Universitätsklinikum Ulm
Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Anita Ignatius

Auswirkungen des Degenerationsgrades und der Hyaluronsäure-Injektion auf die Reibung im Kniegelenk

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

von Kerstin Emilie Eichhorn, Mindelheim

2025

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. Andreas Seitz
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Kappe

Tag der Promotion: 24.09.2026

Für meine Tante

In liebevoller Erinnerung

Alle Wünsche werden klein, gegen den gesund zu sein!

- Unbekannter Autor -

Teile dieser Dissertation wurden bereits in folgenden Fachartikeln veröffentlicht:
de Roy L, Eichhorn K, Faschinbauer M, Schlickenrieder K, Ignatius A, Seitz AM: Impact of hyaluronic acid injection on the knee joint friction Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc (2023). DOI 10.1007/s00167-023-07602-w. Lizenziert unter CC BY 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0“.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen ..... *III*

Symbole ..... *V*

1. Einleitung 1

1.1 Das Kniegelenk *2*

1.1.1 Das gesunde Kniegelenk *2*

1.1.2 Das degenerativ veränderte Kniegelenk *5*

1.2 Hyaluronsäure *8*

1.2.1 Hyaluronsäure bei Gonarthrose *8*

1.2.2 Eigenschaften von Hyaluronsäure *8*

1.2.3 Wirkmechanismen von Hyaluronsäure *12*

1.3 Grundlagen der Tribologie *16*

1.3.1 Reibung, Schmierung und Verschleiß *16*

1.3.2 Tribometer *21*

1.3.3 Stand der Wissenschaft *25*

1.4 Ziel der Arbeit *33*

2. Material und Methoden 35

2.1 Studiendesign *35*

2.2 Material *35*

2.3 Methoden *37*

2.3.1 Präparation und Vorbereitung *37*

2.3.2 Pendelprüfstand und Test-Routine *40*

2.3.3 Berechnung der Kniegelenksreibung *47*

2.4 Bestimmung des Degenerationsgrades *50*

2.4.1 Röntgenaufnahme *50*

2.4.2 Makroskopie *51*

2.5 Statistik *55*

3. Ergebnisse 57

3.1 Allgemeine Untersuchung der Kniegelenke *57*

3.2 Bestimmung des Degenerationsgrades *57*

3.3 Reibungs- und Dämpfungsuntersuchung *62*

3.3.1 Einfluss des Degenerationsgrades auf Reibung, Dämpfung und Dämpfungszeit *62*

3.3.2 Einfluss der Hyaluronsäure-Injektion auf Reibung, Dämpfung und Dämpfungszeit *65*

4. Diskussion 72

4.1 Einfluss des Degenerationsgrads *72*

4.2 Einfluss der Hyaluronsäure-Injektion *77*

4.3 Ansicht der Fachgesellschaften *82*

4.4 Limitationen *83*

4.5 Schlussfolgerung und Aussicht *86*

5. Zusammenfassung 87

6. Literaturverzeichnis 89

7. Abbildungsverzeichnis 102

8. Tabellenverzeichnis 106

9. Anhang 108

10. Danksagung 117

11. Curriculum vitae 118

Abkürzungen

Abkürzungen	Beschreibung
ACL	Vorderes Kreuzband
AMSSM	American Medical Society of Sports Medicine
DGOOC	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie
FKS	Koordinatensystem des Femurs
HA	Hyaluronsäure
HHA	Hochmolekulare Hyaluronsäure
i.V.	im Vergleich
IA, i.a.	intraartikulär
IAHA	Intraartikuläre Hyaluronsäure
ICRS	International Cartilage Repair Society
iGEL	Individuelle Gesundheitsleistung
IL-7, IL-8	Interleukin 7, Interleukin 8
iNOS	Induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase
k.A.	Keine Angaben
KG	Körpergewicht
KKS	Kniekoordinatensystem
MW	Molekulargewicht
NHA	Niedermolekulare Hyaluronsäure
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OA	Osteoarthrose
PBS	Phosphatgepufferte Kochsalzlösung
PRP	Thrombozytenreiches Plasma
PT	Physikalische Therapie
Sign.	signifikant
sSF	Synthetische Synovialflüssigkeit
TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation
TKS	Koordinatensystem der Tibia
TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha

WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthrose Index

Symbole

Symbol	Beschreibung	Einheit
r	Radius der Gelenkkondyle	m
l	Abstand des Schwerpunkts des Pendels vom Drehpunkt der Kondyle	m
θ	Auslenkwinkel in Grad	°
μ	Reibungskoeffizient	
c	Viskose Dämpfung	kgm^2/s
t	Zeit in Sekunden	s
θ_0	Anfänglicher Drehwinkel in Grad	°
n	Zykluszahl	
m	Masse des Pendels	kg
T	Periodendauer	s
f	Frequenz	Hz
g	Erdbeschleunigung	m/s^2
I	Massenträgheitsmoment	kgm^2
η	Viskosität	$Pa \cdot s$
v	Geschwindigkeit	m/s
F_N	Normalkraft	N
F_R	Reibungskraft	N
h	Höhe	mm
R	Oberflächenrauheit	mm
e1-e3	Achsendefinitionen	

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit die männliche Form verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich miteingeschlossen, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

1. Einleitung

Die Osteoarthrose (OA) stellt weltweit die am meisten diagnostizierte Gelenkerkrankung bei Erwachsenen dar, wobei das Kniegelenk am häufigsten betroffen ist (Gonarthrose) [39, 102]. Charakterisiert ist die Arthrose durch die progressive Zerstörung des Gelenkknorpels und der angrenzenden Strukturen sowie pathologischen Veränderungen der Synovialflüssigkeit. Damit stellen einhergehende Schmerzen und Funktionseinschränkung für den betroffenen Patienten eine Herausforderung im Alltag dar. Sie hat ihre höchste Prävalenz im Erwachsenenalter [39, 102] und wird damit durch den demographischen Wandel sowohl gesellschaftlich wie auch volkswirtschaftlich ein Problem darstellen. Schon heute zeigen sich die Auswirkungen von arthrotischen Erkrankungen auf die Gesellschaft mit erheblichen Kosten für das Gesundheitswesen. So betrugen die mit Arthrose assoziierten Krankheitskosten (für u. a. Heilbehandlung und Präventions- und Rehamaßnahmen) in Deutschland im Jahr 2020 über 12 Milliarden Euro und machten damit 2,8% aller Krankheitskosten in Deutschland aus [14]. Die Arthrose ist bis heute trotz vielseitiger Therapiemöglichkeiten nicht heilbar. Primäres therapeutisches Ziel ist die Gesundheit eines Gelenks so lange wie möglich zu erhalten und dabei die letzte Behandlungsmöglichkeit, den operativen Einsatz einer Totalendoprothese, hinauszuzögern. Daher werden alternative präoperative Behandlungsansätze angewandt, die vor allem dem Patienten eine klinische Beschwerdebesserung bringen. Zu solchen Behandlungsmöglichkeiten zählt die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure (IAHA).

Bisher ist der Wirkmechanismus dieser medikamentösen Behandlung jedoch nicht vollständig verstanden. Dies trägt dazu bei, dass die IAHA eine individuelle Gesundheitsleistung bleibt und somit vom Patienten selbst zu finanzieren ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb untersucht, ob der therapeutische Effekt von Hyaluronsäure (HA) auf eine mechanische Wirksamkeit zurückzuführen ist.

1.1 Das Kniegelenk

1.1.1 Das gesunde Kniegelenk

Die Hauptfunktionen des Gelenkknorpels umfassen die Stoßdämpfung und Reduktion der Gelenkreibung, während die Menisken vor allem zur gleichmäßigen Druckverteilung, biomechanische Stabilisierung und ebenfalls Stoßdämpfung dienen. Das hyaline Knorpelgewebe im Kniegelenk besteht aus Chondrozyten und extrazellulärer Matrix, wobei diese mit 95% den Hauptanteil ausmachen. Diese Matrix enthält ein dichtes Netz aus Kollagenfibrillen (v.a. Typ II), in welches große wasserbindende Proteoglykane (v.a. Aggrecan) eingelagert sind. Menisken bestehen dagegen aus Faserknorpel. Sie vereinen dabei die funktionellen Merkmale von zugfestem straffem Bindegewebe sowie druckelastischen hyalinen Knorpel [71].

Das Zusammenspiel der festen Matrix und der flüssigen Phase der Gewebe verleihen ihnen ihre sogenannte Druckelastizität und damit reversible Komprimierbarkeit. Es wird in diesem Zusammenhang auch von biphasischen Materialeigenschaften gesprochen [74].

Die einzelnen Aggrecan-Monomere sind flaschenbürstenartig aus Chondroitin-, Keratin-Sulfaten und einem zentralen core-Protein aufgebaut und mithilfe von Hyaluronsäure zu großen Proteoglycan-Aggregaten kombiniert (Abbildung 1). In dieser Zusammensetzung sind die Glykosaminoglykane durch ihre hydrophilen Eigenschaften für den hohen Wassergehalt (60 - 80% [75]) der Matrix verantwortlich, der sich abhängig von der äußeren Druckbe- und entlastung verändert.

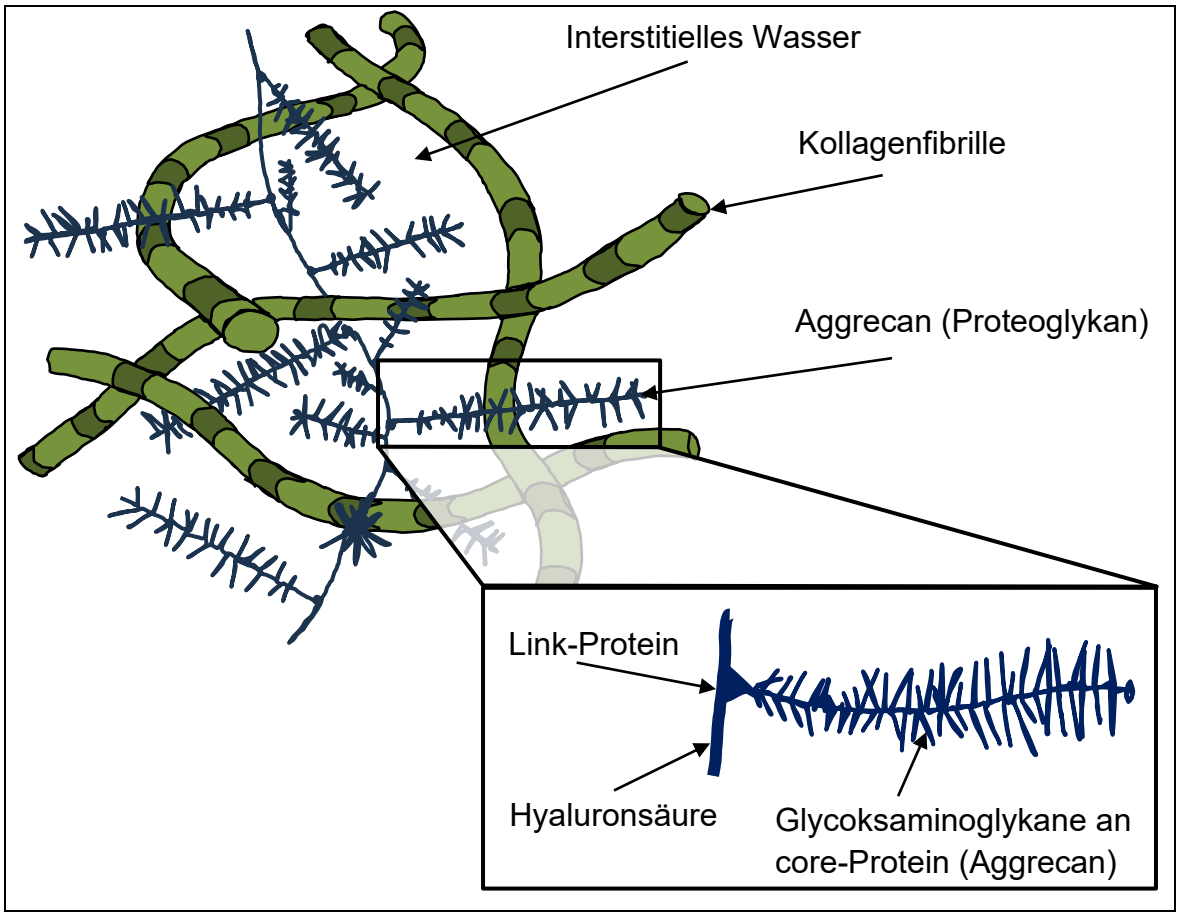


Abbildung 1: Schematische Darstellung über den Aufbau der extrazellulären Matrix, mit freundlicher Genehmigung modifiziert in Anlehnung an Martinek et al. [75]
Der Interzellularraum beinhaltet dabei Kollagenfibrillen verwoben mit Proteoglykanen, worin interstitielles Wasser eingelagert ist.

Die Synovialflüssigkeit, die einem Ultrafiltrat des Blutplasmas entspricht, hält als natürliches visköses Schmiermittel die Reibung gering und schützt das Gelenk damit vor Abrieb. Außerdem versorgt sie den avaskulären Gelenkknorpel und mediale Anteile der Menisken bei Kompression mit Nährstoffen. Sie setzt sich zusammen aus Wasser, Proteinen (wie Albumin, Globuline), Phospholipiden, Muzinen und Hyaluronsäure (Tabelle 1) [40, 41, 64].

Hyaluronsäure macht etwa 1 – 2% der Synovialflüssigkeit aus, was einer Konzentration von 2 – 4 mg/ml entspricht, mit einem Molekulargewicht (MG) von 4 – 6 MDa [64]. Damit ist es vor allem die Hyaluronsäure, die der Synovialflüssigkeit ihre viskoelastischen Eigenschaften [15, 75, 79] verleiht. Zusammen mit oberflächenaktiven Phospholipiden und dem Oberflächen- und Synovialprotein

Lubricin sorgt sie zudem für eine reibungsarme Bewegung im Kniegelenk [89]. Außerdem interagiert sie mit HA-Rezeptoren an Zelloberflächen (von z. B. Chondrozyten, Fibroblasten und Immunzellen), wodurch diese Zellen beispielsweise zur Proliferation oder Immunantwort stimuliert werden [18, 19, 63, 99, 104]. Der Kapselapparat, der sich direkt um das Kniegelenk schließt, lässt sich in drei Teile unterteilen: Die innere Kapsel begünstigt eine hohe Elastizität und hält die Synovialflüssigkeit im Gelenk. Die äußere Kapsel ist durch eine hohe Festigkeit charakterisiert, die das Gelenk zusammenhält. Abschließend bestimmt die verstärkende Kapsel mit ihrer geringen Beweglichkeit und hohen Steifigkeit die Kinematik des Kniegelenks.

Tabelle 1: Zusammenfassung ausgewählter Ergebnisse zur Zusammensetzung von physiologischer Synovialflüssigkeit im Kniegelenk (in mg/ml) aus publizierten Arbeiten [40, 41, 64]

	Furmann et al. [40]	**Kosinska et al. [64]**	**Galandakova et al. [41]**
Albumin	**20,00**	*k.A.*	**27,50** (16,75 – 33,40)
Hyaluronsäure	**2,50**	**2,20** (1,60 – 3,70)	**1,57** (0,18 – 8,77)
Phospholipide	**0,15**	**0,31** (0,25 – 0,49)	**0,16** (0,00 – 0,47)
γ-Globulin	**3,60**	*k.A.*	**12,19** (7,66 – 16,87)
Lubricin	*k.A.*	**0,36** (0,31 – 0,41)	*k.A.*

1.1.2 Das degenerativ veränderte Kniegelenk

Die Bezeichnung Gonarthrose ist als ein Überbegriff für alle degenerativen Erkrankungen des Kniegelenks definiert, die durch eine progressive Zerstörung des Gelenkknorpels unter Mitbeteiligung der Gelenkstrukturen wie Bänder, Knochen, synovialer und fibröser Gelenkkapsel sowie periartikulärer Muskulatur gekennzeichnet sind [10]. Klinisch kann dies mit entzündlichen Prozessen einhergehen und auch von Funktionsstörungen und Schmerzen begleitet sein, was bis zum vollständigen Funktionsverlust führen kann (Abbildung 2).

Der Hauptbestandteil des Gelenkknorpels, die Extrazellulärmatrix**,** unterliegt ständigen anabolen und katabolen Stoffwechselmechanismen, wofür die Chondrozyten verantwortlich sind. Mechanische Veränderungen oder andere biologische Stressfaktoren (wie z. B. Entzündungen) können in einem pathologischen Ungleichgewicht resultieren und zu einer Veränderung in der Zusammensetzung der Knorpelmatrix führen. Daraus resultiert eine verminderte Proteoglykansynthese, wodurch der Knorpel entscheidend an Elastizität verliert und seine stoßdämpfende Wirkung einbüßt [80]. Des Weiteren nimmt der Wassergehalt zu. Ist die Regenerationskapazität zur Wiederherstellung der physiologischen Knorpelzusammensetzung ausgeschöpft so kommt es zu einer kontinuierlich fortschreitenden Knorpeldegeneration.

Man muss bei der Gelenkdegeneration eine posttraumatische Arthrose von degenerativer Arthrose unterscheiden. Während bei Ersterer eine Verletzung ursächlich ist, führt bei zweiterer das Alter dazu. Unter normalen Bedingungen befinden sich die Chondrozyten in einem ausgeglichenen Zustand. Umweltfaktoren wie mechanischer Stress, Entzündungen oder Alter können jedoch das Gleichgewicht stören. Dabei kommt es zu Veränderungen in der Matrix und letztlich über die Stadien der Knorpelerweichung zu einzelnen Einrissen bis hin zum kompletten Verlust der Knorpelschicht. Folglich erhöht sich die Belastung auf den subchondralen Knochen, was zu Mikrofakturen führen kann [71]. Trotz vieler Erkenntnisse sind die genauen molekularen Mechanismen der Arthrose noch nicht vollständig geklärt.

Ein Gelenktrauma kann verschiedene Gelenkstrukturen betreffen und zu posttraumatischer Arthrose führen. Dabei ist eine differenzierte Betrachtung entscheidend. Chondrale Läsionen ohne Fraktur führen aufgrund der begrenzten

Regenerationsfähigkeit des avaskulären Gelenkknorpels häufig zu einem progredienten Knorpelverlust. Subchondrale Verletzungen hingegen induzieren durch Einblutungen aus dem Knochenmark eine entzündliche Reaktion mit nachfolgender Bildung von mechanisch minderwertigem Faserknorpel, der die ursprüngliche Gelenkfunktion nicht vollständig wiederherstellt [93, 98]. Auch Bandverletzungen, insbesondere des vorderen Kreuzbands und medialen Seitenbands, gelten als Risikofaktoren für eine posttraumatische Arthrose, insbesondere bei sportassoziierten Traumata [98]. Ebenso wie Meniskusschäden und Frakturen führen sie zu Instabilität und Fehlbelastungen im Gelenk.

Dem gegenüber steht das Alter als zentraler Risikofaktor für die Entwicklung von Arthrose. Altersassoziierte zelluläre Veränderungen wie der Verlust der Zellteilungsrate, reduzierte Zelldichte, oxidativer Stress sowie eine verminderte Wachstumsfaktorantwort der Chondrozyten beeinträchtigen die regenerativen Kapazitäten des Knorpels. Zusätzlich führen strukturelle Veränderungen der extrazellulären Matrix, wie zum Beispiel eine Knorpelverkalkung, zur gestörten Gelenkfunktion [54].

Das zeitgleiche Vorliegen einer Meniskusläsion bei bestehender Gonarthrose wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 60% angegeben [35]. Dabei ist hier die degenerative Meniskopathie gemeint, die vor allem durch Mikrotraumen die vaskuläre Versorgung des Meniskus einschränken. Während der Meniskus zentral durch Diffusion aus der Synovialflüssigkeit ernährt wird, erfolgt seine Versorgung peripher durch die aus der Kapsel einwachsenden Blutgefäße. Infolge der Minderversorgung kann es zur Nekrose der Fibrochondrozyten kommen und der Meniskus seine druckelastische Eigenschaft verlieren [87]. Begleitet werden diese Prozesse von einer erhöhten Knochenneubildung, um den Druck im Gelenk gleichmäßig aufzufangen, der sich aus der Degeneration von Gelenkknorpel und Menisken ergibt. Diese können sowohl peripher als Osteophyten als auch subchondral als Mehrsklerosierung imponieren. Zudem kommt es zum Ablösen von Knorpelbestandteilen als Folge der Zerstörung der Knorpelmatrix, die wiederum eine Synovitis verursachen können. Diese geht mit einer erhöhten Produktion von entzündlichen Zytokinen einher, die den degenerativen Stoffwechselprozess im Knorpel verstärken [10].

Auch die Synovialflüssigkeit wird durch pathologische Veränderungen ihrer Zusammensetzung bei der Gonarthrose in ihrer Funktion beeinträchtigt. Die Konzentration von Lubricin nimmt signifikant ab, während die der Phospholipide zunimmt. Des Weiteren nimmt sowohl die Konzentration als auch das Molekulargewicht von Hyaluronsäure ab [64]. Folglich wird in degenerativ veränderten Kniegelenken eine Synovialflüssigkeit mit weniger viskoelastischen Eigenschaften [6, 103] vorgefunden, die jedoch für eine gute Gelenkschmierung entscheidend ist [72].

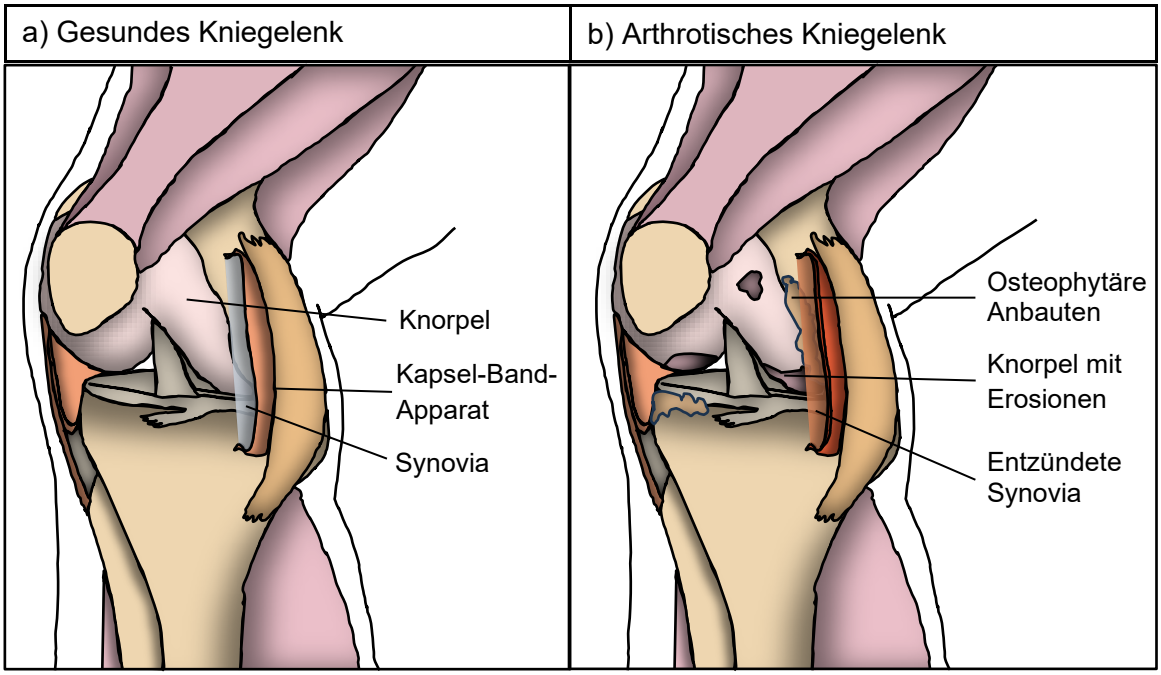


Abbildung 2: Schematische Darstellung eines gesunden (a) und eines degenerativ veränderten Kniegelenks (b), mit freundlicher Genehmigung modifiziert nach Hunter et al. [48].

