem Intensitätsgipfel in der Initial Swing-Phase und während der Belastungsantwort.

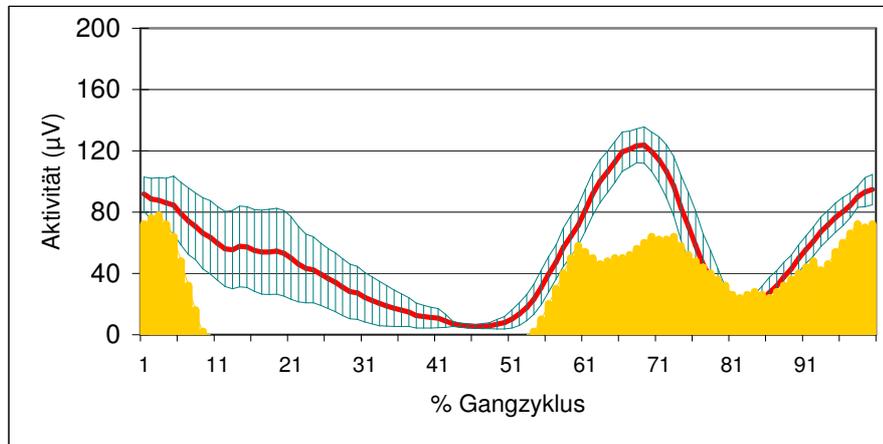


Abbildung 3.18: EMG-Muster des M. tibialis anterior (nicht betroffene Seite)

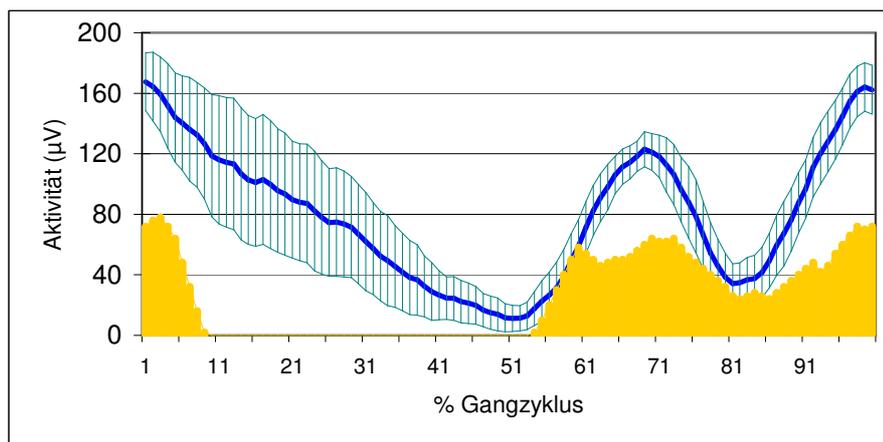


Abbildung 3.19: EMG-Muster des M. tibialis anterior (nicht betroffene Seite)

### M. gastrocnemius (Caput mediale)

Der M. gastrocnemius ist während der Standphase aktiv. Er beginnt sich kurz vor dem Ende der Belastungsantwort zu kontrahieren und verbleibt während der Mid Stance-Phase des Gangzyklus auf diesem Niveau. Zur Terminal Stance-Phase hin erreicht die Amplitude Spitzenwerte. Anschließend nimmt die Aktivität rasch ab und ist mit Beginn der bipedalen Standphase meistens nicht mehr nachzuweisen.

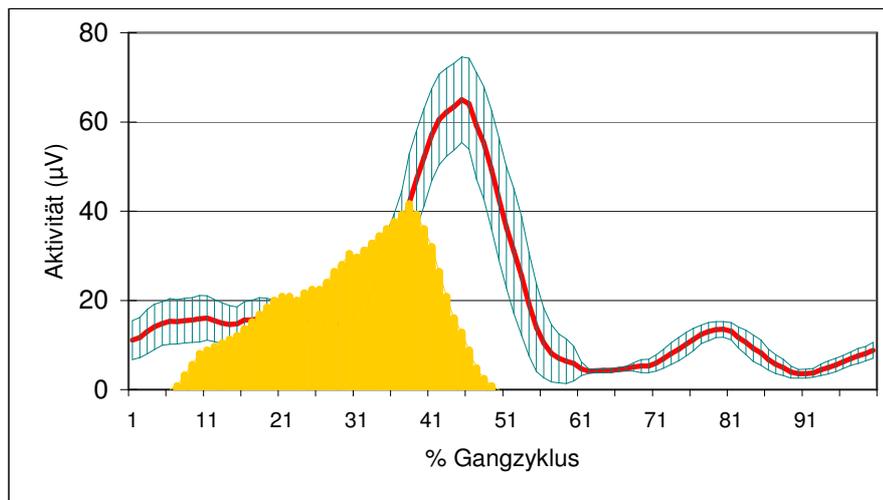


Abbildung 3.20: EMG-Muster des M. gastrocnemius (nicht betroffene Seite)

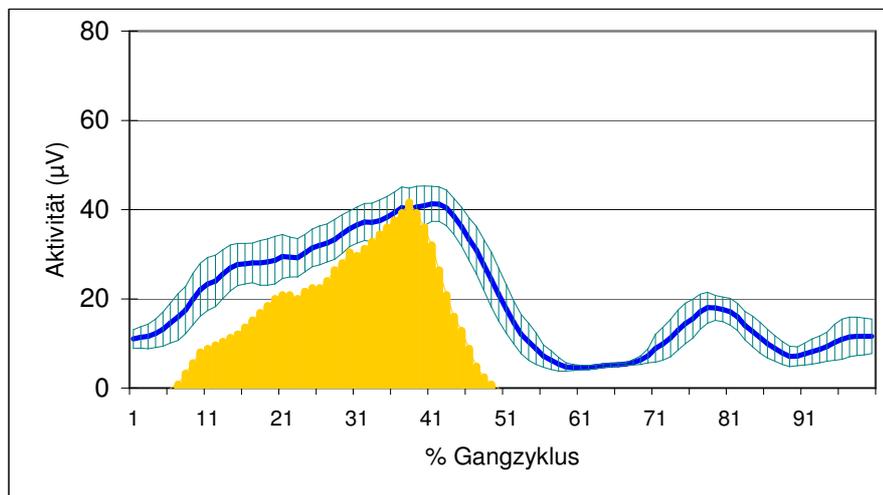


Abbildung 3.21: EMG-Muster des M. gastrocnemius (betroffene Seite)

Es ist festzustellen, dass die distalen, gegen die Schwerkraft arbeitenden Muskeln (M. gastrocnemius, M. tibialis anterior) eine höhere Aktivität zeigen als die proximalen Muskeln.

In Relation zur maximalen willkürlichen Kontraktion erreichen die distalen Muskeln auch höhere prozentuale Anteile (Tabelle 3.18).

Tabelle 3.18: EMG-Messung der HS-Guppe beim freien Gehen

HS-Gruppe (n=20) EMG- Messung	betroffene Seite						nicht betroffene Seite					
	Visite 1		Visite 7		Visite 8		Visite 1		Visite 7		Visite 8	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Rectus femoris mean ( $\mu$ V)	<b>6,4</b>	2,3	<b>5,8</b>	2,5	<b>6,1</b>	2,3	<b>6,2</b>	2,3	<b>5,8</b>	1,7	<b>6,2</b>	2,2
Rectus femoris peak ( $\mu$ V)	<b>11,9</b>	5,3	<b>11,6</b>	5,7	<b>12,5</b>	5,5	<b>11,8</b>	5,0	<b>11,4</b>	3,4	<b>12,4</b>	6,1
Rectus femoris % MVC	<b>6,9</b>	3,0	<b>5,8</b>	2,9	<b>6,5</b>	3,1	<b>6,2</b>	2,3	<b>5,5</b>	1,9	<b>5,9</b>	2,3
Vastus medialis mean ( $\mu$ V)	<b>8,4</b>	3,8	<b>9,0</b>	4,2	<b>9,0</b>	4,4	<b>9,1</b>	3,5	<b>9,3</b>	3,8	<b>9,6</b>	3,5
Vastus medialis peak ( $\mu$ V)	<b>19,6</b>	10,2	<b>21,6</b>	11,7	<b>21,7</b>	12,9	<b>23,4</b>	11,7	<b>23,7</b>	10,7	<b>23,7</b>	8,9
Vastus medialis % MVC	<b>8,5</b>	2,5	<b>8,5</b>	3,1	<b>8,6</b>	2,6	<b>8,8</b>	2,6	<b>8,4</b>	2,5	<b>9,1</b>	4,7
Vastus lateralis mean ( $\mu$ V)	<b>11,3</b>	5,9	<b>11,0</b>	5,4	<b>12,1</b>	6,6	<b>11,8</b>	5,5	<b>11,8</b>	4,9	<b>12,5</b>	6,4
Vastus lateralis peak ( $\mu$ V)	<b>27,9</b>	17,0	<b>28,4</b>	16,9	<b>31,4</b>	20,1	<b>29,2</b>	17,9	<b>31,7</b>	16,9	<b>32,7</b>	20,2
Vastus lateralis % MVC	<b>11,8</b>	6,0	<b>11,0</b>	5,4	<b>12,1</b>	5,5	<b>11,5</b>	5,4	<b>11,0</b>	4,7	<b>11,4</b>	5,1
Semitendinosus mean ( $\mu$ V)	<b>8,0</b>	3,6	<b>8,8</b>	6,3	<b>7,7</b>	4,5	<b>8,5</b>	3,8	<b>9,1</b>	5,6	<b>9,9</b>	6,4
Semitendinosus peak ( $\mu$ V)	<b>21,8</b>	12,6	<b>23,9</b>	16,6	<b>19,6</b>	12,7	<b>22,4</b>	9,6	<b>24,7</b>	15,9	<b>27,8</b>	18,5
Semitendinosus % MVC	<b>8,3</b>	3,6	<b>8,0</b>	3,6	<b>7,9</b>	4,8	<b>8,4</b>	3,2	<b>8,1</b>	4,1	<b>8,5</b>	3,9
Biceps femoris mean ( $\mu$ V)	<b>8,7</b>	3,2	<b>8,4</b>	3,9	<b>8,8</b>	4,7	<b>8,8</b>	3,9	<b>9,3</b>	6,0	<b>7,9</b>	2,9
Biceps femoris peak ( $\mu$ V)	<b>21,4</b>	10,6	<b>21,4</b>	11,9	<b>22,7</b>	15,6	<b>22,9</b>	12,3	<b>25,1</b>	16,7	<b>19,4</b>	9,7
Biceps femoris % MVC	<b>9,2</b>	3,5	<b>8,1</b>	3,7	<b>9,0</b>	4,7	<b>8,6</b>	3,2	<b>8,0</b>	2,9	<b>7,4</b>	2,9
Tibialis anterior mean ( $\mu$ V)	<b>42,7</b>	29,0	<b>43,2</b>	25,3	<b>44,6</b>	34,6	<b>42,5</b>	20,3	<b>48,0</b>	26,8	<b>48,1</b>	24,2
Tibialis anterior peak ( $\mu$ V)	<b>95,5</b>	57,1	<b>93,5</b>	45,3	<b>97,9</b>	65,5	<b>94,8</b>	41,0	<b>106,6</b>	62,5	<b>109,6</b>	59,8
Tibialis anterior % MVC	<b>40,0</b>	9,8	<b>38,8</b>	10,8	<b>39,7</b>	11,4	<b>39,3</b>	9,4	<b>40,3</b>	8,5	<b>40,9</b>	9,7
Gastrocnemius mean ( $\mu$ V)	<b>15,1</b>	6,8	<b>18,6</b>	14,1	<b>16,0</b>	7,1	<b>18,2</b>	9,5	<b>20,7</b>	10,7	<b>19,2</b>	8,9
Gastrocnemius peak ( $\mu$ V)	<b>43,5</b>	21,9	<b>51,0</b>	33,1	<b>48,0</b>	21,0	<b>54,1</b>	29,4	<b>58,1</b>	29,2	<b>58,2</b>	28,1
Gastrocnemius % MVC	<b>15,3</b>	4,6	<b>17,4</b>	10,5	<b>16,3</b>	6,5	<b>17,1</b>	5,8	<b>18,7</b>	6,9	<b>16,9</b>	5,5

Die während des Gehens erreichten Spitzenwerte für den M. tibialis anterior und M. gastrocnemius sind ebenfalls höher mit größeren inter-individuellen Schwankungen (Tab. 3.18). Die Spannweite der extremen Spitzenwerte beim freien Gehen ist wie bei den MVC-Werten für den einzelnen Patienten deutlich kleiner.

Tabelle 3.19: Spitzenwerte ( $\mu\text{V}$ ) der HS-Gruppe beim freien Gehens (betroffene Seite)

<b>HS-Gruppe (n=20) Muskel</b>	<b>max</b>	<b>min</b>	<b>Spannweite (max/min) Inter-subject</b>	<b>Spannweite (max/min) Intra-subject</b>
Rectus femoris	31,67	4,99	23,61	4,27
Vastus medialis	59,48	5,85	42,98	7,76
Vastus lateralis	76,53	5,13	60,68	11,41
Semitendinosus	66,74	6,34	53,98	13,93
Biceps femoris	72,65	6,58	53,04	11,08
Tibialis anterior	303,47	30,96	229,28	31,82
Gastrocnemius	155,74	7,66	104,90	22,00

#### Interpretation der Ergebnisse:

Die am wenigsten variablen EMG-Muster beim freien Gehen zeigten sich distal (M. tibialis anterior); kleinere individuelle Unterschiede diagnostizierten wir für die EMG-Muster der eher proximal gelegenen Muskeln (Mm. vasti, ischiocrurale Muskeln). Diese Muskel besitzen einen größeren individuellen Spielraum, um die am Hüft- und Kniegelenk auftretenden Drehmomente muskulär aufzufangen. Während des Gehens erfüllen diese Muskeln eine Doppelrolle, indem sie einerseits unterstützend wirken, andererseits die Haltung korrigieren, um das Gewicht des Rumpfes auszubalancieren.

Ein Einfluss der Ostenil<sup>®</sup>-Injektionen ließ sich anhand der zu den Visiten 1/2, Visite 7 und Visite 8 erhobenen EMG-Muster beim freien Gehen nicht nachweisen. Die statistische Berechnung mit dem Friedman-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede für den MVC-Wert sowie für die Spitzen- und Durchschnittswerte beim Gehen zwischen den Messungen V1/2, V7 und V8.

Der hohe Wert für den M. tibialis anterior ist u.a. darauf zurückzuführen, dass aufgrund des im Vergleich zu den anderen Muskeln relativ geringen, prätibialen subkutanen Fettgewebes die Ableitbedingungen mit Oberflächenelektroden ideal sind.

Das Patientenkollektiv der HS-Gruppe zeigte bei der Visite 1/2 eine asymmetrische Verteilung der MVC-Werte für den M. quadriceps femoris. Die geringere Aktivität des M. quadriceps femoris auf der betroffenen Seite ist charakteristisch für die Gonarthrose.

Die im Verlauf der Studie zwischen betroffener und nicht betroffener Seite registrierte Angleichung der MVC-Werte der Mm. vasti ist möglicherweise auf die Injektionen mit Ostenil<sup>®</sup> zurückzuführen.

## **3.2 Ergebnisse der TA-Gruppe**

### **3.2.1 prospektiver Verlauf der Studienpopulation der TA-Gruppe**

Von den ursprünglich 21 Patienten der TA-(Volon<sup>®</sup>A10)-Gruppe durchliefen 15 Patienten (5 Arthrose 2. Grades; 10 Arthrose 3. Grades nach Kellgren) alle Visiten gemäß dem Studienprotokoll. Diese Patienten wurden in unserer statistischen Auswertung berücksichtigt.

Vier Patienten waren aufgrund Ausbleibens eines therapeutischen Effekts bzw. einer Schmerzlinderung nicht mehr zu den zeitaufwendigen Untersuchungen zu motivieren; drei Patienten erschienen nicht zu Visite 8, eine Patientin brach die Studie vor Visite 7 ab. Diese vier „Drop-Outs“ erhielten alle 5 vorgesehenen Injektionen.

Eine weitere Patientin brach die Studie im Anschluß an Visite 3 ab. Trotz subjektiv gutem Ansprechen auf die verabreichte Injektion brach sie die Studie in Absprache mit ihrem Hausarzt vorzeitig ab.

Bei einer Patienten trat ein SUE auf; bedingt durch einen Schlaganfall vor der Visite 8 wurde sie aus der Studie herausgenommen.

Tabelle 3.20 zeigt die durchschnittlichen zeitlichen Abstände der TA-Gruppe zwischen den einzelnen Visiten.

Tabelle 3.20: zeitlicher Ablauf (d) zwischen den einzelnen Visiten

TA-Gruppe	V.1/2-V.3	V.3-V.4	V.4-V.5	V.5-V.6	V.6-V.7	V.7-V.8
MW	7,65	7,00	6,95	7,00	8,79	88,27
SD	2,7	0,5	0,4	0,3	4,2	18,5
Min	6	6	6	6	5	63
Median	7	7	7	7	7	86
Max	19	8	8	8	20	130

### 3.2.2 Sicherheit des Prüfprodukts

Von den 21 Patienten der TA-Gruppe erhielten 20 alle 5 Injektionen. Eine Patientin brach die Studie nach der 1. Injektion ab. Folglich wurden 101 Injektionen mit Volon<sup>®</sup>A10 verabreicht. Die Injektionen wurden insgesamt sehr gut vertragen und es wurden keine UE registriert. Es ergaben sich keine Hinweise auf einen Zusammenhang des aufgetretenen Schlaganfalls (SUE) mit der Volon<sup>®</sup>A10-Therapie.

### 3.2.3 Ergebnisse der Visuellen-Analog-Skala (VAS)

Die VAS-Werte für den Ruheschmerz wurden bei der Screening-Untersuchung (Visite 1/2), 1 Woche  $\pm$  1 Tag nach der 5. Injektion (Visite 7) sowie 12 Wochen  $\pm$  3 Tage nach der letzten Injektion (Visite 8) erhoben. Tabelle 3.21 zeigt den Verlauf des VAS-Scores für alle 15 ausgewerteten Patienten der TA-Gruppe. Starke Schmerzen gehen mit einem hohen Punktwert auf der VAS-Skala einher. Ausgehend von 57,9 Punkten bei der ersten Untersuchung nahm der Punktwert zu Visite 7 um 37,4 Punkte (=64,6%) ab. Auch beim Follow-Up lag der durchschnittliche VAS-Wert mit 25,9 Punkten (=44,7%) deutlich unter dem Ausgangswert. Es zeigte sich bei der statistischen Analyse eine signifikante Abnahme des VAS-Werts von Visite 1 / 2 zu Visite 7 ( $p=0,0001$ ). Der Vergleich von Visite 1/2 mit Visite 8 zeigte eine auch zum Follow-Up-Termin andauernde signifikante Abnahme des VAS-Werts ( $p=0,003$ ). Bei der zusammenfassenden parametrischen Varianzanalyse für die gesamte TA-Gruppe ergab sich eine signifikante Abnahme des VAS-Werts ( $p=0,0001$ ). Dies weist auf eine entsprechende deutliche Schmerzreduktion durch die verabreichten Volon<sup>®</sup>A10- Injektionen hin.

Tabelle 3.21: Verlauf des VAS-Wertes der TA-Gruppe

<b>TA-Gruppe (n=15) VAS</b>	<b>Visite 1/2</b>	<b>Visite 7</b>	<b>Visite 8</b>
MW	57,9	20,5	32,0
SD	10,7	11,8	23,0
Min	42	1	3
Median	61	19	28
Max	74	43	77

In Tab. 3.22 ist der Verlauf des VAS-Scores der TA-Gruppe getrennt nach Arthro-  
segrad dargestellt. Die statistische Analyse dieser Subgruppen ergab, dass Patien-  
ten mit Arthrose dritten Grades im Untersuchungszeitraum eine fortwährende Re-  
duktion des VAS-Werts zeigten ( $p=0,001$ ). Dies bestätigte der Wilcoxon-Test im  
Vergleich zur Ausgangsvisite für Visite 7 ( $p=0,001$ ) und Visite 8 ( $p=0,009$ ). Für  
die Subgruppe der Patienten mit Arthrose 2. Grades wurden keine signifikanten  
Veränderungen des VAS-Werts registriert. Zwar ergab sich für den Vergleich der  
Visite 1/ 2 und der Visite 7 eine Signifikanz ( $p=0,042$ ), da es sich aber in unserem  
Fall um drei Paarweise-Vergleiche handelt, senkten wir, wie bereits oben erwähnt,  
die vereinbarte Grenze von  $p=0,05$  auf den Wert  $0,05 : 3 = 0,0167$ . Dieser wurde  
somit überschritten.

Tabelle 3.22: Verlauf des VAS-Werts der TA-(Unter-)gruppen

<b>TA-Gruppe VAS</b>	<b>Kellgren 2 (n=5)</b>			<b>Kellgren 3 (n=10)</b>		
	<b>Visite 1/2</b>	<b>Visite 7</b>	<b>Visite 8</b>	<b>Visite 1/2</b>	<b>Visite 7</b>	<b>Visite 8</b>
MW	58,2	20,4	41,6	57,7	20,5	27,2
SD	13,0	13,7	25,4	10,1	11,6	21,3
Min	42	2	18	42	1	3
Median	62	17	32	60,5	19	27,5
Max	74	34	77	71	43	77

### 3.2.4 Ergebnisse des Lequesne-Score

Der Lequesne-Score wurde bei der Screening-Untersuchung (Visite 1/2), 1 Woche  $\pm$  1 Tag nach der 5. Injektion (Visite 7) sowie 12 Wochen  $\pm$  3 Tage nach der letzten Injektion (Visite 8) anhand der Angaben des Patienten ermittelt. Tabelle 3.23 zeigt den Verlauf des Lequesne-Scores für alle 15 ausgewerteten Patienten der TA-Gruppe. Eine Abnahme des Punktwerts in diesem Score signalisiert eine Verbesserung der Kniefunktion bzw. eine Schmerzreduktion. Es zeigte sich ein durchschnittlicher Ausgangswert von 12,3 Punkten zu Visite 1/2, 7,6 Punkten zu Visite 7 (= -38,4%) und 9,1 Punkten zu Visite 8 (= -26,0%). Bei der zusammenfassenden parametrische Varianzanalyse (Friedmann-Test) für die gesamte Volon<sup>®</sup>A10-Gruppe ergab sich eine signifikante Abnahme des Lequesne-Punktwerts ( $p=0,001$ ). Der paarweise Vergleich mit dem Wilcoxon-Test bestätigte die Verbesserung in diesem Score ausgehend von der Visite 1/2 zu Visite 7 ( $p=0,0001$ ) und Visite 8 ( $p=0,013$ ).

Tabelle 3.23: Verlauf des Lequesne-Scores der HS-Gruppe

<b>TA-Gruppe Lequesne (n=15)</b>	<b>Visite 1/2</b>	<b>Visite 7</b>	<b>Visite 8</b>
MW	12,33	7,60	9,13
SD	1,8	2,9	4,1
Min	10	3	3
Median	12	7	9,5
Max	16	14	17

Tabelle 3.24: Ergebnisse des Knee Society Score (KSS)

<b>TA-Gruppe Lequesne</b>	<b>Kellgren 2 (n=5)</b>			<b>Kellgren 3 (n=10)</b>		
	<b>Visite 1/2</b>	<b>Visite 7</b>	<b>Visite 8</b>	<b>Visite 1/2</b>	<b>Visite 7</b>	<b>Visite 8</b>
MW	11,50	7,00	9,40	12,75	7,90	9,00
SD	1,7	2,9	4,8	1,8	2,9	3,9
Min	10	3	4	10	4	3
Median	11	7	10	13	8	9
Max	15	11	15	16	14	17

Tabelle 3.24 zeigt den Verlauf des Lequesne-Scores für die beiden, nach dem Schweregrad der Arthrose getrennten, TA-Subgruppen. Die parametrische Varianzanalyse der einzelnen Volon<sup>®</sup>A10-Untergruppen ergab für die Patientengruppe mit Arthrose 3. Grades eine signifikante Reduktion des Lequesne-Punktwerts ( $p=0,006$ ); die Patientengruppe mit Arthrosegruppe 2. Grades überschritt die Signifikanzgrenze von  $p=0,0167$ .

### 3.2.5 Ergebnisse des Knee Society Score (KSS)

Der Knee Society Score (KSS) wurde durch den Untersucher bei der Screening-Untersuchung (Visite 1/2), 1 Woche  $\pm$  1 Tag nach der 5. Injektion (Visite 7) sowie 12 Wochen  $\pm$  3 Tage nach der letzten Injektion (Visite 8) bestimmt. Tabelle 3.25 zeigt den Verlauf des KSS-Scores für alle 15 ausgewerteten Patienten der Volon<sup>®</sup>A10-Gruppe, Tabellen 3.26 und 3.27 zeigen den Verlauf des KSS unter Beachtung des Arthrosegrades.

Der Gesamtwert des KSS-Scores setzt sich aus Teil A (Kniescore) und Teil B (Funktionsscore) zusammen. Je höher der Wert, desto besser der Zustand des Kniegelenks. Ausgehend von einem Gesamtpunktwert von 132,1 zu Visite 1/2 erfolgte ein Anstieg um 23,5 Punkten (=17,8%) auf 155,6 zu Visite 7. Diese Verbesserung blieb mit 154,7 Gesamtpunkten bis zum Follow-Up (Visite8) nahezu konstant; die Differenz zum Screeningtermin beträgt 22,6 Punkte (=17,1%). Die statistische Prüfung ergab für die TA-Gruppe insgesamt keinen signifikanten Anstieg des KSS-Gesamtpunktwerts.