Das degenerativ veränderte Kniegelenk (b) weist dabei gegenüber dem gesunden intakten Kniegelenk (a) insbesondere neben Schäden der Knorpel- und Meniskenoberfläche auch eine entzündlich-veränderte Synovialflüssigkeit auf.

1.2 Hyaluronsäure

1.2.1 Hyaluronsäure bei Gonarthrose

Die Abnahme der Synoviaviskosität ist ein therapeutisches Ziel bei der Behandlung der Gonarthrose und wird in der aktuellen Leitlinie für Gonarthrose der deutschen Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie (DGOOC) aufgeführt [10]. Ziel der intraartikulären Hyaluronsäure-Injektion ist es, die Reduktion in Konzentration und Molekulargewicht von Hyaluronsäure in einer degenerativ veränderten Synovia zu substituieren, um die Beschwerden des Patienten zu lindern. Es wird in diesem Zusammenhang vom Begriff der Viskosupplementation gesprochen [95]. Diese Therapiemöglichkeit kann laut der aktuellen Leitlinien bei Patienten erwogen werden, bei denen die Wirkung von oralen nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) unzureichend oder der Einsatz kontraindiziert ist.
Für diese klinische Einschätzung wird der WOMAC-Score (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthose Index) verwendet, der mögliche Einschränkungen durch Schmerz, Steifigkeit und verminderte Funktion anhand eines Punktsystems einschätzen kann [86].
Trotz einer Vielzahl an wissenschaftlichen Untersuchungen ist die Wirksamkeit der Therapieform mittels intraartikulärer Hyaluronsäure-Injektion in der Literatur nach wie vor umstritten. Die DGOOC sieht die Ursache darin, dass keine umfangreichen, mit einer allgemein anerkannten standardisierten Methodik durchgeführten Studien vorliegen, die eine eindeutige strukturmodifizierende Wirksamkeit belegen [10].

1.2.2 Eigenschaften von Hyaluronsäure

Die auf dem Markt verfügbaren Hyaluronsäure-Präparate unterschieden sich neben der Herstellung bzw. des Ursprungs, auch in ihrem Molekulargewicht, im Grad der Quervernetzung, der Viskosität und der Häufigkeit der Injektionen:

<u>Molekulares Gewicht</u>
Hyaluronsäure-Präparate unterscheiden sich bezüglich der Molekularmasse in niedrig-, mittel- und hochmolekulare HA. Ein Wert von unter 1500 kDa wird in der Literatur als Niedermolekular (NHA) und ein Wert von über 3000 kDa als

Hochmolekular (HHA) bezeichnet [2]. HHA besitzt eine längere Relaxationszeit als pathologische Synovialflüssigkeit, die eine Hyaluronsäure mit kleinerem Molekulargewicht aufweist. Dadurch ist dieses viskoelastische Material in der Lage, mechanische Energie, die während der Belastung auf das Kniegelenk wirkt, effektiver zu absorbieren und so den Knorpel vor Schaden und Abnutzung zu schützen [92]. Die Halbwertszeit der HA-Präparate, bei der die Hälfte der anfänglich injizierten Menge noch im Gelenkspalt vorhanden ist, liegt zwischen 17 – 60 Stunden (abhängig von ihrem Molekulargewicht) [95].

Quervernetzung

Zudem wird bezüglich der Struktur zwischen quervernetzten und linearen Biopolymeren differenziert. Bedingt durch die Quervernetzung ist Hyaluronsäure weniger anfällig für Abbauprozesse, was in einer längeren Haltbarkeit im Gelenk und einem höheren Behandlungseffekt resultiert [92]. In einer systematischen Übersichtarbeit konnte gezeigt werden, dass quervernetzte Hyaluronsäure einen in Bezug auf Funktion und Schmerz statistisch signifikant größeren Therapieeffekt aufweist als nicht-vernetzte HA [52].

Konzentration

Mit zunehmender HA-Konzentration steigt abhängig von der molekularen Masse der kolloidosmotische Druck an. Dabei steigt derjenige von NHA schneller an als der von HHA. Wenn der kolloidosmotische Druck der HA-Injektionslösung größer ist als der der pathologischen Synovialflüssigkeit, so dringt Wasser in die Knorpelmatrix ein, bis der kolloidosmotische Druck der Polymerlösung dem osmotischen Druck der Umgebung entspricht. Demzufolge sinkt die Konzentration der HA mit niedrigem Molekulargewicht vorübergehend und die Viskosität fällt ab. Deshalb wird eher empfohlen, HHA in niedrigerer Konzentration anzuwenden als NHA in höherer Konzentration, da hochkonzentrierte HA sonst verstärkt Wasser in den Knorpel zieht und dadurch vorübergehend die Wirkung und Viskosität verringern kann [92].

Applikation

Die Therapieschemata der intraartikulären Hyaluronsäure-Behandlung reichen von einmaligen Injektionen bis hin zu einer fünfwöchigen Injektionstherapie, bei welcher einmal pro Woche injiziert wird. Es konnte gezeigt werden, dass in einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach Therapie eine HHA-Einzeldosis den gleichen Effekt auf die Schmerzreduktion und Verbesserung der Funktionalität hat wie drei wöchentlich verabreichte NHA-Dosen [7]. Einzeldosen bringen aufgrund einer geringeren Anzahl an Hautpenetrationen zudem den Vorteil mit sich, dass sie eine weniger schmerzhafte Behandlung für den Patienten bedeuten.

Vergleichbarkeit mit aktuellen in-vivo-Studien

Die Literatur zeigt, dass bei in-vivo Studien an Gonarthrose-Patienten am häufigsten die Substanz Hylan G-F 20 bei der Behandlung verwendet wurde (Tabelle 2). Dabei vereint dieses Präparat folgende Eigenschaften: Molekulargewicht von 6 * 10^6 Dalton, Konzentration von 8mg/ml, quervernetzte Struktur und Menge von einmalig 6ml.

Tabelle 2: Übersicht von in-vivo-Studien:
Zum Vergleich einer intraartikulären Hyaluronsäure- Injektion mit dem Substrat Hylan G-F 20 (Synvisc ®, 6ml) mit alternativen Therapiemöglichkeiten einer symptomatischen Gonarthrose anhand des WOMAC-Scores (oder vergleichbaren Score) als Messparameter auf Schmerz, Funktion und Steifigkeit; Signifikanzniveau: $p < 0,05$
TENS: transkutane elektrische Nervenstimulation

Autor	Vergleich	Patienten-zahl	Dauer	Hauptergebnis
Chevalier et al., 2010 [25]	Placebo	253	6 Monate	⬆
Cubukcu et al., 2005 [28]		30	2 Monate	⬆ ab 3. Woche signifikant
Diracoglu et al., 2009 [33]		120	k.A.	⬆
Frampton et al., 2010 [38]		253	6 Monate	⬆
Karlsson et al., 2002 [58]		210	12 Monate	⬌ Gleich gute sign. Besserung

Tabelle 2: Übersicht von in-vivo-Studien (Fortsetzung)

Ke et al., 2021 [61]		440	6 Monate	⟷ Gleich gute sign. Besserung
Kotevoglu et al., 2006 [65]		59	6 Monate	↑ Schmerz: gleich gute Besserung Funktion, Steifigkeit: HA sign. besser
Wobig et al., 1998 [101]		117	6 Monate	↑
Caborn et al., 2004 [21]	Cortison i.a.	215	6 Monate	⟷ HA ist länger wirksam
Campos et al., 2017 [24]		153	6 Monate	⟷ Gleich gute sign. Besserung
Leopold et al., 2003 [68]		100	6 Monate	⟷ Gleich gute sign. Besserung
Tammachote et al., 2016 [96]		99	6 Monate	⟷ Gleich gute sign. Besserung
Kahan et al., 2003 [56]	Konventionelle Therapie	506	9 Monate	↑ HA ist effektiver (= mehr Nutzen ohne zusätzliche Kosten i.V.)
Adams et al., 1995 [1]	NSARs	102	6 Monate	↑ Schmerz, Funktion Bis 3 Monate: gleich gute sign. Besserung Ab 3 Monate: HA sign. besser
Atamaz et al., 2006 [4]	Physikalische Therapie PT (3 Wochen, 5x wöchentlich)	80	12 Monate	⟷ PT sign. besser bei Ruhe-Schmerz, sonst sign. gleich gute Besserung
Karatosun et al., 2006 [57]	Physiotherapie (6 Wochen, 1x wöchentlich)	200	18 Monate	⟷
Paker et al., 2006 [83]	TENS (3 Wochen)	60	6 Monate	⟷ Schmerz, Steifigkeit: sign. gleich gute Besserung Funktion: HA sign. besser

1.2.3 Wirkmechanismen von Hyaluronsäure

Eine Linderung der Beschwerden nach intraartikulär verabreichter Hyaluronsäure wird verschiedenen Wirkmechanismen zugesprochen (Abbildung 3).

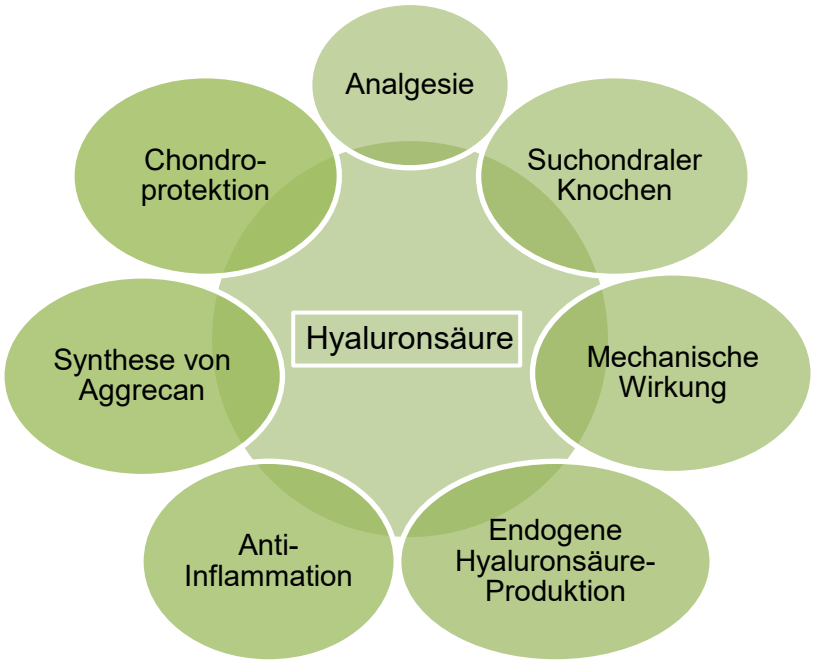


Abbildung 3: Schematische Darstellung über die vielfältigen Wirkungen von Hyaluronsäure. Hier sind neben der mechanischen Wirkung, dem Schutz des Knorpels und des subchondralen Knochens auch Effekte auf zellulärer Ebene hervorzuheben, wie die Antiinflammation, Analgesie und Synthese von Aggrecan und Hyaluronsäure.

Chondroprotektion

Mit diesem Begriff ist der Schutz des Knorpels durch die Reduktion der Apoptose von Chondrozyten und der Proliferation gemeint. Zur Überprüfung des Einflusses von Hyaluronsäure auf die Lebensfähigkeit von Chondrozyten wurden die Zellen in-vitro behandelt und dabei zum Teil oxidativem Stress ausgesetzt, wie er auch auf Chondrozyten in arthrotischen Gelenken einwirkt. Es konnte festgestellt werden, dass HA zum Einen signifikant die Lebensfähigkeit von normalen menschlichen Chondrozyten erhöhte; und zum Anderen auch die Lebensfähigkeit von oxidativ vorgeschädigten Zellen soweit wieder herstellte, dass sie nahezu dem Ausgangswert entsprachen [18]. Außerdem steigerte die HA-Zugabe zu Chondrozyten aus degenerativ veränderten Gelenken deren Proliferation signifikant innerhalb weniger Tage, während die Apoptose-Rate nahezu unverändert blieb [19].

Synthese von Aggrecan

Weiter wird ein positiver Effekt von Hyaluron-Injektionen auf den Gehalt von Aggrecan im Knorpel postuliert, das zusammen mit Hyaluronsäure stoßdämpfend wirkt. Kobayashi et al. [63] konnten nach der Therapie mit intraartikulärer Hyaluronsäure bei Gonarthrose-Patienten eine erhöhte Aggrecan-Synthese und einen verminderten Abbau in der Synovialflüssigkeit und im hyalinen Gelenkknorpel feststellen. Konkret wird hier die Expression von Aggrecanase-1 [99] und -2 [104] herunterreguliert, die für den Abbau von Aggrecan im Knorpel verantwortlich sind.

Antiinflammatorisch

Die Zugabe von Hyaluronsäure zu Chondrozyten aus degenerativ veränderten Gelenken rief in-vitro eine entzündungshemmende Wirkung hervor. Nachweislich wurde die Interleukin-10-Produktion hoch- und die Interleukin-7-Bildung herunterreguliert [19]. Außerdem konnte in-vitro in Synoviozyten, die zuvor aus Gelenkflüssigkeit von OA-Kniegelenken gewonnen wurden, durch die Behandlung mit hochmolekularer Hyaluronsäure eine verringerte Genexpression von inflammatorischen Mediatoren, wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α), Interleukin-8 (IL-8) und induzierbarer Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS), festgestellt werden [99].

Schutz des subchondralen Knochens

Eine durch Zytokine erhöhte Expression von Matrixmetalloproteasen [88] ist im Rahmen der Pathogenese von Gonarthose unter anderem für den Abbau des Gelenkknorpels und auch des subchondralen Knochens verantwortlich [20]. Dies kann durch die Zugabe von hochmolekularer Hyaluronsäure nachweislich verringert werden, indem diese Expression in menschlichen Synoviozyten signifikant und wirksam gehemmt wird. Die Autoren vermuten, dass so intraartikulär verabreichte Hyaluronsäure entzündete Gelenke vor der Zerstörung von Knochen und Knorpel bewahren kann [88].

Endogene HA-Produktion

Die endogene Produktion von Hyaluronsäure ist von der Konzentration und dem Molekulargewicht der Hyaluronsäure abhängig, die sich in direkter extrazellulärer Umgebung der Synoviozyten befindet. Synoviozyten sind unter anderem für die

Bildung von Hyaluronsäure und Lubricin in der Gelenkflüssigkeit verantwortlich. Es konnte in-vitro gezeigt werden, dass eine exogen injizierte Hyaluronsäure-Zugabe ins Gelenk konzentrationsabhängig die endogene körpereigene Hyaluronsäure-Produktion stimuliert [91]. Über den genauen Wirkmechanismus herrscht noch Unklarheit. Es wird von einer direkten Interaktion zwischen Hyaluronsäure und den CD44-Rezeptoren der Chondrozyten des Gelenkknorpels ausgegangen, welche so die Synthese neuer HA-Moleküle fördert [37, 46].

Auch in-vivo konnte festgestellt werden, dass noch drei Monate nach einer mehrwöchigen Hyaluronsäure-Behandlung an Gonarthrose-Patienten eine signifikant erhöhte intraartikuläre HA-Konzentration im Vergleich zum Messzeitpunkt vor der Behandlung besteht [6]. Dies deutet darauf hin, dass durch die intraartikuläre Injektion von HA die körpereigene HA-Produktion der Synoviozyten angeregt wird, da die durchschnittliche Verweildauer der von außen injizierten Hyaluronsäure durch physiologische körpereigene Abbauprozesse im Gelenk nur bei wenigen Tagen liegt [13, 15].

Analgesie

Eine der Hauptbeschwerden, über die Gonarthrose-Patienten klagen, ist der Schmerz. Gomis et al. [42] untersuchten dazu an experimentell induzierter Arthrose im Tiermodell die nozizeptive Impulsaktivität der schmerzleitenden Aδ- und C-Fasern und führten anschließend eine Behandlung mit intraartikulär injizierter Hyaluronsäure durch. Sie konnten zeigen, dass die erhöhte nozizeptive Aktivität dieser Schmerzfasern dadurch verringert wird und so die Hyaluronsäure eine analgetische Wirkung entfaltet. Dies ist auf Molekularebene vermutlich auf eine reduzierte Öffnungswahrscheinlichkeit von Kanälen der nozizeptiven Nervenendigungen zurückzuführen, die durch Dehnung aktiviert werden. Sie haben demzufolge eine reduzierte mechanische Empfindlichkeit und bedeuten klinisch betrachtet für den Patienten ein geringeres Schmerzempfinden [29] .

Auch konnte bereits an zahlreichen in-vivo-Studien diese Schmerzreduktion, die eine Behandlung von milder bis moderater Gonarthrose mit intraartikulär verabreichter Hyaluronsäure erreicht, u.a. mittels WOMAC-Scores oder visueller Analogskala ermittelt werden. Bhandari et al. [12] stellten im Rahmen ihres Reviews über sieben Metaanalysen ihre Ergebnisse zur Verbesserung von Schmerz,

Funktion und Steifigkeit nach einer Hyaluronsäurebehandlung gegenüber Placebo-Gruppen dar. Sie konnten durch diese Therapie deutlich signifikante Verbesserungen in allen drei Parametern über einen Zeitraum von 26 Wochen feststellen (Abbildung 4).

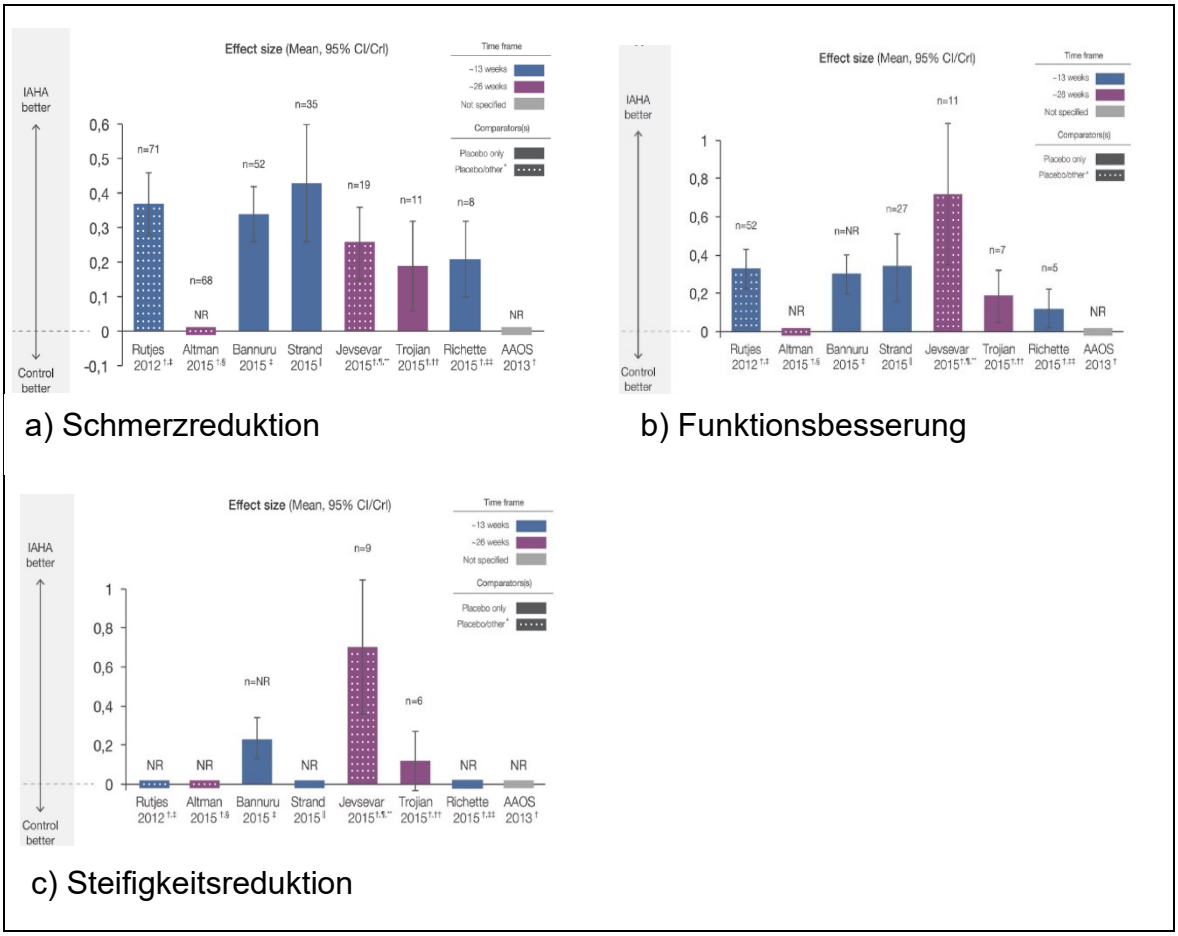


Abbildung 4: Darstellung der Ergebnisse bezüglich Verbesserung der Parameter Schmerz, Funktion und Steifigkeit, modifizierte Darstellung nach Bhandari et al. [12], mit freundlicher Genehmigung.
Dieses Review zeigt, dass über einen Zeitraum von 26 Wochen nach einer Hyaluronsäure-Injektion eine Verbesserung in den genannten Parametern signifikant gemessen werden konnte gegenüber der Placebo-Kontrollgruppe.

Auch im Vergleich zu anderen etablierten und klinisch relevanten Behandlungsmethoden der Gonarthrose (wie i.a. Glukokortikoide, konservativ), konnte die intraartikuläre HA-Therapie gemessen am WOMAC-Score eine signifikante Besserung zeigen [3, 9, 21, 47, 73, 85]. Hochmolekulare und quervernetzte

Präparate können außerdem als gleichwertig zur intraartikulären Injektion von thrombozytenreichem Plasma (PRP) oder einer Therapie mit dreimal täglicher Einnahme von NSARs über fünf Wochen angesehen werden [32, 36, 47, 50].
Dahingegen zeigten Jevsevar et al. [52] in ihrer Metaanalyse, dass diese positive Wirksamkeit der Hyaluronsäure-Behandlung ausschließlich in Studien gezeigt werden konnte, die unzureichend verblindet waren. Doppelt verblindete Studien zeigten im Vergleich zu Placebo keine signifikant relevante Verbesserung für das Beschwerdebild.

Mechanische Wirkung

Hersteller von HA -Präparaten werben grundsätzlich mit dem Versprechen, dass die HA-Injektion die Schmierung im Gelenk verbessert und damit Reibung reduziert. Damit zielt dieser Therapieansatz auf die Funktion des Kniegelenks als tribologisches System ab. Dieser Sachverhalt soll in den folgenden Abschnitten genauer erörtert werden.

1.3 Grundlagen der Tribologie

Der Begriff der Tribologie (griech. Reibungslehre) umfasst die Lehre von Reibung, Verschleiß und Schmierung [55, 80]. Im Kniegelenk – das als ein solches tribologisches System verstanden wird – sorgen der hyaline Knorpel, die Menisken sowie die schmierende Synovialflüssigkeit dafür, die Reibung und den Verschleiß des Gelenks auf ein Minimum zu reduzieren.

1.3.1 Reibung, Schmierung und Verschleiß

Reibung wird definiert als Energieverlust verursacht durch die Berührung zweier Körper. Dabei wird die Festkörper-Reibung (Festkörper gegen Festkörper) von der Flüssigkeitsreibung (Festkörper gegen flüssigen Schmierstoff) unterschieden [67].
Die Festkörperreibung wird durch das Coulomb`sche Gesetz von Charles Augustin de Coulomb beschrieben, wobei zu dessen Quantifizierung der Reibungskoeffizient eingeführt wurde (Abbildung 5):

(1) $F_R = \mu \cdot F_N$

- Reibkraft F_R [N], die einer Bewegung entgegenwirkt, die durch Kraft F verursacht wird
- Reibungskoeffizient μ, der den Zusammenhang zwischen F_N und F_R beschreibt
- Normalkraft F_N [N]

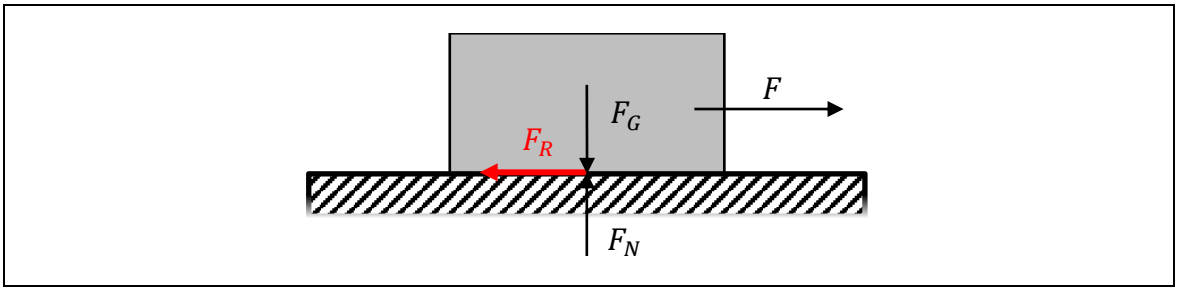


Abbildung 5: Visualisierung des Coulomb`schen Gesetzes:
Die Reibkraft (F_R) wirkt stets entgegen der Kraft F, die eine Bewegung erzeugt. Während die Normalkraft (F_N) stets senkrecht zur Bewegungsrichtung steht und entgegen der Gewichtskraft (F_G). Aus dem Verhältnis dieser Kräfte lässt sich der Reibungskoeffizient μ errechnen.

Bei der Betrachtung des Kniegelenks als tribologisches System ist vor allem die Flüssigkeitsreibung relevant. Dabei definiert die Hersey-Zahl den Zusammenhang der Parameter Viskosität, Fluidgeschwindigkeit und Reibkraft wie folgt [45]:

(2) $Hersey - Zahl = \frac{\eta \cdot v}{\mathrm{FN}}$

- Viskosität η
- Gleitgeschwindigkeit v
- Normalkraft F_N

Der Zusammenhang zwischen dem Reibungskoeffizienten und der Hersey-Zahl wird durch die Stribeck-Kurve beschrieben. Dabei kann sie gemäß dem zugrundeliegenden Schmiermechanismus in vier Abschnitte A – D unterteilt werden (Abbildung 6).

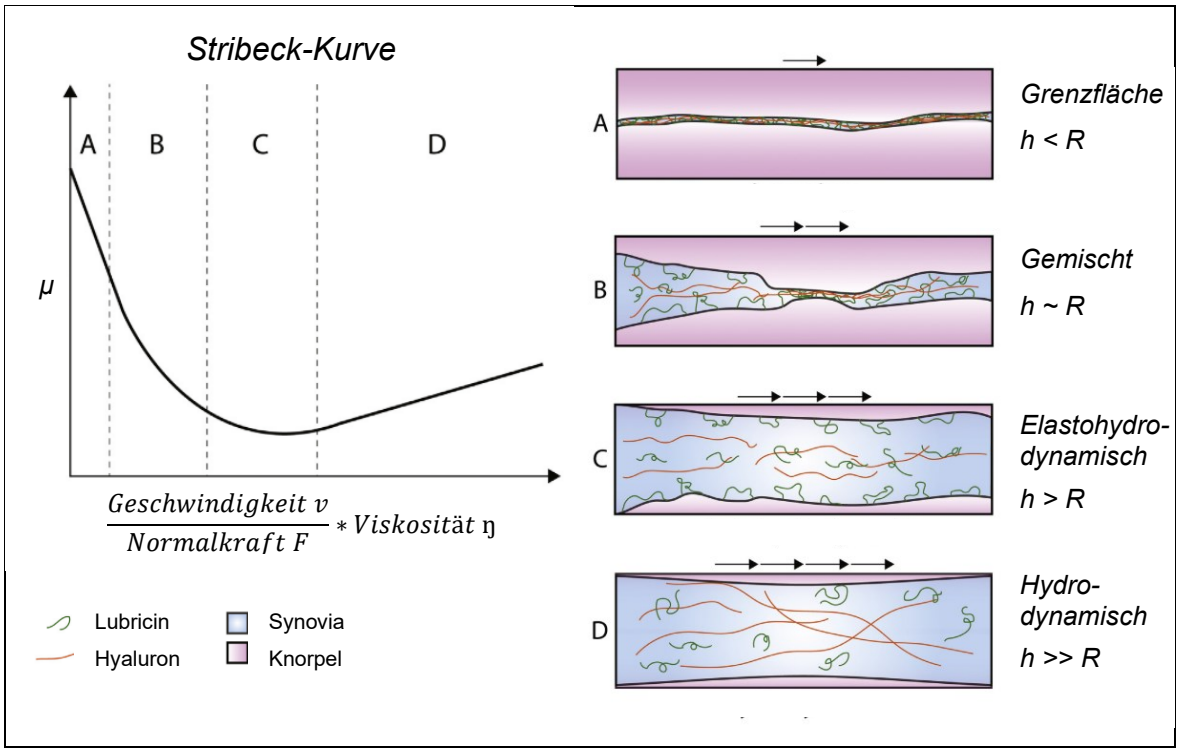


Abbildung 6: Stribeck-Kurve als Verlauf des Reibungskoeffizienten μ in Abhängigkeit von der Gleitgeschwindigkeit v und der Viskosität ŋ, aufgeteilt in ihre Abschnitte (A – D) und schematische Darstellung der dazugehörigen Schmiermechanismen, mit freundlicher Genehmigung modifiziert nach Link et al. [69]
Bei der Grenzflächenschmierung (A) kommt es zur Interaktion der beiden Reibungspartner mit einem fehlenden Flüssigkeitsfilm und einer molekularen Schutzschicht. Die Kombination von Aspekten der Grenzschmierung und Flüssigkeitsfilmschmierung ist bei der gemischten Schmierung (B) zu finden. Die elastohydrodynamische Schmierung (C) ist sowohl durch einen Flüssigkeitsfilm als auch durch eine Verformung des Gelenkknorpels gekennzeichnet. Bei der hydrodynamischen Schmierung (D) kommt es nur durch den Flüssigkeitsfilm allein zu einer ausreichenden Schmierung.
Die Dicke des Flüssigkeitsfilm (h) wird dabei in Relation zur Höhe der Oberflächenrauheit (R) gesehen.

Die Grenzschmierung vermittelt die Reibungseigenschaften des Knorpels, wenn das Gelenk unter hohen Belastungen, niedrigen Gleitgeschwindigkeiten und/oder hoher Flüssigkeitsviskosität arbeitet und somit die Knorpeloberflächen in direkte Interaktion zueinander treten [69]. Mit Erhöhung der Geschwindigkeit oder Viskosität bzw. Verringerung der Belastung baut sich ein Schmierfilm zwischen den Gelenkpartnern auf, wodurch über eine Mischschmierung eine

Flüssigkeitsfilmschmierung resultiert. Die Flüssigkeitsfilmschmierung, bei der die Knorpeloberflächen vollständig durch einen Flüssigkeitsfilm voneinander getrennt sind, kann je nach den Belastungsbedingungen elastohydrodynamisch oder hydrodynamisch sein.
Wird dieses Prinzip auf das Kniegelenk übertragen, so ist der Gangzyklus aufgrund seiner wechselnden Belastungen und Relativgeschwindigkeiten für das Verständnis von Reibung und Schmierung im Gelenk essenziell.

Gangzyklus

Der Gangzyklus beschreibt den Zeitraum, der zwischen zwei aufeinanderfolgende Bodenkontakte desselben Fußes liegt: von 0% bis 100%. Er lässt sich nach Götz-Neumann [43] in zwei Phasen unterteilen: Die Standphase macht mit etwa 60% den Hauptteil aus und wird von einer Schwungphase mit 40% ergänzt. Zusammen übernehmen diese die funktionellen Aufgaben der Gewichtsübernahme des Einbeinstandes und der Schwungbeinvorwärtsbewegung. Gleichzeitig vollzieht das kontralaterale Bein die gleichen Gangphasen nur jeweils um etwa einen halben Gangzyklus versetzt.
Die Kinematik des Gangzyklus, welche den Umfang und den zeitlichen Ablauf der Gelenkbewegung definiert, setzt sich aus den Winkelfolgen des Hüft-, Knie- und Sprunggelenks zusammen. In Abbildung 7 ist deutlich sichtbar, dass sich das Ausmaß der Bewegung in der Standphase bei maximal 15° Knieflexion befindet, während in der Schwungphase eine höhere Auslenkung mit einem durchschnittlichen Höchstwert von 60° verzeichnet werden kann. Die Belastung im Kniegelenk beschreibt in der Standphase eine Last, die dem bis zu Dreifachen des Körpergewichts (KG) entspricht. Wohingegen diese in der Schwungphase nur etwa das 0,2-fache des KG ausmacht [43].

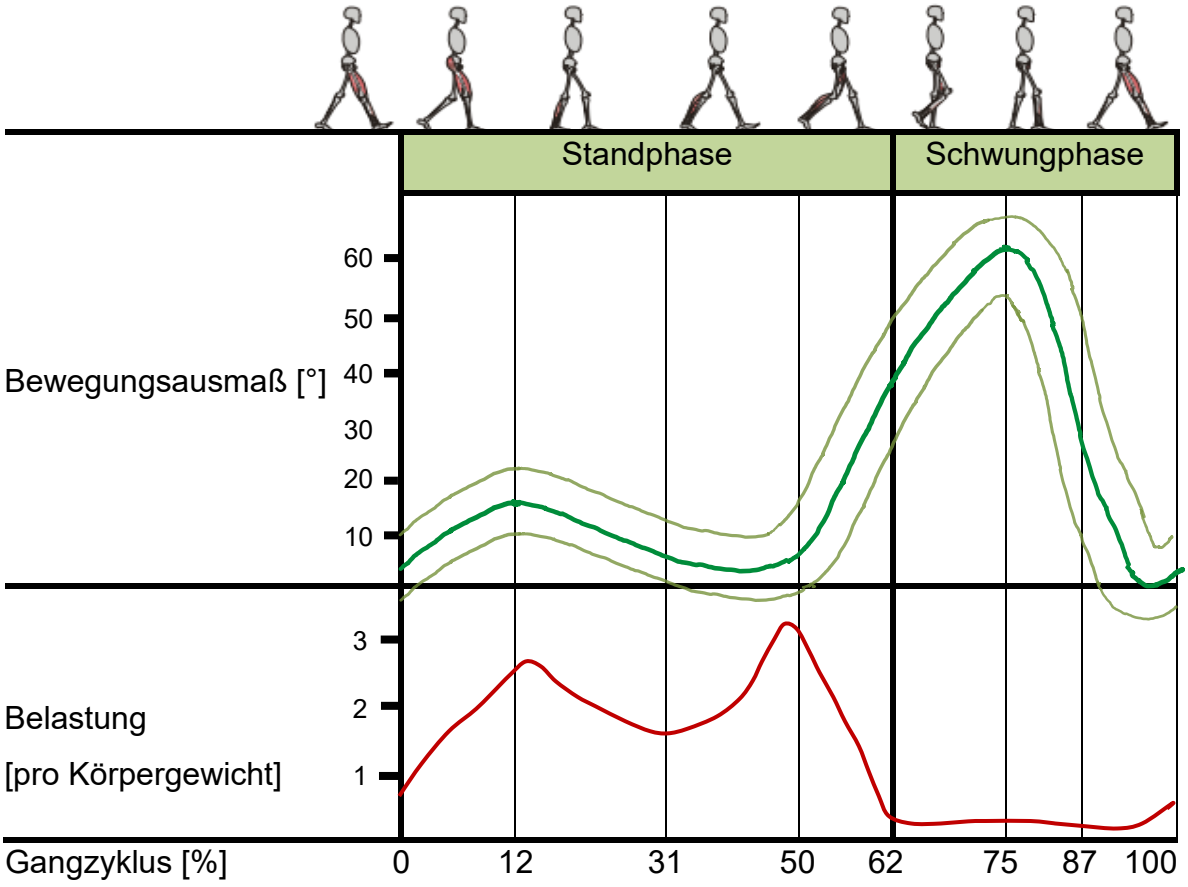


Abbildung 7: Die Flexionsgrade (Grad) und Belastungen (Vielfaches des Körpergewichts) im Kniegelenk während des Gangzyklus, mit freundlicher Genehmigung modifiziert nach Götz-Neumann et al. [43]. Dabei wird in Stand- (62% des Gangzyklus) und Schwundphase (38% des Gangzyklus) unterschieden.

Um bei wechselnden Belastungen im Gangzyklus eine Bewegung mit geringer Reibung zu gewährleisten, ist die Synovialflüssigkeit als Schmiermittel essenziell. Dabei wird von einer Mischschmierung ausgegangen, welche sowohl Elemente der Grenzflächen- als auch der Flüssigkeitsfilmschmierung vereint [80, 103]. Die Reduktion der Gelenkreibung geschieht abhängig von ihrer Viskosität, die durch den Anteil an Hyaluronsäure maßgeblich bestimmt wird. Es wird vermutet, dass durch den abnehmenden HA-Anteil in der Synovia die Viskosität abnimmt und somit ihr reibungsminimierender Effekt beeinträchtigt ist.

Aufgrund des charakteristischen Erscheinungsbildes degenerierter Knorpelflächen wird die Arthrose im Volksmund häufig auch als „Gelenkverschleiß“ bezeichnet. Unter dem Begriff des Verschleißes wird aus biomechanischer Sicht eine Änderung in Form, Größe und Stoff der Festkörperoberfläche infolge von erhöhter Reibung

verstanden [67]. Wird diese technische Definition von Verschleiß auf das degenerierte Kniegelenk übertragen, so wäre ein direkter Zusammenhang der intraartikulären Reibung und des progressiven Gewebverlusts zu vermuten. Um zu untersuchen, welchen Einfluss degenerative Veränderungen im Kniegelenk auf die Reibung haben und welche Bedeutung Hyaluronsäure dabei zukommt, wurde in der Literatur anhand tribologischer Untersuchungen analysiert. Dafür wurden verschiedene Reibungsprüfstände (Tribometer) verwendet, die sich in Pin-on-Tribometer und Pendelprüfstände einteilen lassen.

1.3.2 Tribometer

Pin-on-Tribometer

Pin-on-Prüfstände sind etablierte Tribometer zur Ermittlung von Reibungseigenschaften isolierter Knorpel- und Meniskusproben. Dabei erfordert es die Methodik, zylindrische Proben aus dem entsprechenden Gewebe zu entnehmen, um sie unter vereinfachten physiologischen und anatomischen Bedingungen zu testen. Bei Pin-on-plate-Prüfständen wird eine Translationsbewegung zwischen den Reibungspartnern durchgeführt, während bei Pin-on-disc-Tribometern eine Rotationsbewegung verrichtet wird (Abbildung 8). Die resultierende Reibkraft kann direkt an der zylindrischen Probe gemessen werden. Quantifiziert wird die Reibung nach dem Coulomb‘schen Reibungsgesetz anhand des Reibungskoeffizienten μ, welcher sich aus dem Verhältnis der gemessenen Reibkraft zur applizierten Axialkraft errechnet.

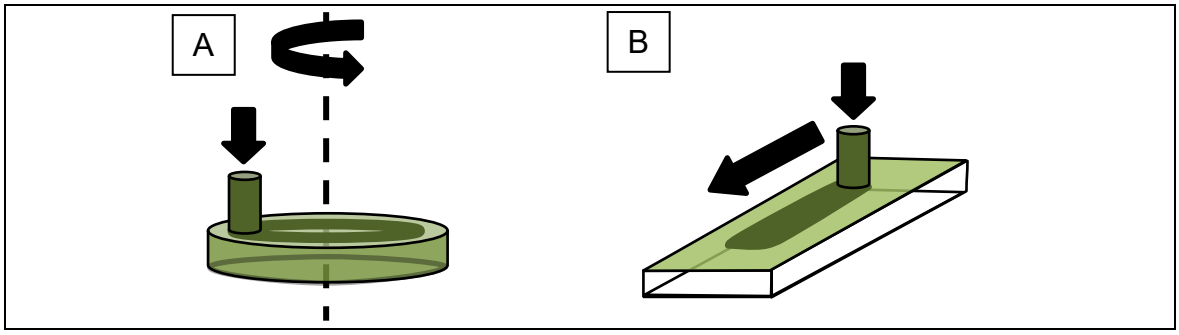


Abbildung 8: Mittels Pin-on-disc (A) oder Pin-on-plate (B) Prüfständen können anhand von Rotations- bzw. Translationsbewegungen die Reibungseigenschaften von Knorpel und Menisken untersucht werden [30].

Pendelprüfstände

Neben dieser isolierten Betrachtung von Knorpel- oder Meniskusproben bieten Pendelprüfstände die Möglichkeit die Reibung ganzer Gelenke zu ermitteln.

Bezüglich Pendelprüfständen wird zwischen aktiven und passiven Pendeln unterschieden. Bei aktiv gesteuerten Prüfständen werden während der Tests aktiv dynamische Belastungen auf das Kniegelenk aufgebracht und die entstehende Reibkraft gemessen. Bei passiven Pendelprüfständen erfolgt die Ermittlung der Gelenkreibung indirekt anhand der passiven Gelenkskinematik. Um eine passive Bewegung zu realisieren, wird ein Teil der artikulierenden Knochen fixiert und der dazugehörige Gegenpart aus der Horizontalen ausgelenkt. Da nach einmaligem Anstoßen keine Energie von außen zugeführt wird, ist die passive Bewegung des Gelenks durch eine abnehmende Schwingung charakterisiert. Durch Variieren des beaufschlagten Gewichts am Pendel sowie des initialen Auslenkwinkels lassen sich Belastungen entsprechend dem Gangzyklus abbilden (Abbildung 9).

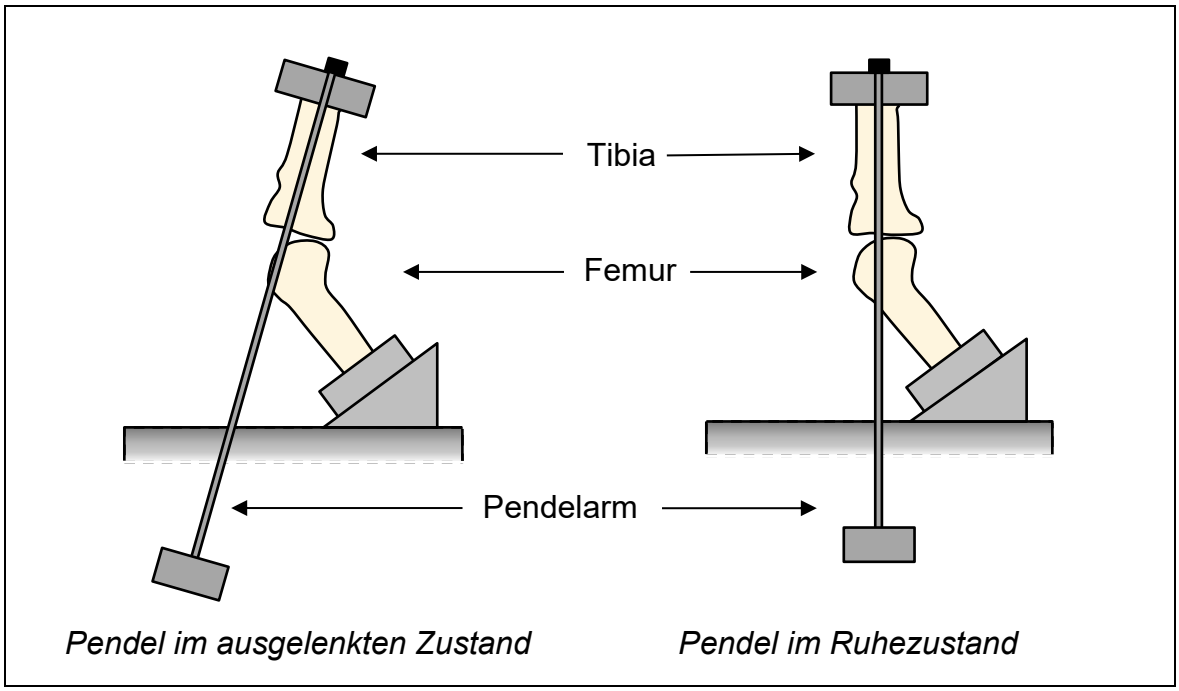


Abbildung 9: Schematische Darstellung eines Pendelprüfstandes:
Während das Femur auf der Grundplatte befestigt ist, wird die Tibia im beweglichen Pendel fixiert. Durch die Bewegung des Pendelarms wird eine Flexion-Extensionsbewegung zwischen Femur und Tibia erzeugt.

Die in der Literatur am häufigsten verwendete Methode zur Aufzeichnung der Kniegelenkskinematik sind sogenannte 3D Bewegungsanalysesysteme (Motion-Capturing Systeme). Hierfür werden Koordinatensysteme an Femur und Tibia angebracht und deren Bewegung im Raum über reflektierende Marker über die Zeit aufgezeichnet. Die Achsen der Koordinatensysteme werden nach Grood und Suntay [44] entlang anatomischer Achsen ausgerichtet. Die x-Achsen von Femur und Tibia verlaufen durch die (Epi-)kondylen, während sich die z-Achse an der mechanischen Beinachse orientiert. Dazu orthogonal steht die y-Achse (Abbildung 10).