Tabelle 3.25: Verlauf des KSS-Scores der TA-Gruppe

TA-Gruppe KSS (n=15)	Visite 1/2			Visite 7			Visite 8		
	Teil A	Teil B	ges.	Teil A	Teil B	ges.	Teil A	Teil B	ges.
MW	60,13	72,00	132,13	78,67	77,00	155,67	74,40	80,33	154,73
SD	15,1	10,7	22,8	9,9	14,2	22,2	15,0	10,8	23,8
Min	34	55	94	60	45	115	52	65	117
Median	62	70	130	80	80	160	77	80	158
Max	90	90	180	100	100	190	95	100	195

Der paarweise Vergleich mit dem Wilcoxon-Test hingegen zeigte eine signifikante Verbesserung in diesem Score ausgehend von der Visite 1/2 zu Visite 7 ( $p=0,0005$ ) und auch zu Visite 8 ( $p=0,009$ ).

Ähnlich wie bei der HS-Gruppe zeigte sich auch hier bei beiden Untergruppen ein stärkerer Anstieg der Punktwerte im Teil A als im Teil B. Dies lässt sich damit erklären, dass im Teil A u. a. der Schmerzstatus eruiert wird. Die durch die Volon<sup>®</sup> A10-Injektionen ausgelöste Schmerzreduktion schlägt sich in diesem Teil des KSS-Scores nieder.

Tabelle 3.26: Verlauf des KSS-Scores der TA-Gruppe (Kellgren2)

TA-Gruppe KSS Kellgren2 (n=5)	Visite 1/2			Visite 7			Visite 8		
	Teil A	Teil B	ges.	Teil A	Teil B	ges.	Teil A	Teil B	ges.
MW	68,4	78	146,4	84,6	88	172,6	71,8	86	157,8
SD	17,2	11,0	25,4	11,0	8,4	16,5	19,4	15,2	34,4
Min	43	70	113	69	80	149	52	70	122
Median	70	70	145	85	90	175	75	90	165
Max	70	78	146,4	85	90	175	75	90	165

Tabelle 3.27: Verlauf des KSS-Scores der TA-Gruppe (Kellgren3)

TA-Gruppe KSS Kellgren 3 (n=10)	Visite 1/2			Visite 7			Visite 8		
	Teil A	Teil B	ges.	Teil A	Teil B	ges.	Teil A	Teil B	ges.
MW	56	69	125	75,7	71,5	147,2	75,7	77,5	153,2
SD	12,9	9,7	18,7	8,3	13,6	20,1	13,4	7,2	18,5
Min	34	55	94	60	45	115	52	65	117
Median	57,5	70	124	76	75	148	77	80	157,5
Max	76	80	156	87	90	175	95	90	175

Die parametrische Varianzanalyse der einzelnen Ostenil<sup>®</sup>-Untergruppen ergab bei den Patienten mit Arthrose 3. Grades (Tab. 3.27) einen signifikanten Anstieg des Knee Society Scores ( $p=0,007$ ). Der paarweise Vergleich mit dem Wilcoxon-Test

zeigte ebenfalls bei dieser Patientenuntergruppe einen signifikanten Punktanstieg von Visite 1/2 sowohl zu Visite 7 ( $p=0,003$ ) als auch zu Visite 8 ( $p=0,007$ ). Bei der Patientengruppe mit Arthrose 2. Grades (Tab. 3.26) zeigten sich keine Signifikanzen.

### 3.2.6 Ergebnisse des SF-36-Fragebogen (TA-Gruppe)

Die von der TA-Gruppe erzielten mittleren Summenwerte für die SF-36-Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit (PF), körperliche Rollenfunktion (RP), körperliche Schmerzen (BP), allgemeine Gesundheit (GH), Vitalität (VT), soziale Funktionsfähigkeit (SF), emotionale Rollenfunktion (RE) und psychisches Wohlbefinden (MH) sind in Tabelle 3.28 dargestellt. Mit Ausnahme der Dimension emotionales Rollenempfinden (RE) zu Visite 7 erzielten die Patienten nach den Volon<sup>®</sup> A10-Injektionen in allen Dimensionen höhere Summenwerte verglichen mit den Ausgangswerten beim Screening (Visite 1/2).

Tabelle 3.28: Ergebnisse des SF-36 (TA-Gruppe)

TA-Gruppe SF36		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Visite 1/2	<b>MW</b>	<b>41,2</b>	<b>32,1</b>	<b>31,3</b>	<b>52,6</b>	<b>53,0</b>	<b>70,2</b>	<b>63,5</b>	<b>64,7</b>
	SD	22,1	41,9	17,2	15,5	16,6	22,2	43,3	17,2
	Min	5	0	0	30	25	25	0	28
	Max	80	100	62	87	85	100	100	92
Visite 7	<b>MW</b>	<b>45,3</b>	<b>36,0</b>	<b>47,9</b>	<b>55,5</b>	<b>57,6</b>	<b>76,3</b>	<b>57,9</b>	<b>72,0</b>
	SD	23,2	40,2	22,8	17,9	19,5	25,3	45,6	17,1
	Min	5	0	0	25	20	25	0	32
	Max	100	100	84	92	85	100	100	100
Visite 8	<b>MW</b>	<b>46,8</b>	<b>50,4</b>	<b>50,7</b>	<b>54,8</b>	<b>56,8</b>	<b>78,3</b>	<b>68,4</b>	<b>73,5</b>
	SD	25,5	47,7	26,9	14,8	22,5	25	45,1	16,5
	Min	5	0	0	30	20	25	0	32
	Max	90	100	100	82	85	100	100	96

Eine signifikante Verbesserung ermittelten wir mit dem Friedman-Test für die Dimensionen soziale Funktionsfähigkeit ( $p=0,002$ ) und psychisches Wohlbefinden ( $p=0,025$ ). Da es sich aber hierbei um drei Paarweise-Vergleiche handelt, wurde die herabgesetzte Signifikanzgrenze von 0,0167 bei der Dimension psychisches Wohlbefinden überschritten.

Die Patienten der TA-Gruppe erzielten in den Dimensionen des SF-36, die den körperlichen Aspekt von Gesundheitsempfinden evaluieren, niedrigere Summenwerte (Abb. 3.21)

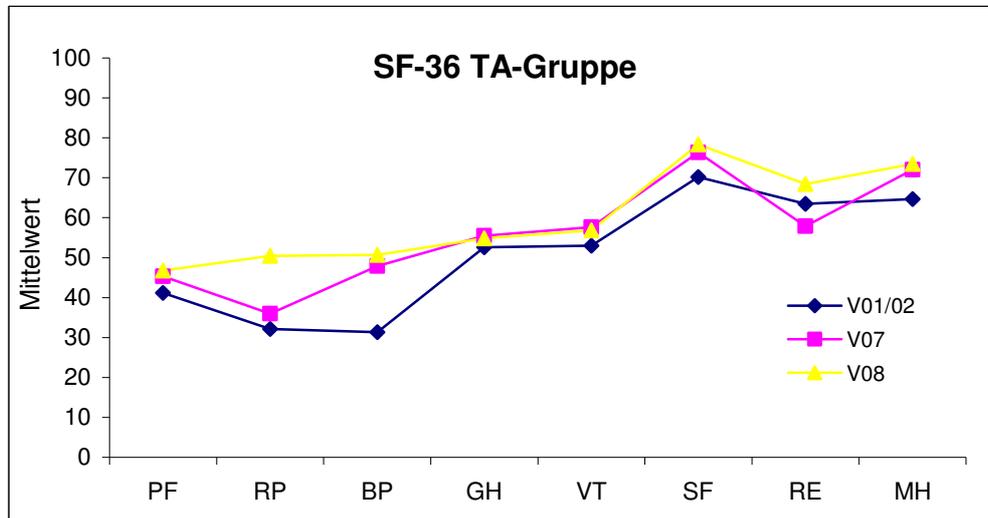


Abbildung 3.22: Verlauf des SF-36 (TA-Gruppe)

Die volle Bandbreite von 0-100 Punkten wurde von den Patienten der TA-Gruppe in den Skalen körperliche Rollenfunktion (RP) und soziale Funktionsfähigkeit (SF) zu allen Visiten und in der Dimension körperliche Schmerzen (BP) zu Visite 8 ausgeschöpft.

Tabelle 3.29: Ergebnisse des SF-36 zu den Visiten 1/2 und 8 unter Beachtung des Alters (TA-Gruppe)

TA-Gruppe SF36			PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Visite 1/2	Alter	50-59 (n=11)	40,5	27,3	32,5	51,5	57,7	67,0	75,8	62,7
		60-69 (n=8)	40,6	46,9	29,8	56,9	47,9	73,4	50,0	72,0
		70-75 (n=2)	47,5	0,0	31,5	43,5	45,0	75,0	50,0	74,0
Visite 8	Alter	50-59	47,5	48,3	52,5	56,7	59,5	80,0	80,0	74,0
		60-69	47,9	67,9	46,1	52,6	57,9	76,8	57,1	72,0
		70-75	40,0	0,0	57,5	53,5	40,0	75,0	50,0	76,0

Eine nach Altersgruppen und 10-Jahres-Intervallen getrennte Auswertung der SF-36-Daten zeigt Tab. 3.29. Ein Einfluss des Alters auf die mittleren Summenwerte

lässt sich für die TA-Gruppe nicht erkennen.

Die nach Geschlecht getrennte Darstellung der SF-36-Ergebnisse der TA-Gruppe zeigt, dass die Männer insgesamt höhere mittlere Summenwerte erzielten als die Frauen (Tab. 3.30).

Tabelle 3.30: Ergebnisse des SF-36 zu den Visiten 1/2 und 8 unter Beachtung des Geschlechts (TA-Gruppe)

<b>TA-Gruppe</b> SF36		<b>PF</b>	<b>RP</b>	<b>BP</b>	<b>GH</b>	<b>VT</b>	<b>SF</b>	<b>RE</b>	<b>MH</b>
Männer	Deutsche Normwerte	88,2	85,5	71,0	66,8	62,6	88,6	91,6	75,2
	Visite 1/2	46,1	36,1	34,7	52,1	57,5	69,4	66,7	64,3
	Visite 8	52,8	69,4	54,2	53,9	61,7	79,2	74,1	74,2
Frauen	deutsche Normwerte	82,8	79,2	63,9	66,0	57,6	84,2	86,7	69,8
	Visite 1/2	37,5	29,2	28,8	52,9	50,0	70,8	61,1	65,0
	Visite 8	41,5	40,0	47,5	55,7	52,5	77,5	63,3	72,8

Die graphische Darstellung der Ergebnisse verdeutlicht, dass die mit Volon<sup>®</sup> A10 Injektionen behandelten Männer auch im Verlauf der Studie von Visite 1/2 zu Visite 8 in allen Dimensionen des SF-36 höhere Werte erzielten (Abb. 3.22). Zum Vergleich der erzielten Summenwerte sind der Graphik auch die Ergebnisse der 1998 im Rahmen des Bundes-Gesundheitssurvey ermittelten Normstichprobe für Männer (25) beigelegt. Vor allem in den Skalen, die eher den körperlichen Aspekt des Gesundheitsempfindens evaluieren, erzielten die Männer der TA-Gruppe deutlich geringere Werte als die Normstichprobe.

In den Dimensionen allgemeine Gesundheit (GH) und psychisches Wohlbefinden (MH) finden sich die geringsten Abweichungen von der bundesdeutschen Norm.

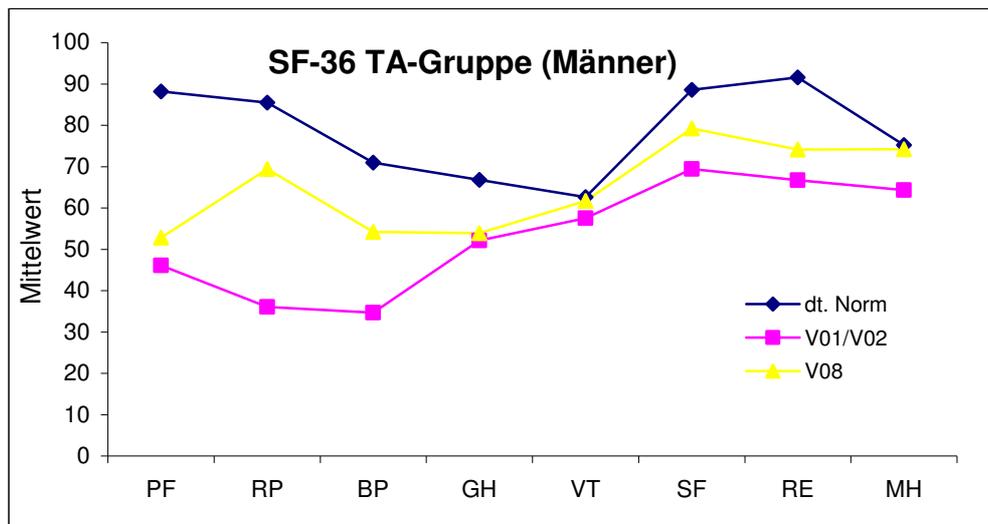


Abbildung 3.23: Verlauf des SF-36 der Männer (TA-Gruppe)

Die Frauen der TA-Gruppe erreichten bei der Ausgangsuntersuchung und beim Follow-Up nicht annähernd die Werte der bundesdeutschen Normstichprobe (1998) für Frauen (25). Parallel zu den Männern erzielten sie vor allem in den Skalen, die eher den körperlichen Aspekt des Gesundheitsempfindens evaluieren, niedrigere Summenwerte (Abb. 3.23).

Die Abweichungen von der Bundesnorm sind in den Dimensionen der mentalen Gesundheitswahrnehmung geringer.

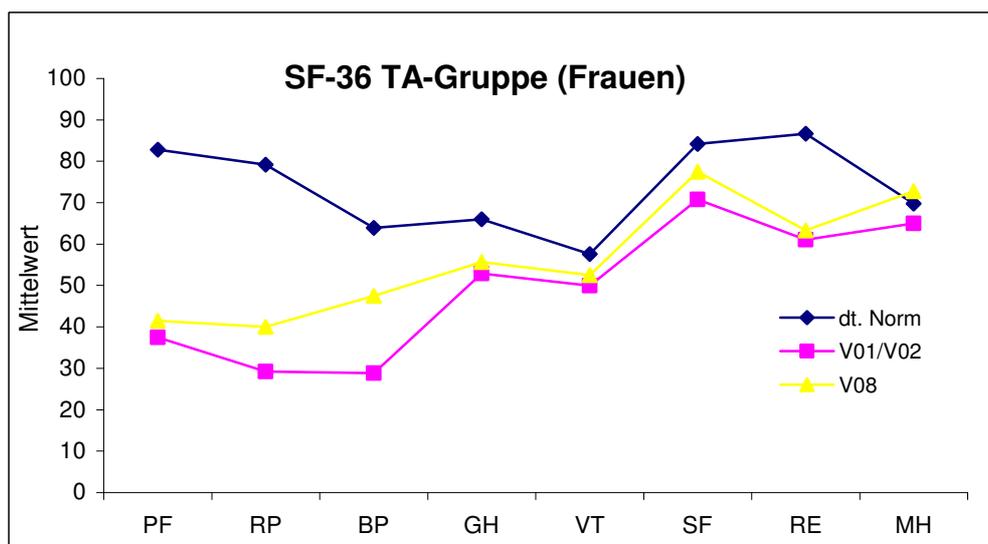


Abbildung 3.24: Verlauf des SF-36 der Frauen (TA-Gruppe)

### 3.2.7 Ergebnisse der computerunterstützten Ganganalyse

#### 3.2.7.1 Ergebnisse der Ganganalyse der TA-Gruppe

Von den ursprünglich 21 Patienten der TA-Gruppe durchliefen 15, davon 5 Frauen und 10 Männer, alle drei vorgesehenen Untersuchungsvisiten. 8 Patienten waren auf der linken Seite von Gonarthrose zweiten bis dritten Grades betroffen, 7 Patienten auf der rechten. Die Ergebnisse dieser Patienten sind Grundlage der nun folgenden Tabellen und Berechnungen.

Tabelle 3.31: Allgemeine Gangparameter der TA-Gruppe

TA-Gruppe (n=15) Ganganalysen	betroffene Seite						nicht betroffene Seite					
	Visite 1/2		Visite 7		Visite 8		Visite 1/2		Visite 7		Visite 8	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Ganggeschwindigkeit (cm/s)	103,7	18,9	110,5	16,9	107,2	17,3	104,1	19,1	110,7	16,3	106,9	17,4
Schrittlänge (cm)	60,0	8,7	61,7	9,2	60,6	10,0	59,8	8,7	63,4	6,9	61,3	8,3
Standphase (%)	62,9	1,6	62,6	1,9	62,3	1,3	63,1	1,9	62,8	1,7	63,3	2,2
Schwungphase (%)	37,1	1,6	37,4	1,9	37,7	1,3	36,9	1,9	37,2	1,7	36,7	2,2

Im Verlauf der Studie nahm die Ganggeschwindigkeit auf der mit Volon<sup>®</sup>A10-Injektionen behandelten Seite deutlich von 103,7 cm/s (min. 66,1 cm/s; max. 134,6 cm/s) auf 110,5 cm/s (min. 79,7 cm/s; max. 133,5 cm/s) zur Visite 7 zu, fiel dann aber auf 107,2 cm/s (min. 75,7 cm/s; max. 137,5 cm/s) zur Visite 8. Die Ganggeschwindigkeit auf der nicht behandelten Seite verlief entsprechend. Mit der Ganggeschwindigkeit einhergehend nahm auch die durchschnittliche Schrittlänge erst zu, um zum Follow-Up hin wieder abzufallen. Der durchschnittliche Wert der Schrittlänge zu Visite 1/2 betrug 60,0 cm (min. 40,1 cm; max. 75,7 cm).

Der mittlere Anteil der Standphase nahm ausgehend von 62,9% (min. 60,6 %; max. 66,3 %) zu Visite 1/2 über Visite 7 mit 62,6 % (min. 60,3; max. 66,8) und Visite 8 mit 62,3 % (min. 60,4; max. 64,6) hin ab. Der prozentuale Anteil der Standphase auf der nicht betroffenen Seite war bei allen Untersuchungsvisiten höher.

Die mittlere Ganggeschwindigkeit der Männer der TA-Gruppe zur Visite 1/2 betrug 103,7 cm/s (min. 66,1 cm/s; max. 134,6 cm/s) bei einer mittleren Schrittlänge von 61,8 cm (min. 40,1 cm; max. 75,7 cm). Die Frauen dieser Gruppe erreichten eine entsprechende mittlere Ganggeschwindigkeit von 103,6 cm/s (min. 87,9 cm/s; max. 118,5 cm/s) bei einer allerdings deutlich geringeren mittleren Schrittlänge von 56,4 cm (min. 51,3 cm; max. 65,2 cm).

Die nicht parametrische Varianzanalyse (Friedman-Test) ermittelte im Studienverlauf keine signifikanten Änderungen dieser Gangparameter.

Die mittleren Bewegungsumfänge (Sagittalebene) der TA-Gruppe für Hüftgelenk, Kniegelenk und Sprunggelenk sind in Tab. 3.32 dargestellt.

Tabelle 3.32: Kinematik des Hüft-, Knie- und Sprunggelenkes der TA-Gruppe

TA-Gruppe (n=15)	betroffene Seite						nicht betroffene Seite					
	Visite 1/2		Visite 7		Visite 8		Visite 1/2		Visite 7		Visite 8	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Ganganalysen												
Hüfte: Ext./Flex. ROM (°)	<b>40,7</b>	7,3	<b>42,0</b>	7,6	<b>41,5</b>	8,4	<b>43,7</b>	6,4	<b>42,9</b>	8,2	<b>44,5</b>	6,3
Knie: max1 Flex. (°)	<b>23,4</b>	4,2	<b>25,7</b>	4,5	<b>24,0</b>	6,1	<b>24,5</b>	5,4	<b>26,0</b>	5,9	<b>24,2</b>	5,9
Knie: min Flex. (°)	<b>10,0</b>	6,8	<b>12,2</b>	6,4	<b>10,0</b>	8,8	<b>9,4</b>	9,0	<b>11,2</b>	7,0	<b>8,5</b>	6,4
Knie: max2 Flex. (°)	<b>61,0</b>	4,2	<b>60,9</b>	7,2	<b>60,3</b>	5,2	<b>60,5</b>	5,2	<b>63,3</b>	4,4	<b>60,6</b>	5,3
Knie: Ext./Flex. ROM1 (°)	<b>13,4</b>	7,2	<b>13,5</b>	6,9	<b>14,0</b>	6,4	<b>15,1</b>	8,4	<b>14,9</b>	6,1	<b>15,7</b>	7,2
Knie: Ext./Flex. ROM2 (°)	<b>51,0</b>	7,3	<b>48,7</b>	7,7	<b>50,2</b>	7,4	<b>51,1</b>	9,4	<b>52,1</b>	7,4	<b>52,1</b>	7,7
OSG: Ext./Flex. ROM (°)	<b>24,0</b>	6,2	<b>24,9</b>	6,0	<b>24,2</b>	6,7	<b>23,9</b>	4,1	<b>24,5</b>	4,9	<b>23,8</b>	4,4

Das mittlere Bewegungsausmaß (ROM; „range of motion“) der Hüfte betrug für die HS-Gruppe zum Zeitpunkt der Screening-Visite 40,7° (min. 21,4°; max. 55,3°). Den Verlauf des mittleren Bewegungsumfanges der Hüfte in Relation zum Gangzyklus für die Visiten 1 /2, Visite 7 und Visite 8 zeigt Abb.3.25. Zum visuellen Vergleich ist der Verlauf eines gesunden Referenzkollektivs ebenfalls dargestellt.

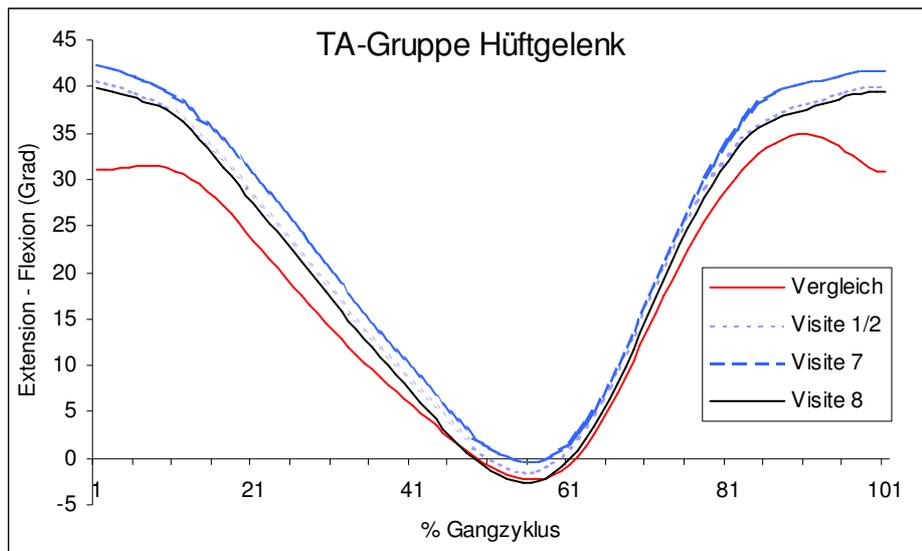


Abbildung 3.25: mittlerer Bewegungsumfang der Hüfte (Sagittalebene) auf der betroffenen Seite zu den einzelnen Visiten im Vergleich mit einem Referenzkollektiv (TA-Gruppe)

Die Abbildung verdeutlicht bei der TA-Gruppe eine altersbedingt eingeschränkte Streckfähigkeit des Hüftgelenks gegenüber der maximalen Extensionsfähigkeit der Hüften des Referenzkollektivs. Im Verlauf der Visiten 1/2 zur Visite 8 registrierten wir keine therapiebedingten Veränderungen. Den mittleren Verlauf der ROM (Sagittalebene) des betroffenen Kniegelenkes zeigt Abb. 3.26.

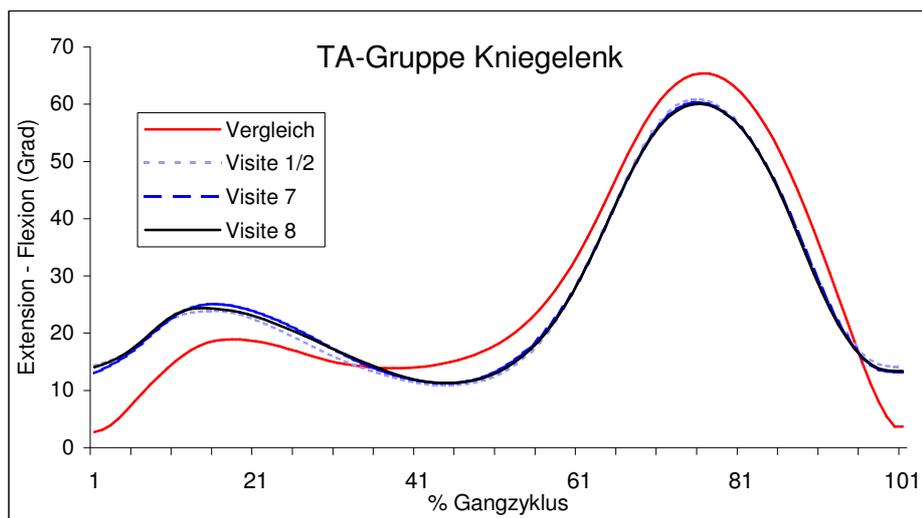


Abbildung 3.26: mittleres Bewegungsausmaß des Kniegelenkes (Sagittalebene) auf der betroffenen Seite zu den einzelnen Visiten im Vergleich mit einem Referenzkollektiv (TA-Gruppe)

Das mittlere Bewegungsausmaß ROM1 auf der betroffenen Seite betrug zur Visite 1/2 13,4° (min. 1,9°; max. 24,4°), zur Visite 7 13,5° (min. 1,6°; max. 23,0°) und zur Visite 8 14,0° (min. 1,7°; max. 24,9°).

Das mittlere Bewegungsausmaß ROM2 betrug beim Screening 51,0° (min. 34,9°, max. 61,2°), nahm nach den Volon<sup>®</sup>A10-Injektionen auf 48,7° (min. 28,5°; max. 58,0°) zur Visite 7 etwas ab und zum Follow-Up mit 50,2° (min. 31,3°; max. 58,3°) wieder zu.

Die Abbildung verdeutlicht für die HS-Gruppe ein geringeres Bewegungsausmaß im Vergleich zum Referenzkollektiv

Der zweite Flexionsgipfel fiel zu allen Visiten geringer aus bei der Vergleichsgruppe aus. Einen Einfluss durch die verabreichten Injektionen konnten wir anhand dieser Abbildung nicht aufzeigen.

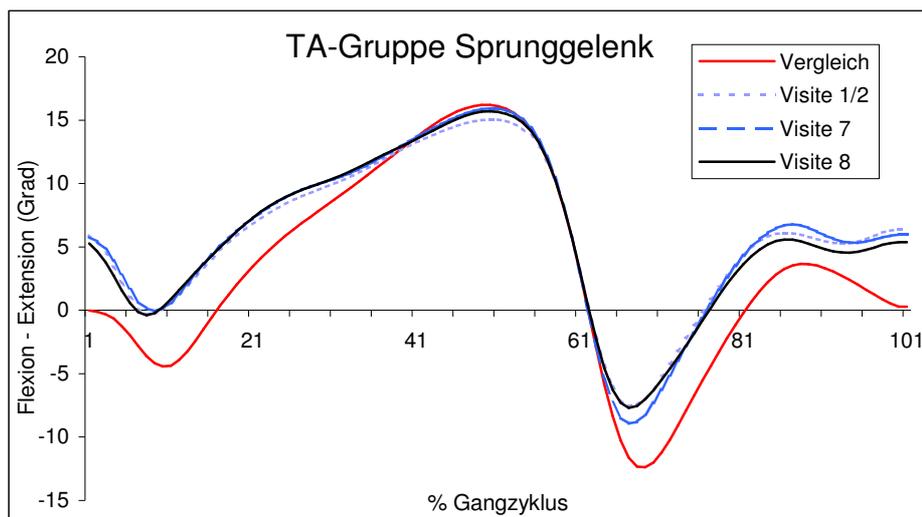


Abbildung 3.27: mittleres Bewegungsausmaß des Sprunggelenkes (Sagittalebene) auf der betroffenen Seite zu den einzelnen Visiten im Vergleich mit einem Referenzkollektiv (TA-Gruppe)

Die graphische Darstellung des Bewegungsausmaßes im Sprunggelenk verdeutlicht ebenfalls keine Veränderungen im Studienverlauf. Die Vergleichsgruppe zeigte ein insgesamt größeres Bewegungsausmaß im Sprunggelenk. Der mittlere F1-Gipfel der HS-Gruppe zur Visite 1/2 betrug 103% Körpergewicht (min. 95% KG; max. 113 % KG); der F2-Wert betrug 85 % KG (min. 75 % KG; max. 93 % KG), der F3-Gipfel 106% KG (min. 98% KG; max. 119% KG). Diese Werte änderten

sich im Verlauf der Studie marginal (Tab. 3.33), Unterschiede zwischen betroffener und nicht betroffener Seite konnten wir bei der TA-Gruppe anhand der Bodenreaktionskräfte nicht feststellen.

Tabelle 3.33: Bodenreaktionskräfte und Momente am Kniegelenk (TA-Gruppe)

TA-Gruppe (n=15)	betroffene Seite						nicht betroffene Seite					
	Visite 1/2		Visite 7		Visite 8		Visite 1/2		Visite 7		Visite 8	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Ganganalysen												
GRF: max1 vertikal (% KG)	<b>1,03</b>	0,06	<b>1,06</b>	0,08	<b>1,03</b>	0,06	<b>1,05</b>	0,09	<b>1,07</b>	0,09	<b>1,04</b>	0,15
GRF: min vertikal (% KG)	<b>0,85</b>	0,05	<b>0,84</b>	0,06	<b>0,84</b>	0,07	<b>0,85</b>	0,06	<b>0,83</b>	0,07	<b>0,81</b>	0,09
GRF: max2 vertikal (% KG)	<b>1,06</b>	0,06	<b>1,07</b>	0,06	<b>1,04</b>	0,07	<b>1,07</b>	0,06	<b>1,07</b>	0,07	<b>1,07</b>	0,08
Knie: max1 Abd. Moment (Nm/kg KG)	<b>0,38</b>	0,18	<b>0,36</b>	0,17	<b>0,36</b>	0,18	<b>0,39</b>	0,16	<b>0,39</b>	0,14	<b>0,36</b>	0,15
Knie: max2 Abd. Moment (Nm/kg KG)	<b>0,31</b>	0,18	<b>0,30</b>	0,18	<b>0,27</b>	0,18	<b>0,39</b>	0,13	<b>0,32</b>	0,18	<b>0,33</b>	0,14
Knie: max Flex. Moment (Nm/kg KG)	<b>0,31</b>	0,21	<b>0,44</b>	0,19	<b>0,35</b>	0,22	<b>0,48</b>	0,26	<b>0,48</b>	0,19	<b>0,41</b>	0,22

Die visuelle Darstellung der Abduktionsmomente am Kniegelenk (Abb. 3.27) zeigte bei der TA-Gruppe keine auffälligen Veränderungen im Studienverlauf.

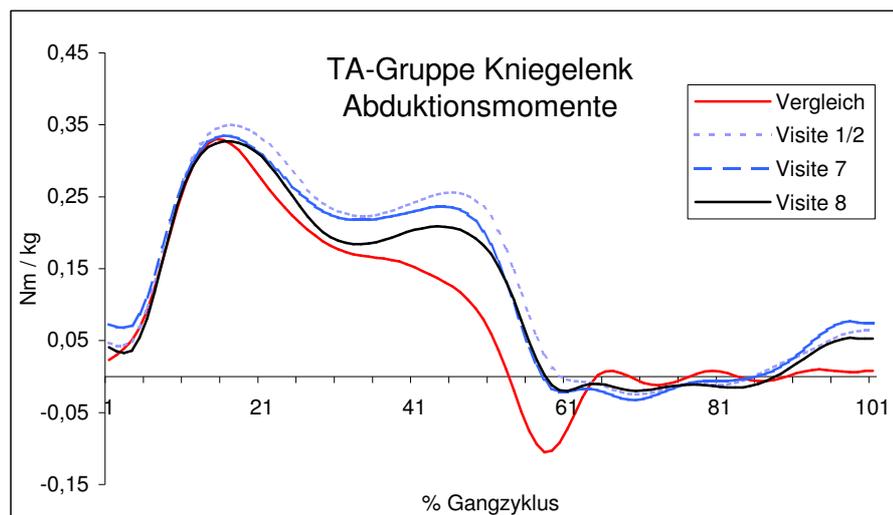


Abbildung 3.28: Abduktionsmomente am Kniegelenk auf der betroffenen Seite zu den einzelnen Visiten im Vergleich mit einem Referenzkollektiv (TA-Gruppe)

Die nicht parametrische Varianzanalyse (Friedman-Test) ermittelte im Studienverlauf keine signifikanten, Änderungen dieser Gangparameter; weder auf der betroffenen, mit Volon<sup>®</sup> A10-Injektionen behandelten Seite, noch auf der nicht behandelten Seite.

### 3.2.7.2 Ergebnisse der EMG-Messung der TA-Gruppe

Die Tab. 3.34 stellt die zu den Visiten 1/2, Visite 7 und Visite 8 ermittelten, durchschnittlichen MVC-Werte der HS-Gruppe auf der betroffenen, mit Volon<sup>®</sup> A10-Injektionen behandelten, und unbetroffenen Seite dar. Die Aktivität nimmt von den proximal gelegenen Muskeln zu den distalen zu. Der mit Abstand höchste mittlere Wert für die maximale willkürliche Kontraktion wurde wie für die HS-Gruppe beim M. tibialis anterior gemessen. Die ermittelten durchschnittlichen Werte zu Visite 1/2 entsprachen auf beiden Seiten in etwa denen der HS-Gruppe.

Tabelle 3.34: MVC-Werte der TA-Gruppe

TA-Gruppe (n=15)	betroffene Seite						nicht betroffene Seite					
	Visite 1/2		Visite 7		Visite 8		Visite 1/2		Visite 7		Visite 8	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
EMG-Messung												
Rectus femoris MVC (µV)	<b>18,2</b>	9,6	<b>23,2</b>	11,8	<b>21,4</b>	13,9	<b>28,7</b>	19,7	<b>27,3</b>	14,5	<b>26,7</b>	18,9
Vastus medialis MVC (µV)	<b>34,1</b>	17,1	<b>42,7</b>	27,5	<b>39,1</b>	30,7	<b>41,9</b>	23,7	<b>42,9</b>	22,9	<b>39,6</b>	25,3
Vastus lateralis MVC (µV)	<b>42,6</b>	34,0	<b>43,2</b>	25,7	<b>39,8</b>	26,7	<b>57,2</b>	36,3	<b>54,4</b>	22,3	<b>46,2</b>	34,3
Semitendinosus MVC(µV)	<b>41,3</b>	26,4	<b>37,5</b>	17,9	<b>37,2</b>	17,6	<b>40,7</b>	15,7	<b>44,8</b>	22,8	<b>40,0</b>	29,9
Biceps femoris MVC (µV)	<b>47,5</b>	31,3	<b>49,1</b>	22,6	<b>38,6</b>	25,6	<b>49,9</b>	32,7	<b>40,7</b>	22,1	<b>44,7</b>	27,2
Tibialis anterior MVC (µV)	<b>70,9</b>	43,4	<b>90,7</b>	53,1	<b>84,4</b>	42,9	<b>83,3</b>	42,8	<b>82,8</b>	30,4	<b>81,0</b>	27,4
Gastrocnemius MVC (µV)	<b>31,7</b>	19,5	<b>39,5</b>	29,1	<b>38,1</b>	34,7	<b>40,2</b>	28,6	<b>42,4</b>	24,0	<b>37,7</b>	26,6

Die MVC-Werte für den M. quadriceps femoris waren bei der ersten Untersuchung auf der betroffenen Seite deutlich geringer als auf der nicht betroffenen Seite. So betrug zu diesem Zeitpunkt die mittlere Differenz für den M. rectus femoris (RF) 10,2 µV, für den M. vastus medialis (VM) 7,8 µV und für den M. vastus lateralis (VL) 14,6 µV. Diese Differenz nahm nach den Injektionen mit dem Gluko-

kortikoid zu Visite 7 (RF 4,1  $\mu$ V; VM 0,2 $\mu$ V; VL 11,2 $\mu$ V) und Visite 8 (RF 5,3  $\mu$ V; VM 0,5 $\mu$ V; VL 6,4  $\mu$ V) ab.

Die Extremwerte der MVC-Messung sind in Tab. 3.35 dargestellt.

Auffallend ist die enorme Spannweite der gemessenen MVC-Werte, die von den proximal gelegenen Muskeln zu den distalen noch zunimmt. Die errechnete mittlere Differenz des MVC-Werts nach dem intra-subject-Verfahren ist erheblich geringer. Die größten Schwankungen werden für den M. tibialis anterior registriert.

Tabelle 3.35: MVC-Extremwerte der TA-Gruppe (betroffene Seite)

<b>TA-Gruppe (n=15)</b> Muskel	<b>max</b>	<b>min</b>	<b>Differenz (max/min)</b> <b>Inter-subject</b>	<b>Differenz (max/min)</b> <b>Intra-subject</b>
Rectus femoris ( $\mu$ V)	61,37	8,55	44,84	8,95
Vastus medialis ( $\mu$ V)	124,75	11,08	87,24	16,57
Vastus lateralis ( $\mu$ V)	134,63	8,23	100,45	16,35
Semitendinosus ( $\mu$ V)	100,73	7,58	72,82	17,91
Biceps femoris ( $\mu$ V)	101,16	7,37	85,24	28,43
Tibialis anterior ( $\mu$ V)	212,63	16,08	161,83	42,31
Gastrocnemius ( $\mu$ V)	127,69	6,49	99,31	19,02

Den prospektiven Studienverlauf der MVC-Werte für die Patienten der TA-Gruppe auf der mit Volon<sup>®</sup> A10-Injektionen behandelten Seite zeigt Tabelle 3.36

Tabelle 3.36: Anteil der Patienten der TA-Gruppe mit Anstieg des MVC-Werts (betroffene Seite)

<b>TA-Gruppe</b> Muskel	<b>Visite 1/2-Visite 7</b> (n=15)	<b>Visite 1/2-Visite 8</b> (n=14)
Rectus femoris	66 %	64 %
Vastus medialis	73 %	64 %
Vastus lateralis	60 %	50 %
Semitendinosus	40 %	36 %
Biceps femoris	53 %	36 %
Tibialis anterior	66 %	50 %
Gastrocnemius	60 %	50 %

Insgesamt drei Patienten zeigten für alle sieben gemessenen Muskeln eine Verbesserung der gemessenen maximalen Muskelaktivität im Vergleich zur Screeningvisite. Die Zunahme der Maximalaktivität korrelierte mit einem Absinken des VAS-Werts für Schmerzen. Eine Patientin verbesserte sich zu Visite 7 (VAS Visite 1/2: 62; Visite 7: 15), ein Patient zeigte zum Follow-Up bessere Maximalkraftwerte für alle 7 Muskeln (VAS Visite 1/2: 43; Visite 8: 22).

Eine Patientin der TA-Gruppe zeigte sogar zu Visite 7 und Visite 8 bessere MVC-Werte bei allen gemessenen Muskeln (VAS Visite 1/2: 65; Visite 7: 2; Visite 8: 18). Für die Mehrzahl der Patienten der TA-Gruppe registrierten wir nach den Volon<sup>®</sup>-Injektionen eine Zunahme der maximalen Aktivität der gemessenen Muskeln, vor allem bei den Mm. Vasti.

Die Analyse der beidseitig aufgezeichneten EMG-Muster beim freien Gehen lieferte folgende Ergebnisse (Tab. 3.37).

Analog zur HS-Gruppe zeigten sich die am wenigsten variablen EMG-Muster distal (M. tibialis anterior); unterschiedliche, für den einzelnen Patienten charakteristische EMG-Muster diagnostizierten wir bei den eher proximal gelegenen Muskeln (Mm. vasti, ischiocrurale Muskeln).

Unsere Ableitungen am M. rectus femoris zeigten aufgrund des „muscle cross talk“ der Mm. vasti nicht das muskeltypische EMG-Muster.

Ein Einfluss der Volon<sup>®</sup>A10-Injektionen ließ sich anhand der zu den Visiten 1/2, Visite 7 und Visite 8 erhobenen EMG-Muster subjektiv nicht nachweisen. Die statistische Berechnung mit dem Friedman-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede für den MVC-Wert.

Die Analyse der Spitzen- und Durchschnittswerte beim freien Gehen ergab allerdings auf der mit dem Glukokortikoid behandelten Seite im Verlauf der drei Messungen einen signifikanten Anstieg des Durchschnittswerts beim M. vastus medialis ( $p=0,017$ )

Die höheren Aktivitäten des M. quadriceps beim freien Gehen nach den Injektionen sowie die Tatsache, dass eine Mehrheit der Volon-Patienten im Studienverlauf

höhere MVC-Werte erzielt, ist möglicherweise auf die Behandlung mit Volon<sup>®</sup> zurückzuführen.

Tabelle 3.37: EMG-Messung der TA-Gruppe beim freien Gehen

TA-Gruppe (n=15) EMG-Messung	betroffene Seite						nicht betroffene Seite					
	Visite 1/2		Visite 7		Visite 8		Visite 1/2		Visite7		Viste 8	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Rectus femoris mean ( $\mu$ V)	<b>6,4</b>	2,7	<b>6,9</b>	3,0	<b>5,6</b>	1,4	<b>7,8</b>	5,3	<b>7,5</b>	3,8	<b>7,2</b>	4,3
Rectus femoris Peak ( $\mu$ V)	<b>12,5</b>	5,1	<b>12,6</b>	4,3	<b>10,5</b>	2,6	<b>14,8</b>	9,1	<b>14,7</b>	7,1	<b>13,9</b>	9,4
Rectus femoris % MVC	<b>6,4</b>	2,8	<b>6,0</b>	1,7	<b>5,3</b>	1,6	<b>6,7</b>	2,5	<b>6,4</b>	2,0	<b>6,6</b>	2,3
Vastus medialis mean ( $\mu$ V)	<b>11,1</b>	6,8	<b>12,5</b>	7,5	<b>11,9</b>	5,9	<b>10,9</b>	4,4	<b>12,4</b>	5,1	<b>10,8</b>	5,0
Vastus medialis Peak ( $\mu$ V)	<b>25,2</b>	14,5	<b>28,8</b>	15,2	<b>29,8</b>	14,6	<b>25,8</b>	9,8	<b>29,8</b>	12,0	<b>28,7</b>	13,3
Vastus medialis % MVC	<b>10,5</b>	4,4	<b>10,5</b>	3,5	<b>10,6</b>	3,8	<b>9,7</b>	2,7	<b>10,7</b>	3,0	<b>10,0</b>	2,6
Vastus lateralis mean ( $\mu$ V)	<b>15,8</b>	7,5	<b>14,9</b>	7,0	<b>15,5</b>	8,0	<b>15,8</b>	7,2	<b>15,2</b>	4,7	<b>13,8</b>	7,1
Vastus lateralis Peak ( $\mu$ V)	<b>37,3</b>	16,5	<b>34,9</b>	15,7	<b>39,0</b>	17,2	<b>39,7</b>	17,7	<b>37,5</b>	13,6	<b>36,5</b>	16,3
Vastus lateralis % MVC	<b>15,2</b>	5,0	<b>12,7</b>	3,7	<b>13,6</b>	4,4	<b>13,6</b>	3,4	<b>13,0</b>	2,9	<b>12,5</b>	4,5
Semitendinosus mean ( $\mu$ V)	<b>9,8</b>	3,9	<b>11,7</b>	9,6	<b>9,2</b>	4,1	<b>10,2</b>	6,3	<b>9,0</b>	2,3	<b>8,8</b>	3,6
Semitendinosus Peak ( $\mu$ V)	<b>25,6</b>	9,3	<b>28,4</b>	19,3	<b>23,3</b>	10,4	<b>26,1</b>	13,7	<b>22,2</b>	5,8	<b>24,9</b>	9,4
Semitendinosus % MVC	<b>9,8</b>	2,7	<b>9,4</b>	3,8	<b>8,4</b>	3,2	<b>9,2</b>	4,0	<b>8,1</b>	1,7	<b>8,5</b>	3,2
Biceps femoris mean ( $\mu$ V)	<b>17,3</b>	21,3	<b>15,9</b>	18,3	<b>20,1</b>	24,0	<b>12,5</b>	10,6	<b>12,0</b>	6,2	<b>12,2</b>	7,7
Biceps femoris Peak ( $\mu$ V)	<b>41,0</b>	42,0	<b>38,0</b>	32,6	<b>49,5</b>	46,1	<b>35,0</b>	25,9	<b>30,8</b>	14,8	<b>35,5</b>	24,8
Biceps femoris % MVC	<b>13,7</b>	10,1	<b>11,6</b>	6,0	<b>14,5</b>	11,0	<b>10,4</b>	4,8	<b>10,5</b>	4,2	<b>11,3</b>	5,3
Tibialis anterior mean ( $\mu$ V)	<b>29,4</b>	9,4	<b>39,6</b>	9,1	<b>36,8</b>	14,7	<b>36,8</b>	11,4	<b>39,5</b>	11,4	<b>36,5</b>	12,9
Tibialis anterior Peak ( $\mu$ V)	<b>68,9</b>	26,6	<b>90,4</b>	25,7	<b>80,9</b>	22,0	<b>85,9</b>	25,2	<b>87,4</b>	25,7	<b>86,3</b>	29,8
Tibialis anterior % MVC	<b>30,3</b>	9,6	<b>35,7</b>	8,3	<b>33,3</b>	7,3	<b>33,2</b>	5,3	<b>34,8</b>	5,6	<b>34,6</b>	6,8
Gastrocnemius mean ( $\mu$ V)	<b>14,4</b>	6,6	<b>16,2</b>	8,3	<b>15,9</b>	10,2	<b>19,4</b>	8,9	<b>18,6</b>	7,7	<b>17,1</b>	7,1
Gastrocnemius Peak ( $\mu$ V)	<b>36,7</b>	20,5	<b>43,6</b>	26,2	<b>45,3</b>	27,9	<b>50,5</b>	29,0	<b>49,8</b>	25,6	<b>48,6</b>	25,1
Gastrocnemius % MVC	<b>14,1</b>	4,3	<b>14,1</b>	5,1	<b>14,3</b>	5,5	<b>17,8</b>	7,0	<b>16,7</b>	6,2	<b>16,9</b>	6,6

Tabelle 3.38: Spitzenwerte ( $\mu\text{V}$ ) der TA-Gruppe während des Gehens  
(betroffene Seite)

TA-Gruppe (n=15) Muskel	max	min	MW	SD	Differenz (max/min) Inter-subject	Differenz (max/min) Intra-subject
Rectus femoris	23,97	6,57	11,85	10,98	14,14	4,59
Vastus medialis	68,57	11,12	28,14	22,98	48,28	7,98
Vastus lateralis	62,33	10,37	37,02	25,44	47,47	11,63
Semitendinosus	83,47	6,63	25,58	19,79	51,78	15,39
Biceps femoris	155,89	6,88	41,36	30,89	140,02	24,85
Tibialis anterior	151,00	29,87	80,17	41,56	95,66	31,88
Gastrocnemius	118,64	17,03	41,99	27,38	84,38	16,83

### 3.3 Vergleich der Therapieergebnisse beider Injektionsmittel

Insgesamt erwies sich sowohl Ostenil<sup>®</sup> als auch Volon<sup>®</sup> A10 als sicheres Präparat. Die Injektionen wurden von den Patienten ausgezeichnet vertragen.

Im folgenden soll nun die Ergebnisse der Fragebögen/Scores und ganganalytischen Untersuchungen vergleichend dargestellt werden. Da es sich in unserem Fall um zwei verbundene Stichproben handelt, wurde hierfür der U-Test herangezogen.

#### 3.3.1 Vergleich der Visuellen-Analog-Skala (VAS)

Das Abbildung 3.28 zeigt den annähernd gleichen Verlauf des VAS-Werts beider Patientengruppen zur Visite 1/2, Visite 7 und Visite 8. Der U-Test ergab keine statistisch signifikante Unterschiede zwischen Ostenil<sup>®</sup> (n=20) und Volon<sup>®</sup> A10 (n=15). Eine Abnahme des VAS-Werts um 20 mm wird oft als Beweis einer auslastenden Schmerzreduktion angesehen. Dieser Wert wurde zur Visite 8 von der HS-Gruppe nicht mehr erreicht.

Abbildungen 3.29 und 3.30 zeigen den Verlauf des VAS-Werts der beiden zu vergleichenden Patientengruppen getrennt nach dem Arthrosegrad. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Prüfgruppen zu den einzelnen Visiten festgestellt.

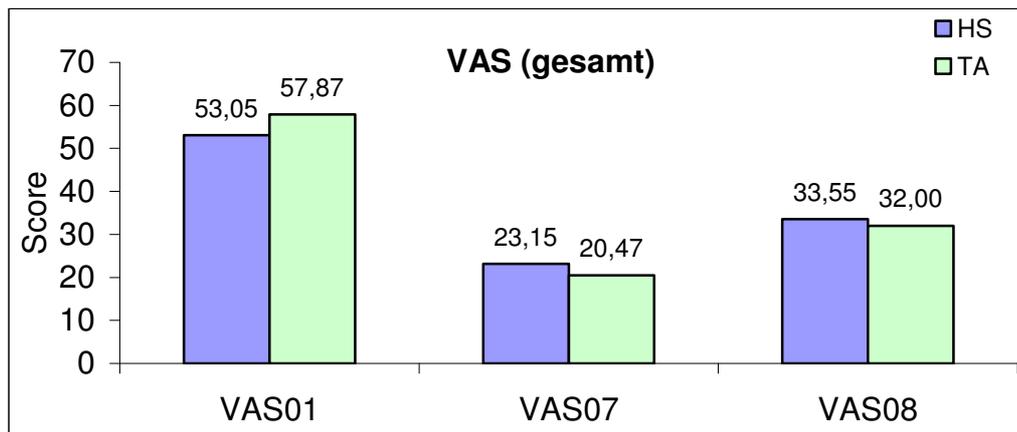


Abbildung 3.29: Verlauf des VAS-Scores

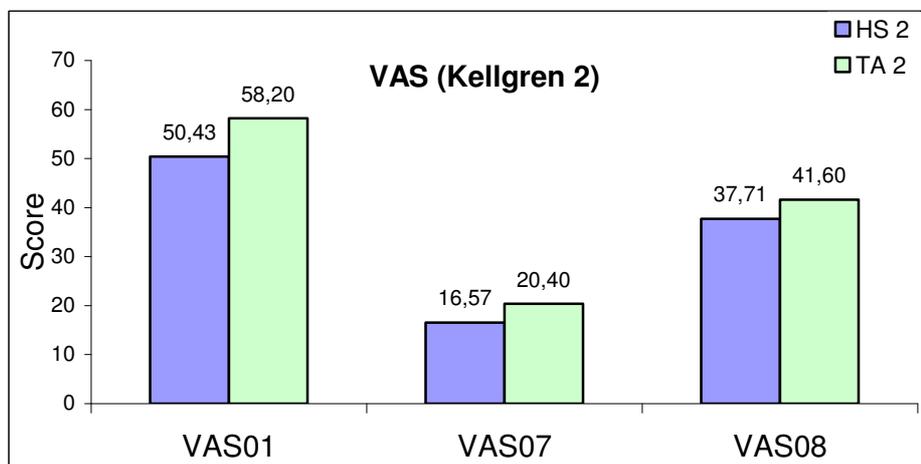


Abbildung 3.30: Verlauf des VAS beider Prüfgruppen (Kellgren 2)

Auffallend ist der geringere Schmerzanstieg zur Visite 8 bei der Patientengruppe mit Arthrose 3. Grades. Diese schienen bei beiden Medikamenten von den Injektionen bzgl. Schmerzreduktion länger zu profitieren

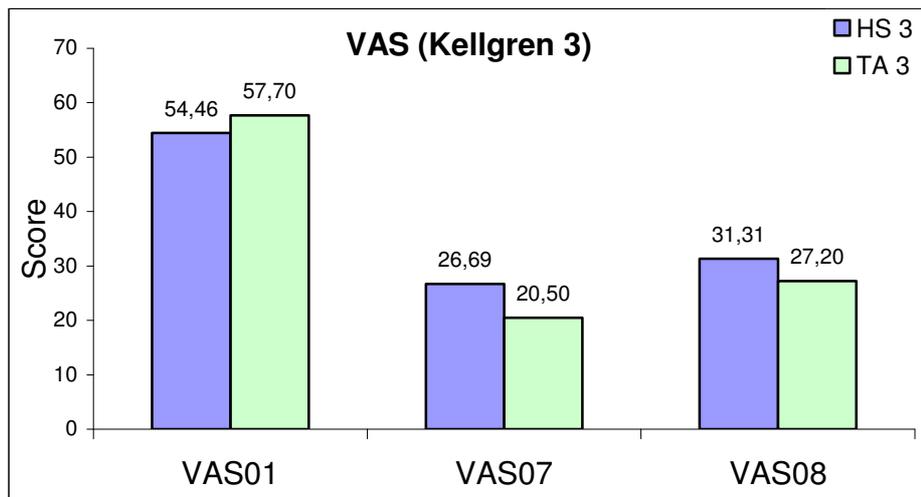


Abbildung 3.31: Verlauf des VAS beider Prüfgruppen (Kellgren 3)

Da es sich bei unserer Studie um kleine Fallzahlen handelt, ist es sinnvoll, den Verlauf des VAS-Werts jedes einzelnen Patienten zu erfassen (Abb. 3.32).