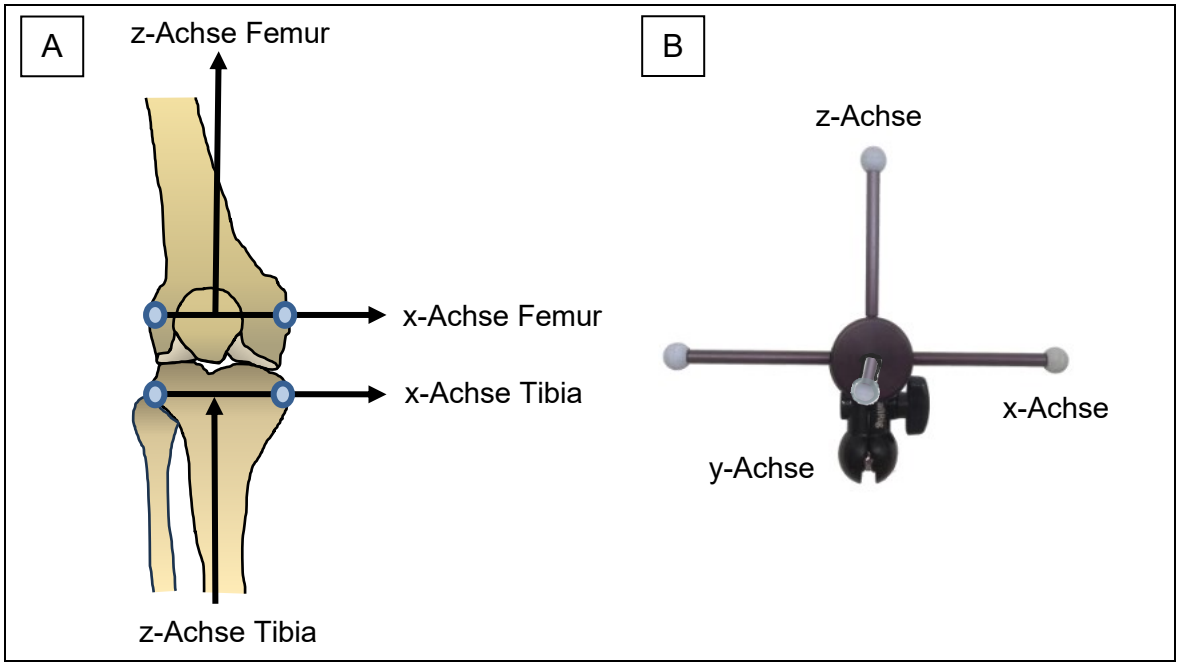


Abbildung 10: (A) exemplarische Darstellung, die transepikondyläre Achse des Femurs entspricht der x-Achse, während die x-Achse der Tibia durch ihre Kondylenextrema verläuft. Die z-Achse orientiert sich entlang der physiologischen mechanischen Beinachse. Dazu orthogonal steht die y-Achse (B) Koordinatensystem mit reflektierenden Markern und den entsprechenden Achsen x, y, und z.

Um die Relativbewegung von Femur und Tibia während der Bewegung zueinander berechnen zu können, wird ein Gesamtkoordinatensystem (KKS) bestimmt. Nach Grood und Suntay [44] ist dies wie folgt definiert (Abbildung 11):

- e1: Um die stationäre x-Achse erfolgt die Hauptbewegung des Kniegelenks mit Extension und Flexion
- e2: Die fließende y-Achse ergibt sich aus dem Kreuzprodukt der beiden stationären Achsen und steht dadurch immer orthogonal dazu. Um diese Achse erfolgt die Ab- und Adduktion.
- e3: Um die stationäre z-Achse erfolgt die Rotationsbewegung der Tibia.

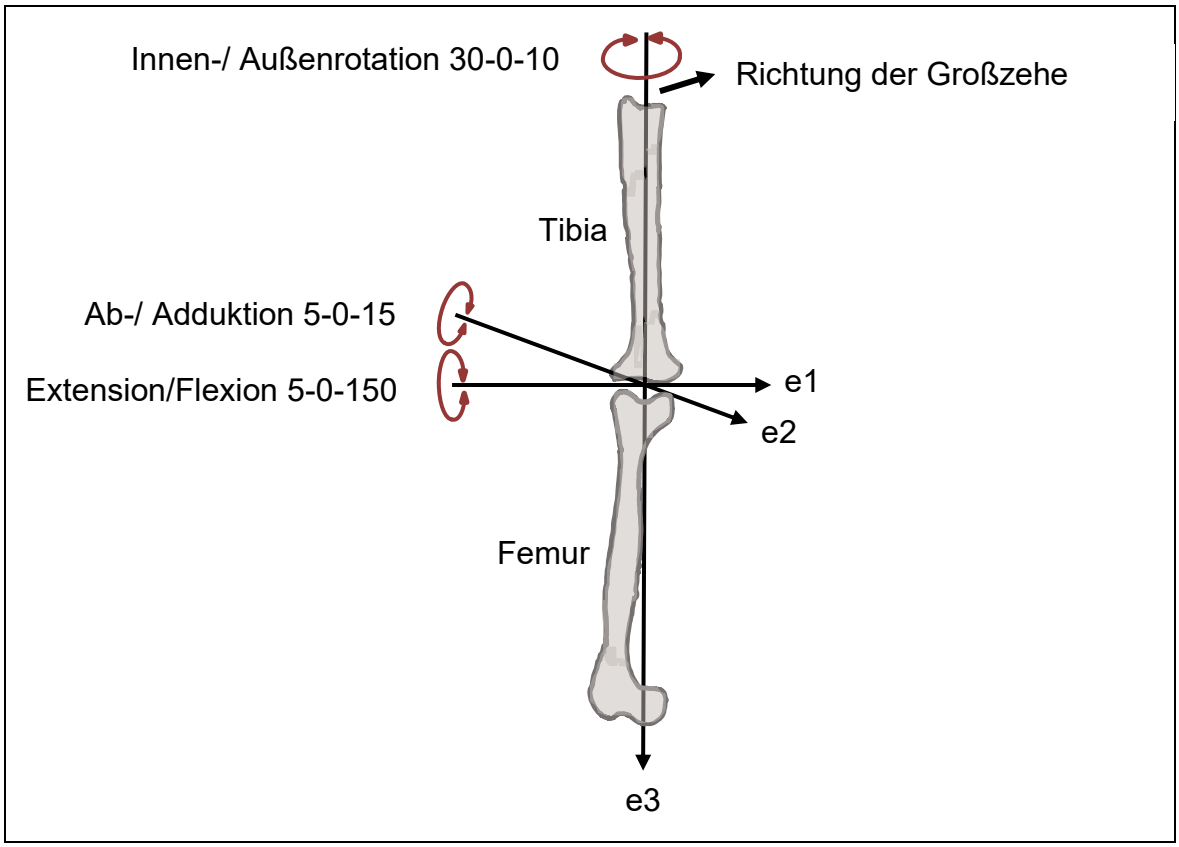


Abbildung 11: Vereinfachte frontale Darstellung des Bewegungsumfangs eines linken Kniegelenks: Das Kniekoordinatensystem (KKS) nach Grood und Suntay setzt sich aus zwei stationären Achsen (e1 und e3) und einer fließenden Achse (e2) zusammen. Um diese Achsen erfolgen die physiologischen Bewegungen, die mit ihren maximal möglichen Auslenkungswinkel angegeben sind.

Somit lassen sich aus der aufgezeichneten Kniekinematik die Gelenkwinkel in Flexion/Extension, Ab-/Abduktion sowie Innen-/Außenrotation einteilen. Für die Auswertung der Gesamtreibung wird anschließend die abklingende Schwingung in der Hautpunktionsebene Flexion/Extension herangezogen. Aufgrund der Viskoelastizität der Kniegelenksstrukturen ist die Abnahme der Schwingung nicht-linear. Dies wird im mathematischen Model zur Bestimmung der Gesamtreibung von Crisco et al.[27] berücksichtigt. In ihrem exponentiellen Dämpfungsmodell werden zwei Formen des Energieverlustes analysiert: die Festkörperreibung μ sowie die viskose Dämpfung c.

1.3.3 Stand der Wissenschaft

Einfluss der Degeneration auf die Gelenkreibung

Unter Verwendung der beschriebenen Tribometer wurde bereits in einigen Studien untersucht, welchen Einfluss die Degeneration des Gelenkknorpels auf die Reibung hat.

So stellten Neu et al. [81] mittels eines pin-on-disk-Tribometers fest, dass der Reibungskoeffizient von humanem Knorpel signifikant mit zunehmendem Degenerationsgrad anstieg, der zuvor histologisch an den verwendeten humanen Knorpelproben bestimmt wurde. Dass ein geschädigter Knorpel unter gleichen tribologischen Bedingungen eine höhere Reibung als gesunder Knorpel erzeugt, konnten auch Bell et al.[11] an ihrem Pin-on-plate-Tribometer bestätigen. Sie verwendeten hierfür Knorpelproben aus dem Kniegelenk von Rindern und induzierten anschließend mechanisch mithilfe von Schmirgelpapier arthrotische Veränderungen. Auch Mederake et al.[77] untersuchten anhand eines Pin-on-Tribometers im Rahmen ihrer Studie die Reibung von neun Karpo-/Metakarpalgelenken von Schafen. Unter physiologischen Bedingungen in Bewegung und Belastung zeigten die durch Austrocknung induzierten arthrotischen Knorpel eine signifikant höhere Reibung als nativ. Zu anderen Ergebnissen kamen Caligaris et al. [23] und de Roy et al. [31], die in ihrer Versuchskonstellation jeweils humane Knorpelproben aus tibiofemorale Gelenken extrahierten und in einem pin-on-plate-Tribometer untersuchten. In ihren Studien zeigte sich weder in der Materialpaarung Knorpel gegen Glas [23] noch Knorpel gegen Knorpel [31] eine

Zunahme des Reibungskoeffizienten mit steigendem Degenerationsgrad. Laut den Autoren [31] zeigte sich damit, dass selbst in der physiologischen Materialpaarung, wie sie im humanen Kniegelenk vorkommen, degenerierte Knorpel nicht unbedingt durch eine veränderte Reibung charakterisiert sind.

Angesichts des Versuchsaufbaus, in der die Knorpelproben isoliert betrachtet werden, lassen sich bedingt Rückschlüsse auf die Gesamtreibung und damit auch die tribologische Wirksamkeit der Hyaluronsäure im gesamten Gelenk ziehen. Um tribologische Untersuchungen im gesamten Gelenkverbund durchzuführen, wurden sogenannte Pendelprüfstände verwendet [78, 82]. Obara et al.[82] untersuchten auf diese Weise insgesamt 13 degenerativ veränderte Kniegelenke von Kaninchen auf ihre Reibung. Die Induktion der Arthrose wurde jeweils am rechten Knie entweder enzymatisch mit einer intraartikulären Papain-Injektion oder mechanisch anhand der Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes verursacht. Das kontralaterale Kniegelenk diente jeweils als gesunde Kontrolle. Die enzymatische Behandlung erzeugte damit das Bild einer milden Arthrose, während die mechanische Bearbeitung der Kniegelenke eine schwere Arthrose verursachte. Sowohl eine milde als auch eine schwere Arthrose zeigten eine signifikant höhere Reibung gegenüber der Kontrollgruppe. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Mori et al. [78] in ihrer Studie in einem passiven Pendel. Es wurden hierfür an Hüftgelenken von Schweinen verschiedene Arthrose-Stadien nachgeahmt, indem diese zunächst nur mit NaCl gewaschen, dann mit Mullbinden und anschließend mit Sandpapier behandelt wurden. Dabei entsprach das Waschen mit NaCl einem intakten Knie, was als Kontrollgruppe verwendet wurde. Der mit Mullbinden angeraute Knorpel imitierte den Beginn einer Gonarthrose und der mit Sandpapier Abgescheuerte einer ausgeprägten Arthrose. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass es bereits zu Beginn der Arthrose zu einem signifikanten Anstieg des Reibungskoeffizienten gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe kommt.

Zusammenfassend herrscht in der Literatur noch Uneinigkeit, ob der gemessene Reibungskoeffizient mit dem Grad der Degeneration im Kniegelenk korreliert (Tabelle 4). Auch wurden zu dieser Fragestellung bisher noch keine Untersuchungen am ganzen humanen Gelenk durchgeführt.

Tabelle 3: Übersicht der aktuellen Studien zur Untersuchung von Reibungsunterschieden zwischen arthrotischen und nicht-arthrotischen Knorpeln, unterschieden in Material, Spezies und Art und Weise der induzierten Arthrose

*[1]: Knorpel gegen Knorpel; [2]: Knorpel gegen Glas; *: ante-mortem, +: post-mortem*

	Autor	Material und Spezies	Induzierte Arthrose	μ
Pin-on-Tribometer	Bell et al., 2006 [11]	Kniegelenk vom Rind[1]	Abrasion mit Schmirgelpapier+	⬆
	Caligaris et al., 2009 [23]	Kniegelenk vom Menschen[2]	Degenerativ*	⬌
	Neu et al., 2010 [81]	Kniegelenk vom Menschen[2]	Degenerativ*	⬆
	Mederake et al., 2022 [77]	Karpo-/ Metakarpal-gelenken vom Schaf[1]	Austrocknung+	⬆
	De Roy et al., 2023 [31]	Kniegelenk vom Menschen[1]	Degenerativ*	⬌
Aktiver Pendel-prüfstand	Obara et al., 1997 [82]	Kniegelenk vom Kaninchen	Papain i.a. oder Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes (ACL)*	⬆
Passiver Pendel-prüfstand	Mori et al., 2002 [78]	Hüftgelenk vom Schwein	Abrasion mit Mullbinde und Sandpapier+	⬆
	De Roy, Eichhorn et al., 2023 [31]	Kniegelenk vom Menschen	Degenerativ*	⬌

Einfluss der Hyaluronsäure auf die Gelenkreibung

Neben der Degeneration des Knorpels rückte auch die altersbedingte Veränderung in der Zusammensetzung der Synovialflüssigkeit in den Mittelpunkt aktueller Studien [1, 11, 34, 40, 60, 77, 78, 82] (Tabelle 4, Tabelle 5). Der Fokus wurde hier auf den Einfluss des Hyaluronsäureanteils auf die Reibung von gesunden gegenüber arthrotischem Knorpel gelegt. So konnte in Pin-on-Prüfständen gezeigt werden, dass Hyaluronsäure als Schmiermittel im Vergleich zu Ringerlösung [37], Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung (PBS) [11], NaCl oder fötalem Kälberserum [77] zu niedrigerer Reibung führt und damit vergleichbar reibungsarm wie physiologische Synovialflüssigkeit ist [26]. Furmann et al. [40] stellten mittels eines Pin-on-plate-Tribometers fest, dass der Reibungskoeffizient stark von der Zusammensetzung und Konzentration der einzelnen Synovialbestandteile abhing. Bei den Reibungsversuchen wurden Femurknorpel aus Schweinehüften gegen eine Glasplatte bewegt und mit verschiedenen Synovialflüssigkeiten geschmiert, die sich im Anteil von Hyaluronsäure unterschieden. So wies Synovialflüssigkeit mit einer geringen HA-Konzentration aus degenerativ veränderten Kniegelenken eine höhere Reibung auf als physiologische Gelenkflüssigkeit mit einem höheren HA-Anteil.

De Roy et al. untersuchten die Reibungseigenschaften von mild und stark degenerierten humanen Knorpelproben in zwei unterschiedlichen pin-on-plate-Konfigurationen. Interessanterweise konnte eine HA-angereicherte Synovia die Reibung weder in mild noch stark degenerierten Knorpelproben signifikant verringern im Vergleich zur Versuchskonstellation mit synthetischer Synovia.

Es ist entsprechend der Literatur weiterhin umstritten, welchen Beitrag der Anteil von Hyaluronsäure in der Synovialflüssigkeit zur reibungsarmen Bewegung leistet.

Tabelle 4: Übersicht der aktuellen in-vitro Studien zur Untersuchung der Wirkung von intraartikulärer Hyaluronsäure auf die Gelenkreibung, unterschieden in Gelenk, Spezies, Art und Weise der induzierten Arthrose und Beschaffenheit der Hyaluronsäure.
*PBS: Phosphat gepufferte Kochsalzlösung; MW: Molekulargewicht; HA: Hyaluronsäure; [1]: Knorpel gegen Knorpel; [2]: Knorpel gegen Glas; *: ante-mortem, +: post-mortem*

	Autor	Gelenk & Spezies	Material		µ
			Induzierte Arthrose	Hyaluronsäure⁺	
Pin-on-Tribometer	Forsey et al., 2006 [37]	Kniegelenk vom Mensch[1]	Degenerativ*	Konz.: 5 und 10mg/ml MW: 3 · 10^6 Da Vgl.: Ringerlösung	⬇
	Bell et al., 2006 [11]	Kniegelenk vom Rind[1]	Schmirgelpapier⁺	MW: 3 ·10^6 Da Vgl.: PBS	⬇
	Furmann et al., 2020 [40]	Kniegelenk vom Schwein[2]	-	Konz.: 2,5mg/ml MW: 0,82 – 1,02 · 10^6 Da Vgl.: osteo-arthritische Synovia	⬇
	Mederake et al., 2022 [77]	Karpo-/ Metakarpal-gelenken vom Schaf[1]	Austrocknung⁺	Konz: 10 mg/ml MW: 1,2 – 1,4 · 10^6 Da Vgl.: NaCl	⬇
	De Roy et al., 2023 [31]	Kniegelenk vom Mensch[1]	Degenerativ*	Konz: 3 mg/ml (sSF + HA 1:1) MW: 1,3 · 10^6 Da Vgl: synthetische Synovia (sSF)	⬌
ARES-Rheometer	Corvelli et al., 2015 [26]	Kniegelenk von Rind und Mensch	Schmirgelpapier, enzymatischem Abbau, Entfernung von Lubricin⁺	Konz.: 5 mg/ml Vgl.: physiologische Synovia	⬌

Mithilfe eines aktiven Pendels untersuchten Obara et al.[82] wie oben beschrieben insgesamt 13 degenerativ veränderte Kniegelenke von Kaninchen auf ihre Reibung hin.. Die post-mortem injizierte Hyaluronsäure (1 bis 2 · 10^6 Dalton) konnte bei milder Arthrose die Reibung im Gelenk signifikant senken. Dagegen war eine Wirkung auf die Reibung bei fortgeschrittener schwerer Arthrose mit makroskopisch sichtbaren Schäden der Knorpeloberfläche nicht nachweisbar.

Dem aktiven Pendel steht der passive Pendelprüfstand gegenüber. So untersuchten Mori et al. [78] damit das natürliche Schmierverhalten an Hüftgelenken

von Schweinen (siehe Kapitel 1.3.3). In den verschiedenen Arthrose-Stadien wurde nun Hyaluronsäure mit geringem ($0{,}8 \cdot 10^6$ Dalton) bzw. hohem Molekulargewicht ($2{,}0 \cdot 10^6$ Dalton) und geringer (1%-ige HA-Lösung) bzw. hoher Viskosität (1,5%-ige HA-Lösung) auf ihre Schmiereigenschaften untersucht. Bei milder Arthrose zeigte sich unabhängig vom Molekulargewicht keine signifikante Abnahme des Reibungskoeffizienten durch die Zugabe von Hyaluronsäure. Bei Gelenken mit starker Arthrose konnte eine signifikante Abnahme nur für höher visköse Hyaluronsäure-Präparate nachgewiesen werden. Dies deutet darauf hin, dass Hyaluronsäure-Präparate mit einer höheren Viskosität eine effektivere Schmierung vor allem bei Gelenken mit ausgeprägter Arthrose bewirken.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Elmorsy et al. [34], die dazu eine Untersuchung an 20 Hasen mittels eines Pendelprüfstands durchführten. Sie stellten die Hypothese auf, dass eine intraartikuläre Viskosupplementation mit hochmolekularer vernetzter Hyaluronsäure eine bessere Gelenkschmierung erzeugt und im Vergleich zur Injektion mit NaCl oder niedrig molekularem HA eine chondroprotektive Eigenschaften aufweist. Hierfür wurde eine Gonarthrose bei 20 Hasen chirurgisch induziert, indem das vordere Kreuzband beidseits jeweils durchtrennt wurde. Nach der 5. Woche erhielten 10 Tiere eine dreimal wöchentlich angewandte HA-Injektion mit hochmolekularer quervernetzter (MW $6 \cdot 10^6$ Da, HA600-Gruppe) bzw. niedermolekularer HA (MW $0{,}8 \cdot 10^6$ Da, HA80-Gruppe) in das rechte Knie; das linke Knie wurde parallel mit einer dreimaligen intraartikulären NaCl-Lösung behandelt. Eine Woche nach der letzten Injektion wurden die Tiere getötet und die darauffolgende biomechanische Untersuchung erfolgte mittels eines passiven Pendelprüfstandes. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass der Reibungskoeffizient in der HA600-Gruppe signifikant niedriger war im Vergleich zur NaCl-Gruppe, jedoch nur tendenziell und nicht-signifikant niedriger als in der HA80-Gruppe. Bestätigt wurde dies durch positive Ergebnisse in der Histologie: Die oberflächliche Knorpelschicht der HA600-behandelten Knie wies eine Zellfülle und Zellform auf, die den normalen, nicht operierten Knien entsprach. Die Autoren gingen von einem reibungsverringernden und chondroprotektiven Effekt der hochmolekularen HA aus, der die oberflächliche Knorpelschicht erhält und den Proteoglycan-Gehalt verbessert.

Der Einfluss eines Hyaluronsäure-Einsatzes bei degenerierten Gelenken auf die Reibung war auch Gegenstand der Studie von Kawai et al. [59]. Sie untersuchten in einem Pendelprüfstand die Reibung an 10 Kiefergelenken von Schweinen, vor und nach mechanischer Induktion einer Arthrose und anschließender HA-Applikation (MW 1,0 bis 2,3 · 10^6 Da). Die Arthrose wurde durch Waschen mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) und Abrasion mit Mullbinden imitiert. Im Vergleich zum intakten Gelenk war der Reibungskoeffizient nach der Behandlung signifikant höher. Die anschließende Applikation von HA führte zu einer deutlichen Verringerung des Reibungskoeffizienten, unabhängig vom Molekulargewicht. Dieser erreichte jedoch nicht wieder den Ausgangswert vor der Behandlung mit PBS und Mullbinden.

Andere Ergebnisse erzielten hingegen Kawano et al. [60], die in einer ähnlichen Studienanordnung an 40 Hasen die Gelenkschmierung nach einer 8x wöchentlichen HA-Injektion von je 3,0 - 3,5 ml in mechanisch induzierte arthrotische Kniegelenke untersuchten. Die schweren Verschleißerscheinungen wurden hier mittels der Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes und des medialen Kollateralbandes simuliert. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass die Behandlung mittels HA-Injektion, unabhängig von dem verwendeten Molekulargewicht (0,8 · 10^6 Dalton; 2,0 · 10^6 Dalton), keine signifikante Verringerung des Reibungskoeffizienten erzielte im Vergleich zur OA-Gruppe, die keine HA-Injektionen erhalten hatte. Außerdem wies die Interventionsgruppe einen signifikant erhöhten Score in der Histologie des Gelenksknorpel im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe auf, was auf eine erhöhte Knorpeldegeneration hindeutet.

Obwohl die Injektion von Hyaluronsäure eine gängige Therapie bei Gonarthrose ist, existieren seither wenige in-vitro-Studien (Tabelle 4) oder Untersuchungen an Pendelprüfständen (Tabelle 5), die diesen Ansatz umfassend erforschen. Die meisten Daten zur Gesamtreibung und zur Wirksamkeit von HA auf die Gelenkreibung basieren dabei auf Tierversuchen, wobei die Ergebnisse dieser widersprüchlich sind. Im Hinblick auf das degenerierte menschliche Kniegelenk fehlen zudem weiterhin grundlegende Erkenntnisse, sowohl zur Reibung selbst als auch zur potenziellen Wirkung von HA.