Von den 20 Patienten der HS-Gruppe verzeichneten ausgehend von der Screening-Visite 19 Patienten (95%) eine Schmerzreduktion zur Visite 7 und noch 15 Patienten (75%) eine Schmerzreduktion zur Visite 8. Von den Volon<sup>®</sup> A10-Patienten registrierten alle (100%) eine Schmerzreduktion zu Visite 7, immerhin 80% noch bei der Visite 7.

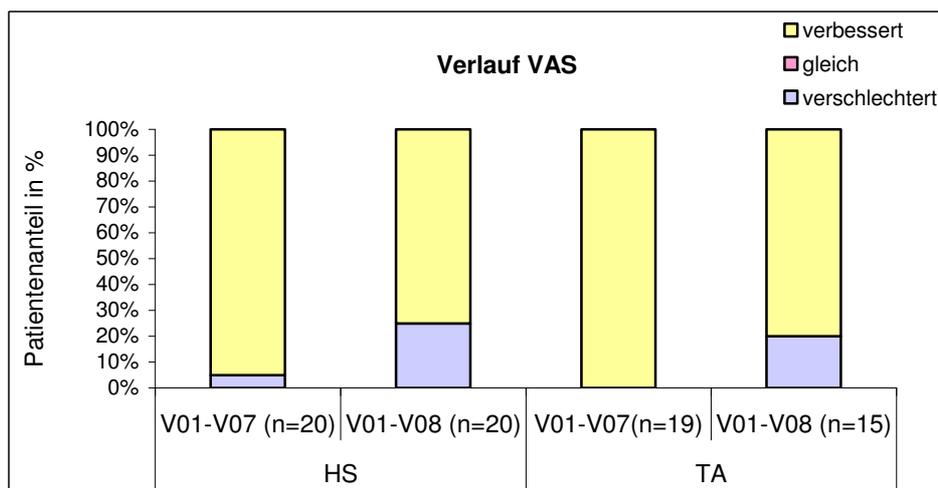


Abbildung 3.32: Patientenspezifischer Verlauf des VAS beider Prüfgruppen

### 3.3.2 Vergleich des Lequesne-Score

Im Anschluß an die Ostenil®-Injektionen zeigten 17 der 20 Patienten der HS-Gruppe eine Verbesserung im Lequesne-Score; 3 Patienten (15%) wiesen einen schlechteren Punktwert auf. Zum Follow-Up (Visite 8) hatten noch 16 Patienten eine Verbesserung (80%) aufzuweisen. Bei drei Patienten (15%) verschlechterte sich der Lequesne-Score, ein Studienteilnehmer erzielte denselben Wert wie bei der Eingangsuntersuchung (Abb. 3.32).

Bei der TA-Gruppe zeigten 18 von 19 Patienten eine Verbesserung von Visite 1/2 zu Visite 7. Von den bis zum Follow-Up übriggebliebenen 15 Patienten dieser Gruppe zeigten noch 11 Patienten (73,33%) eine Verbesserung zu diesem Zeitpunkt. 4 Patienten (26,66%) erzielten im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung einen schlechteren Wert auf der Lequesne-Skala.

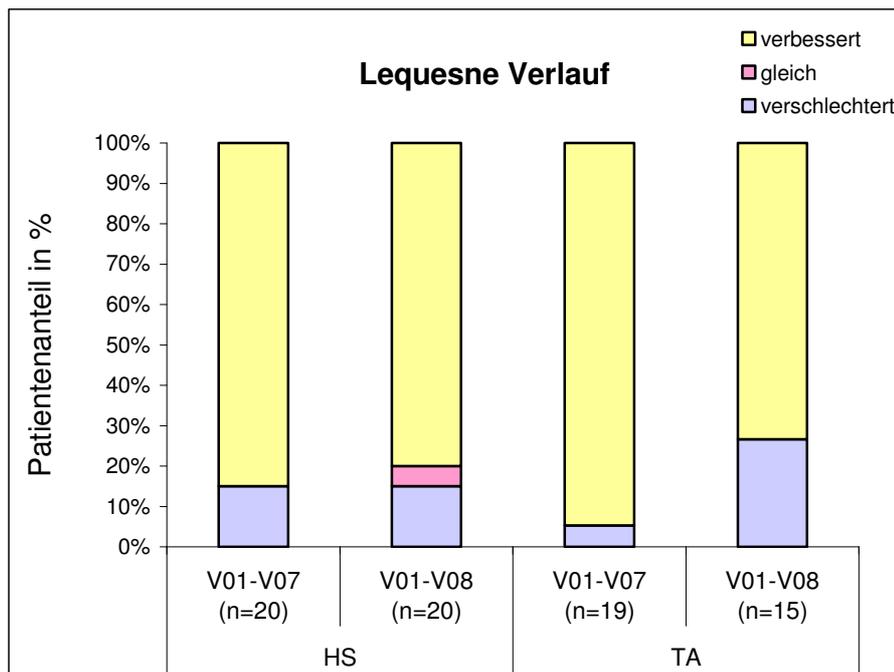


Abbildung 3.33: Patientenspezifischer Verlauf des Lequesne-Score beider Prüfgruppen

Der Vergleich beider Medikamente mittels des U-Tests ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede in dem Lequesne-Score zu den einzelnen Visiten (auch nicht zwischen den einzelnen Untergruppen).

### 3.3.3 Vergleich des Knee Society Score

Die Abb. 3.33-3.35 zeigen den Verlauf des Knee Scores beider Prüfgruppen.

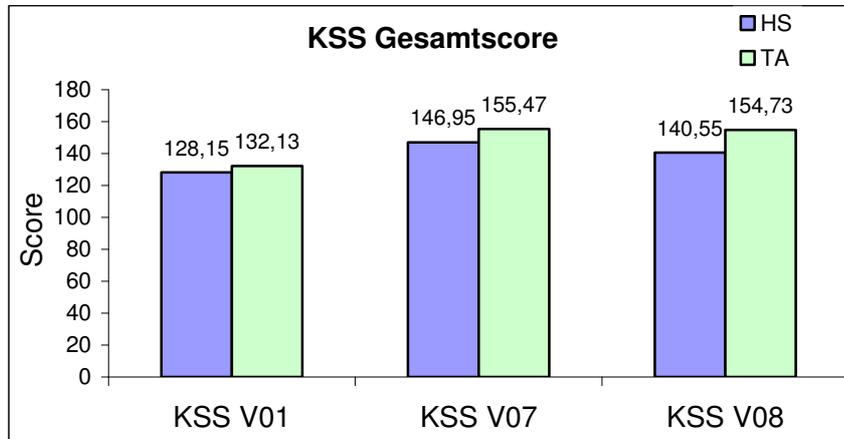


Abbildung 3.34: Verlauf des KSS-Scores beider Prüfgruppen

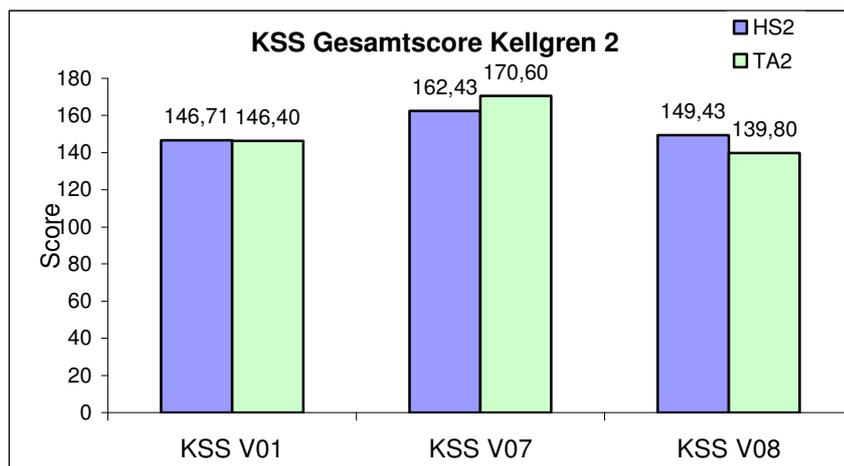


Abbildung 3.35: Verlauf des KSS-Scores beider Prüfgruppen (Kellgren 2)

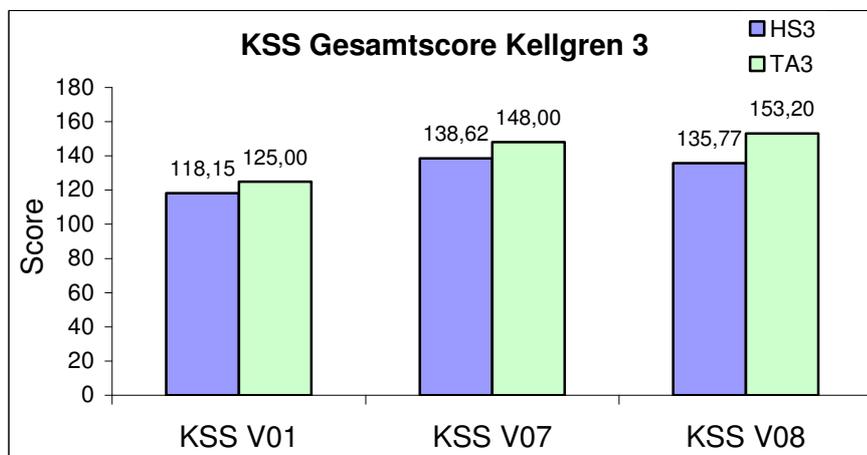


Abbildung 3.36: Verlauf des KSS-Scores beider Prüfgruppen (Kellgren 3)

Der Vergleich beider Medikamente mittels des U-Tests ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede in dem Knee Society Score zu den Visiten 1 /2, 7 und 8. Auch beim Vergleich Untergruppen konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

### 3.3.4 Vergleich des SF-36-Fragebogen

Zum besseren Vergleich soll nun der Verlauf des SF-36 beider Prüfgruppen zu den einzelnen Visiten parallel dargestellt werden (Abb. 3.36-3.38).

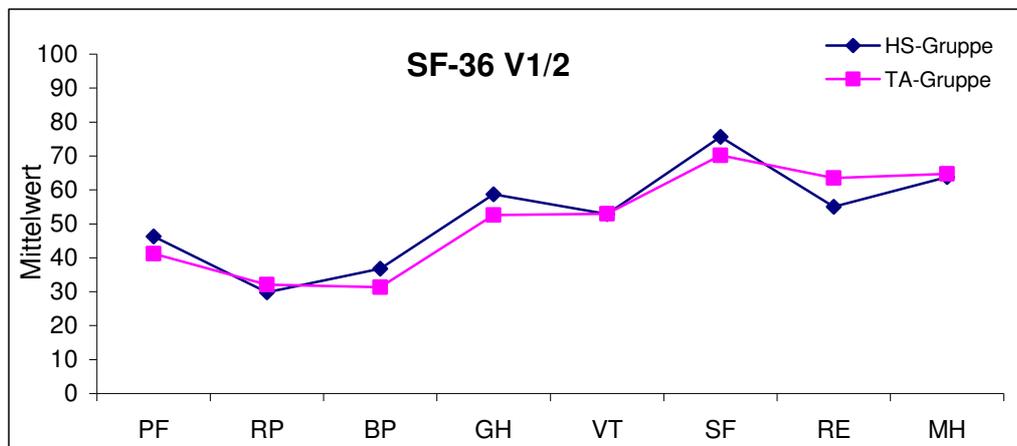


Abbildung 3.37: Verlauf des SF-36 beider Prüfgruppen zur Visite 1/2

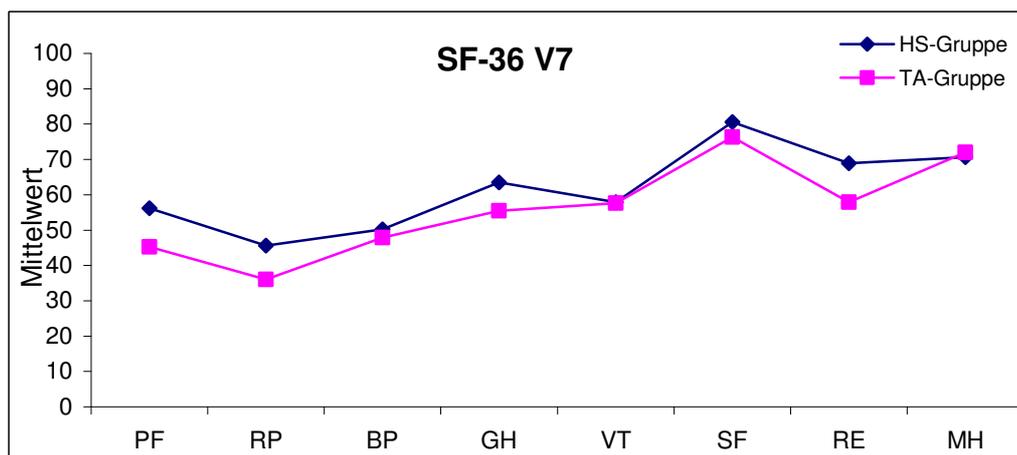


Abbildung 3.38: Verlauf des SF-36 beider Prüfgruppen zur Visite 7

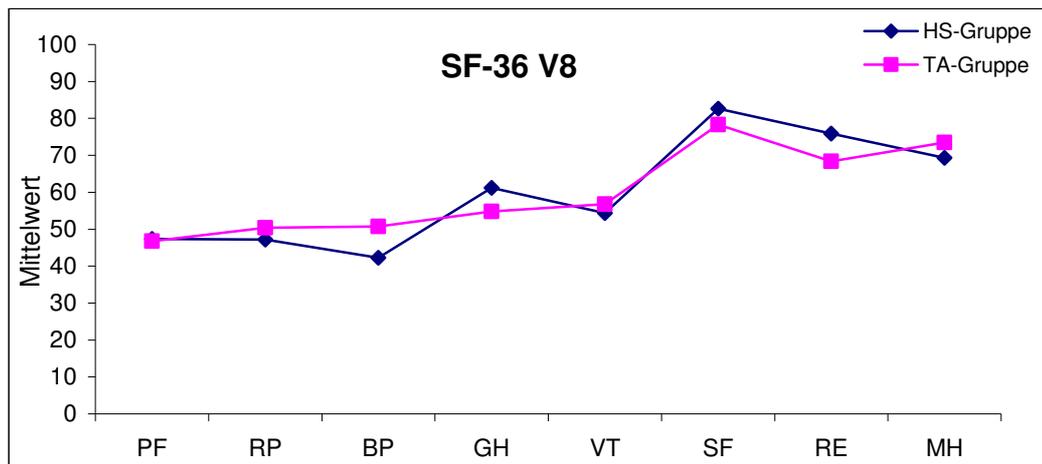


Abbildung 3.39: Verlauf des SF-36 beider Prüfgruppen zur Visite 8

Nach Überprüfung mit dem U-Test ergaben sich keine signifikanten Differenzen zwischen der HS-Gruppe und der TA-Gruppe in allen acht Dimensionen des SF-36 zu den Visiten 1/2, 7 und 8. In unserer Studie führten die Ostenil<sup>®</sup>-Injektionen bei der HS-Gruppe zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit (PF); die Volon<sup>®</sup>-Injektionen bewirkten signifikante Verbesserungen in den Dimension soziale Funktionsfähigkeit (SF).

### 3.3.5 Vergleich der computerunterstützten Ganganalyse

Nach Überprüfung durch den Mann-Whitney U-Test ergaben sich keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Gruppen. Die EMG-Muster entsprachen in etwa denen eines von Winter et al speziell für Forschungsfragen zusammengestellten Referenzkollektivs (86).

## 3.4 Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

Tabelle 3.39 zeigt zusammenfassend die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Scores und Fragebögen für die beiden Prüfgruppen. Die dunkelgrau unterlegte Spalte präsentiert die Ergebnisse der nicht parametrischen Varianzanalyse (Friedman-Test). Hellgrau unterlegte Felder weisen die auf die Überschreitung des herabgesetzten Signifikanzniveaus von 0,016 hin.

Der statistische Vergleich zwischen zwei Visiten erfolgte mit dem Wilcoxon-Test.

Tabelle 3.39: Ergebnisse der Signifikanzprüfungen beider Prüfgruppen

<b>Medikament:</b>	<b>Ostenil® (n=20)</b>				<b>Volon® A10 (n=15)</b>			
<b>Gruppenvergleich:</b>	<b>V1-V7</b>	<b>V1-V8</b>	<b>V7-V8</b>	<b>Ges.</b>	<b>V1-V7</b>	<b>V1-V8</b>	<b>V7-V8</b>	<b>Ges.</b>
Variable	Signifikanzniveau p=				Signifikanzniveau p=			
VAS ges.	0,0001	0,003	n.s.	0,0004	0,0001	0,003	n.s.	0,0001
VAS (Kellgren2)	0,018	n.s.	n.s.	0,049	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
VAS (Kellgren3)	0,002	0,009	n.s.	0,008	0,001	0,009	n.s.	0,001
Lequesne ges.	0,0004	0,01	n.s.	0,001	0,0001	0,013	n.s.	0,001
Lequesne (Kellgren2)	0,018	n.s.	n.s.	0,013	0,042	n.s.	n.s.	n.s.
Lequesne (Kellgren3)	0,016	0,05	n.s.	0,025	0,002	0,025	n.s.	0,006
KSS ges.	0,001	n.s.	n.s.	0,004	0,0005	0,009	n.s.	n.s.
KSS ges. (Kellgren2)	0,027	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
KSS ges. (Kellgren3)	0,015	n.s.	n.s.	0,038	0,003	0,007	n.s.	0,007

## 4 Diskussion

### 4.1 Allgemeine Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, zwei konservative Therapieverfahren zur Behandlung der Kniegelenksarthrose auf ihre Wirksamkeit zu prüfen. Wir untersuchten im Zeitraum von Oktober 2000 bis Oktober 2002 bei insgesamt 42 Patienten mit radiologisch diagnostizierter Gonarthrose die Auswirkungen intraartikulär verabreichter Injektionen mit Hyaluronsäure (Ostenil<sup>®</sup>) oder Glukokortikoiden (Volon<sup>®</sup> A10) auf das Gangbild, den Schmerzstatus, die Lebensqualität und die klinische Funktionsfähigkeit des Gelenks.

Obwohl intraartikuläre Injektionen mit Hyaluronsäure oder Glukokortikoiden vielfach verabreicht werden um die Symptome der Gonarthrose zu lindern, finden sich in der internationalen Literatur relativ wenig Studien, die diese beiden konservativen Behandlungsmöglichkeiten direkt miteinander vergleichen (54). Zahlreiche publizierte Studien zeigen ein offenes oder schlecht strukturiertes Design, so dass allgemein ein Bedarf an prospektiven, randomisierten, parallelen und verblindeten Studien zur Ermittlung der Wirksamkeit einer intraartikulären HS-Therapie besteht (2, 51, 54).

Die vorliegende Studie erfüllt diese hohen Ansprüche; eine strenge Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, eine „Wash-Out“-Phase sowie die Verwendung standardisierter, international gängiger Scores gewährleistet eine hohe Qualität der Daten und ermöglicht eine Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse.

Die zunehmende Anzahl an unterschiedlichen HS-Produkten erfordert eine diversifizierte Betrachtung der Wirksamkeit und des Sicherheitsprofils (40). Studien über die Wirkung des Präparats Ostenil<sup>®</sup> bei Patienten mit Gonarthrose liegen in der internationalen Literatur bisher noch nicht vor (62). Die vorliegende Studie liefert erstmals Daten über die Effizienz intraartikulärer Injektionen mit Ostenil<sup>®</sup>. Die Auswirkungen einer intraartikulären HS-Therapie auf das Gangbild wurden bisher nur an Schafen ermittelt (37); zur Zeit liegen noch keine prospektiven Studien über ganganalytische Untersuchungen bei Menschen mit Gonarthrose vor

bzw. nach HS-Therapie vor. Diese Studie dokumentiert erstmals die Beeinflussung des Gangbilds bei Patienten mit Gonarthrose durch intraartikuläre Injektionen mit HS.

## **4.2 Methodenkritik**

### **4.2.1 Wahl des Stichprobenumfangs**

Da der Stichprobenumfang das Testergebnis massiv beeinflusst, ist ihm besondere Beachtung beizumessen. Bei einem kleineren Stichprobenumfang wird eher die Nullhypothese ( $H_0$ ) beibehalten. Ein extrem großer Stichprobenumfang gibt andererseits der Nullhypothese keine Chance.

Um einen Unterschied in den Mittelwerten der beiden Behandlungsgruppen von 20 mm auf der VAS Skala zu erkennen mit der Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha = 0,05$  und  $\beta = 0,2$  (entspricht einer power von 0,8) errechneten wir einen Stichprobenumfang von 29 pro Gruppe (insgesamt 58). Dabei wurde eine Standardabweichung innerhalb der Gruppen von 24 mm angenommen und eine „Drop-out“-Rate von 20% zu Grunde gelegt. Die Berechnung erfolgte mittels des t-Tests für Gruppendifferenzen..

Mit einer Fallzahl von 60, die der Behandlungs- und der Kontrollgruppe randomisiert zugewiesen werden (balanziert), wird somit die festgelegte Irrtumswahrscheinlichkeit ( $\alpha = 0,05$ ), eine „Drop-out“-Rate  $\leq 20\%$  und eine power  $\geq 0,8$  eingehalten.

Die spätere Betrachtung der Datengewinnung unter Kosten-Nutzen-Aspekten zeigte, dass mit 42 eingeschlossenen Patienten bereits ausreichend Informationen für die statistische Berechnung gewonnen worden waren.

### **4.2.2 Wahl des Nachuntersuchungszeitraums**

Die Wirksamkeit der beiden verabreichten Medikamente überprüften wir 1 Woche  $\pm$  1 Tag bzw. 12 Wochen  $\pm$  3 Tage nach der 5. Injektion.

Die längste Nachuntersuchungszeit für Studien, in denen die Wirksamkeit von HS

direkt mit Glukokortikoiden verglichen wurde, betrug 6 Monate. Ein längeres Follow-Up scheint aufgrund der eher kurzfristigen Wirkung der Glukokortikoide nicht sinnvoll.

Leardini et al. (zit. n. Maheu), Pietrogrande et al. (23) und Grecomoro et al. (zit. n. Maheu) wählten in ihren Studien einen Nachuntersuchungszeitraum von 2 Monaten; Jones et al. (45) wählten einen Zeitraum von 6 Monaten. Auch Leopold et al. (54) bestimmten für ihre Studie ein letztes Follow-Up nach einem halben Jahr.

Aufgrund der teilweise über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr registrierten Wirkung von HS sind die Nachuntersuchungszeiträume von Studien, die ausschließlich die Wirkung von HS testen, oft länger als 3 Monate. (32, 52, 61, 75, 82, 90).

Unser Entschluß, einen 3-monatigen Nachuntersuchungszeitraum zu wählen, ist als Kompromiss aus den unterschiedlichen Wirkungsprofilen der beiden Medikamente zu sehen.

Lo et al. werteten in ihrer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse randomisierter HS-Studien gegen Placebo ausschließlich die 2-3 Monate nach der letzten Injektion ermittelten Ergebnisse (59).

### **4.2.3 Wahl des Injektionsmittels**

In der vorliegenden Studie überprüften wir die Wirksamkeit intraartikulärer Injektionen mit dem HS-Präparat Ostenil<sup>®</sup> bei Patienten mit Gonarthrose.

Zur Zeit sind mehrere HS-Präparate unterschiedlichen Molekulargewichts zur Arthrosetherapie zugelassen. Maheu et al. zeigten in einem Übersichtsartikel, dass die meisten HS-Wirksamkeitsstudien bei Gonarthrose mit dem HS-Präparat Hyalgan<sup>®</sup> (Molekulargewicht [MW]: 500-730 kD) durchgeführt wurden. Nach der Anzahl der publizierten Studien folgen in absteigender Reihe Synvisc<sup>®</sup> (MW: 6000 kD), Artz<sup>®</sup> bzw. Supartz<sup>®</sup> (MW: 600-1200 kD), Orthovisc<sup>®</sup> (MW: 1700-2000 kD), Adant<sup>®</sup> (MW: 600-1200 kD) und Suplasyn<sup>®</sup> (MW: 500-750 kD). Publierte Studien über NRD 101 (MW: 1800-2000 MD), Ostenil<sup>®</sup> (MW: 1200 MD) oder Viscocorneal-ortho (MW: 6000 kD) lagen nicht vor (62).

Wir wählten Ostenil<sup>®</sup> u.a. deshalb, um erstmals kontrollierte, in einer klinischen Studie gewonnene Daten über die Effizienz dieses Präparats bei Patienten mit Kniegelenksarthrose zu erhalten.

Die intraartikuläre Therapie mit HS-Präparaten hat sich als eine sehr sichere Behandlung erwiesen (1, 2, 40, 62).

Auf die Wichtigkeit des Einhaltens steriler Bedingungen bei Anwendung des Produkts wird seitens der Hersteller der HS-Präparate hingewiesen. Berichte über septische Kniegelenksinfektionen nach HS-Injektionen sind sehr selten und sind bisher nie auf eine Kontamination des Produkts selbst zurückzuführen (1). Allerdings werden akute Kniebeschwerden, die das Vollbild eines septischen Kniegelenks aufweisen, speziell bei intraartikulären Injektionen mit dem Präparat Synvisc<sup>®</sup> beobachtet (1, 40, 62). Diese pseudoseptischen Reaktionen auf das hochmolekulare, quervernetzte Hylan halten meist 3-7 Tage an, manchmal bis zu drei Wochen. In der Gelenkflüssigkeit lässt sich eine hohe Anzahl mononukleärer Zellen nachweisen. Oft kann die Therapie nach einer Ruhepause aber fortgesetzt werden. Diese Reaktionen wurden bisher noch nicht bei den niedermolekularen, nicht quervernetzten HS-Präparaten beobachtet.

Hamburger et al. bestätigten die hervorragenden Sicherheitsprofile der zur Zeit von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen Präparate Synvisc<sup>®</sup>, Hyalgan<sup>®</sup> und Supartz<sup>®</sup> bzw. Artz<sup>®</sup> (40).

Das Präparat Hyalgan<sup>®</sup> ist seit 1987 auf dem internationalen Markt. Mehr als 2 Millionen Personen wurden seitdem mit dem Medikament behandelt (62). Lediglich bei 0,01 % zeigten sich unerwünschte Nebenwirkungen, berichtet wird über 11 Fälle allergischer Reaktionen (0,00005%) und 4 Fälle anaphylaktischer Reaktionen (0,00002%).

Die in Produkten wie Hyalgan<sup>®</sup>, Supartz<sup>®</sup> bzw. Artz<sup>®</sup> oder Synvisc<sup>®</sup> enthaltene HS wird aus Hahnenkämmen extrahiert. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten ein Anstieg des Antikörpertiters gegen Hühnereiweiß bei Injektionen mit Synvisc<sup>®</sup>, nicht aber bei Hyalgan<sup>®</sup>-Gabe (40). Die Gefahr allergischer Reaktionen gegen tierisches Eiweiß oder der Virusübertragung ist bei durch bakterielle Fermentation gewonnenen HS-Präparaten, wie z. B. Ostenil<sup>®</sup> oder Ortovisc<sup>®</sup>, nicht gege-

ben. Unterschiede zwischen den HS-Produkten bestehen folglich nicht nur im Molekulargewicht und der Konzentration sondern auch im Herstellungsverfahren. Das nach der speziellen NASHA-Technologie hergestellte Durolane<sup>®</sup> zeigt im Vergleich zu anderen Präparaten eine deutlich verlängerte Halbwertszeit im Gelenk. Das Behandlungsprotokoll besteht aus nur einer einzigen Injektion von 60 mg/3ml, wodurch das Risiko injektionsbedingter Nebenwirkungen geringer ist. Studien über diese neueren Produkte werden die Überlegenheit zu anderen Präparaten allerdings erst noch zeigen müssen.

Kontrovers wird der Einfluss des Molekulargewichts auf die Wirksamkeit diskutiert. Wobig et al. zeigten eine Überlegenheit der hochmolekularen, quervernetzten Hylans zu den niedermolekularen HS-Präparaten (90). Ein Einfluss des Molekulargewichts auf den Therapieerfolg wird von anderen (11, 27) hingegen in Frage gestellt. Karlsson et al. ermittelten kürzlich in einer produktvergleichenden, randomisierten Doppelt-Blind-Studie zwischen dem hochmolekularen Synvisc<sup>®</sup> und dem niedermolekularen Artz<sup>®</sup> keine therapeutischen Unterschiede (47).

Triamcinolonhexacetonid (Volon<sup>®</sup> A10) wählten wir als Kontrollgruppe, da in der Behandlung der symptomatischen Gonarthrose die intraartikuläre Gabe von Glukokortikoiden als Standardtherapie gilt (5, 67). Beide Prüfprodukte wurden 5-mal in vier aufeinanderfolgenden Wochen verabreicht. Für Hyaluronsäure erwies sich in früheren Dosis-Findungsstudien (17) dieses Therapieschema als geeignet um einen lang andauernden Effekt zu erzielen. Sowohl um eine gute Vergleichbarkeit der Produkte als auch eine Verblindung zu erreichen, erfolgte die TA-Gabe in unserer Studie nach dem gleichen Muster.

Jones et al. wählten ebenfalls das langwirkende Triamcinolonhexacetonid (TA) als Vergleichsgruppe zur Evaluation der Wirksamkeit intraartikulär verabreichter HS bei Gonarthrose (45). Eine Gruppe erhielt 5 Injektionen in wöchentlichen Abständen mit dem HS-Präparat Hyalgan<sup>®</sup> (20mg/2ml), die Kontrollgruppe erhielt eine einmalige intraartikuläre Gabe von 20 mg TA und 4 darauf folgende NaCl-Placeboinjektionen.

In weiteren produktvergleichenden Studien mit HS verwendeten Leardini et al. (zit. n.

Kirwan), Pietrogrande et al. (71) und Frizziero et. al. (zit. n. Kirwan) 3 Injektionen zu je 40 mg Methylprednisonacetat als Glukokortikoid. Grecomoro et al. (zit. n. Maheu) fügten in ihrer Studie 0,4 mg Dexamethasonphosphat der ersten von 5 HS-Injektionen hinzu. Leopold et al. (54) stellten 3 Injektionen mit Hylan G-F 20 (Synvisc®) eine einzige Injektion mit Betamethasonphosphat (Celestone® Soluspan) gegenüber. Im weiteren Studienverlauf konnten die Patienten bei Bedarf eine zusätzliche intraartikuläre Injektion mit diesem Glukokortikoid erhalten. Der Vorteil des Triamcinolonhexacetonid (Volon® A10) liegt in seiner lang anhaltenden Wirkung.

#### **4.2.4 Patientenkollektiv**

Vor Aufnahme in diese Studie erfolgte bei den Patienten eine strenge Überprüfung der im Studienprotokoll festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien. Als Beleg für die Beeinträchtigung durch die Gonarthrose mussten die Patienten zur Eingangsuntersuchung einen VAS-Wert  $\geq 40$  mm aufweisen. Eine 2-wöchige „wash-out“-Phase für NSAID sollte eine möglichst unverfälschte Evaluation des Schmerzstatus zum Studienbeginn gewährleisten.

In den bisher veröffentlichten Studien, die die Wirksamkeit intraartikulär verabreichter HS mit Glukokortikoiden in der Behandlung der Gonarthrose vergleichen, wurde auf eine „wash-out“-Phase verzichtet.

Jones et al. bestanden in ihrer Studie (45) auf ein VAS-Wert  $\geq 30$  mm als Aufnahmekriterium.

Mit der Festlegung auf ein Alter von 50-75 Jahren als Einschlusskriterium wollten wir altersbedingte Verzerrungen bei den ganganalytischen Untersuchungen und bei den Fragebögen/Scores auf ein Minimum reduzieren.

Sowohl bezüglich Geschlechterverteilung, als auch Alter, Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) zeigten sich die HS-Gruppe (Ostenil®) und die TA-Gruppe (Volon® A10) vergleichbar.

Es mussten im Verlauf der Studie bei den Ein- und Ausschlusskriterien keine Änderungen im Studiendesign vorgenommen werden.

#### **4.2.5 Spezielle Methodenkritik: Fragebögen/Scores**

Der nachfolgende Abschnitt soll unsere Überlegungen für die Auswahl der Fragebögen/Scores sowie unseren Entschluss, ganganalytische Untersuchungen zur Dokumentation der Wirksamkeit der Therapie durchzuführen, darstellen.

##### **4.2.5.1 Die Visuelle-Analog-Skala (VAS)**

Die Visuelle-Analog-Skala hat sich als besonders sensitive Methode der Schmerzmessung erwiesen (30, 42). Nach Fuchs und Friedrich liegt der Vorteil der Visuellen-Analog-Skala in der universellen und untersucherunabhängigen Anwendbarkeit bei unterschiedlichen Knieschädigungen (33). Allerdings tendieren Patienten dazu, vor allem Werte im zentralen Drittel der Skala anzugeben und nicht die volle Bandbreite auszuschöpfen. Creamer et al. berichten, dass Frauen im Vergleich zu Männern auf der VAS signifikant höhere Werte angeben (20). Über Schwierigkeiten des Patienten bei der Benutzung wird ebenfalls berichtet (33,42).

Flandry et al. entwickelten einen ausschließlich auf visuellen Skalen basierenden Fragebogen zur Analyse subjektiver Kniebeschwerden. Sie stellten eine größere Bereitschaft der Patienten zur Beantwortung dieses Fragebogens im Vergleich mit anderen fest. Bei der Auswertung erhielten sie neben validen Ergebnissen eine größere statistische Power im Vergleich zu Fragebögen mit gegebenen Antworten (30).

In der Hierarchie der von der Osteoarthritis Research Society zur Schmerzevaluation in Studien zur Gonarthrose empfohlenen Fragebögen belegt die Visuelle-Analog-Skala den ersten Platz (4)

##### **4.2.5.2 Der Lequesne-Score**

Vorteile des Lequesne-Scores sind der einfache Aufbau und die leichte Anwendbarkeit durch den Patienten. Im Vergleich mit anderen Tests überzeugte dieser Score durch zufriedenstellende Validität und herausragende inter-observer-Reproduzierbarkeit (55).

Der Lequesne-Score ist von der Osteoarthritis Research Society ebenfalls als für Studien geeignet gewertet worden. Gerade für kontrollierte Follow-Up-Studien, zur Evaluation der Wirkung von Medikamenten in der Arthrotherapie, wird dieser Score ausdrücklich empfohlen (4).

In einer kürzlich veröffentlichten Studie zur Evaluation der Krankheitskosten unter HS-Therapie (46) wurde der Lequesne-Score als Hauptkriterium für die Evaluation der Wirksamkeit herangezogen.

#### 4.2.5.3 Der Knee Society Score

Das duale System des Knee Society Score hat den Vorteil, dass der Zustand des Kniegelenks unabhängig von der allgemeinen gesundheitlichen Verfassung des Patienten beurteilt werden kann. Steigendes Alter mit einhergehenden Erkrankungen führt lediglich zu einer Abnahme im Funktionsscore, während der Kniescore konstant bleibt (20,43).

Liow et al. bestimmten 2000 die Reliabilität des Knee Society Scores (57). Sechs Untersucher mit unterschiedlicher Erfahrung in der Diagnostik des menschlichen Kniegelenks untersuchten 29 Patienten vor und nach Einbau einer Knieprothese und werteten nach dem Knee Society Score. Bei den Messungen zwischen den Untersuchern (inter-observer reliability) ergaben sich Differenzen von 16 Punkten im Kniescore und 21 Punkten im Funktionsscore. Bei der ebenfalls bestimmten Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der einzelnen Untersucher (intra-observer reliability) ergaben sich Unterschiede von 11 Punkten für den Kniescore und 13 Punkten für den Funktionsscore. Aufgrund dieser hohen Abweichungen empfehlen Liow et al. den Gebrauch des Knee Society Scores in klinischen Studien nur bei Vorhandensein eines erfahrenen Untersuchers, der in der Anwendung des Score geübt ist.

Lingard et al. untersuchten die Validität des Knee Society Scores im Vergleich mit den in klinischen Studien über Gelenkerkrankungen häufig verwendeten SF-36 und WOMAC (56). Letztere messen ausschließlich das subjektive Empfinden des Patienten. Nachteile des Knee Society Scores gegenüber diesen Scores sind der für den Untersucher höhere Arbeitsaufwand sowie die Anfälligkeit gegenüber Fehler

durch den Untersucher.

#### 4.2.5.4 Der SF-36-Fragebogen

Der SF-36-Fragebogen ist ein mittlerweile weit verbreitetes, auf jeweilige nationale Bedingungen angepasstes und dennoch international vergleichbare Ergebnisse lieferndes, Instrument zur Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität (35).

In der Bundesrepublik Deutschland wird der SF-36 neuerdings zu diesem Zweck im Rahmen des Bundes-Gesundheitssurvey, welcher Daten zur gesundheitlichen Situation der erwachsenen Wohnbevölkerung der Bundesrepublik erhebt, eingesetzt (25). Eine Beschreibung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einer gesamten Population, in diesem Fall speziell die der bundesdeutschen Bevölkerung, wird somit ermöglicht. Die ausgewerteten SF-36-Daten zeigten eine Altersabhängigkeit, am deutlichsten ausgeprägt bei den Skalen, die mehr den körperlichen Aspekt von Befindlichkeit berücksichtigen. Je jünger die Probanden, desto höhere Punktwerte wurden für diese Dimensionen ermittelt. Im Altersgang verstärken sich die Einschränkungen insbesondere in den Skalen körperliche Funktionsfähigkeit (PF), körperliche Rollenfunktion (RP), körperliche Schmerzen (BP) und allgemeine Gesundheit (GH), die Vitalität (VT) bleibt auf niedrigerem Level. Soziale Funktionsfähigkeit (SF), emotionale Rollenfunktion (RE) sowie psychische Befindlichkeit (MH) sind auch im höheren Alter deutlich geringer beeinträchtigt (74) Frauen erzielten in nahezu allen Dimensionen signifikant schlechtere Skalenwerte als die altersentsprechenden Männer.

Randoschewski und Bellach verweisen auf das, durch das starre Zuordnen von 0-100 Punkten bedingte, Vorhandensein von Boden- und Deckeneffekten, die insbesondere die Aussagekraft der Skalen emotionale Rollenfunktion (RE), körperliche Rollenfunktion (RP) und soziale Funktionsfähigkeit (SF) einschränken. Ihre Untersuchungen zeigten aber eine ausgeprägte Sensitivität des SF-36, das Vorliegen einer Krankheit bis zu vier Wochen vor Erhebung des Fragebogens sowohl bei Männern als auch bei Frauen aufzuzeigen (74).

Bullinger bestätigte die deutsche Version des SF-36 als geeigneten Test zur Eva-

luation der Lebensqualität in epidemiologischen und klinischen Studien (15).

Kiebzak et al. untersuchten die Verwendung des SF-36 speziell zur Dokumentation der Beeinträchtigung des Patienten durch Arthrose. Aufgrund relativ hoher Kosten von ca. 50 US\$ pro ausgewerteten Fragebogen - für Personal, Hardware und spezielle Auswertungssoftware - empfahlen sie den SF-36 für Forschungsfragen, nicht aber für den routinemäßigen Gebrauch (50).

#### **4.2.6 Spezielle Methodenkritik: computergestützte Ganganalyse**

Die Anwendung ganganalytischer Untersuchungen und EMG-Messungen bei Patienten mit Gonarthrose ermöglichte uns erstmals, prospektiv die Auswirkungen intraartikulärer Injektionen mit HS auf das Gangbild zu dokumentieren. Das Ganganalysesystem des UKM erwies sich als sensitive und geeignete Methode, die Beeinträchtigung des Gangbilds objektiv darzulegen.

Dennoch sind bei der Interpretation unserer Ergebnisse durch das Studiendesign und die Messmethode bedingte Einschränkungen zu beachten.

Einige an unserer Studie teilnehmenden Patienten litten unter beidseitiger (primärer) Kniegelenksarthrose. Vereinbarungsgemäß wurde immer das am stärksten betroffene und symptomatische Kniegelenk behandelt. Dies ist bei der Bewertung der für die Ostenil<sup>®</sup>- und Volon<sup>®</sup> A10-Gruppen erstellten Datentabellen zu beachten. So finden sich z. B. deutliche Unterschiede zwischen einseitig- und beidseitig Betroffenen in der Dauer der jeweiligen Stand- und Schwungphase. Nicht zu vernachlässigen ist auch die Tatsache, dass Arthrose eine Erkrankung ist, in der nicht selten auf für den Patienten schmerzhafteste Phasen Perioden absoluter oder relativer Schmerzfreiheit folgen. Des öfteren erfolgten Aufzeichnungen des Gangbilds bei Patienten, die vorher über Schmerzen klagten, im schmerzfreien Intervall. Dies beeinträchtigt vergleichende Aussagen über Bodenreaktionskräfte, Ganggeschwindigkeit, Schrittlänge oder Belastungen einzelner Gelenke.

Einige Einschränkungen sind aber auch durch die spezielle Methode der Ganganalyse bedingt.

Das Ganganalysesystem des Funktionsbereichs Bewegungsanalytik des UKM ba-

siert auf dem Prinzip der Aufzeichnung passiver, Licht reflektierender Marker. Der anspruchsvolle Aufnahmeprozess erfordert eine sorgfältige Platzierung der Marker. Verschiedene Faktoren können die Genauigkeit der Messungen reduzieren. Adipositas verbirgt die knöchernen Vorsprünge am Becken, z. B. die der Spina iliaca anterior. Somit werden die tatsächlichen Gelenkbewegungen von relativen Hautbewegungen überlagert. Das Problem der Fettleibigkeit (BMI: HS-Gruppe 28,6; TA-Gruppe 29,5) erschwerte bei einigen Patienten das Platzieren der Marker.

Adipositas und die mit Kniegelenksarthrose einhergehenden Muskelatrophie erschweren ebenfalls das genaue Platzieren der Oberflächenelektroden bei der EMG-Messung.

Die von uns verwendeten Oberflächenelektroden bergen das Risiko in sich, auch Aktivität von einem anderen als gewünschten Muskel zu registrieren („muscle cross talk“). Deshalb sind sie für die Untersuchung tiefer gelegener, überlagerter Muskeln weniger geeignet. Wir wählten sie jedoch aus dem Grund, da sie für den Patienten nicht invasiv sind und die Anwendung schmerzfrei ist. Zudem ist der Gebrauch von Oberflächenelektroden weniger zeitintensiv und die Ergebnisse sind im Vergleich zu Dünndrahtelektroden weniger variabel. Ein weiterer Grund für die Verwendung von Oberflächenelektroden ist die störungsfreiere Durchführbarkeit von EMG-Messungen während des Gehens. Oberflächenelektroden geben eine ausreichende Information über große, oberflächlich gelegene Muskeln (68, 88). Bezüglich der Wahl der zu untersuchenden Muskeln wollten wir möglichst viel Informationen über den M. quadriceps femoris erhalten und bestimmten deshalb die Aktivität der Mm. vasti und des M. rectus femoris. Ableitungen des M. rectus femoris sollten aufgrund des geringen Umfangs des Muskels und der Beeinflussung durch die großen Mm.vasti vornehmlich mit Dünndrahtelektroden vorgenommen werden (68). Da wir hingegen für alle Muskelgruppen Oberflächenelektroden verwendeten, ist die Beeinträchtigung der EMG-Aktivitätsmessungen durch „muscle cross talk“, insbesondere beim M. rectus femoris, zu beachten.

Als Einschränkung ist auch die nur bedingte Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit den Daten anderer Ganglabore zu werten.

Trotz dieser Einschränkungen erwiesen sich die im Funktionsbereich Bewegungsanalytik des UKM durchgeführten ganganalytischen und elektromyographischen Untersuchungen als ausgesprochen sensitiv, die Beeinträchtigungen der Patienten durch Gonarthrose aufzuzeigen.

Dies ist nicht zuletzt auch auf die strengen Maßnahmen zur Vermeidung systematischer Fehler durch regelmäßige Kalibrierung der Kameras und Wartung der Geräte zurückzuführen.

### **4.3 Diskussion der Untersuchungsergebnisse**

#### **4.3.1 Diskussion der Untersuchungsergebnisse der HS-Gruppe**

Unsere Studie lieferte erstmals in einer randomisierten, prospektiven klinischen Doppelt-Blind-Studie gewonnene Daten über die Wirksamkeit des HS-Präparats Ostenil<sup>®</sup> bei Patienten mit Gonarthrose.

Bei den statistisch ausgewerteten 20 Patienten der HS-Gruppe zeigten sich sowohl eine Woche nach den Injektionen (zur Visite 7) als auch 12 Wochen nach den Injektionen (zur Visite 8) signifikante Verbesserungen auf der Visuellen-Analog-Skala (VAS), beim Lequesne-Score und beim Knee Society Score. Die Auswertung des SF-36 ergab eine signifikante Verbesserung in der Dimension körperliche Funktionsfähigkeit (PF). Die ganganalytischen und elektromyographischen Untersuchungen zeigten keine Signifikanzen.

In den Anfängen der HS-Forschung wurde die Wirksamkeit an kleinen Probandengruppen in offenen Studien untersucht (51). Es folgten größere, randomisierte klinische Studien mit Kontrollgruppen unter verblindeten Bedingungen. Die Wirksamkeit der HS wurde dabei zunehmend mit international empfohlenen Scores bzw. Fragebögen evaluiert. Diese Studien sind zur Interpretation und Einordnung der eigenen Studienergebnisse besonders geeignet.

Eine erste größer angelegte Studie aus dem deutschsprachigen Raum veröffentlichten 1993 Puhl et al. (72). Sie untersuchten die Wirksamkeit des HS-Präparats Supartz<sup>®</sup> gegen eine Placebogruppe an 195 Gonarthrose-Patienten in einer multi-

zentrischen, randomisierten Studie unter Doppelt-Blind-Bedingungen. Die mit 5 Supartz<sup>®</sup>-Injektionen behandelte Patientengruppe zeigte zum Follow-Up-Termin nach 14 Wochen signifikante Verbesserungen auf der Visuellen-Analog-Skala ( $p=0,023$ ) und beim Lequesne-Score ( $p=0,005$ ).

Lohmander et al. registrierten 1996 in ihrer randomisierten, multizentrischen Doppelt-Blind-Studie an 240 Patienten mit demselben HS-Präparat keine signifikanten Verbesserungen im Vergleich mit einer Placebo-Kontrollgruppe (60).

Altman und Moskowitz publizierten 1998 eine randomisierte, doppelt-blinde, Studie mit der bisher größten Fallzahl von 495 Patienten, die unter mittelgradiger bis schwerer Kniegelenksarthrose litten (6). Die erste Gruppe erhielt 5 Injektionen Hyalgan<sup>®</sup> und ein orales Placebo, die zweite Gruppe 5 Placeboinjektionen und oral Naproxen, die dritte Gruppe erhielt 5 Placeboinjektionen und oral Placebo. Das Follow-Up betrug 26 Wochen und der Verlauf des Schmerzniveaus wurde primär anhand der Visuellen-Analog-Skala (VAS) bestimmt. Im Studienverlauf verbesserten sich alle Patientengruppen; zum Follow-Up waren die VAS-Werte der mit Hyalgan<sup>®</sup>-Injektionen behandelten Gruppe allerdings signifikant besser als die der reinen Placebogruppe.

Aufgrund der zahlreichen, in immer kürzeren zeitlichen Abständen publizierten, Studien zur Evaluation der Wirksamkeit von Hyaluronsäure finden sich in der internationalen Literatur mehrere Übersichtsartikel (1, 2, 40, 51, 59, 62). Deren Autoren legen Schwerpunkte auf kontrovers diskutierte oder unbeantwortete Fragen in der HS-Therapie.

Kirwan registrierte bei seiner Zusammenstellung publizierter Studien mit intraartikulären Injektionen bei Gonarthrose einen allein durch die Gelenkpunktion bedingten starken Placeboeffect, welcher Ursache einer bis zu 30%-igen, länger anhaltenden Schmerzreduktion sein könnte (51). Deshalb forderte er die Einführung eines Placeboarms für künftige klinische, kontrollierte Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit von HS.

Maheu et al. fassten 2002 alle veröffentlichten Studien zur Arthrotherapie mit dem HS-Präparat Hyalgan<sup>®</sup> zusammen (62). Neun der aufgelisteten Studien hatten

zur Kontrolle des Therapieerfolgs eine Placebogruppe; in sechs Studien wurde HS mit intraartikulär verabreichten Glukokortikoiden verglichen; in drei weiteren beschriebenen Studien wurde der Einsatz von Hyalgan<sup>®</sup> bei Arthrose des Hüft- und Schultergelenks untersucht. Aus ihren Studien zogen die Autoren das Fazit, dass HS-Injektionen das therapeutische Spektrum in der Therapie der Gonarthrose zwar erweitern, es zur Herausarbeitung eines optimalen Behandlungsschemas von HS in der Arthrosebehandlung und geeigneter Patienten noch mehrerer klinischer Studien bedarf. Der Fokus zukünftiger Studien sollte auch auf den Beweis der potenziell struktur-modifizierenden Wirkung von HS gelegt werden.