Tabelle 5: Aktuelle Literatur der Reibungsuntersuchungen zur Effektivitätsüberprüfung von intraartikulären Hyaluronsäure-Injektionen in arthrotische Gelenke anhand von Pendelprüfstanden, unterschieden in Gelenk, Spezies, Art und Weise der induzierten Arthrose und Beschaffenheit der Hyaluronsäure.
*[1]: Knorpel gegen Knorpel; [2]: Knorpel gegen Glas; *: ante-mortem, +: post-mortem; PBS: phosphatgepufferte Kochsalzlösung; MW: Molekulargewicht*

Autor	Gelenk & Spezies	Material		μ
		Induzierte Arthrose	Hyaluronsäure	
Obara et al., 1997 [82]	Kniegelenk vom Kaninchen	Papain i.a. oder Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes (ACL)*	Konz: 1%-ig MW: 1 – 2 · 10^6 Da Vgl.: vor Behandlung$^+$	bei Papain: ⬇ bei ACL: ⬌
Mori et al., 2002 [78]	Hüftgelenk vom Schwein	Waschen mit NaCl, Abrasion mit Mullbinde und Sandpapier$^+$	MW: 0,8 und 2,0 · 10^6 Da Vgl.: NaCl$^+$	⬌
Kawano et al., 2003 [60]	Kniegelenk vom Hasen	Durchtrennung von vorderem Kreuzband und medialem Kollateralband*	8x Injektion von 3,0 – 3,5 ml HA MW: 0,8 – 2,0 · 10^6 Da Vgl.: keine Behandlung*	⬌
Kawai et al., 2004 [59]	Kiefergelenk vom Schwein	Spülen mit PBS und Abrasion mit Mullbinde$^+$	MW: 1,0 – 2,3 · 10^6 Da Vgl.: PBS$^+$	⬇
Elmorsy et al., 2014 [34]	Kniegelenk vom Hasen	Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes*	3x Injektion von 0,3 ml HA MW: 0,8 und 6 · 10^6 Da Vgl.: Injektion mit NaCl*	bei HA80: ⬌ bei HA600: ⬇
De Roy, Eichhorn et al., 2023 [31]	Kniegelenk vom Menschen	Altersbedingte Degeneration*	1x Injektion von 6ml HA (MW 6 · 10^6 Da) Vgl.: nativ$^+$	⬌

1.4 Ziel der Arbeit

Die Osteoarthrose ist eine Erkrankung des Alters und geht mit degenerativer Zerstörung des Gelenkknorpels sowie der angrenzenden Strukturen einher, weshalb sie gemeinhin auch als „Gelenkverschleiß“ bezeichnet wird. Das am häufigsten von der Arthrose betroffene Gelenk des Körpers ist das Knie [39, 102]. Aus biomechanischer Sicht gehen degenerativbedingte Verschleißerscheinungen demnach mit einer erhöhten intraartikulären Reibung einher und umgekehrt [67]. Zwar war die Tribologie des Kniegelenks schon Gegenstand einiger Studien, allerdings wurden bisher diesbezüglich entweder isolierte Knorpelproben oder die Gelenkreibung im Tiermodell untersucht [23, 81]. Somit fehlen Daten bezüglich der Gesamtreibung im degenerierten humanen Gelenk bisher gänzlich.

Aus klinischer Sicht umfasst die Behandlung der OA konservative, medikamentöse und operative Therapieansätze [10], wobei vor allem letztere aufgrund der begrenzten Haltbarkeitsdauer des Implantats lange hinausgezögert werden sollten. Eine häufig zum Einsatz kommende Therapieform der Arthrose – die intraartikuläre Hyaluronsäure-Injektion – soll die Reibung im Gelenk minimieren, indem sie die Konzentration und molekulare Masse der Hyaluronsäure in der osteoarthrotischen Synovia wiederherstellt und somit die Beschwerden des Patienten über kurze und lange Sicht lindert. Obwohl in klinischen Studien eine zeitlich begrenzte Schmerzreduktion, eine Verbesserung der Beweglichkeit und damit eine verbesserte Lebensqualität des Patienten nachgewiesen werden [8, 12], sind ihre Wirksamkeit in Metaanalysen bisher nicht vollständig verstanden und belegt [52]. Aufgrund der daraus resultierenden fehlenden Evidenz des Wirkmechanismus der HA-Injektion sowie einer kontroversen Studienlage ist die Behandlung mit Hyaluronsäure weiterhin eine individuelle Gesundheitsleistung (iGeL), die vom Patienten selbst bezahlt werden muss und nicht von der gesetzlichen Krankenkasse übernommen wird.

Forschungsgegenstand der vorliegenden Arbeit ist deshalb die Untersuchung der Gesamtreibung humaner Kniegelenke mit unterschiedlichen Degenerationsgraden sowie die Prüfung der tribologischen Wirksamkeit von intraartikulär injizierter Hyaluronsäure.

Auf Basis der aktuellen Literatur wurden folgende Hypothesen formuliert:

I) Stark degenerierte humane Kniegelenke weisen im Vergleich zu mild Degenerierten eine erhöhte Gelenkreibung auf.

II) Durch die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure wird die Gelenkreibung im degenerativ veränderten Kniegelenk verringert.

Zur Untersuchung der beiden Hypothesen wurde ein passiver Pendelprüfstand verwendet, mit dessen Hilfe ganze humane Kniegelenke unter axialer Belastung einer passiven Bewegung ausgesetzt werden können. Zunächst erfolgt die Bestimmung der Gelenkreibung von mild und stark degenerierten humanen Kniegelenken im nativen Zustand. Nach der anschließenden intraartikulären Hyaluronsäure-Injektion wurde erneut die Gelenkreibung ermittelt. Die Untersuchungen wurden unter physiologisch relevanten Belastungen und Auslenkungswinkeln entsprechend der Stand- und Schwungphase des Gangzyklus durchgeführt.

Mit Hilfe dieser Untersuchungen sollen erstmals die Gesamtreibung humaner Kniegelenke in Abhängigkeit der Degenerationsgrade bestimmt werden. Weiterhin soll erstmals die tribologische Wirksamkeit einer intraartikulären Hyaluronsäure-Injektion als weitverbreitetes Therapiekonzept im humanen Kniegelenk untersucht werden.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Um die Gesamtreibung degenerierter humaner Kniegelenke sowie den Einfluss von Hyaluronsäure auf diese zu untersuchen, wurden je sechs wenig und stark degenerativ veränderte Präparate in einem passiven Pendelprüfstand getestet. Die ethische Genehmigung dieser Studie erfolgte durch das Institutional Review Board der Universität Ulm (228/20). Nach Präparation wurden mittels eines passiven Pendelprüfstandes alle Kniegelenke zunächst nativ untersucht, um den Einfluss des Degenerationsgrades auf die Reibungseigenschaften beurteilen zu können. Anschließend wurde die Versuchsreihe nach einer einmaligen intraartikulären Injektion mit Hyaluronsäure wiederholt. Sowohl bei der nativen als auch bei der präparierten Versuchsreihe wurden Belastungen und Auslenkungswinkel simuliert, die der Stand- und Schwungphase des Gangzyklus nachempfunden sind. Zusätzlich wurde der Quadriceps-Muskel durch ein passives Gewicht vorgespannt, um die Patella bei der Pendelbewegung zu stabilisieren. Ein Motion-Capture System erfasste die Kinematik des Gelenks während der passiven Pendelbewegung. Die Berechnung der Gesamtreibung – quantifiziert durch den Reibungskoeffizienten sowie des viskösen Dämpfungskoeffizienten – erfolgte anhand des nicht-linearen Dämpfungsmodell nach Crisco et al.[27]. Verwendet wurde dafür ein bestehendes MATLAB Skript. Die Beurteilung des Degenerationsgrades erfolgte anhand des röntgenologisch bestimmbaren Kellgren-Lawrence-Scores[62] sowie einer makroskopischen Beurteilung aller Kniegelenksstrukturen mittels ICRS-Klassifikation (International Cartilage Repair Society) [16] und Pauli-Score [84].

2.2 Material

Kniegelenkspräparate

In dieser Studie wurden nur Kniegelenke mit altersbedingter Arthrose eingeschlossen. Basierend auf einer a-priori Fallzahlkalkulation anhand eines vergleichbaren Studiendesigns [60] wurden jeweils sechs mild und sechs stark

degenerierte Kniegelenkspräparate von der Gewebebank ScienceCare® (USA) bezogen. Aufgrund der starken Altersabhängigkeit von dem Schweregrad der Gelenkdegeneration erfolgte die Gruppeneinteilung anhand des Alters der Spender mit einem Cut-Off bei dem 65. Lebensjahr. Kniegelenke von Spendern jünger als 65 Jahre wurden als „mild degeneriert“, Kniegelenke von Spendern ab 65 Jahren als „stark degeneriert“ definiert und den entsprechenden Versuchsgruppen zugeteilt (Tabelle 6). Im Verlauf wurde diese altersbedingte Einteilung anhand des KL und ICRS-Scores überprüft.

Ausschlusskriterien bei der Auswahl geeigneter Gelenke wurden wie folgt definiert: Die Kniegelenke sollten weder vorangegangene Operationen oder Arthroskopien gehabt haben noch Grunderkrankungen aufweisen, die sich auf den Zustand des Kniegelenks auswirken könnten (z. B. chronisch entzündliche Erkrankungen wie Rheumatoide Arthritis). Somit konnte davon ausgegangen werden, dass sich die Degeneration des Kniegelenks vor allem durch Alterungsprozesse erklären lässt. Das Alter der Spender lag zwischen 41 und 85 Jahre (Mittelwert 69,1 Jahre) bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,1 kg.

Tabelle 6: Versuchsgruppeneinteilung in „mild degeneriert“ (Gruppe 1) und „stark degeneriert“ (Gruppe 2), je n = 6 mit einem Cut-Off-Alter von 65 Jahren

Versuchsgruppe	Beschreibung
Gruppe 1	„mild degeneriert“ (n = 6) Humane Kniegelenke mit milden Anzeichen einer Degeneration (≤ 65. Lebensjahr)
Gruppe 2	„stark degeneriert“ (n = 6) Humane Kniegelenke mit starken Anzeichen einer Degeneration (> 65. Lebensjahr)

In zeitlicher Abfolge lässt sich die Studie in eine Vorbereitungsphase und den Versuchstag selbst einteilen. Dabei beinhaltet der erste Teilabschnitt die Präparation des Kniegelenks und die anschließende Bestimmung des KL-Degenerationsgrades durch eine konventionelle Röntgenaufnahme. Im zweiten

Schritt erfolgte die eigentliche Bestimmung der Gelenkreibung durch die Reibungsuntersuchung im Pendelprüfstand und die weitere Untersuchung der Degeneration von Knorpeloberfläche und Menisken anhand von makroskopischen Parametern.

Hyaluronsäure

Um den Einfluss einer intraartikulären Injektion von Hyaluronsäure sowohl an wenig als auch an stark degenerativ veränderten Knien vergleichbar untersuchen zu können, wurde das Präparat Synvisc® (Sanofi-Aventis, GmbH, Germany) verwendet. Es enthält das in der Literatur oft beschriebene quervernetzte GF-20 mit einem hohen Molekulargewicht von $6 \cdot 10^6$ Dalton und einer niedrigen Konzentration von 8mg/ml. Ein Gesamtvolumen von 6 ml wurde direkt von der Reibungsuntersuchung in das Gelenks injiziert. Dies entspricht einer klinisch angewandten Einzeldosis.

2.3 Methoden

2.3.1 Präparation und Vorbereitung

Die humanen Kniegelenke wurden unmittelbar nach dem Tod eingefroren und bei -25°C gelagert. 36 Stunden vor der Präparation wurden sie bei bei 4°C langsam aufgetaut (Abbildung 12, (1)). Die Präparation der Gelenke erfolgte in mehreren Schritten, wobei zu jeder Zeit darauf geachtet wurde, dass sowohl die Gelenkkapsel als auch die beiden Kollateralbänder intakt blieben (siehe Anhang).

Im ersten Schritt wurde das Präparat von Haut und subkutanem Fettgewebe befreit (Abbildung 12, (2)). Nach Einschätzung der Gelenkkapselgröße erfolgte eine Präparation distal davon bis auf die Knochen. Dabei wurden die Muskeln des Ober- und Unterschenkels durchtrennt und von Femur bzw. Tibia und Fibula gelöst. Für die weitere Präparation der dorsalen Oberschenkelmuskulatur wurden zunächst die Muskeln freipräpariert und anschließend nahe der Gelenkkapsel abgesetzt, wo sie medial der Tuberositas tibiae an der Pes anserinus superficialis ansetzen (M. sartorius, M. gracilis, M. semitendinosus). Auf der lateralen Seite erfolgte dazu analog die Freipräparation des Caput longum des M. biceps femoris und das

Absetzen nahe des Fibulaköpfchens. Durch das Freipräparieren der dorsalen Unterschenkelmuskulatur und der dort ansässigen Gefäß- und Nervenstraße fand die Orientierung in der Fossa poplitea statt (Abbildung 12, (3)). Nach Absetzen des Caput mediale und laterale des Musculus gastrocnemius distal der Gelenkkapsel kam es zur Präparation in die Tiefe mit Absetzen des Musculus soleus und plantaris und den Muskeln der Fibularis- und tiefen Flexorenloge. Zur Präparation der ventralen Oberschenkelmuskulatur wurde die Sehne des Musculus quadriceps femoris etwa fünf cm oberhalb der Patella durchtrennt und dessen Muskelbäuche (M. rectus femoris, M. vastus lateralis, M. vastus medialis, M. vastus intermedius) freipräpariert und vom Femur abgelöst. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Bursa suprapatellaris, die sich unterhalb der Sehne befindet und mit der Gelenkkapsel kommuniziert, nicht verletzt wird (Abbildung 12, (4)). Mithilfe eines Leukoplast-Tapes wurde die Sehne des M. quadriceps femoris ca. drei cm distal der Patella auf eine Breite von ca. 3 cm bandagiert. Beim anschließenden Umstechen mit einer reißfesten Angelschnur wurde auf eine überlappende fischgrätenartige Nahttechnik geachtet und eine Schlaufe erzeugt. Dies erlaubte das Anbringen eines passiven Gewichtes während den Reibungsversuchen, um eine Vorspannung des Muskels mit 10 N zu simulieren (Abbildung 12, (6)).

Im letzten Schritt wurden die Knochenenden von Femur und Tibia gekürzt und mit Technovit (3040; Kulzer GmbH, Hanau, Germany), einem schnellhärtenden kaltpolymerisierenden 2-Komponenten-Kunststoff, in Stahlzylinder eingebettet. Die Ausrichtung erfolgte gemäß der physiologischen, anatomischen Beinachse. Die Position der proximalen Fibula wurde in einem gespannten Zustand der Tibiofibularsyndesmose mit einer Kortikalisschraube an der Tibia fixiert und etwa auf eine Länge von 4 cm gekürzt (Abbildung 12, (5)). Anschließend wurden an der Diaphyse von Femur und Tibia Schanzschrauben angebracht, um dort später Koordinatensysteme mit Markern für die Aufzeichnung der passiven Kniekinematik mittels Motion-Capturing-Systems anbringen zu können (siehe Anhang, S.108).

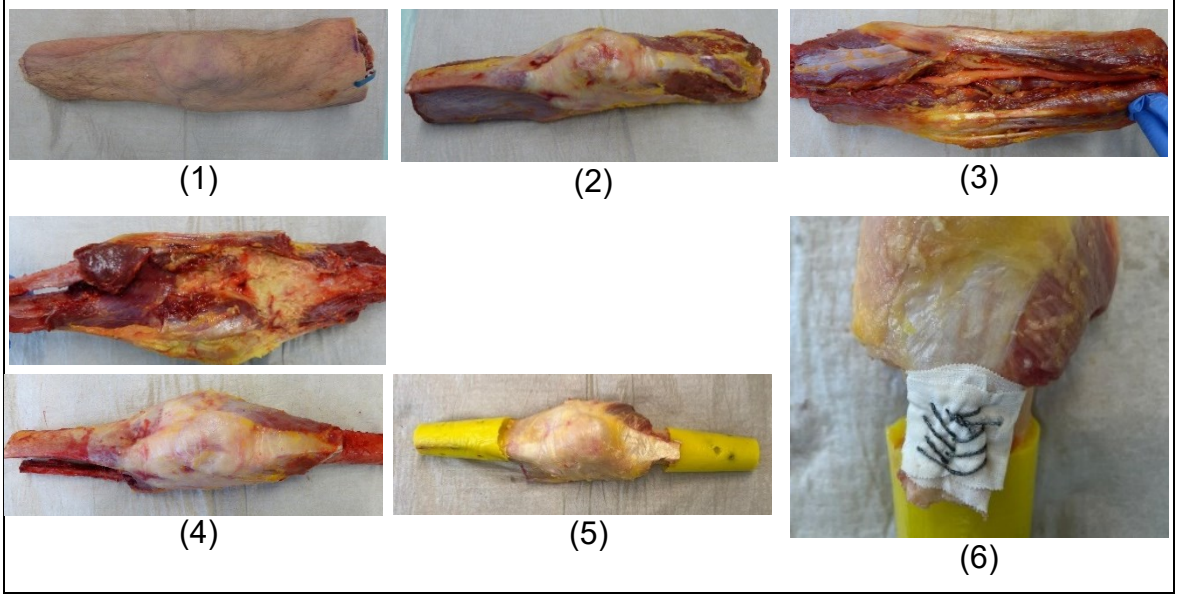


Abbildung 12: Exemplarische Aufnahme der einzelnen Präparationsschritte vom intakten bis zum präparierten und versuchsbereiten Kniegelenk:

(1) intaktes linkes Kniegelenk

(2) Entfernung von Haut und subkutanem Fettgewebe

(3) Präparation der Fossa poplitea

(4) fertige Präparation von dorsal (oben) und ventral (unten) betrachtet

(5) Fixation und Kürzen der Fibula, Einpotten der distalen Knochenenden und Anbringen der Schanzschrauben (hier nicht im Bild)

(6) Leukoplast-Bandage mit fischgrätenartiger Naht an der Quadrizepssehnen

2.3.2 Pendelprüfstand und Test-Routine

Für die Reibungsversuche wurde ein etablierter passiver Pendelprüfstand verwendet [30]. Dieser besteht aus einer Grundplatte, einem Kugelschwenkarm zur Fixierung des Femurs sowie einem Pendelarm, welcher an der Tibia fixiert wird.
Der Aufbau erlaubt die Simulation von Belastungen und Winkeln, wie sie während eines physiologischen Gangzyklus (Abbildung 13) stattfinden:
Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75 kg wurde die Schwungphase mit einer durchschnittlichen Gelenkbelastung von 25 kg und einem gesamten Auslenkwinkel von 40° definiert, soweit es der Versuchsaufbau erlaubte. Dahingegen wurde eine Belastung von 100 kg bei insgesamt 15° Gesamtauslenkung für die Standphase festgelegt.

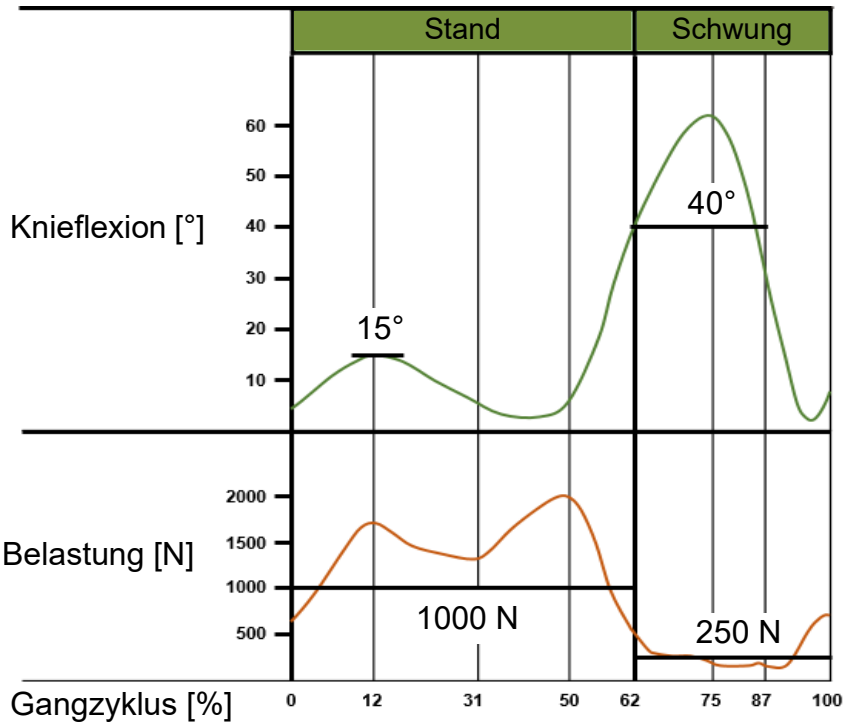


Abbildung 13: Flexionswinkel und Belastung eines Kniegelenks während eines Gangzyklus, modifiziert nach Neumann-Götz et al.[43]: Entsprechende Realisierung von Schwung- (25kg, 40°) und Standphase (100kg, 15°) in unserem Pendelprüfstand, anhand der durchschnittlichen Belastungswerte aus der Datenbank Orthoload

Das Eigengewicht des Pendelarms beträgt 25 kg, was einer Axialkraft von 250 N in der Schwungphase entspricht. Um eine höhere Belastung von maximal 1000 N entsprechend der Standphase abzubilden, konnte ein zusätzliches Gewicht von 75 kg am unteren Balken des Pendelarms befestigt werden. Um bei der passiven Pendelbewegung physiologische Kontaktbedingungen im Gelenk zu berücksichtigen und eine unphysiologische Hyperextension zu verhindern, wurden die Winkel sowie die Belastungen für die Stand- und Schwungphase wie in Abbildung 14 gewählt:

	Belastung m	Winkel α	Flexions-winkel β
Standphase	1000 N	7,5°	15°
Schwungphase	250 N	20°	40°

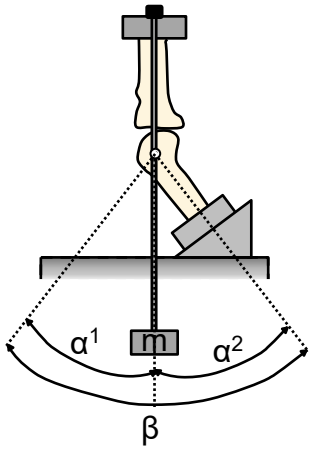


Abbildung 14: exemplarische Darstellung des Pendelaufbaus (rechts) mit den entsprechend simulierten Phasen des Gangzyklus (links)
m: Belastung, die auf das Gelenk durch Gewichtauflage auf den Pendelarm appliziert wird α^1: initialer Auslenkwinkel, α^2: initialer Standwinkel, β: maximaler Flexionswinkel

Die Ausrichtung des Kniegelenks erfolgte in der Frontal- sowie in der Sagittalebene durch Befestigung des Femurs im Kugelschwenkarm:

a) Die Rotationsachse des Pendels wurde durch diejenige Achse beschrieben, die durch die Epikondylen des Femurs in der Frontalebene verläuft. Es musste dazu auf eine horizontale Lage der beiden Epikondylen zueinander in der Frontalebene geachtet werden.
b) In der Sagittalebene konnte mithilfe eines Winkelmessers der Standwinkel von 7,5° bzw. 20° zwischen Femur und der Grundplatte eingestellt werden.

Der maximale Flexionswinkel ergab sich aus dem initialen Auslenkwinkel, von welchem aus die passive Bewegung initiiert wurde.

Zur Stabilisierung des Kniegelenks während seiner passiven Bewegung wurde die Aktivität des Musculus quadriceps femoris simuliert, indem über Umlenkrollen eine passive Last von 10 N [94] appliziert wurde (Abbildung 15).