Altman stellte 2003 in einem Bericht über den aktuellen Stand der HS-Forschung (2) Studienergebnisse zu den HS-Präparaten Hyalgan<sup>®</sup>, Supartz<sup>®</sup> und Synvisc<sup>®</sup> in den Mittelpunkt. Diese hätten ihre Wirksamkeit in der Arthrosebehandlung bei ausgezeichneten Sicherheitsprofilen bewiesen. Zunehmende Beweise der strukturmodifizierenden Wirkung und empirisch von Ärzten und Patienten registrierte Verbesserungen unter HS-Gabe lassen diese Therapie einzigartig erscheinen, sowohl die Symptome als auch den Krankheitsprozess selbst gleichzeitig zu behandeln. Aufgrund der zunehmenden Anzahl an HS-Produkten unterschiedlichen Molekulargewichts und verschiedener Konzentrationen forderte er die verstärkte Durchführung produktvergleichender Studien.

Die erst kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von Lo et. Al (59) schloss alle randomisierten, einfach- oder doppelt-blinden Studien ein, die intraartikuläre Injektionen mit HS bei Gonarthrose gegen Placebo testeten; Schmerz musste mit von der Osteoarthritis Research Society empfohlenen Fragebögen (4) evaluiert werden; die Follow-Up-Periode sollte mindestens 2 Monate dauern, die „drop-out“-Quote unter 50% liegen. 22 Studien erfüllten diese strengen Einschlusskriterien und wurden in der zusammenfassenden statistischen Berechnung berücksichtigt. Die durchschnittliche Studienabbrucherquote betrug 12,4% bei insgesamt 2927 Patienten. Das Ergebnis dieser Metaanalyse bescheinigte der intraartikulären HS-Gabe zur Therapie der Kniegelenksarthrose einen eher bescheidenen Erfolg. Unterschiede zwischen hochmolekularen und niedermolekularen HS-Präparaten wurden nicht festgestellt. Die Autoren dieser Metaanalyse stellten die Hypothese auf, dass der

Hauptteil der HS-Wirkung auf einen intraartikulären Placeboeffekt beruhe.

Brandt et al. bemerkten, dass auch viele der neueren klinischen Studien zur Evaluation der Wirksamkeit von HS Fehler im Design hatten (11). Angriffspunkte fanden sich bei der Auswahl der Patienten, bei der Verblindungstechnik und bei der statistischen Analyse.

Mehrfach wird in der internationalen Literatur darauf hingewiesen, dass geeignete Patienten mit optimalem Ansprechen auf HS bisher noch nicht genau definiert sind (2, 62, 67). Der Versuch der Herausarbeitung des optimal auf HS-Injektionen ansprechenden Patienten ist zentrales Anliegen zahlreicher Publikationen.

Evanich et al. berichteten über ein besonderes Ansprechen bei Patienten höheren Alters mit radiologisch gering ausgebildeter Arthrose. Bei schwerstgradiger Arthrose erwies sich die intraartikuläre HS-Therapie als uneffektiv. Aus diesem Grund empfahlen Evanich et al. die intraartikuläre HS-Gabe ausschließlich Patienten mit milden radiologischen Arthrosezeichen und hohen Risikofaktoren für chirurgische Eingriffe, bei denen eine konservative Behandlung (Physiotherapie, Gewichtsabnahme, NSAID und intraartikuläre Glukokortikoidgabe) keinen Erfolg zeigt (26). Aus den Ergebnissen ihrer 20-wöchigen, prospektiven und placebokontrollierten Studie (60) zogen Lohmander et al. den Schluß, dass Patienten mit einem Alter von mehr als 60 Jahren und einem Lequesne-Score (45) von mehr als 10 Punkten am ehesten von einer HS-Therapie profitieren. Leopold et al. berichteten über ein geringeres Ansprechen intraartikulär gegebener HS bei Frauen, welches unabhängig von Alter und Schweregrad der Arthrose sei (54). Maheu et al. empfahlen HS bei trotz pharmakologischer und konservativer Therapie fortbestehender schmerzhafter Gonarthrose, die radiologisch dem Initial- bzw. Mittelstadium zuzuordnen ist und keinen oder nur einen geringen Gelenkerguss aufweist. Darüber hinaus halten sie den Einsatz intraartikulärer HS auch im schmerzhaften Endstadium für gerechtfertigt, wenn ein prothetischer Ersatz kontraindiziert ist oder vom Patienten abgelehnt wird. HS sei außerdem auch eine Alternative zu NSAID, wenn diese kontraindiziert sind, nicht vertragen werden oder sich als uneffektiv erwiesen haben (62).

Diese Studie zeigte für die mit Ostenil<sup>®</sup>-Injektionen behandelten Patienten eine

signifikante Verbesserung des Schmerzstatus. Diese war auf den Schmerz evaluierenden Skalen (VAS und Lequesne-Score) 1 Woche und 12 Wochen nach der letzten Injektion statistisch nachweisbar. Eine signifikante Verbesserung des Schmerzstatus durch HS-Injektionen bei einem zeitlichen Intervall von ca. 3 Monaten nach der letzten Injektion zeigten auch die Studien von Puhl et al (72), Lusier et al. (61), Wobig et al. (90), Tamir et al. (82), Petrella et. al (69), Kolarz, Kotz und Hochmayer (52), Leopold et al. (54) sowie Forster und Straw (31).

Beim Knee Society Score erzielten die Patienten der HS-Gruppe zu den Untersuchungsterminen nach der Verabreichung der Ostenil<sup>®</sup>-Injektionen signifikant höhere Summenwerte. Der Knee Society Score wird in der internationalen Literatur zur Evaluation der Wirksamkeit von HS in Studien weniger berücksichtigt. Den von uns ermittelten Anstieg der Summenwerte nach HS-Gabe registrierten auch Forster und Straw in ihrer Studie bei einem Follow-Up von 6 Monaten (31)

Die Auswertung des SF-36 der HS-Gruppe verdeutlichte die enorme Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Kniegelenksarthrose. Die mittleren Summenwerte lagen besonders in den Skalen körperlichen Gesundheitsempfindens deutlich unter denen der bundesrepublikanischen Normstichprobe. Männer erzielten in allen Dimensionen des SF-36 höhere Werte als Frauen. Im Studienverlauf ermittelten wir eine signifikante Verbesserung in der Dimension körperliche Funktionsfähigkeit (PF).

Goorman et al. zeigten 2000 in einer Studie (38) mit 84 an Kniegelenksarthrose leidenden Patienten 6 Monate nach Synvisc<sup>®</sup>-Gabe eine signifikante Verbesserung in den Skalen körperliche Funktionsfähigkeit (PF), körperliche Rollenfunktion (RP), körperliche Schmerzen (BP), soziale Funktionsfähigkeit (SF) und emotionale Rollenfunktion (RE).Raynauld et al. veröffentlichten 2002 eine Studie(75) mit 255 Gonarthrose-Patienten, die den Einfluß intraartikulärer HS-Injektionen (Synvisc<sup>®</sup>) insbesondere auf die Lebensqualität untersuchte. Die mit HS und konservativen Maßnahmen behandelte Patientengruppe erzielte zum Follow-Up nach 12 Monaten in den Skalen, die den körperlichen Aspekt des Gesundheitsempfindens evaluieren, signifikant höhere Werte als die ausschließlich konservativ behandelte Kontrollgruppe.

Erstmals wurde von uns prospektiv der Einfluss intraartikulärer Injektionen mit HS auf das Gangbild untersucht. Miltner et al ermittelten 1 Woche nach HS-Gabe signifikant höhere maximale Extensions- und Flexionsdrehmomente am Kniegelenk sowohl bei hohen als auch bei niedrigen Winkelgeschwindigkeiten (64). Trotz Verbesserungen einiger ganganalytischer und elektomyographischer Parameter nach Ostenil<sup>®</sup>-Gabe, waren diese statistisch nicht signifikant. Den Beweis der Wirksamkeit unter ganganalytischen Gesichtspunkten blieb Hyaluronsäure in dieser Studie schuldig.

#### **4.3.2 Diskussion der Untersuchungsergebnisse der TA-Gruppe**

Für die statistisch ausgewerteten 15 Patienten der TA-Gruppe ermittelten wir sowohl eine Woche (zur Visite 7) als auch 12 Wochen nach den Injektionen (zur Visite 8) signifikante Verbesserungen auf der Visuellen-Analog-Skala (VAS) und beim Lequesne-Score. Die Auswertung des SF-36 ergab über den gesamten Studienverlauf eine signifikante Verbesserung in der Dimension soziale Funktionsfähigkeit (SF). Die mittleren Summenwerte der einzelnen Skalen des SF-36 lagen, besonders bei den Frauen, deutlich unter denen der bundesrepublikanischen Normstichprobe von 1998.

Die in der internationalen Literatur veröffentlichten Studien berichten über einen kurzfristigen Effekt intraartikulärer Injektionen mit Trimcinolonhexacetonid (TA) in der Therapie der Gonarthrose. Dieppe et al. (zit. n. Kirwan) zeigten 1980 die schmerzreduzierende Wirkung von TA im Vergleich mit Placeboinjektionen über einen Zeitraum von 6 Wochen. Friedman und Moore (zit. n. Creamer) ermittelten im selben Jahr keine schmerzreduzierende Wirkung intraartikulärer TA-Injektionen nach 8 Wochen. Gaffney et al (34) zeigten in ihrer Studie, dass Gonarthrose-Patienten mit bestehenden Gelenkerguss besonders von TA-Injektionen profitierten.

Creamer verdeutlichte in einem Artikel (18), dass, trotz der häufigen Anwendung intraartikulärer Glukokortikoid-Injektionen in der Therapie der Gonarthrose, es an wissenschaftlich belegten Daten zur Effizienz mangelt. In seiner Zusammenstel-

lung publizierter Studien registrierte er einen kurzfristigen, positiven, schmerzreduzierenden Effekt nach intraartikulärer Glukokortikoid-Gabe. Dieser wurde allerdings auch bei einigen Placebo-Kontrollgruppen beobachtet. Die Wirksamkeit von Glukokortikoiden über einen Zeitraum von 3 Wochen hinaus zu beweisen, hielt er bei Verwendung geeigneter Scores für möglich.

Diese Studie zeigte für die mit Volon<sup>®</sup>A10–Injektionen behandelten Patienten eine signifikante Verbesserung des Schmerzstatus. Diese war auf den Schmerz evaluierenden Skalen (VAS und Lequesne-Score) 1 Woche aber auch 12 Wochen nach der letzten Injektion statistisch nachweisbar.

Erstmals wurde von uns prospektiv der Einfluss intraartikulärer Injektionen mit Triamcinolonhexacetonid auf das Gangbild untersucht.

Bei den elektromyographischen Untersuchungen ermittelten wir signifikante Verbesserungen der Muskelaktivität des M. quadriceps bei der TA-Gruppe. Die höheren Aktivitäten des M. quadriceps beim freien Gehen nach den Injektionen sowie die Tatsache, dass eine Mehrheit der Volon-Patienten im Studienverlauf höhere MVC-Werte erzielt, ist möglicherweise auf die Behandlung mit Volon<sup>®</sup>A10 zurückzuführen.

#### **4.3.3 Untersuchungsergebnisse aus dem Gruppenvergleich beider Injektionsmittel**

Der direkte statistische Vergleich des Therapieerfolgs anhand der Visuellen-Analog-Skala, des Lequesne-Scores, des Knee Society Scores und des SF-36 zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Ostenil<sup>®</sup> und Volon<sup>®</sup>A10.

Bezüglich absoluter Schmerzreduktion auf der Visuellen-Analog-Skala (VAS) erzielte das Glukokortikoidpräparat allerdings bei beiden Nachuntersuchungsterminen ein besseres Ergebnis.

Die ganganalytischen Untersuchungen zeigten keine statistisch nachweisbaren Unterschiede im direkten Vergleich der mit den beiden Prüfprodukten behandelten Patientengruppen.

In der internationalen Literatur veröffentlichten bisher nur Jones et al. eine Studie (45), in der die Wirksamkeit intraartikulärer HS mit dem langwirkenden Triamcilonolonacetamid (TA) bei Gonarthrose direkt miteinander verglichen wurde. 63 Patienten mit beidseitiger symptomatischer Kniegelenksarthrose und Gelenkerguss erhielten in dieser Doppelt-Blind-Studie entweder 5 Injektionen mit HS oder 1 Injektion mit TA und 4 Placeboinjektionen; das kontralaterale Knie wurde mit 5 Placeboinjektionen behandelt. Während sich in den ersten 5 Wochen nach den Injektionen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Medikamenten feststellen ließen, zeigte sich die mit HS behandelte Gruppe zum Follow-Up-Termin nach 29 Wochen der Vergleichsgruppe bzgl. VAS-Werten, klinisch-funktionellem Gelenkstatus und Schmerzmittelverbrauch überlegen. Eine hohe „Drop-out“-Quote limitiert jedoch die Aussagekraft dieser Studie.

Leardini et al. (zit. n. Maheu) registrierten bereits vorher in zwei randomisierten, offenen klinischen Studien zwischen HS und Methylprednisolon keine Unterschiede bzgl. Entwicklung des Schmerzstatus, zusätzlichem Analgetikaverbrauch der Patienten und Beeinflussung der Mobilität.

In einer 1991 von Pietrogrande et al. publizierten offenen, multizentrischen Studie (71) mit 90 Gonarthrose-Patienten zeigte sich HS zum Follow-Up-Termin – 60 Tage nach der letzten Injektion – Methylprednisolon im Schmerzverlauf überlegen. Einen Wirkungsgipfel für Methylprednisolon ermittelten die Autoren zwischen der 4. und 5. Woche nach der letzten Injektion.

Grecomoro et al. (zit. n. Maheu) zeigten die Überlegenheit einer Kombination aus HS und Dexamethason gegenüber einer alleinigen HS-Gabe für den bei einem Follow-Up von 60 Tagen ermittelten Schmerzverlauf.

In einer kürzlich von Leopold et al. veröffentlichten Studie (54) wurden die Effektivität intraartikulärer Injektionen des HS-Präparats Synvisc® mit der von Celestone Soluspan (Betamethason) in der Therapie der Gonarthrose verglichen. Das Studiendesign entsprach dem einer prospektiven, randomisierten klinischen Studie. Die Ergebnisse wertete ein unabhängiger Untersucher aus. Gemessen wurden bei einer Fallzahl von 100 Patienten mit radiologisch diagnostizierter Gonarthrose die

Auswirkung der Injektionen auf die Visuelle-Analog-Skala, auf den WOMAC-Score und auf die modifizierte Form des Knee Society Score (höchster Gesamtwert 100 Punkte) 3 bzw. 6 Monate nach der letzten Injektion. Gewertet wurden nur die Patienten, die zu den beiden Nachuntersuchungsterminen erschienen waren. Dies waren bei der Synvisc<sup>®</sup>-Gruppe 38 Patienten („Drop-out“-Rate 24%), bei der Glukortikoid-Gruppe 42 Patienten („Drop-out“-Rate 16%).

Die statistische Analyse mit dem Friedman-Test ermittelte lediglich auf der Visuellen-Analog-Skala (VAS) für die mit Synvisc<sup>®</sup>-Injektionen behandelte Gruppe eine signifikante Verbesserung. Beim WOMAC-Score und beim Knee Society Score ergaben sich für beide Gruppen keine signifikanten Verbesserungen. Eine nach Geschlecht getrennte Analyse der Studiendaten zeigte bei beiden Therapieoptionen ein besseres Ansprechen der Männer. Unter Anbetracht der Ergebnisse empfahlen Leopold et al. das HS-Präparat Synvisc<sup>®</sup> nicht als Therapie der ersten Wahl zur Linderung der Symptome der Kniegelenksarthrose.

Aufgrund der verwendeten Scores, der Wahl des Nachuntersuchungszeitraums, der Anzahl untersuchter Patienten und der statischen Auswertung, eignet sich diese Studie besonders zur Einordnung und Interpretation der eigenen ermittelten Studienergebnisse. Im Gegensatz zur Studie von Leopold et al. verzeichneten beide Behandlungsgruppen in unserer Studie eine signifikante Schmerzreduktion auf der VAS sowie eine signifikante Verbesserung im Knee Society Score. Patienten mit Arthrose dritten Grades schienen sogar in beiden Gruppen noch etwas mehr von den verabreichten Injektionen zu profitieren. Diese Erkenntnisse bedürfen aufgrund der kleinen Fallzahl allerdings noch einer Überprüfung in größer angelegten Studien.

Die Auswertung des SF-36 verdeutlichte insbesondere bei den Frauen die enorme Beeinträchtigung der Lebensqualität und des Gesundheitsempfindens durch die Symptome der Gonarthrose. Beide Prüfprodukte zeigten ihr Potenzial, diese Aspekte von Gesundheit positiv zu beeinflussen.

#### **4.4 Praktische Relevanz der Untersuchungsergebnisse**

Aus den Ergebnissen unserer Studie lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen.

Intraartikuläre Injektionen mit Hyaluronsäure (Ostenil®) und Trimacinelonhexacetonid (Volon®A10) können in der Therapie der Gonarthrose eine nachhaltige Schmerzreduktion und eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität bewirken. Die Anwendung beider Prüfprodukte ist als relativ sicher und komplikationslos einzuschätzen.

Insbesondere dem HS-Präparat Ostenil® ist ein hervorragendes Sicherheitsprofil zu bescheinigen. Den Beweis seiner Wirksamkeit aus ganganalytischen Gesichtspunkten blieb Ostenil® hingegen schuldig.

Diese ersten Ergebnisse bedürfen allerdings einer Überprüfung in Studien mit größeren Fallzahlen.

Anhand der von uns erhobenen Daten empfehlen wir Patienten mit Gonarthrose intraartikuläre Injektionen mit Hyaluronsäure, eventuell im Anschluss an eine kurzfristige Glukokortikoidgabe, um eine möglichst lang anhaltende Schmerzreduktion zu erlangen.

Der therapeutische Nutzen von Hyaluronsäure in der Arthrosetherapie wird auch weiterhin kontrovers diskutiert werden. In einer kürzlich publizierten Bewertung von HS unter Kosten- und Wirksamkeitsgesichtspunkten (46) zeigte sich die Behandlung mit HS einer konventionellen Therapie, bei gleichen Kosten von 829 € pro Patient und 9-monatigem Beobachtungszeitraum, überlegen.

Die steigende Anzahl von HS-Präparaten unterschiedlichen Molekulargewichts verlangt zunehmend produktvergleichende Studien.

Neue Behandlungsstrategien in der Arthrosetherapie werden dringender denn je benötigt.

## 5 Literaturverzeichnis

- 1) **Adams, M.E.;** Lussier, A.J.; Peyron, J.G.: A risk-benefit assessment of injections of hyaluronan and its derivatives in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Drug Safety* 23(2): 115-130 (2000)
- 2) **Altman, R.D.:** Status of hyaluronan supplementation therapy in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 5(1): 7-14 (2003)
- 3) **Altman, R.D.;** Asch, E.; Bloch, D.; Bole, G. et al.: Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 29: 1039-1049 (1986)
- 4) **Altman, R.D.;** Brandt, K.; Hochberg, M. et al.: Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations of a task-force of the Osteoarthritis Research Society: results from a workshop. *Osteoarthritis Cart* 4: 217-243 (1996)
- 5) **Altman, R.D.;** Hochberg, M.C.; Moskowitz, R.W.; Schnitzer, T.J.: Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. 2000 Update. *Arthritis Rheum* 43: 1905-1915 (2000)
- 6) **Altman, R.D.;** Moskowitz, R.: Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan<sup>®</sup>) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized clinical trial. *J Rheumatol* 25: 2203-2212 (1998).
- 7) **Andriacchi, T.P.;** Ogle, J.A.; Galante, J.O.: Walking speed as a basis for normal and abnormal gait measurements. *J Biomechanics* 10: 261-268 (1977)
- 8) **Auerbach, B.;** Melzer, C.: Die Behandlung der Gonarthrose mit hochvernetzter Hyaluronsäure - Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Studie. *Zentralbl Chir* 127: 895-899 (2002)
- 9) **Balazs, E.A.;** Denlinger, J.L.: Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 20: 3-9 (1993)
- 10) **Brand, R.A.:** Assessing gait for clinical decisions. VIII Meeting of the European Society of Biomechanics 256-259 (1992)
- 11) **Brandt, K.D.;** Smith, G.N.; Simon, L.S.: Intraarticular injection of hyalu-

ronan as treatment for knee osteoarthritis. What is the evidence? *Arthritis Rheum* 43: 1192-1203 (2000)

- 12) **Brandt, K.D.;** Block, J.A.; Michalski, J.P.; Moreland, L.W.; Caldwell, J.R.; Lavin, P.T.: Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. *Clin Orthop* 385: 130-143 (2001)
- 13) **Brinkmann, J.R.;** Perry, J.: Rate and range of motion during ambulation in healthy and arthritic subjects. *Phys Ther* 65(7): 1055-1060 (1985)
- 14) **Buckwalter, J.A.;** Stanish, W.D.; Rosier, R.N.; Schenck, R.C.; Dennis, D.A.; Coutts, R.D.: The increasing need for nonoperative treatment of patients with osteoarthritis. *Clin Orthop* 385: 36-45 (2001)
- 15) **Bullinger, M.:** German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Projekt. *International Quality of Life Assessment. Soc Sci Med* 41(10): 1359-66 (1995)
- 16) **Bullinger, M.;** Kirchberger, I.: *Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand – Handbuch für die deutschsprachige Fragebogenversion.* Medical Outcomes Trust, Boston MA, 1995.
- 17) **Carrabba, M.;** Paresce, E.; Angelini, M.; Re, K.A.; Torchiana, E.E.M., Perbellini, A.: The safety and efficacy of different dose schedules of hyaluronic acid in the treatment of painful osteoarthritis of the knee. *European Journal of Rheumatology and Inflammation* 15(1): 25-31 (1995)
- 18) **Creamer, P.:** Intra- articular corticosteroid injections in osteoarthritis: do they work and if so, how? *Ann Rheum Dis* 56: 634-636 (1997)
- 19) **Creamer, P.,** Hochberg, M.C.: Osteoarthritis. *Lancet* 350: 503-509 (1997)
- 20) **Creamer, P.;** Lethbridge- Cejku, M.; Hochberg, M.C.: Determinants of pain severity in knee osteoarthritis: Effect of demographic and psychosocial variables using 3 pain measures. *J Rheumatol* 26: 1785-92 (1999)
- 21) **Dahl, L.B.;** Dahl, I.M.S.; Engström-Laurent, A.; Granath, K.: Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies. *Ann Rheum Dis* 44: 817-822 (1985)
- 22) **Dieppe, P.A.:** Osteoarthritis: Risk factors, process and outcome. *Rheuma-*

tol Europe 24(2): 66-68 (1995)

- 23) Dt. Ges. f. Orthopädie und orthop. Chirurgie + BV. d. Ärzte f. Orthopädie (Hrsg.):** Leitlinien der Orthopädie (AWMF-Leitlinienregister Nr.033/004). Dt. Ärzte-Verlag, 2.Auflage, Köln, 2002
- 24) Dt. Ges. f. Orthopädie und Traumatologie + BV d. Ärzte f. Orthopädie (Hrsg.):** Leitlinien der Orthopädie (AWMF-Leitlinienregister Nr. 029/006). Dt. Ärzte-Verlag, 2.Auflage, Köln, 2002
- 25) Ellert, U.;** Bellach, B.-M.: Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey – Beschreibung einer aktuellen Normstichprobe. *Gesundheitswesen* 61(Sonderheft2): 184-190 (1999)
- 26) Evanich, J.D.;** Evanich, C.J.; Wright, M.B.; Rydlewicz, J.A.: Efficacy of intraarticular hyaluronic acid injections in knee osteoarthritis. *Clin Orthop* 390: 173-181 (2001)
- 27) Felson, D.T.;** Anderson, J.J.: Hyaluronate sodium injections for osteoarthritis. Hope, hype, and hard truths. *Arch Intern Med* 162(11): 245-247 (2002)
- 28) Felson, D.T.;** Anderson, J.J.; Naimark, A.; Walker, A.M.; Meenan, R.F.: Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham study. *Ann Intern Med* 109: 18-24 (1988)
- 29) Felson, D.T.;** Zhang, Y.; Hannan, M.T.; Naimark, A.; Weissman, B.N.; Alibadi, P.; Levy, D.: The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly - The Framingham osteoarthritis study. *Arthritis Rheum* 38: 1500-1505 (1995).
- 30) Flandry, F.;** Hunt, J.P.; Terry, G.C.; Hughston, J.C.: Analysis of subjective knee complaints using visual analog scales. *Am J Sports Med* 19: 112-118 (1991)
- 31) Forster, M.C.;** Straw, R.: A prospective randomised trial comparing intra-articular Hyalgan injections and arthroscopic washout for knee osteoarthritis. *Knee* 10(3): 291-293 (2003)
- 32) Frizziero, L.;** Govoni E.; Bacchini P.: Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: Clinical and morphological study.