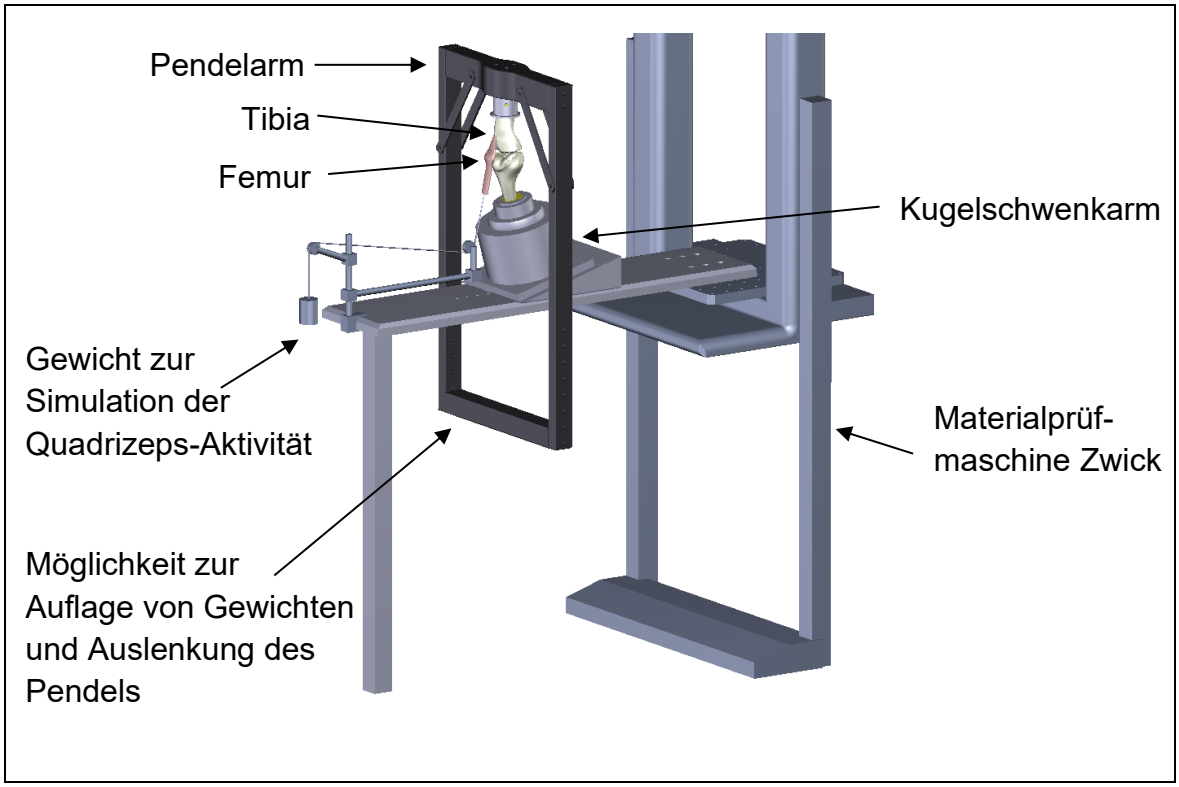


Abbildung 15: schematische Darstellung des Pendelprüfstandes: Prüfvorrichtung mit einem Pendelarm für die Tibia und einem Kugelschwenkarm für den Femur; Pendelende zur Möglichkeit einer Auflage von Gewichten und Auslenkung des Pendels über eine reißfeste Schnur, Materialprüfmaschine Zwick als Standfuß, Simulation des Quadrizeps durch 10 N Zugkraft über eine Umlenkrollen

Die Kniegelenkskinematik wurde mit einem Motion-Capturing System der Firma Optitrack (NaturalPoint, Oregon, USA) aufgezeichnet. Sechs Infrarotkameras (Typ Prime 13, Auflösung 1,3 Megapixeln, Frame-Rate 240 fps.) wurden so im Raum positioniert, dass die an Femur und Tibia angebrachten Koordinatensysteme zu jedem Zeitpunkt der Pendelbewegung von diesen erfasst werden konnten (Abbildung 16).

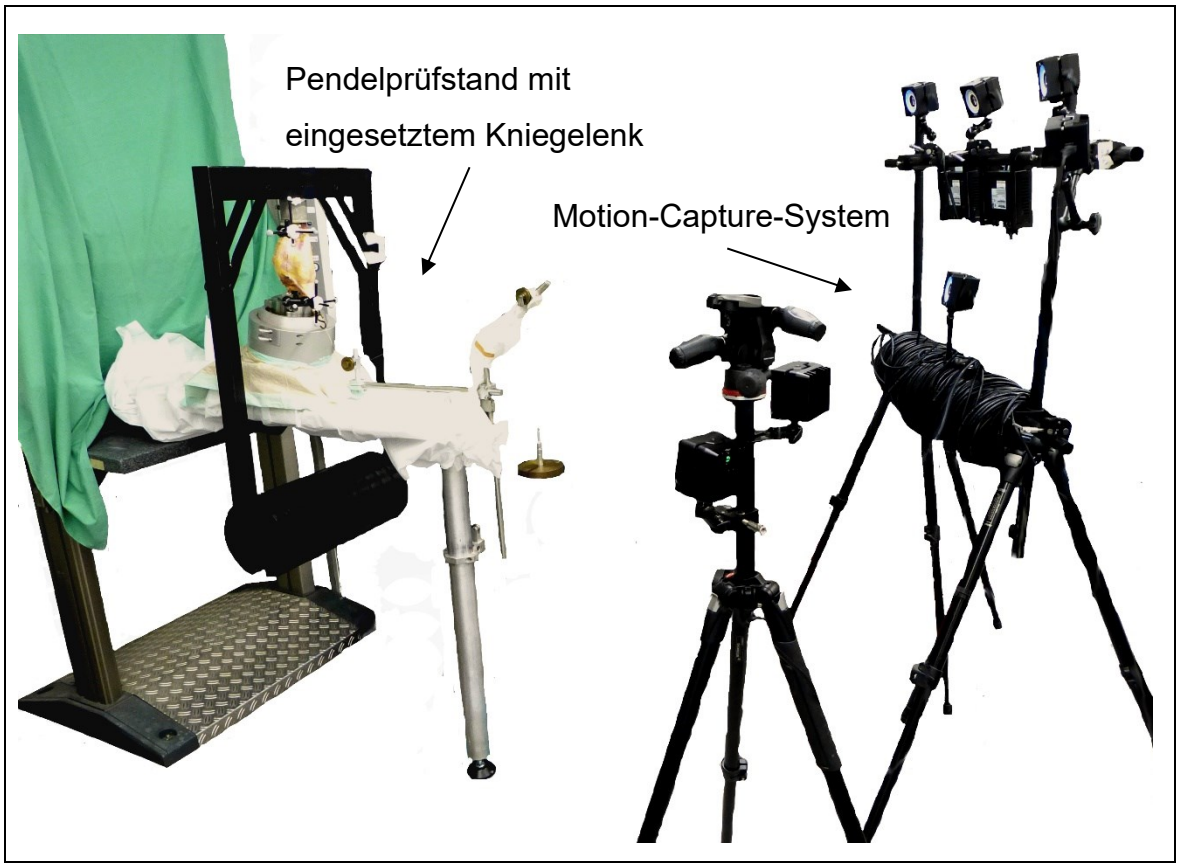


Abbildung 16: Versuchsaufbau mit Pendelprüfstand bei eingebautem Kniegelenk (links) und Motion-Capture-System mit sechs Kameras (rechts).
Bei der Positionierung der Kameras im Raum wurde darauf geachtet, dass die am Kniegelenk angebrachten Koordinatensysteme mit reflektierenden Markern zu jedem Zeitpunkt der Pendelbewegung erfasst werden können.

Nach der Montage und Ausrichtung des Kniegelenks wurden die lokalen Koordinatensysteme an den Schanzschrauben in den Diaphysen von Femur und Tibia befestigt und mithilfe von Kugelgelenken nach den anatomischen Achsen des Kniegelenks ausgerichtet (Abbildung 17).

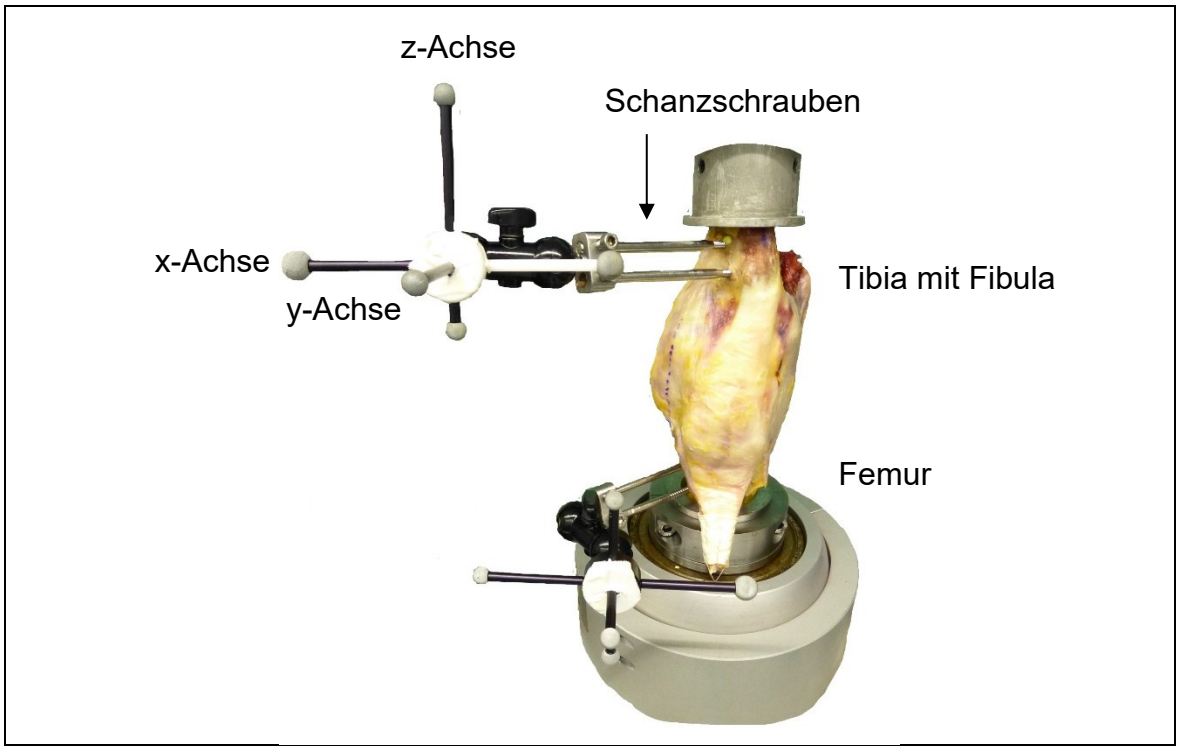


Abbildung 17: versuchsbereites humanes Kniegelenk im Pendelprüfstand mit ausgerichteten Koordinatensystemen befestigt über Schanzschrauben an Femur bzw. Tibia

Für die Auslenkung des Kniegelenks um den gewünschten Winkel (7,5° Standphase bzw. 20° Schwungphase) wurde am unteren Balken des Pendelarms eine Schnur über eine Umlenkrolle geführt und befestigt. Die Einleitung der passiven Bewegung erfolgte über das Durchtrennen der Schnur mit einer mikroverzahnten Schere.

Die Kniegelenke wurden zunächst im nativen Zustand ohne Hinzugabe von Hyaluronsäure getestet. Dabei wurden die Belastungen der Stand- und Schwungphase in randomisierter Reihenfolge aufgebracht. Um den Einfluss von Kriechprozessen im Kniegelenk zu berücksichtigen, wurden Messungen direkt nach Lastapplikation (t0) sowie nach einer statischen Belastung der Kniegelenke unter der jeweiligen Axiallast von 20 Minuten (t20) durchgeführt. Bevor mit der nächsten Belastung/Auslenkung fortgefahren wurde, wurde eine Relaxationszeit von 20 Minuten eingehalten (Abbildung 18).

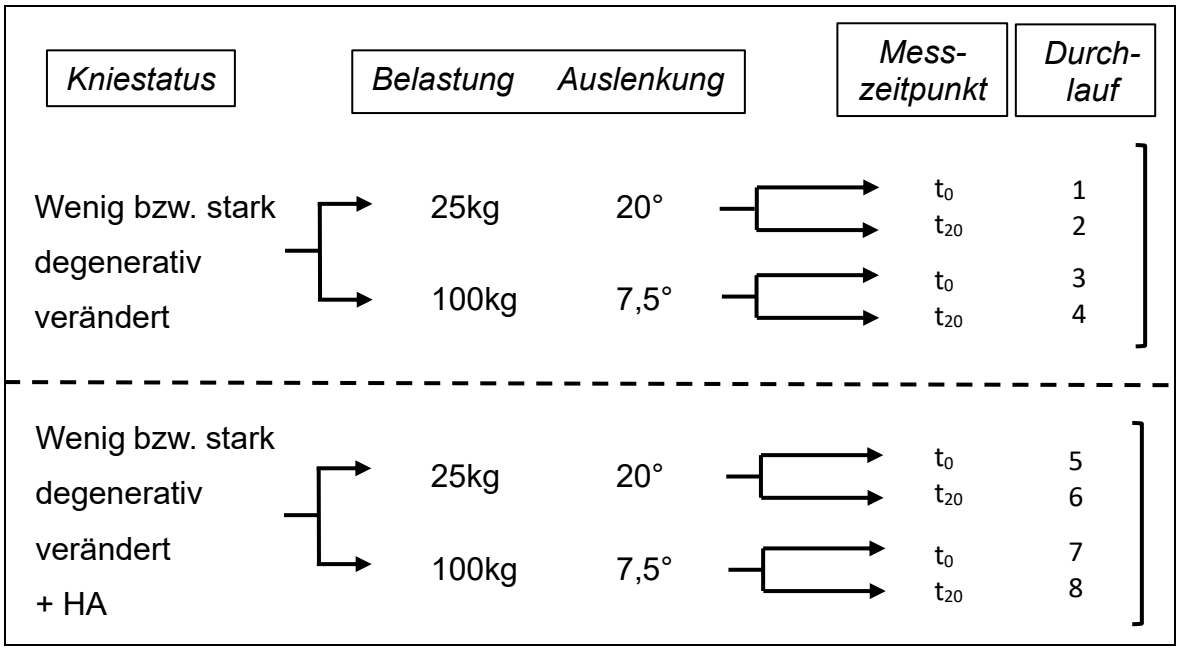


Abbildung 18: Übersicht über den gesamten Versuchsablauf:
Der Versuchsdurchlauf für ein Kniegelenk unabhängig der Versuchsgruppe „wenig degeneriert“ oder „stark degeneriert“ umfasst insgesamt 8 Testdurchläufe in randomisierter Reihenfolge innerhalb der Versuchsblöcke (nativ: 1-4; nach Hyaluronsäure-Injektion: 5-8).

An die Versuche im nativen Zustand anschließend erfolgte die intraartikuläre Injektion der Hyaluronsäure. Die therapeutisch richtige Injektionstechnik in ein Kniegelenk wurde von Herrn Hessel (Facharzt für Allgemeinmedizin und spezieller Zusatzqualifikation) zuvor erläutert und an einem Patienten veranschaulicht durchgeführt. Analog dazu wurde die Injektionstechnik von dem vitalen Patientenknie auf ein avitales Kniepräparat übertragen: Das Knie wird zunächst in einem 90°-Winkel flektiert. Zur Orientierung wurden Landmarken lateral der Patellarsehne ertastet, die sich von der Patella nach distal zur Tuberositas tibiae erstrecken. Lateral und medial davon und auf halber Strecke dieser Sehne befinden sich mögliche Zugangsorte zum Gelenk, wie sie auch bei einer Arthroskopie des Kniegelenks genutzt werden. Durch die anatomische Lage der Gefäße am Kniegelenk wird für die Injektion der Hyaluronsäure bevorzugt der laterale Gelenkspalt verwendet. Mit einer 22G-Nadel (B. Braun Melsungen AG, Germany) wurde die Gelenkkapsel über dem lateralen, zuvor ertasteten Gelenkspalt zügig durchstochen und in einem leicht schrägen Winkel bis in den Gelenkspalt vorgeschoben. Es wurde hier besonders auf den Winkel geachtet, da sonst andere

Strukturen des Kniegelenks wie Nerven, Gefäße, Knorpel, Menisken und die Kreuzbänder verletzt werden könnten. Optimalerweise sollte die Nadel dann vor den Kreuzbändern zum Liegen kommen, bevor anschließend nach Aspiration die Hyaluronsäure langsam injiziert werden kann. Nach der Injektion wurde das Gelenk einige Male aktiv mit kontinuierlichen Flexions- und Extensionsbewegungen bewegt, damit sich die Hyaluronsäure gut im Gelenkspalt verteilen konnte (Abbildung 19).



1.) Flexion und Fixierung des Kniegelenks in 90°-Stellung
2.) Ertasten der „soft spots“ lateral und medial der Patellarsehne
3.) Laterale Punktion und Vorschieben bis in den Gelenkspalt
4.) Aspiration
5.) Injektion der Hyaluronsäure

Abbildung 19: Injektion der Hyaluronsäure in ein humanes Kniegelenkspräparat in einzelnen Schritten 1 – 5.

Analog zu den nativen Kniegelenken erfolgte anschließend die Messung der Gelenke nach Hyaluronsäure-Injektion. Zur Auswertung der erhobenen Daten wurden die aufgezeichneten 3D-Koordinaten der Marker exportiert und in MATLAB weiterverarbeitet.

2.3.3 Berechnung der Kniegelenksreibung

Die Aufbereitung der Kniegelenkskinematik sowie die Berechnung der Gesamtreibung erfolgte in MATLAB (MATLAB R2020a, The Mathworks Inc. USA). Die Berechnung der Bewegungsanteile in Flexion-Extension erfolgte nach Grood and Suntay [44]. Anschließend konnten anhand der nicht-linearen Regressionsanalyse nach Crisco et al.[27] der Reibungskoeffizient μ sowie der viskose Dämpfungskoeffizient c (in kg · m/s^2) berechnet werden. Dazu wurde die Hüllkurvenfunktion (Formel 3) so lange approximiert, bis die Änderung der Summe der kleinsten Fehlerquadrate zwischen den Maxima der aufgezeichneten Schwingungsdaten und der Hüllkurvenfunktion minimal war (Abbildung 22).

(3) $$\theta_t = \theta_0 \cdot \left[e^{-2\zeta t/T} - \frac{\mu m g r T^2}{4\pi^2 I \theta_0} \cdot \frac{1 + e^{-\zeta}}{1 - e^{-\zeta}} \cdot \left(1 - e^{-2\zeta t/T}\right) \right]$$

mit (4) $$\zeta = \frac{\frac{cT}{4I}}{\sqrt{1 - \left(\frac{cT}{4\pi I}\right)^2}}$$

- Auslenkung anfangs θ_0 und später θ_t [°]
- Periodendauer T [s]
- Massenträgheitsmoment I [kgm^2]
- Masse des Pendels m [kg]
- Zeit t [s]
- Reibungskoeffizient μ
- Dämpfungskoeffizient c [kgm^2/s]
- Erdbeschleunigung [m/s^2]
- Radius r [m]

Dem nicht-linearen Regressionsalgorithmus wurden folgende Parameter übergeben: Anfangsauslenkung θ_0, die Periodendauer T, das Massenträgheitsmoment I und die Masse des Pendels m.
Die Länge des Pendels L ergab sich aus der Entfernung von Gelenkmittelpunkt zum Massenschwerpunkt und der Kniegelenkswinkel α stellte den Flexionswinkel im Ruhezustand dar. Der Kondylenradius r des Femurs stellte den Abstand zwischen Gelenkmittelpunkt und seiner Oberfläche dar (Abbildung 20).

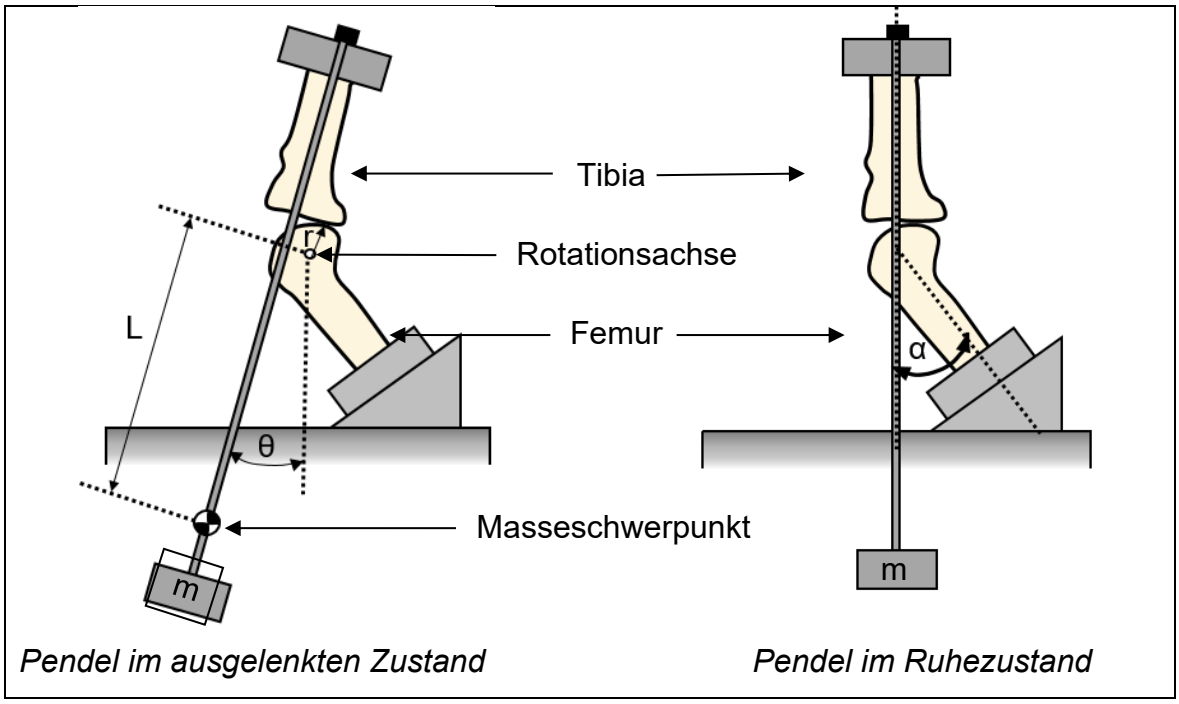


Abbildung 20: vereinfachte schematische Darstellung des Pendelaufbaus, modifiziert nach Crisco et al.[27]:
Das Kniegelenk wurde so montiert, dass die horizontale Achse durch die femoralen Epikondylen den Drehpunkt des Pendels bildete. Der Radius der Femurkondyle r entspricht dem Abstand zwischen Gelenkmittelpunkt und seiner Oberfläche. Die Entfernung von Gelenkmittelpunkt zum Masseschwerpunkt des Pendelarms ergibt die Länge des Pendels L. Die Masse des Pendels m wird dabei variabel an die jeweilige Pendeluntersuchung angepasst. Der Auslenkungswinkel des schwingenden Pendels wird durch θ beschrieben. Der Kniegelenkswinkel α stellt den Flexionswinkel im Ruhezustand dar.