- Clin Exp Rheumatol 16: 441-449 (1998)
- 33) Fuchs, S.;** Friedrich, M.: Beeinflussungsmöglichkeiten von Kniegelenkscores. Unfallchirurg 103: 44-50 (2000)
- 34) Gaffney, K.;** Ledingham, J.; Perry, J.D.: Intra-articular triamcinolone hexacetonide in knee osteoarthritis: factors influencing the clinical response. Ann Rheum Dis 54: 379-381 (1995)
- 35) Gandek, B.;** Ware, J.E. Jr.; Aaronson, N.K.; Alonso, J.; Apolone, G.; Bjorner, J.; Brazier, J.; Bullinger, M.; Fukuhara, S.; Kaasa, S.; Lepledge, A.; Sullivan, M.: Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability of the SF-36 in eleven countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol 51(11): 1149-58 (1998)
- 36) Ghosh, P.;** Guidolin, D.D.: Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: Are the effects molecular weight dependent? Semin. Arthritis Rheum 32: 10-37 (2002)
- 37) Ghosh, P.;** Holbert, C.; Read, R.; Armstrong, S.; Wilson, D; Marshall, R.; Mc Nair, P.: Effects on intraarticular administration of hyaluronan in a model of early osteoarthritis in sheep. I. Gait analysis and radiological and morphological studies. Semin Arthritis Rheum 22(6,1): 18-30 (1993)
- 38) Goorman, S.D.;** Watanabe, T.K., Miller, E.H.; Perry, C.: Functional outcome in knee osteoarthritis after treatment with hylan G-F 20: a prospective study. Arch Phys Med Rehabil 81(4): 497-483 (2000)
- 39) Guidolin, D.D.;** Ronchetti, I.P.; Lini, E.; Guerra, D.; Frizziero, L.: Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomized clinical study comparing the effects of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan<sup>®</sup>) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cart 9: 371-381 (2001)
- 40) Hamburger, M.I.;** Lakhanpal, S.; Mooar, P.A.; Oster, D.: Intra-articular hyaluronans: A review of product-specific safety profiles. Semin Arthritis Rheum 32(5): 296-309 (2003)
- 41) Hunter, D.J.;** March, L.; Sambrook, P.N.: Knee osteoarthritis: The influ-

- ence of environmental factors. *Clin Exp Rheumatol* 20: 93-100 (2002)
- 42) Huskisson, E.C.:** Measurement of pain. *Lancet* 9: 1127-1131 (1974)
- 43) Insall, J.N.;** Dorr, L.D.; Scott, R.D.; Scott, W.N.: Rationale of the knee society clinical rating system. *Clin Orthop* 248:13-14 (1989)
- 44) Jackson, D.W.;** Evans, N.A.; Bradley, M.T.: Accuracy of needle placement into the intra-articular space of the knee. *J Bone Joint Surg (Am)* 84(9): 1522-1527 (2002)
- 45) Jones, A.C.;** Patrick, M.; Doherty, S.; Doherty, M.: Intra-articular hyaluronic acid compared to intra-articular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cart* 3: 269-273 (1995)
- 46) Kahan, A.;** Lleo, P.-L. ; Salin, L.: Prospective randomized study comparing the medioeconomic benefits of hylan GF-20 vs. conventional treatment in osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 70: 276-281 (2003)
- 47) Karlsson, J.;** Sjogren, L.S.; Lohmander, L.S.: Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis: a controlled, randomised, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 41:1240-1248 (2002)
- 48) Kay, R.M.;** Dennis, S.; Rethlefsen, S; Reynolds, A.K.; Skaggs, D.L.; Tolo, V.T.: The effect of preoperative gait analysis on orthopaedic decision making. *Clin Orthop* 372: 217-222 (2000)
- 49) Kellgren, J.H.;** Lawrence, J.S.: Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 16: 494-501 (1957)
- 50) Kiebzak, G.M.;** Campbell, M.; Mauerhan, D.R.: The SF-36 general health status survey documents the burden of osteoarthritis and the benefits of total joint arthroplasty: But why should we use it? *Am J Manag Care* 8: 463-474 (2002)
- 51) Kirwan, J.:** Is there a place for intra-articular hyaluronate in osteoarthritis of the knee? *Knee* 8(2): 93-101 (2001)
- 52) Kolarz, G.;** Kotz, R.; Hochmayer, I.: Long- term benefits and repeated treatment cycles of intra- articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in patients with osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum* 32: 310-319

(2003)

- 53) Larsen, N.E.;** Lombard, K.M.; Parent, E.G.; Balazs, E.A.: Effect of hylan on cartilage and chondrocyte cultures. *J Orthop Res* 10(1): 23-32 (1992)
- 54) Leopold, S.S.;** Redd, B.B.; Winston, J.W.; Wehrle, P.A.; Pettis, P.D.; Shott, S.: Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg (Am)* 85(7): 1197-1203 (2003)
- 55) Lequesne, M.G.;** Mery, C. ; Samson, M. ; Gerard, P.: Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation – Value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatology (Suppl. 65):* 85-89 (1987)
- 56) Lingard, E.A.;** Katz, J.N.; Wright, R.J.; Wright, E.A.; Sledge, C.B.: Validity and responsiveness of the knee society clinical rating system in comparison with the SF-36 and WOMAC. *J Bone Joint Surg (Am)* 83(12) :1856-1864 (2001)
- 57) Liow, R.Y.L.;** Walker, K.; Wajid, M.A.; Gurinder, B.; Lennox, C.M.E.: The reliability of the American Knee Society Score. *Acta Orthop Scand* 71(6): 603-608 (2000)
- 58) Listrat, V.;** Ayrat, X.; Patarnello, F. ; Bonvarlet, J.-P.; Simonnet, J.; Amor, B.; Dougados, M.: Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan<sup>®</sup>) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cart* 5: 153-160 (1997)
- 59) Lo, G.H.;** La Valley, M.; McAlindon, T.; Felson, D.T.: Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis. A meta-analysis. *JAMA* 290(23): 3115-3121 (2003)
- 60) Lohmander, L.S.;** Dalen, N.; Englund, G. et al.: Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial. Hyaluronan Multicentre trial Group. *Ann Rheum Dis* 55: 424-431 (1996)
- 61) Lussier, A.;** Cividino, A.A.; McFarlane, C.A. et al.: Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from the clinical

- practice. *J Rheumatol* 23: 1579-1585 (1996)
- 62) Maheu, E.;** Ayrat, X.; Dougados, M. : A hyaluronan preparation (500-730 kda) in the treatment of osteoarthritis : A review of clinical trials with Hyalgan<sup>®</sup>. *Int J Clin Pract* 56(10) : 804-813 (2002)
- 63) Messier, S.P.;** Loeser, R.F.; Hoover, J.L.; Semble, E.L.; Wise, C.M.: Osteoarthritis of the knee: Effects on gait, strength, and flexibility. *Arch Phys Med Rehabil* 73: 29-36 (1992)
- 64) Miltner, O.;** Schneider, U.; Siebert, C.H.; Niedhart, C.; Niethard, F.U.: Efficacy of intraarticular hyaluronic acid in patients with osteoarthritis – a prospective clinical trial. *Osteoarthritis Cart* 10: 680-686 (2002)
- 65) O'Reilly, S.C.;** Jones, A.; Muir, K.R.; Doherty, M.: Quadriceps weakness in knee osteoarthritis: the effect on pain and disability. *Ann Rheum Dis* 57: 588-594 (1998)
- 66) Otte, P.:** *Der Arthrose- Prozeß, Teil 1: Osteochondrale Strukturen.* Novartis Pharma Verlag, Nürnberg, 2001.
- 67) Pendleton, A.;** Arden, N.; Dougados, M.; Doherty, M.; Bannwarth, B.; Bijlsma, J.W.J.; Cluzeau, F.; Cooper, C.; Dieppe, P.A.; Günther, K.P.; Hauselmann, H.J.; Herrero-Beaumont, G.; Kaklamanis, P.M.; Leeb, B.; Lequesne, M.; Lohmander, S.; Mazieres, B.; Mola, E.-M.; Pavelka, K.; Serni, U.; Swoboda, B.; Verbruggen, A.A.; Weseloh, G.; Zimmermann-Gorska, I.: EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 59: 936-944 (2000)
- 68) Perry, J.:** *Gait analysis.* Slack Incorporated, Thorofare, 1992.
- 69) Petrella, R.J.;** Di Silvestro, M.D.; Hildebrand, C.: Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 162: 292-298 (2002).
- 70) Peyron, J.G.;** Balazs, E.A.: Preliminary clinical assessment of N-hyaluronate injection into human arthritic joint. *Pathol Biol* 22: 731-736

(1974)

- 71) Pietrogrande, V.;** Melanotte, P.L.; D'Agnolo, B.; Ulivi, M.; Benigni, G.A.; Turchetto, L.; Pierfederici, P.; Perbellini, A.: Hyaluronic acid versus methylprednisolone intra-articularly injected for treatment of osteoarthritis of the knee. *Curr Ther Res* 50(5): 691-701 (1991)
- 72) Puhl, W.;** Bernau, A.; Greiling, H. et. al: Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee: a multicenter, double-blind study. *Osteoarthritis Cart* 1: 233-241 (1993)
- 73) Puhl, W.;** Bernau, A.; Böhle, E.; Brune, K.; Gerhardt, P., Greitemann, B.; Günther, K.P.; Heber, F.; Hof, N.; Holfelder, G., Noack, W.; Zeilhofer, H.U.: Ambulante Diagnostik und Therapie der Gonarthrose. *Z Orthop* 138: 85-93 (2000)
- 74) Radoschewski, M.;** Bellach, B.-M.: Der SF-36 im Bundesgesundheits-Survey – Möglichkeiten und Anforderungen der Nutzung auf der Bevölkerungsebene. *Gesundheitswesen* 61(S2): 191-199 (1999)
- 75) Raynauld, J. P.;** Torrance, G. W.; Band, P. A.; Goldsmith, C. H.; Tugwell, P.; Walker, V.; Schultz, M.; Bellamy, N.: A prospective, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 1 of 2): clinical results. *Osteoarthritis Cart* 10: 506-517 (2002)
- 76) Rydell, N.;** Balazs, E.A.: Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of osteoarthritis and on granulation tissue formation. *Clin Orthop* 80: 25-32 (1971)
- 77) Rydell, N.;** Butler, J.; Balazs, E.A.: Hyaluronic acid in synovial fluid VI. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of arthritis in track horses. *Acta vet scand* 11: 139-155 (1970)
- 78) Schiavinato, A.;** Lini, E.; Guidolin, D.; Pezzoli, G.; Botti, P.; Martelli, M.; Cortivo, R.; de Galeto, A; Abatangelo, G.: Intraarticular sodium hyaluronate injections in the pond-nuki experimental model of osteoarthritis in dogs II. Morphological findings. *Clin Orthop* 241: 286-291 (1989)
- 79) Smith, M.;** Ghosh, P.: Synthesis of hyaluronic acid by human synovial

fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int* 7: 113-22 (1987)

- 80) Stauffer, R.N.;** Chao E.Y.S.; Györy A.N.: Biomechanical gait analysis of the diseased knee joint. *Clin Orthop* 126: 246-55 (1977)
- 81) Sun, Y.;** Stürmer, T., Günther, K.P., Brenner, H.: Inzidenz und Prävalenz der Cox- und Gonarthrose in der Allgemeinbevölkerung. *Z Orthop Ihre Grenz* 135: 184-192 (1997).
- 82) Tamir, E.;** Robinson, D.; Koren, R.; Agar, G.; Halperin, N.: Intra-articular hyaluronan injections for the treatment of osteoarthritis of the knee: A randomized, double blind, placebo controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 19(3): 265-270 (2001)
- 83) Towheed, T.E.;** Hochberg, M.C.: A systematic review of randomized, controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum* 26: 755-770 (1995)
- 84) Waddell, D.;** Rein, A.; Panarites, C.; Coleman, M.; Weiss, C.: Cost implications of introducing an alternative treatment for patients with osteoarthritis of the knee in a managed care setting. *Am J Manag Care* 7: 981-991 (2001)
- 85) Wilson, M.G.;** Michet, C.J.; Ilstrup, D.M.; Melton, L.J.: Idiopathic symptomatic osteoarthritis of the hip and knee: A population-based incidence study. *Mayo Clin Proc* 65: 1214-1221 (1990)
- 86) Winter, D.A.;** Yack, H.J.: EMG profiles during normal human walking: stride-to-stride and inter-subject variability. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 67: 402-411 (1987)
- 87) Winter, D.A.:** Pathologic gait diagnosis with computer-averaged electromyographic profiles. *Arch Phys Med Rehabil* 65: 393-398 (1984)
- 88) Winter, D.A.:** The biomechanics and motor control of human gait: normal, elderly and pathological. Second edition, Waterloo Biomechanics, Waterloo Canada, 1991.
- 89) Whittle, M.W.:** Clinical gait analysis: A review. *Human Movement Science* 15: 369-387 (1996)

**90) Wobig, M.;** Bach, G.; Beks, P.; Dickhut, A.; Runzheimer, J.; Schwieger, G.; Vetter, G.; Balasz, E.: The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: A comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin Ther* 21(9): 1549-1562 (1999)

## **6 Danksagung**

Für die Überlassung des Themas zu dieser Arbeit möchte ich mich bei Frau PD Dr. med Susanne Fuchs herzlich bedanken. Des Weiteren gilt mein Dank Herrn PD Dr. Dieter Rosenbaum für die Möglichkeit zur Durchführung der ganganalytischen Untersuchungen, sowie den Mitarbeitern des Funktionsbereichs Bewegungsanalytik des UKM, Herrn Dr. E. Eils, Herrn Dipl.-Ing. D. Klein, Frau H. Raape, Frau Ch. Wallmann, Frau Ch. Meyer, und Herrn A. Zscheile für ihre Hilfsbereitschaft und ihre Unterstützung bei der Aufnahme und Auswertung der Messungen.

Bedanken möchte ich mich auch bei der Firma Chemedica AG für die Bereitstellung finanzieller Mittel. Frau Dr. rer. nat. P. Dobner als Ansprechpartnerin danke ich für die Betreuung und das Durchführen des Monitoring dieser Studie.

Meiner lieben Schwester Madeleine gilt mein besonderer Dank für ihre Unterstützung bei der formalen und grafischen Gestaltung dieser Arbeit.

## 7 Lebenslauf

Name: Christian-Dominik Peterlein  
Adresse: Feriendorf 4  
33014 Bad Driburg  
E-Mail: peterlc@uni-muenster.de

### P E R S Ö N L I C H E S

Geburtsdatum, -ort: 14.07.1976, 33098 Paderborn  
Nationalität: deutsch  
Konfession: evangelisch  
Eltern: Klaus Peterlein, Dipl. Bauingenieur  
Christiane Peterlein, geb. Struck,  
Drogistin

### S C H U L B I L D U N G

Aug.1983 - Juni 1987 Kath. Grundschule, Neuenheerse  
Juli 1987 - Juni 1996 Gymnasium St.Kaspar, Neuenheerse  
Abschluß Juni 1996 Abitur

### Z I V I L D I E N S T

1.Juli 1996 - 31. Juli 1997 Westfälische Schule für Blinde,  
Paderborn

### S T U D I U M

1.10.1997 Beginn Humanmedizin, WWU Münster  
9.09.1999 Physikum  
29.08.2000 1. Staatsexamen  
18.09.2002 2. Staatsexamen  
21.10.2002 PJ (Clemenshospital Münster,  
Uniklinik Münster)  
25.11.2003 3. Staatsexamen

## BERUF

seit 1.02.2004      AiP Chirurgie, HJK Münster-Hiltrup  
(Chefarzt: PD Dr. med R. Horstmann)

## SPRACHKENNTNISSE

Englisch      9 Jahre Schulkenntnisse  
(Leistungskurs)  
Französisch      4 Jahre Schulkenntnisse  
Latein      4,5 Jahre (Latinum)

## AUSLANDSAUFENTHALT

10.02.2003-10.03.2003      University of Iowa (USA),  
Forschungsaufenthalt,  
Department of Orthopaedic Surgery

## 8 Anhang

### 8.1 Rohwerte der Visuellen-Analog-Skala (VAS)

PATNR	CODE	VAS 1/2	VAS 7	VAS 8
001	BKA	47	43	32
002	SOP	62	16	X
003	HSC	87	x	X
004	HKÜ	43	19	15
005	MRE	65	2	18
006	MPF	63	43	27
007	FCZ	53	31	19
008	NEU	49	7	72
009	IBE	64	52	X
010	HTA	69	14	14
011	HKU	50	49	51
012	RPR	52	1	3
013	WWI	74	34	32
014	GEL	41	42	24
015	WSE	42	17	22
016	WBU	64	11	14
017	RVO	48	4	51
018	PLA	67	13	45
019	AGÜ	52	7	4
020	AWI	54	48	X
021	RBA	48	34	59
022	JRI	74	49	57
023	MKE	62	15	77
024	IGO	53	15	13
025	EBÖ	76	23	13
026	HBA	40	32	33
027	EVI	62	49	70
028	HBR	81	14	X
029	CWA	63	x	X
030	HDR	71	19	35
031	ALA	43	17	11
032	ABR	60	24	77
033	ULI	66	3	19
034	UBE	61	28	38
035	NBE	42	20	18
036	HPL	43	30	5
037	ODU	42	19	31
038	NBI	65	x	X
039	AHE	52	16	28
040	RKL	64	16	74
041	MVO	51	22	44
042	ESP	40	2	6

## 8.2 Rohwerte des Knee Society Score (KSS)

PATNR	CODE	KSSA1/2	KSSB1/2	KSS1/2	KSSA7	KSSB7	KSS7	KSSA8	KSSB8	KSS8
001	BAK	67	60	127	67	60	127	62	60	122
002	SOP	78	70	148	79	80	159	x	x	X
003	HSC	29	40	69	x	x	X	x	x	x
004	HKÜ	85	90	175	95	90	185	80	90	170
005	MRE	70	90	160	100	90	190	95	100	195
006	MPF	50	55	105	71	45	116	77	80	157
007	FCZ	70	90	160	95	80	175	90	90	180
008	NEU	55	80	135	75	80	155	65	80	145
009	IBE	45	60	105	45	60	105	x	x	X
010	HTA	60	70	130	80	65	145	95	80	175
011	HKU	57	70	127	53	70	123	55	60	115
012	RPR	55	70	125	85	90	175	75	90	165
013	WWI	75	70	145	85	100	185	85	100	185
014	GEL	57	80	137	63	80	143	90	80	170
015	WSE	90	90	180	85	90	175	75	90	165
016	WBU	34	60	94	81	80	161	89	80	169
017	RVO	35	70	105	65	80	145	25	60	85
018	PLA	57	80	137	67	80	147	71	80	151
019	AGÜ	46	60	106	81	70	151	83	80	163
020	AWI	35	60	95	45	50	95	x	x	x
021	RBA	64	70	134	84	80	164	52	70	122
022	JRI	31	55	86	33	55	88	28	45	73
023	MKE	43	70	113	69	80	149	52	70	122
024	IGO	51	70	121	81	80	161	76	80	156
025	EBÖ	55	80	135	95	80	175	94	80	174
026	HBA	65	70	135	75	80	155	80	70	150
027	EVI	30	60	90	19	60	79	9	60	69
028	HBR	40	50	90	67	60	127	x	x	x
029	CWA	65	80	145	x	x	X	x	x	X
030	HDR	64	55	119	60	55	115	52	65	117
031	ALA	48	90	138	55	100	155	74	100	174
032	ABR	46	70	116	70	70	140	58	70	128
033	ULI	11	40	51	73	60	133	63	70	133
034	UBE	43	80	123	71	80	151	69	80	149
035	NBE	70	100	170	70	100	170	70	100	170
036	HPL	76	80	156	87	80	167	87	80	167
037	ODU	62	70	132	72	70	142	77	70	147
038	NBI	49	60	109	x	x	X	x	x	x
039	AHE	70	80	150	80	80	160	78	80	158
040	RKL	59	70	129	62	70	132	36	60	96
041	MVO	75	70	145	90	70	160	75	70	145
042	ESP	64	90	154	90	90	180	80	90	170

### 8.3 Rohwerte des Lequesne-Score

PATNR	CODE	LEQ 1/2	LEQ 7	LEQ 8
001	BKA	10	11,5	9,5
002	SOP	12,5	6,5	x
003	HSC	18,5	x	x
004	HKÜ	10,5	6,5	6
005	MRE	11	3	5
006	MPF	16	14	11
007	FCZ	10	5	5
008	NEU	11	9	10
009	IBE	15	14,5	x
010	HTA	13	8,5	8
011	HKU	10,5	10	8,5
012	RPR	13,5	5,5	7
013	WWI	11	8	10
014	GEL	10,5	9,5	9
015	WSE	10	7	4
016	WBU	14	4	5
017	RVO	11	5	14,5
018	PLA	11	9	8
019	AGÜ	13,5	8	4,5
020	AWI	16	17	x
021	RBA	11	6	13
022	JRI	15	12	15
023	MKE	14,5	11	15
024	IGO	10	5	6
025	EBÖ	12	8	6
026	HBA	11	9	9
027	EVI	11,5	12,5	14
028	HBR	16	11	x
029	CWA	11	x	x
030	HDR	11	10	12
031	ALA	10,5	7	6
032	ABR	14	10	17
033	ULI	18	9,5	9,5
034	UBE	13	7	10
035	NBE	10	7	7
036	HPL	11	7	3
037	ODU	12	8	7,5
038	NBI	16	x	x
039	AHE	10	5	9,5
040	RKL	11	12	17,5
041	MVO	11	7	7
042	ESP	11	4	3

## 8.4 Rohwerte des SF-36-Fragebogen

			1	3A	3B	3C	3D	3E	3F	3G	3H	3I	3J	4A	4B	4C	4D	5A	5B	5C
N°	Code	Visit	GH1	PF1	PF2	PF3	PF4	PF5	PF6	PF7	PF8	PF9	PF10	RP1	RP2	RP3	RP4	RE1	RE2	RE3
1	BKA	V1/2	3,4	1	2	2	2	2	2	1	1	2	3	1	1	1	1	2	2	2
		V7	3,4	1	2	1	2	2	2	1	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1
		V8	3,4	1	1	1	2	2	2	1	1	1	2	1	1	2	1	1	2	2
2	SOP	V1/2	2	1	2	2	1	2	2	2	2	3	2	1	1	1	1	2	2	2
		V7	4,4	1	2	2	2	2	2	3	2	3	2	1	1	1	1	2	2	2
		V8																		
3	HSC	V1/2	1	3	3	2	2	2	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1
		V7																		
		V8																		
4	KÜH	V1/2	3,4	1	2	3	2	3	1	3	2	3	3	2	2	2	2	2	2	2
		V7	3,4	1	2	3	2	3	2	3	3	3	3	2	2	1	2	2	2	2
		V8	3,4	1	2	3	2	3	1	2	2	3	3	2	2	1	1	2	2	2
5	MRE	V1/2	3,4	2	2	3	3	3	2	3	3	3	2	2	1	1	2	2	2	2
		V7	4,4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2
		V8	4,4	2	3	3	3	3	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2
6	MPF	V1/2	2	1	1	2	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	2	1	1	1
		V7	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2
		V8	3,4	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2
7	FCZ	V1/2	4,4	1	3	3	1	2	2	2	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2
		V7	4,4	1	3	3	2	3	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2
		V8	4,4	1	3	3	2	2	1	2	3	3	3	1	2	2	1			
8	NEU	V1/2	5	1	2	3	2	2	1	1	2	2	3	1	1	1	1	1	1	1
		V7	3,4	1	2	3	2	2	2	2	2	2	3	2	2	1	1	2	2	2
		V8	3,4	1	2	3	2	2	2	1	1	1	3	1	1	1	1	2	2	2
9	IBE	V1/2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2
		V7	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1
		V8																		
10	HTA	V1/2	3,4	1	2	2	1	2	1	2	2	2	3	1	1	1	2	2	2	2
		V7	4,4	1	2	2	1	2	1	2	2	2	3	1	1	1	2	2	2	2
		V8	4,4	1	2	2	1	2	1	2	2	2	3	1	2	1	2	2	2	2
11	HKU	V1/2	3,4	1	2	2	1	1	1	2	2	2	3	1	1	1	1	2	2	2
		V7	3,4	1	2	2	1	2	1	2	2	2	3	1	1	1	1	2	2	2
		V8	3,4	1	2	2	1	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	2
12	RPR	V1/2	3,4	1	1	2	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1
		V7	4,4	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1
		V8	3,4	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1
13	WWI	V1/2	3,4	2	2	3	1	2	1	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2
		V7	3,4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	1	2	2	2	2
		V8	3,4	2	2	2	2	2	2	2	2		3	2	2	2	2	2	2	2

14	GEL	V1/2	3,4	1	2	2	1	2	1	2	2	2	3	2	2	2	2	2	2
		V7	3,4	1	2	2	2	3	1	2	2	2	3	1	1	1	1	2	2
		V8	3,4	1	2	3	2	2	1	2	2	2	3	2	2	1	2	2	2
15	WSE	V1/2	3,4	1	2	2	3	3	1	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1
		V7	3,4	2	2	2	2	2	2	1	1	1	2	2	2	1	1	2	2
		V8	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	2	2	2	2	1	2	2
16	WBU	V1/2	3,4	1	2	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2
		V7	3,4	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2
		V8	4,4	2	3	3	2	3	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2
17	RVO	V1/2	2	1	2	3	1	2	1	1	1	2	3	1	1	1	1	2	2
		V7	4,4	1	3	3	2	3	2	3	3	3	3	1	1	2	2		
		V8	2	1	2	3	1	2	1	1	2	3	3	2	2	2	2	2	2
18	PLA	V1/2	3,4	2	2	2	2	3	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	2
		V7																	
		V8																	
19	AGÜ	V1/2	5	1	2	3	1	2	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1
		V7	2							1							1		1
		V8	3,4	2	2	3	2	2	1	1	2	2	3	1	1	1	2	1	1
20	AWI	V1/2	2	3	2	1	1	2	3	3	1	2	2	1	1	1	1	1	1
		V7	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1
		V8																	
21	RBA	V1/2	3,4	1	3	2	2	3	1	2	2	3	3	1	1	1	1	2	2
		V7	3,4	1	3	3	2	3	1	3	3	3	3	2	2	1	1	2	2
		V8	3,4	2	3	3	1	2	1	2	2	3	3	1	2	2	2	2	2
22	JRI	V1/2	2	1	2	1	1	2	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2
		V7	2	1	2	1	1	2	2	1	1	2	3	1	1	1	1	2	2
		V8	2	1	2	1	1	2	2	1	1	2	3	1	1	1	1	2	2
23	MKE	V1/2	2	1	1	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	1
		V7	2	1	1	2	1	2	1	2	1	2	2	2	1	1	1	2	1
		V8	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2
24	IGO	V1/2	2	3	3		1	2	1	3	3	3	3		1	2			
		V7																	
		V8																	
25	EBÖ	V1/2	2	1	2	3	2	3	1	2	2	2	2	1	1	2	1	1	1
		V7	2	2	2	2	2	2	1	1	1	2	3	1	1	1	1	1	1
		V8	3,4	2	2	2	1	2	2	2	2	2	3	2	2	2	2	2	2
26	HBA	V1/2	2	1	1	1	1	2	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	1
		V7	2	1	2	1	1	2	1	1	1	2	2	2	1	1	1	1	1
		V8	2	2	2	1	1	2	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1
27	EVI	V1/2	3,4	1	2	1	2	2	2	1	2	2	3	2	1	2	2	2	1
		V7	4,4	1	2		2	2	2	2	2	2	3	2	2	2	2	2	2
		V8	2	1	2	1	2	2	1	1	2	2	3	2	1	1	2	2	1
28	HBR	V1/2	4,4	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2