Der Radius der Femurkondyle r wurde anhand von Röntgenaufnahmen der Kniegelenke bestimmt: In der sagittalen Aufnahme wurde über die Kondyle ein Kreis gelegt. Durch die Flächenberechnung des Kreises, welcher sich der Gelenkfläche der Kondyle annähert, konnte daraus mithilfe der Software ImageJ (NIH, Bethesda, United States) der Kondylenradius r bestimmt werden. Dies wurde für jedes Kniegelenk individuell anhand seines Röntgenbildes ermittelt (Abbildung 21).

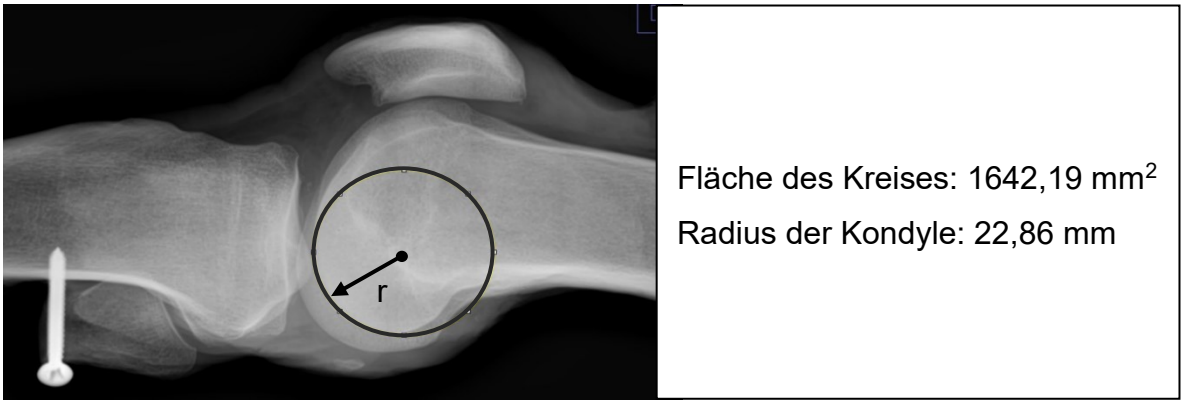


Abbildung 21: Berechnung des Kondylenradius r des Femurs an Röntgenbildern mithilfe des Programms ImageJ, hier beispielhaft an einem linken Kniegelenk dargestellt.

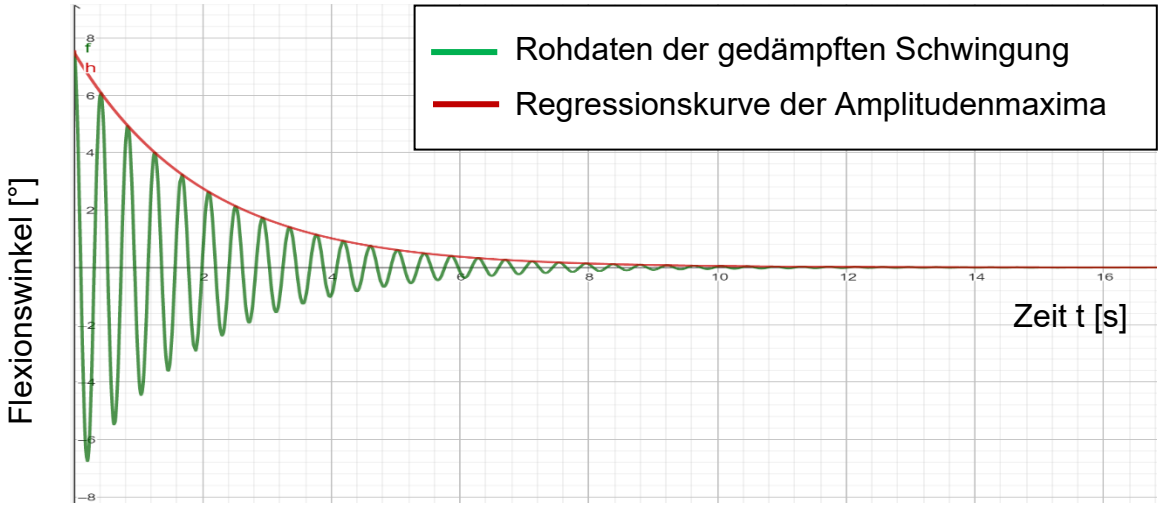


Abbildung 22: In dieser schematischen Darstellung einer idealen gedämpften Schwingung mit initialer Auslenkung von 7,5° über die Zeit t (grüne Kurve) wurde in einer Regressionsanalyse die exponentielle Hüllfunktion über den Amplitudenmaxima gefittet (rote Kurve).

Um neben den Reibungs- und Dämpfungskoeffizienten den Energieverlust auch unabhängig von einem mathematischen Modell zu analysieren, wurde die Dämpfungszeit t_D der Pendelbewegung bestimmt. Sie wurde definiert als die Zeit, die das Pendel nach initialer Auslenkung braucht, um wieder zum Stillstand zu kommen. Alle Messparameter (c, μ, t_D) wurden zum Zeitpunkt t = 0 und t = 20 erhoben, um einen möglichen Einfluss des zeitabhängigen Weichteilverhaltens auf die Ergebnisse zu ermitteln.

2.4 Bestimmung des Degenerationsgrades

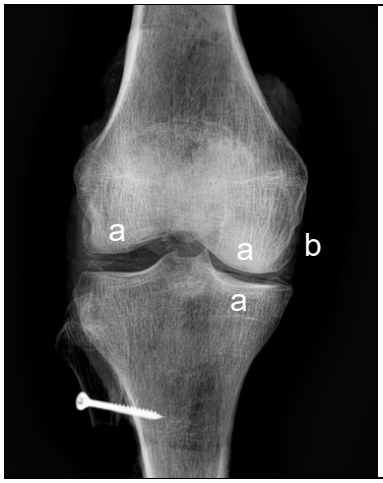
Für die Bestimmung des Degenerationsgrades wurde zum einen eine konventionelle Röntgenaufnahme angefertigt und zum anderen die Makroskopie von Menisken- und Knorpeloberfläche an Femur und Tibia beurteilt.

2.4.1 Röntgenaufnahme

Die konventionelle Röntgenaufnahme erfolgte in anterior-posterior-Aufnahme im hauseigenen Faxitron (Modell 43 805, Rhode und Schwarz GmbH, Germany). Mit Unterstützung von drei orthopädisch tätigen Ärzten aus dem Universitäts- und Rehabilitationsklinikum Ulm (RKU) wurde der Degenerationsgrad nach dem Kellgren-Lawrence-Score [62] (Tabelle 7, Abbildung 23) bestimmt. Dieser umfasst die Beurteilung des Gelenkspalts, osteophytären Anbauten und Zysten, einer subchondralen Sklerose und einer allgemeinen Deformierung der Gelenkflächen im Kniegelenk.

Tabelle 7: Klassifikation der Arthrose Stadium 0 - 4 nach Kellgren und Lawrence [62], mit den jeweiligen charakteristischen radiologischen Veränderungen

Stadien	Radiologische Veränderungen
Stadium 0: keine Arthrose	Normalbefund
Stadium 1: fraglich Arthrose	- Geringe subchondrale Sklerosierung - Keine Osteophytenbildung - Keine Gelenkspaltverschmälerung
Stadium 2: milde Arthrose	- Deutliche subchondrale Sklerose - Beginnende Osteophytenbildung - Geringe Verschmälerung des Gelenkspalts
Stadium 3: moderate Arthrose	- Deutliche Unregelmäßigkeit der Gelenkfläche - Ausgeprägte Osteophytenbildung - Ausgeprägte Verschmälerung des Gelenkspalts
Stadium 4: schwere Arthrose	- Deformierung bzw. Nekrose der Gelenkfläche - Ausgeprägte Osteophytenbildung - Ausgeprägte Verschmälerung des Gelenkspalts bis zur vollständigen Destruktion



radiologisch sichtbare Pathologien:

- Deutliche subchondrale Sklerose (a)
- Beginnende Osteophytenbildung (b)

= Kellgren-Lawrence-Grad 2

Abbildung 23: Die radiologische Einteilung anhand degenerationsbedingter Kriterien erfolgte gemäß der Kellgren-Lawrence-Klassifikation. Hier am Beispiel eines Kniegelenks mit einem KL-Score von 2.

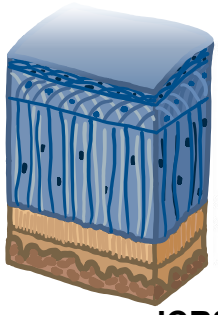
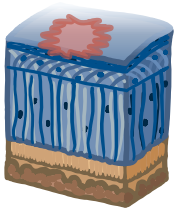
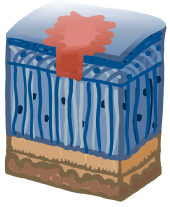
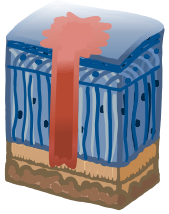
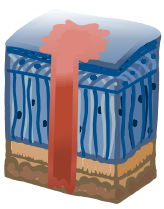
2.4.2 Makroskopie

Nach den Reibungsuntersuchungen wurden die Gelenke eröffnet, um die Beschaffenheit von Knorpel- und Meniskenoberfläche makroskopisch zu beurteilen.

A) Beurteilung der Knorpeloberfläche (ICRS-Klassifikation)

Um die Knorpelläsionen im Gelenk makroskopisch zu beurteilen, etablierte sich die Klassifikation der International Cartilage Repair Society (ICRS) weltweit als Goldstandard [10, 17]. Es werden dabei abhängig von der Tiefe des chondralen bzw. osteochondralen Defekts 5 Schweregrade (0 – 4) unterschieden, die in ihrer Größe und Lokalisation dokumentiert werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Schweregrade eines Knorpeldefekts beschrieben durch den ICRS-Grad, modifizierte Darstellung [16]:
Abhängig von der Tiefe des Knorpelschadens erfolgt die Einteilung in Grad 0 – 4; dabei entspricht einem gesunden glatten Knorpel Grad 0 und einer Defektriefe bis auf den subchondralen Knochen Grad 4.

ICRS-Grad	Beschreibung
 **ICRS-Grad 0**	Normale Knorpeloberfläche
 **ICRS-Grad 1**	1a: Intakte Oberfläche mit Fibrillationen und/oder Knorpelerweichung 1b: Zusätzlich oberflächliche Rissbildung
 **ICRS-Grad 2**	Läsionstiefe < 50% der normalen Knorpeldicke
 **ICRS-Grad 3**	Läsionstiefe > 50% der normalen Knorpeldicke 3a: Ohne Erreichen des kalzifizierten Knorpels 3b: Bis zum kalzifizierten Knorpel 3c: Bis zum subchondralen Knochen 3d: Mit Blasenbildung
 **ICRS-Grad 4**	4a: Defekt bis in den subchondralen Knochen 4b: Mit begleitendem Knochendefekt

Die genaue Lokalisation und Ausdehnung des Knorpeldefekts wird im ICRS-Protokoll bezogen auf die Sagittal- und Koronarebene vom Femurkondyle, Tibiaplateau und Kniescheibe zunächst projiziert und anschließend schriftlich markiert (Abbildung 24, Abbildung 25).

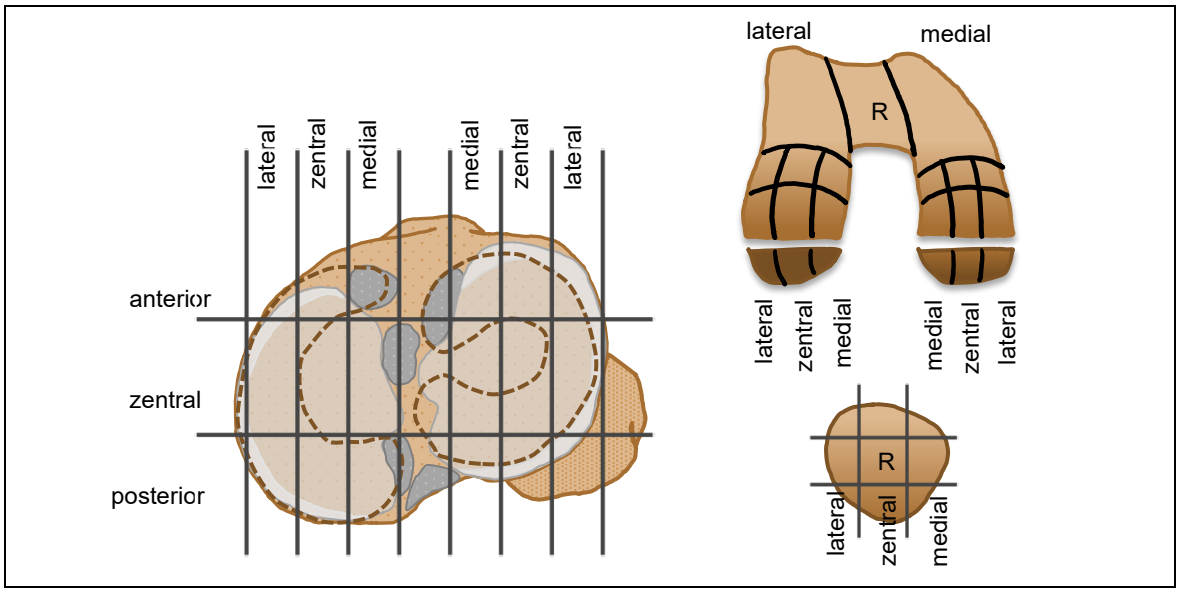


Abbildung 24: schematische Übersichtszeichnung zur Markierung der Lokalisation mit dazugehörigen Schweregrad eines makroskopisch identifizierten Knorpeldefekts hier am Beispiel eines rechten Kniegelenks mit Knorpeloberfläche von Tibiaplateau, Femurkondyle und Patella.

Der ICRS-Score für Patella, Femurkondylen und Tibiaplateau wird anschließend als Mittelwert über alle anteiligen Felder errechnet.

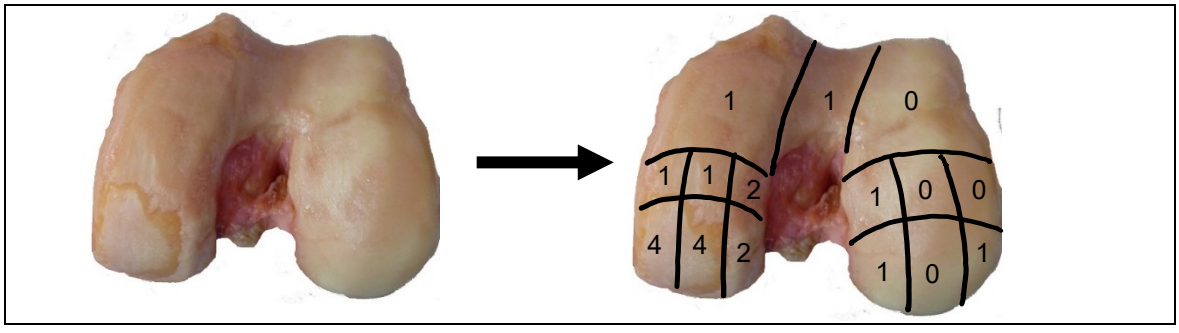


Abbildung 25: exemplarische Darstellung einer linken Femurkondyle:
Die makroskopische Beurteilung der Knorpeloberfläche erfolgte anhand der ICRS-Klassifikation mit den Schweregraden von 0 bis 4. Der weiter dorso-kaudal liegende Teil der Femurkondyle ist auf dem Bild nicht sichtbar.

B) Beurteilung der Meniskenoberfäche (modifizierter Pauli-Score)

Der Degenerationsgrad der beiden Menisken wurde anhand der makroskopischen Parameter des Pauli-Scores bewertet. Dabei wurden sechs Zonen (A–F) definiert: posterior (A/F), medial (B/E) und anterior (C/D). Jede Zone erhielt basierend auf dem Schweregrad der Degeneration eine Bewertung von 0 bis 3 (Abbildung 26). Bewertet wurden Oberflächenveränderungen der femoralen und tibialen Seite sowie die inneren Grenzen der Menisken (Tabelle 9).

Tabelle 9: Kriterien der makroskopischen Beurteilung der Menisken mittels Pauli-Score [84]: Anhand der Schwere der Fibrillierung der Oberflächen in den verschiedenen Anteilen des Meniskus (femorale und tibiale Seite, sowie innere Grenzen) werden Punkte von 0 bis 3 gegeben.

1. Femorale Seite	
0	Glatt
1	Leichte Fibrillierung oder leicht wellig
2	Moderate Fibrillierung oder deutliche Wellung
3	Schwere Fibrillierung oder Verletzung der Integrität
2. Tibiale Seite	
0	Glatt
1	Leichte Fibrillierung oder leicht wellig
2	Moderate Fibrillierung oder deutliche Wellung
3	Schwere Fibrillierung oder Verletzung der Integrität
3. Innere Grenzen	
0	Glatt
1	Leichte Fibrillierung oder leicht wellig
2	Moderate Fibrillierung oder deutliche Wellung
3	Schwere Fibrillierung oder Verletzung der Integrität

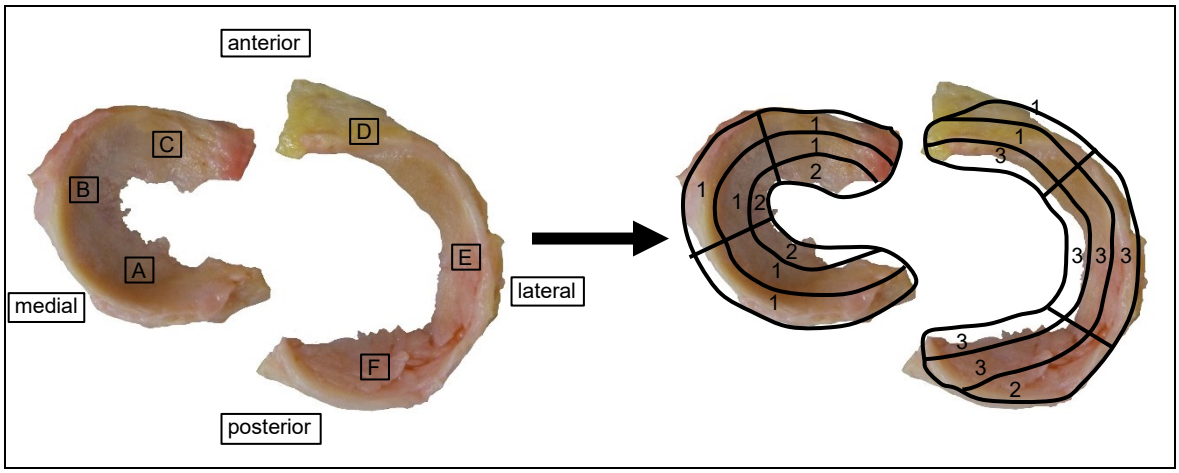


Abbildung 26: Makroskopische Beurteilung der Meniskenoberfläche anhand der Pauli-Klassifikation.
Hier an der beispielhaften Betrachtung eines linken Meniskus von femoral betrachtet. Der Schweregrad der Degeneration wird dabei in die Kategorien 0 – 3 gegliedert.

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit GraphPad Prism (Version 8.4.3). Hierbei wurden der Reibungskoeffizient μ, der Dämpfungskoeffizient c, die Dämpfungszeit t_D und die Scores für die Beurteilung des Degenerationsgrades (Kellgren-Lawrence-, ICRS-, Pauli-Score) zunächst deskriptiv ausgewertet. Aufgrund der kleinen Gruppengrößen von je n = 6 wurden die Ergebnisse als Median mit Minimum und Maximum angegeben. Der Shapiro-Wilk Test zeigte nicht normal verteilte Daten, weshalb nicht-parametrische Tests angewandt wurden:

a) Einfluss des Degenerationsgrades

Die Unterschiede der ICRS-, Pauli- und Kellgren-Lawrence-Scores zwischen mild und stark degenerierten Kniegelenken wurden unter Anwendung des einseitigen Mann-Whitney-Tests analysiert, wobei die Daten als unabhängige Stichproben behandelt wurden.

Im Gegensatz dazu erfolgte die Analyse der Unterschiede in den Gesamtreibungs-parametern der biomechanischen Pendeluntersuchung (Dämpfungszeit t_D , Reibungskoeffizient μ, Dämpfungskoeffizient c) zwischen mild und stark

degenerierten Gelenken mittels des beidseitigen Mann-Whitney-Tests. Diese Untersuchung wurde für die Messzeitpunkte t0 und t20 durchgeführt, wobei auch hier die Daten als unabhängige Stichproben berücksichtigt wurden.

b) Einfluss der HA-Injektion

Die Unterschiede in den Gesamtreibungsparametern vor und nach einer HA-Injektion wurden mittels des beidseitigen Wilcoxon-Tests analysiert. Die Wahl dieses Tests begründete sich durch die Nicht-Normalverteilung der Daten und die Abhängigkeit der Stichproben.

Das Signifikanzniveau lag stets bei $p \leq 0,05$.

3. Ergebnisse

Die hier beschriebenen Ergebnisse sind als Mediane mit Angabe von Minimum und Maximum dargestellt.

3.1 Allgemeine Untersuchung der Kniegelenke

Während der Präparation der Kniegelenke wurde stets auf eine geschlossene Gelenkkapsel geachtet. Bei der makroskopischen Beurteilung der 12 eröffneten Gelenke konnte dies bestätigt werden. Zudem fand sich durchweg ein intakter Bandapparat. Die Läsionen der Knorpeloberfläche und Menisken konnten keinen Traumata zugeordnet werden, sondern waren Ausdruck der altersbedingten Degeneration. Im Gelenkspalt zeigten sich nach Eröffnen gut befeuchtete Knorpeloberflächen, was für eine ausreichende Verteilung der injizierten Hyaluronsäure in den Gelenken sprach.

3.2 Bestimmung des Degenerationsgrades

Anhand von Röntgenaufnahmen wurde der KL-Score der Kniegelenke bestimmt. Nach Eröffnung der Gelenke erfolgte zudem die makroskopische Untersuchung der artikulierenden Bestandteile (Gelenkknorpel an Patella, Femur und Tibia, Menisken femoral und tibial) anhand des ICRS- bzw. Pauli-Scores.

Beurteilung der Röntgenaufnahmen mithilfe des Kellgren-Lawrence-Scores

Es konnte kein signifikanter Unterschied im KL-Score zwischen den Gruppen „mild degeneriert“ (MD) und „stark degeneriert“ (SD) festgestellt werden ($p = 0.2489$). Der Median der MD-Gruppe betrug 1,75. Für die SD-Gruppe wurde ein Median von 2,00 erhoben (Abbildung 27 (A)).

Die Vergabe des KL-Grades erfolgte anhand der Beurteilung von Mehrsklerosierung, Osteophyten, Gelenkflächenunregelmäßigkeiten und Gelenkspaltverschmälerungen. Bei allen Kniegelenken waren röntgenologisch geringe bis mäßige subchondrale Sklerosierungen entlang der artikulierenden Gelenkflächenanteile von Femurkondylen und Tibiaplateau sichtbar. Osteophytäre Anbauten waren vor allem in der stark degenerierten Gruppe deutlich und in der

mild degenerierten Gruppe vereinzelt gering erkennbar. Unregelmäßigkeiten der Gelenkflächen waren in keinem der Kniegelenke sichtbar. Die Beurteilung einer eventuellen Gelenkspaltverschmälerung war aufgrund des unbelasteten Zustandes, in dem die Kniegelenke geröntgt wurden, nicht aussagekräftig und wurde bei der Auswertung nicht berücksichtigt (Abbildung 27 (B)).