		V7	4,4	1	3	2	2	3	1	1	2	3	3	1	1		2	2	2	2
		V8																		
29	CWA	V1/2	3,4	1	3	3	1	2	2	3	3	3	3	2	2	2		2	2	2
		V7																		
		V8																		
30	HDR	V1/2	2	1	1	2	1	2	2	1	2	2	3	1	1	1	1	2	2	2
		V7	2	1	2	2	2	3	2	2	2	3	3	1	1	1	1	1	1	1
		V8	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2	2	2	2	2	2	2
31	ALA	V1/2	3,4	1	2	2	2	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	2	1	1
		V7	2	1	2	3	2	2	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	1	1
		V8																		
32	ABR	V1/2	2	1	1	2	1	2	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2
		V7	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
		V8	2	1	2	2	1	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
33	ULI	V1/2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		V7	5	1	2	2	1	2	1	2	2	2	3	2	2	2	2	2	2	2
		V8	2	1	1		1	2	2	1	1	2	3	2	2	2	2	2	2	2
34	UBE	V1/2	3,4	2	2	2	2	2	2	1	2	2	3	1	1	1	1	2	2	2
		V7	3,4	2	2	2	2	3	2	2	2	3	3	2	2	2	2	2	2	2
		V8	3,4	2	2	2	2	3	2	1	2	3	3	2	2	2	2	2	2	2
35	NBE	V1/2	3,4	2	2	3	2	3	2	3	3	3	3	1	1	2	2	2	2	2
		V7	3,4	2	3	3	2	3	3	2	3	3	3	1	2	2	2	2	2	2
		V8	3,4	2	3	3	2	3	2	3	3	3	3	1	2	2	2	2	2	2
36	HPL	V1/2	3,4	1	2	3	2	2	2	2	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2
		V7	5	2	2	3	2	2	2	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2
		V8	3,4	2	3	3	2	2	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2
37	ODU	V1/2	3,4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
		V7	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
		V8	2	1	1	2	2	2	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1
38	NBI	V1/2	1	2	2	3	2	2	3	2	2	2	2	2	1	1	1	2	1	1
		V7																		
		V8																		
39	AHE	V1/2	3,4	2	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2
		V7	3,4	2	2	2	2	3	3	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	2
		V8	3,4	2	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1
40	RKL	V1/2	3,4	3	2	3	2	2	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2
		V7	2	3	2	1	2	2	3	2	2	3	2	1	1	1	1			
		V8	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	2
41	MVO	V1/2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	3	2	1	1	1	1	1	1
		V7	3,4	1	2	2	2	3	2	2	1		3	1	1	1	2	1	1	1
		V8	3,4	2	2	2	2	2	2	1	1	2	3	1	1	1	1	1	1	1
42	ESP	V1/2	3,4	1	2	3	2	2	1	1	1	2	3	2	2	2	2	2	2	2
		V7	4,4	2	3	3	3	3	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2

	V8	5	2	3	3	3	3	3	2	3	3	3	2	2	2	2	2	2
--	----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

		6	7	8	9A	9E	9G	9I	9B	9C	9D	9F	9H	10	11A	11B	11C	11D	
N°	Code	Visit	SF1	BP1	BP2	MH1	MH5	MH7	MH9	MH2	MH3	MH4	MH6	MH8	SF2	GH2	GH3	GH4	GH5
1	BKA	V1/2	5	3,1	2	3	4	4	4	2	5	3	5	5	3	5	3	3	4
		V7	4	3,1	1	3	5	4	5	3	5	2	6	5	4	4	4	3	4
		V8	5	3,1	3	5	6	5	5	3	5	4	6	5	4	4	2	3	4
2	SOP	V1/2	5	3,1	3	2	4	4	3	4	6	5	6	4	5	4	4	3	2
		V7	5	5,4	4	4	4	5	3	5	6	4	6	4	5	4	4	3	3
		V8																	
3	HSC	V1/2	4	2,2	1	1	5	3	2	3	3	5	3	4	4	2	2	4	2
		V7																	
		V8																	
4	KÜH	V1/2	5	3,1	4	4	4	6	4	5	6	5	6	4	5	2	5	2	4
		V7	5	4,2	5	4	4	5	4	4	5	5	5	4	4	4	2	2	2
		V8	5	4,2	4	4	4	5	4	4	6	4	5	4	5	5	4	3	4
5	MRE	V1/2	5	3,1	4	4	4	5	4	4	6	5	5	5	4	4	4	3	4
		V7	5	5,4	4	5	5	5	5	5	6	6	6	5	5	4	1	5	4
		V8	5	5,4	4	5	5	5	5	5	5	5	6	5		4	5	4	4
6	MPF	V1/2	4	1	1	3	2	3	3	5	5	5	5	3	4	4	2	3	2
		V7	4	2,2	2	3	2	3	3	5	6	4	5	3	4	4	3	4	2
		V8	5	3,1	2	3	2	3	3	5	4	5	5	3		3	2	3	2
7	FCZ	V1/2	5	5,4	4	4	4	5	4	6	6	6	6	6	4	5	2	5	4
		V7	5	5,4	5	5	5	5	5	6	6	6	6	5	5	4	4	5	4
		V8	5	5,4	4										5	5	3	4	4
8	NEU	V1/2	4	2,2	2	2	2	4	4	4	3	1	4	3	4	4	2	5	2
		V7	5	3,1	3	4	4	4	4	4	5	3	5	4	4	4	3	4	4
		V8	4	3,1	2	2	2	4	4	4	5	4	3	4	3	5	5	3	2
9	IBE	V1/2	5	3,1	2	2	2	3	3	6	2	3	2	2	2	1	3	3	2
		V7	2	1	1	1	3	1	3	5	4	6	4	3	3	1	4	5	2
		V8																	
10	HTA	V1/2	5	2,2	1	5	5	6	5	6	6	5	6	5	5	5	2	5	1
		V7	5	3,1	1	5	6	5	5	6	6	6	6	6	5	5	2	5	1
		V8	5	3,1	3	5	5	6	5	6	6	5	6	6	5	5	2	5	1
11	HKU	V1/2	5	3,1	2	5	5	4	4	5	6	5	6	4	5	4	4	2	4
		V7	5	3,1	2	5	5	4	4	5	6	5	6	4	5	4	4	2	4
		V8	5	3,1	3	5	5	4	4	6	6	4	6	4	4	5	4	2	3
12	RPR	V1/2	5	2,2	4	4	4	5	3	6	6	6	5	3	5	5	5	5	4
		V7	5	5,4	5	4	4	5	3	6	6	5	4	3	5	5	5	1	5
		V8	5	4,2	5	5	5	4	4	6	6	5	5	4	5	5	5	1	5
13	WWI	V1/2	4	3,1	3	5	5	5	5	4	2	5	5	5	3	5	4	2	4
		V7	5	3,1	3	3	4	5	5	4	5	4	5	4	5	3	4	3	4
		V8	5	4,2	3	4	4	5	5	4	5	4	5	4	4	4	5	3	4

14	GEL	V1/2	5	4,2	4	5	5	5	5	6	6	5	6	6	5	5	2	5	2
		V7	4	3,1	3	3	4	5	5	5	6	4	6	5	4	5	2	5	2
		V8	5	4,2	4	5	5	4	5	5	6	5	6	5	5	5	4	5	4
15	WSE	V1/2	3	3,1	3	2	3	6	4	4	4	2	6	3	3	4	2	4	1
		V7	4	5,4	4	4	3	5	5	4	4	4	4	2	5	3	4	2	2
		V8	4	5,4	4	5	4	5	5	3	5	5	5	4	4	2	4	2	4
16	WBU	V1/2	4	3,1	3	4	4	5	3	5	5	4	5	4	3	4	2	5	4
		V7	4	3,1	3	5	5	5	4	5	6	5	5	5	4	5	5	5	5
		V8	5	6	6	5	5	5	4	5	6	5	6	6	5	5	1	4	1
17	RVO	V1/2	5	2,2	2	2	2	4	4	6	6	5	6	2	5	5	4	3	2
		V7	5	3,1	3	3	2	6	5	6	6	6	6	4	5	5	5	3	4
		V8	5	2,2	2	2	2	6	5	5	6	5	6	3	5	5	3	3	2
18	PLA	V1/2	3	2,2	2	2	2	5	3	2	3	3	4	2	3	3	4	3	3
		V7																	
		V8																	
19	AGÜ	V1/2	3	3,1	4	3	3	2	4	2	4	2	4	3	3	3	2	1	2
		V7	4	3,1	3	2	3	4	4	1	4	3	4	3	3	1	3	2	3
		V8	3	3,1	3	3	3	4	3	4	4	3	4	3	3	2	3	3	3
20	AWI	V1/2	2	2,2	1	2	1	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	3	2
		V7	2	2,2	2	2	2	3	3	3	2	2	3	3	2	2	2	5	1
		V8																	
21	RBA	V1/2	5	3,1	4	3	3	5	4	6	6	5	6	6	5	5	5	3	3
		V7	4	6	4	4	5	6	4	6	6	5	6	6	4	3	4	4	3
		V8	5	3,1	3		5	4	4	5	6	5	6	5	5	3	3	3	3
22	JRI	V1/2	4	3,1	1	5	5	4	4	5	5	6	5	5	3	5	2	4	3
		V7	4	4,2	2	2	5	4	6	6	4	6	4	5	5	3	3	5	2
		V8	4	5,4	2	2	2	4	5	6	6	5	6	5	4	4	3	4	1
23	MKE	V1/2	3	2,2	2	2	2	4	5	4	4	2	4	3	3	4	1	4	1
		V7	3	3,1	3	3	3	4	4	3	4	2	4	3	3	4	1	2	2
		V8	3	2,2	1	3	3	2	3	3	5	2	4	3	3	3	1	5	1
24	IGO	V1/2	5	5,4	5	5	5						3		2	4			5
		V7																	
		V8																	
25	EBÖ	V1/2	2	2,2	2	2	2	3	3		3	3	5	3	3	5	5	4	3
		V7	3	3,1	4	3	2	4	5	5	4	2	5	3	3	5	1	4	3
		V8	3	3,1	2	3	2	3	3	3	3	3	5	3	3	4	4	5	3
26	HBA	V1/2	3	3,1	2	2	3	1	1	1	2	5	2	4	4	1	4	4	4
		V7	4	2,2	2	3	2	2	1	1	3	3	3	3	3				
		V8	3	3,1	2	2	2	2	3	2	4	4	4	3	3	3	1	2	3
27	EVI	V1/2	4	2,2	3	3	2	4	3	3	5	3	3	2	3	5	1	4	2
		V7	5	2,2	3	3	3	3	3	2	5	3	3	2	4	4	5	5	4
		V8	5	2,2	2	2	2	3	3	3	3	2	5	1	4		4		
28	HBR	V1/2	5	2,2	1	5	5	4	4			5		5	4	5	1	5	1

		V7	5	5,4	4	4	6	5	5	6	5	6	6	5	5	5	1	4	5
		V8																	
29	CWA	V1/2	5	3,1	3	3	5	4	4	5	5	4	5	5	5	5	4	3	4
		V7																	
		V8																	
30	HDR	V1/2	5		1	2	2	4	3	4	6	3	5	1	3	4	4	4	2
		V7	5	4,2	3	4	4	4	4	4	6	5	5	5	5	4	2	5	4
		V8	5	2,2	2	3	5	6	5	5	6	6	4	4	4	4	1	4	2
31	ALA	V1/2	4	3,1	3	3	3	3	3	2	4	3	3	2	3	4	2	4	4
		V7	5	2,2	2	2	3	2	2	5	5	3	1	2	4	4	4	4	2
		V8																	
32	ABR	V1/2	3	3,1	3	3	4	3	3	3	3	3	3	3	3	2	1	2	5
		V7	3	3,1	2	2	3	3	2	4	3	5	4	3	3	2	1	3	3
		V8	3	2,2	2	1	2	3	3	4	4	5	4	3	4	3	3	4	5
33	ULI	V1/2	3	1	1	5	5	2	2	2	2	5	2	5	2	3	3	3	3
		V7	5	5,4	4	5	5	5	5	6	6	5	6	5	2	3	3		4
		V8	5	3,1	3	5	1	4	4	5	6	1	6	5	5	3	3	3	3
34	UBE	V1/2		3,1	2	3	5	4	4	3	6	3	5	5	3	4	4	3	4
		V7	4	4,2	3	5	5	4	4	4	6	5	4	5	4	4	4	3	4
		V8	5	4,2	4	5	5	4	4	4	6	5	5	5	4	4	4	3	4
35	NBE	V1/2	4	3,1	3	5	5	5	4	5	6	4	5	5	4	4	4	3	3
		V7	3	4,2	4	5	4	4	4	6	6	4	6	5	4	3	3	2	3
		V8	4	4,2	3	5	4	4	4	6	6	5	5	5	4	4	3	3	3
36	HPL	V1/2	5	4,2	4	3	4	4	4	4	4	5	4	4	5	4	4	2	2
		V7	4	4,2	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	2	3	4
		V8	5	5,4	4	5	4	5	4	4	5	5	5	5	5	3	4	2	4
37	ODU	V1/2	3	2,2	2	4	5	2	2	4	4	5	5		3	2	2	2	3
		V7	3	3,1	3	3	2	3	4	4	5	5	5	5	2	2	2	2	2
		V8	3	3,1	3	2	2	2	2	4	5	5	5	4	3	2	3	4	2
38	NBI	V1/2	3	2,2	4	3	1	3	4	5		3	2	5	3	2	3	3	5
		V7																	
		V8																	
39	AHE	V1/2	4	4,2	3				4						4			3	
		V7	4	4,2	4	3	2	4	4	4	5	3	5	3	3	3	4	3	3
		V8	4	4,2	4	4	3	5	4	4	5	2	5	3	2	4	3	3	3
40	RKL	V1/2	4	3,1	4	3	5	4	4	3	4	3	5	5	4	3	3	5	4
		V7	5	3,1	3	2	2	4	4	4	4	2	5	5	3	3	3	4	4
		V8	5	2,2	2	2	3	4	4	4	3	5	5	5	4	3	3	5	1
41	MVO	V1/2	5	1	2	3	4	4	3		5	4	5	4	3	1	3	3	4
		V7	5	5,4	4							4					4		
		V8	4	3,1	4	3	2	3	3	4	6	3	4	3	3	3	3	5	4
42	ESP	V1/2	5	2,2	3	5	5	5	5	5	6	5	6	5	5	5	5	5	4
		V7	5	5,4	4	5	5	5	5	6	6	6	6	5	5	5	5	5	5

	V8	5	5,4	4	6	6	5	5	6	6	5	6	5	5	5	5	4	5
--	----	---	-----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

## 8.5 Patienteninformation und Einverständniserklärung

Studie Nr. **OSTEKH1**

Titel:

"Evaluation der klinisch-funktionellen Ergebnisse und der Lebensqualität von Patienten mit Kniegelenksarthrose nach Hyaluronsäurebehandlung"

Prüfarzt: \_\_\_\_\_

Patienteninitialen: \_\_\_\_\_ Patientennummer: \_\_\_\_\_

### PATIENTENINFORMATION

Sehr geehrter Patient,

Sie leiden an einem Verschleiß des Kniegelenks und haben Beschwerden, die mit einer Behandlung durch Injektionen in das betroffene Kniegelenk gelindert werden sollen. Normalerweise würden Sie ein Betäubungsmittel mit oder ohne Kortison oder ein für Sie kostenpflichtiges Hyaluronsäurepräparat erhalten.

Mit diesem Aufklärungsbogen sollen Sie über den Hintergrund dieser Studie informiert werden. Er soll Ihnen - zusätzlich zu einem Aufklärungsgespräch mit dem dafür zuständigen Arzt - helfen, eine Entscheidung über eine Teilnahme an der Studie zu treffen.

Die klinische Prüfung, an der Sie jetzt teilnehmen können, dient der weiteren Erforschung der Hyaluronsäure als Wirksubstanz bei Kniegelenksarthrose. Bei dem zu untersuchenden Produkt handelt es sich um eine Injektionslösung, welche Hyaluronsäure als Wirkprinzip enthält: es ist bereits unter der Bezeichnung Ostenil® zugelassen und im Handel erhältlich.

Hyaluronsäure ist nicht - wie der Name "Säure" vielleicht vermuten läßt - eine aggressive Substanz. Das Gegenteil ist der Fall: Hyaluronsäure ist ein natürliches Polymer, das in vielen Geweben und Flüssigkeiten des menschlichen Körpers vorkommt. Sie kann die Aufgabe haben, Wasser zu binden, Gelenkflächen zu schmieren oder wie ein Filter die Bewegung von Entzündungszellen zu unterbinden.

Hyaluronsäure ist in der Natur weit verbreitet und kommt zum Beispiel im Glaskörper des Auges, in der Haut und in der Gelenkflüssigkeit vor. Sie ist ein wichtiger Bestandteil der Gelenkflüssigkeit und bildet die Basis deren stoßdämpfenden Eigenschaften.

Aus anderen Untersuchungen ist bekannt, daß Hyaluronsäure die Gelenkschmiere qualitativ aufbessern, den Schmerz reduzieren und für eine Zunahme der Gelenkbeweglichkeit sorgen kann.

Die intra-artikuläre Behandlung des Kniegelenks mit Kortikoiden ist ein bereits übliches Behandlungsverfahren bei chronischem Gelenkschmerz und damit ein Vergleichsstandard für andere intra-artikuläre Behandlungen. In dieser Studie wird das langwirkende Volon® A 10 als Vergleichsstandard verwendet.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und weder für Sie noch für Ihre Krankenkasse mit Kosten verbunden.

## STUDIENZIEL

Das Ziel dieser klinischen Prüfung ist es die Wirksamkeit des bereits zugelassenen hyaluronsäurehaltigen Medizinproduktes hinsichtlich der klinischen Verbesserung und auch der Ihrer Lebensqualität und verschiedenen funktioneller Parameter, wie z.B. des Gangbildes, gegen eine bisher übliche Standardbehandlung mit einem Kortikoid (Volon® A 10 Kristallsuspension, ebenfalls intra-artikuläre Gabe) zu vergleichen.

## STUDIENPLANUNG

Diese Studie vergleicht zwei Behandlungsarten miteinander. Welches Präparat Sie erhalten, wird durch ein Zufallsverfahren entschieden.

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsart der beiden zu vergleichenden Gruppen wird die Datenauswertung von einem Analysten gemacht, der lediglich die während dieser Studie erhobenen und dokumentierten Patientendaten erhält. Er hat keine Kenntnis davon, welche Behandlung bei welchem Patienten angewandt wurde.

Das Prüfprodukt wird 5 mal in wöchentlichen Abständen in Ihr Kniegelenk injiziert. Vor der ersten Spritze erfolgt eine klinische Untersuchung Ihres Kniegelenks sowie eine Untersuchung hinsichtlich Ihrer Lebensqualität, dem Gangbild, der Muskelaktivitäten an Ihren Beinen und dem Empfindungsvermögen Ihres Kniegelenks. Alle diese Untersuchungen sind schmerzfrei und ungefährlich. 2 und 6 Wochen nach Ablauf ihres "Spritzenzyklus" werden Sie noch mal klinisch untersucht um die Wirksamkeit der Behandlung zu dokumentieren.

Zwei Wochen vor der ersten Injektion und während des gesamten Studienzeitraumes ist Ihnen lediglich die Einnahme eines begleitenden Schmerzmittels auf Paracetamolbasis (Ben-u-ron) in einer Tageshöchstdosis von 2 g (4 x 1 Tbl. à 500 mg) gestattet. Der Gebrauch muß von Ihrem behandelnden Arzt bei jeder Visite notiert werden.

Die verschiedenen Patientengruppen werden hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit der angewandten Behandlung analysiert und verglichen.

## SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT

Frauen im gebärfähigen Alter sind von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen.

## RISIKEN UND NEBENWIRKUNGEN

Jede Spritze in ein Gelenk kann zu einer Entzündung führen, die ggf. mit Antibiotika, schlimmstenfalls mit einer Operation behandelt werden muß. Die intra-artikuläre Injektion ist jedoch die einzige Möglichkeit die in dieser Studie eingesetzten Stoffe an ihren Wirkort zu bringen.

Ein weitaus geringeres Risiko stellen lokale Begleiterscheinungen (vermutlich Reaktionen auf die Punktion des Gelenks) wie Schmerzen an der Einstichstelle, Schwellungen, Rötungen und, im Einzelfall, ein Gelenkerguß dar. Solche Reaktionen sind in aller Regel von geringer Ausprägung und bilden sich ohne weitere Maßnahmen spontan zurück,

In allen veröffentlichten Studien wird Hyaluronsäure als sicheres Produkt bezeichnet. Die Wirksubstanz in Ostenil® ist völlig frei von tierischem Protein; dies schließt das Auftreten einer Eiweißallergie bei entsprechend disponierten Personen aus.

## VERSICHERUNG

Für eventuell durch die Teilnahme an der Studie verursachte gesundheitliche Schäden ist für Sie eine Patientenversicherung abgeschlossen worden. In solch einem Fall bitten wir Sie, sich möglichst rasch an den behandelnden Arzt zu wenden, damit dieser entscheiden kann, ob eine medizinische Behandlung erforderlich ist.

Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, müssen bestimmte Bedingungen eingehalten werden. Sie erhalten ein Exemplar der Versicherungsbedingungen, das Sie in Ruhe durchlesen sollten.

Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, dürfen Sie sich einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit dem Prüfarzt unterziehen (Notfälle ausgenommen). Insbesondere eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes, die als Folge der klinischen Prüfung aufgetreten sein könnte, müssen Sie unverzüglich dem Prüfarzt und dem Versicherer mitteilen.

#### DATENSCHUTZ, DATENAUSWERTUNG UND VERÖFFENTLICHUNG

Die ärztliche Schweigepflicht bleibt bewahrt und die Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten, einschließlich der Angaben über Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe sowie die Initialen Ihres Namens und einer Patientenummer werden der Herstellerfirma von Ostenil® zur Auswertung und Verwendung für wissenschaftliche Zwecke sowie zur Vorlage bei staatlichen Aufsichtsbehörden zur Verfügung gestellt. Ihre Identität wird dabei vertraulich behandelt.

**Zu Kontrollzwecken ist es notwendig, daß nationale und ausländische Überwachungsbehörden (z.B. FDA - Food and Drug Administration) sowie Mitarbeiter des die Studie durchführenden Unternehmens Einsicht in die personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen dürfen. Mit Ihrer Einverständniserklärung zur Teilnahme an dieser Studie akzeptieren Sie eine solche eventuelle Einsichtnahme.**

#### FREIWILLIGKEIT

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Selbst wenn Sie die Einverständniserklärung unterzeichnet haben, können Sie zu jedem Zeitpunkt Ihre Teilnahme ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne daß Ihnen daraus Nachteile entstehen. Auch im Verlauf der Studie können Sie jederzeit Ihre Teilnahme widerrufen.

Die Studie wird nach dem international gültigen Durchführungs- und Sicherheitsstandard durchgeführt (revidierte Fassung der Deklaration von Helsinki, Somerset West 1996). Zu diesbezüglichen Fragen steht Ihnen ihr Arzt jederzeit zu Verfügung.

Über neue Erkenntnisse, die sich im Laufe der Studie ergeben, werden Sie informiert, wenn sie für eine weitere Beteiligung an der Studie von Bedeutung sind. Der Prüfarzt kann, gegebenenfalls auch auf Veranlassung des die Studie durchführenden Unternehmens, aus zwingenden Gründen die Studie vorzeitig zu beenden.

Die Studie wird von Frau Dr. S. Fuchs geleitet und koordiniert.

Herzlichen Dank für Ihre Mitwirkung.

#### EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Sie bestätigen hiermit, daß Sie nach Aufklärung durch Dr. \_\_\_\_\_

Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie OSTEKH1 verstanden haben und daran teilnehmen möchten.

Mit ihrem schriftlichen Einverständnis erklären Sie, daß Sie mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten, ihrer Weitergabe zur Überprüfung an den Auftraggeber, an die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesbehörde und, soweit es sich um personenbezogene Daten handelt, mit deren Einsichtnahme durch Beauftragte des Auftraggebers oder der Behörden einverstanden sind.

Bemerkungen: \_\_\_\_\_  
Patient: \_\_\_\_\_  
Unterschrift: \_\_\_\_\_  
Datum: \_\_\_\_\_  
Arzt: \_\_\_\_\_  
Unterschrift: \_\_\_\_\_  
Datum: \_\_\_\_\_