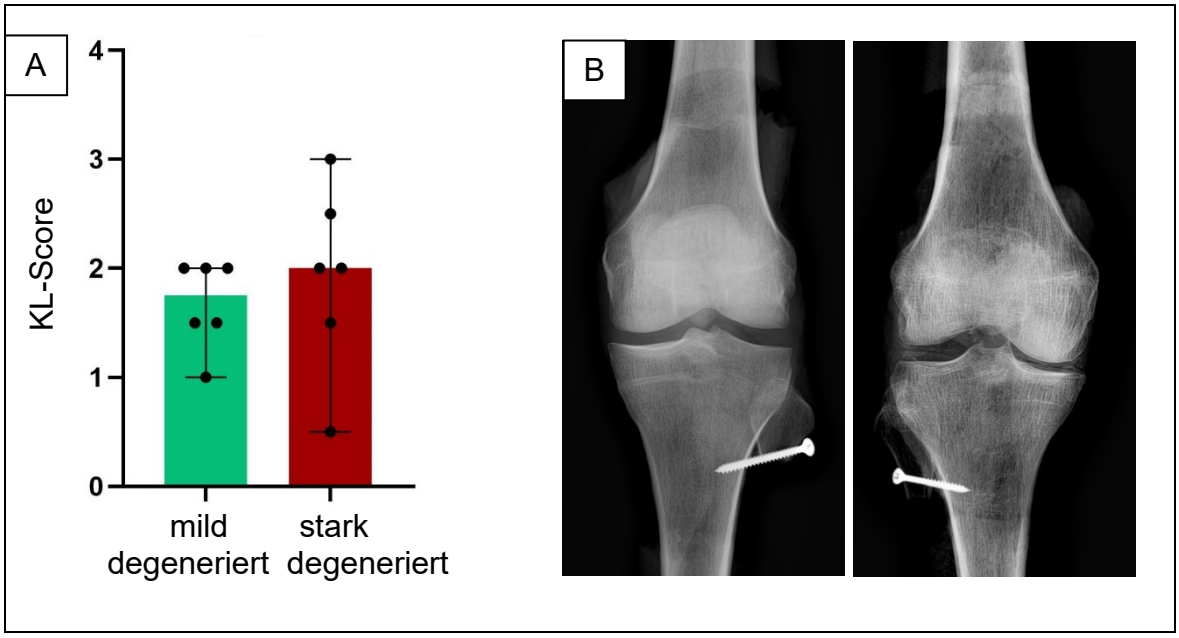


Abbildung 27: Ergebnisse des KL-Scores:
(A) Mediane des KL-Scores für jedes der sechs Kniegelenke in den Gruppen „mild degeneriert“ (grün) und „stark degeneriert“ (rot) gegenübergestellt. (B) Röntgenbild eines linken bzw. rechten Kniegelenks aus der Gruppe „mild degeneriert“ mit einem medianen Kellgren-Lawrence-Grad von 0,5 (linkes Bild) und der Gruppe „stark degeneriert“ mit einem KL-Grad von 3 (rechtes Bild).

Makroskopische Untersuchung des Knorpels anhand des ICRS-Scores

Für den femoralen als auch tibialen Gelenkknorpel wurden signifikante Unterschiede im erhobenen ICRS-Score zwischen den untersuchten Gruppen nachgewiesen. Mit einem Wert von 1,24 war der ICRS_Score der Fermora der stark degenerierten Gruppe signifikant höher ($p = 0,0011$) im Vergleich zur mild degenerierten Gruppe (Median = 0,14). Des Weiteren waren die ICRS-Werte der tibialen Proben in der stark degenerierten Gruppe (Median = 0,67) signifikant höher ($p = 0,026$) als die der mild degenerierten Gelenke (Median = 0,33). Der ICRS-Score des patellaren Gelenkknorpels der stark degenerierten Gruppe war um 52% höher

als der Median der mild degenerierten Gruppe, jedoch ohne Signifikanz (MD: 1,06; SD: 1,61) (Abbildung 28 (A)).

In beiden Gruppen wurden sowohl Areale mit durchgehend glatt glänzender als auch tief zerfurchter Knorpeloberflächen vorgefunden. Dabei fand sich in der Gruppe der mild degenerativ veränderten Kniegelenke ein deutlich größerer Anteil an glatter Knorpeloberfläche gegenüber der stark degenerierten Gruppe. Nur in der Gruppe der stark degenerierten Kniegelenke zeigten sich teilweise die höchsten ICRS-Scores von 4 mit tiefen Knorpeldefekten und/oder kompletter Knochenglatze (Abbildung 28 (B)).

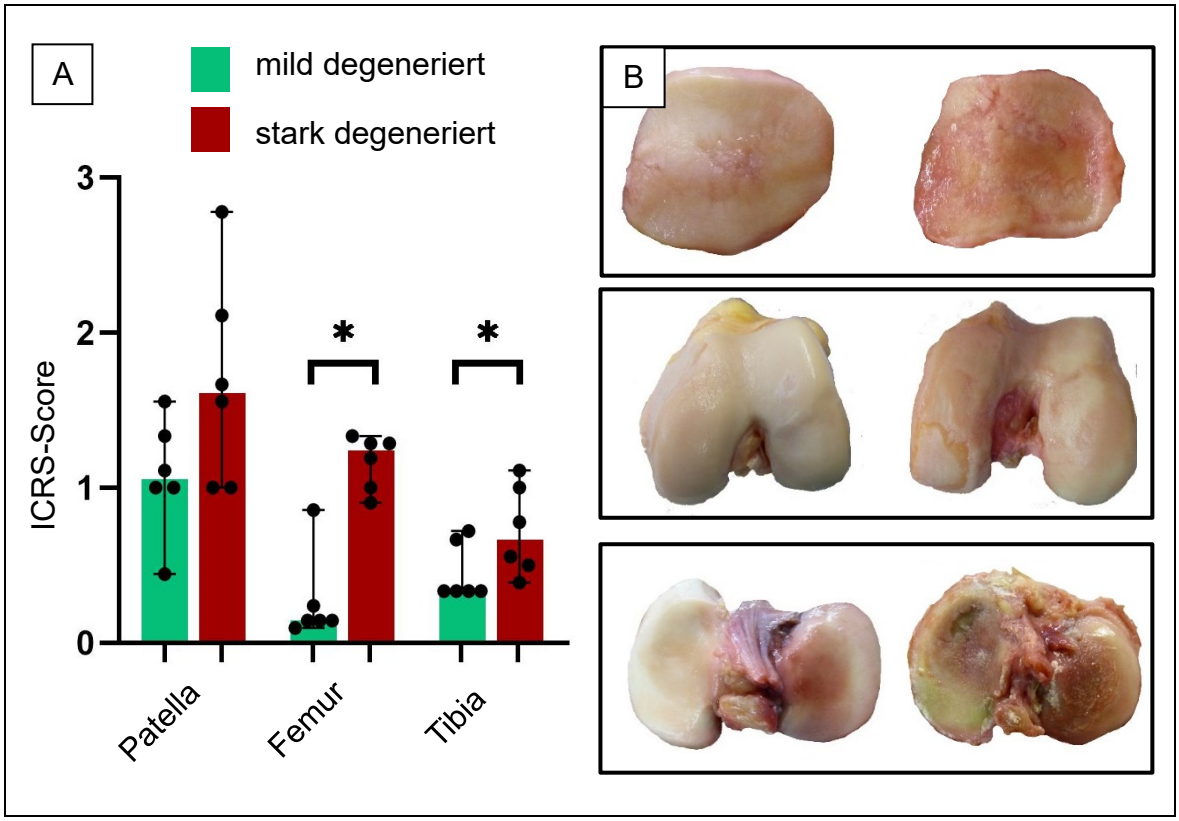


*Abbildung 28: (A) Ergebnisse der Beurteilung des Gelenkknorpels an den artikulierenden Oberflächen zwischen mild (grün) und stark (rot) degenerativ veränderten Kniegelenken; angegeben als Mediane mit Minimum und Maximum; *: p < 0,05.*

(B) Exemplarische Darstellung von Knorpeloberflächen von Patella, Femurkondylen und Tibiaplateau jeweils aus den Gruppen „mild degeneriert“ (linkes Bild) und „stark degeneriert“ (rechtes Bild).

Des Weiteren wurden die ICRS-Scores der lateralen und medialen Anteile der artikulierenden Gelenkflächen miteinander verglichen. Dabei zeigte sich sowohl bei den mild als auch bei den stark degenerierten Kompartimenten des Femurs ein signifikanter Unterschied zwischen den medialen und den lateralen Anteilen (MD: p = 0,0411; SD: p = 0,0087). So wiesen die medialen Kompartimente in beiden Gruppen im Mittel einen etwa doppelt so hohen Wert als die Lateralen auf (lateral: 0,10 MD; 0,75 SD) (medial: 0,25 MD; 1,45 SD). Für den tibialen Knorpel zeigten sich ebenfalls in beiden Gruppen höhere ICRS-Scores in den medialen Anteilen gegenüber den Lateralen, allerdings ohne statistische Signifikanz (lateral: 0,22 MD; 0,56 SD) (medial: 0,44 MD; 0,89 SD) (Abbildung 29).

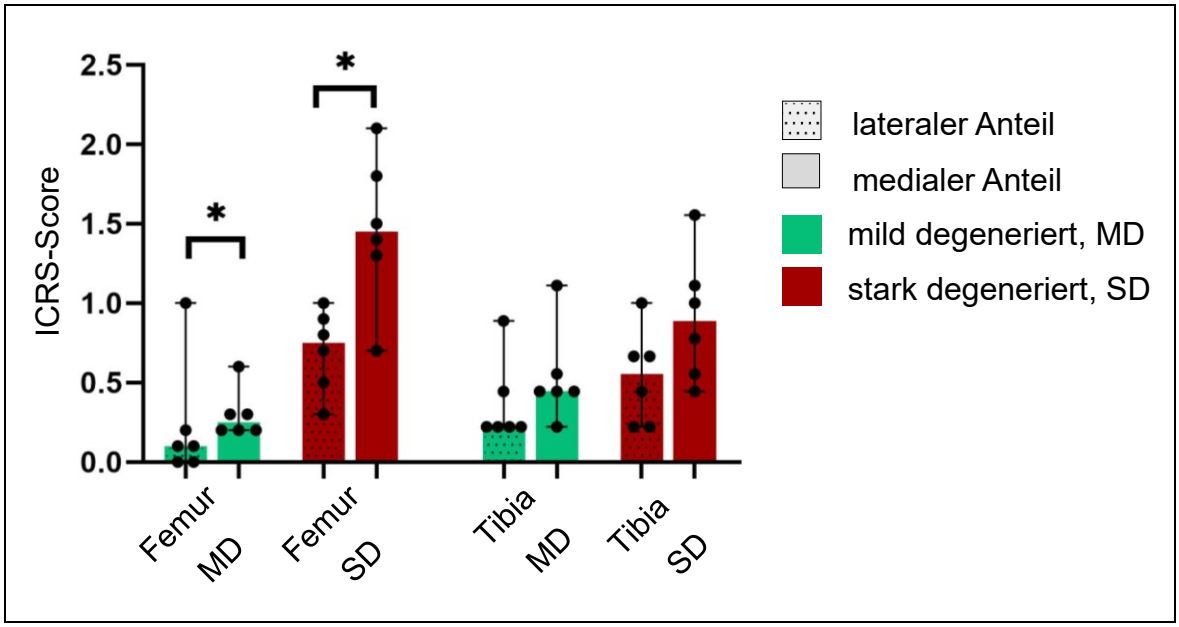


Abbildung 29: Ergebnisse der Beurteilung des Gelenkknorpels an den artikulierenden Oberflächen zwischen lateralen (gepunktete Balken) und medialen Gelenkflächen (einfarbige Balken)

*angegeben als Mediane mit Minimum und Maximum; *: p < 0,05; MD: mild degeneriert; SD: stark degeneriert*

Makroskopische Untersuchung der Menisken anhand des Pauli-Scores

Die Menisken der stark degenerierten Kniegelenke wiesen femoral und tibial einen signifikant höheren Pauli-Score auf als die Menisken der mild degenerierten Gruppe (femoral: p = 0,0011, tibial: p = 0,0076). Es zeigte sich femoral ein Pauli-Score von 0,11 in der Gruppe der mild Degenerierten, dem ein Wert von 1,11 in der stark

Degenerierten gegenüberstand. Ähnlich verhielt es sich tibial mit 0,17 in der MD-Gruppe und 0,97 in der SD-Gruppe (Abbildung 30 (A)).

Menisken der mild degenerierten Gruppe wiesen makroskopisch überwiegend eine glatte, glänzende Oberfläche mit scharf begrenzten Rändern auf. Dagegen fanden sich in der stark degenerierten Gruppe Menisken mit einer zerklüfteten, stumpfen Oberfläche mit ausgefransten Rändern, die teilweise Einlagerungen von Mikrokalk aufwiesen (Abbildung 30 (B)).

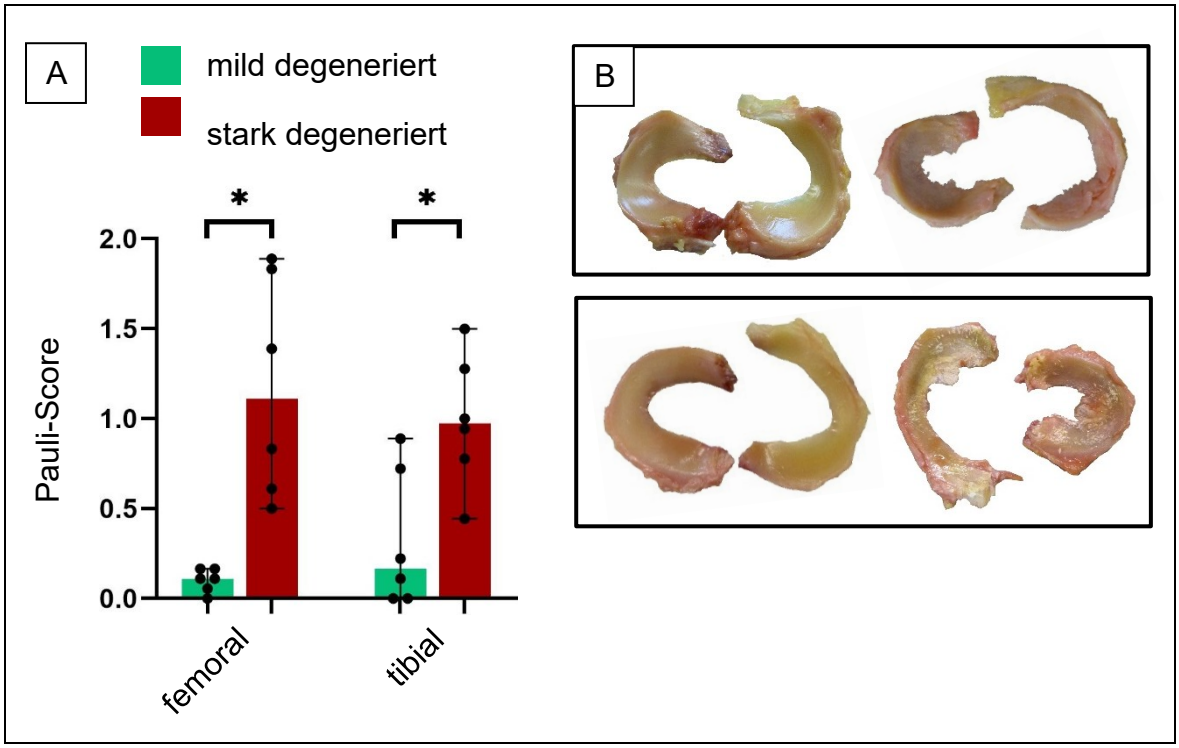


Abbildung 30: Ergebnisse des Pauli-Scores

*(A) Ergebnisse der Beurteilung der Menisken zwischen mild (grün) und stark (rot) degenerativ veränderten Kniegelenken; angegeben als Mediane mit Minimum und Maximum; *: $p < 0,05$.*

(B) Exemplarische Darstellung von Meniskenoberflächen, betrachtet von femoral (oben) und tibial (unten), jeweils aus den Gruppen „mild degeneriert“ (linkes Bild) und „stark degeneriert“ (rechtes Bild).

3.3 Reibungs- und Dämpfungsuntersuchung

3.3.1 Einfluss des Degenerationsgrades auf Reibung, Dämpfung und Dämpfungszeit

Um einen möglichen Einfluss des Degenerationsgrades zwischen den Untersuchungsgruppen mild gegenüber stark degenerativ veränderten Kniegelenken zu analysieren, wurden der Reibungs- und Dämpfungskoeffizient ermittelt. Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde innerhalb der Untergruppen die Messzeitpunkte t0 bzw. t20 unterschieden.

Dämpfungszeit t_D

Der Vergleich der Dämpfungszeit t_D zwischen den mild und stark degenerierten Kniegelenken zeigte weder zum Zeitpunkt t0 noch zum Zeitpunkt t20 einen signifikanten Unterschied, weder in der Stand- noch der Schwungphase (Abbildung 31). Insgesamt war die Dämpfungszeit in der stark degenerierten Gruppe tendenziell kürzer, im Durchschnitt um 21% (Tabelle 10).

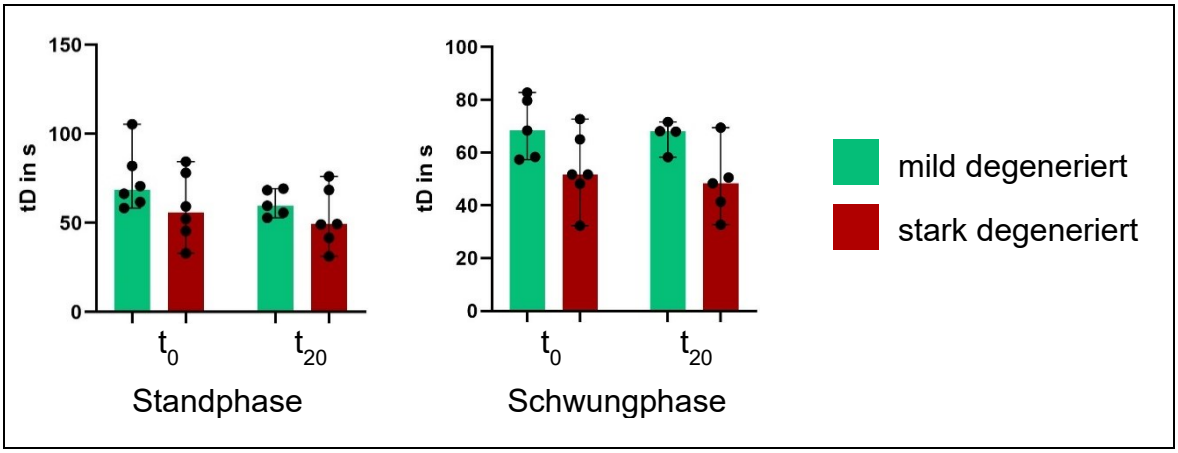


*Abbildung 31: Ergebnisse (Median, Minimum, Maximum mit n=6 Einzelwerten) der Dämpfungszeit tD in s unter A) Belastungen der Standphase und B) Belastungen der Schwungphase für die mild (grün) und stark (rot) degenerativ veränderten Kniegelenke, jeweils zum Zeitpunkt t0 und t20; * p ≤ 0.05.*

Tabelle 10: p-Werte und prozentuale Unterschiede in der Dämpfungszeit der stark degenerierten Kniegelenke gegenüber den mild Degenerierten der Testkonditionen (Stand- und Schwungphase) und der Zeitpunkte (t0 und t20).

		p-Wert	Unterschiede
Stand-phase	t_0	0,2403	- 21%
	t_{20}	0,3290	-14%
Schwung-phase	t_0	0,0823	- 23%
	t_{20}	0,1111	- 27%

Reibungskoeffizient μ

Stark degenerierte Kniegelenke zeigten in der Schwungphase signifikant höhere Reibungskoeffizienten als mild degenerierte Gelenke (t0: p = 0,0476, +46%). In der Standphase war die Reibung bei stark degenerierten Gelenken tendenziell niedriger (t0: -3%, t20: -15%), jedoch ohne statistische Signifikanz (Abbildung 32, Tabelle 11). Insgesamt war der Reibungskoeffizient bei stark degenerierten Gelenken gegenüber mild Degenerierten im Durchschnitt um 17% höher.

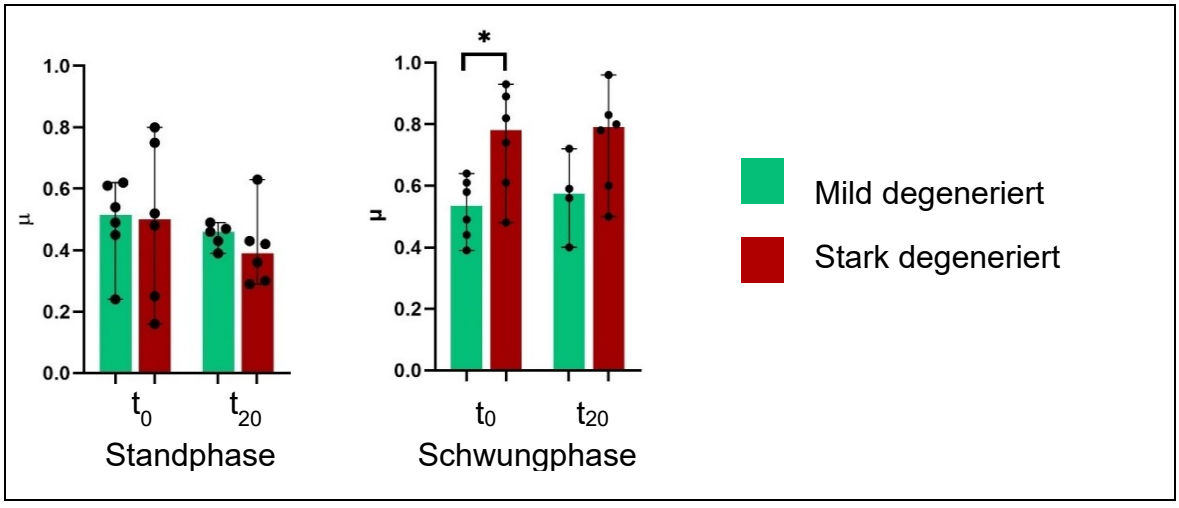


*Abbildung 32: Ergebnisse (Median, Minimum, Maximum mit n=6 Einzelwerten) des Reibungskoeffizienten μ unter A) Belastungen der Standphase und B) Belastungen der Schwungphase für die mild (grün) und stark (rot) degenerativ veränderten Kniegelenke, jeweils zum Zeitpunkt t0 und t20; * p ≤ 0.05.*

Tabelle 11: p-Werte und prozentuale Unterschiede in den Reibungskoeffizienten der stark degenerierten Kniegelenke gegenüber den mild Degenerierten der Testkonditionen (Stand- und Schwungphase) und der Zeitpunkte (t0 und t20).

		p-Wert	Unterschiede
Stand-phase	t_0	> 0,9999	- 3%
	t_{20}	0,1948	- 15%
Schwung-phase	t_0	***0,0476***	+ 46%
	t_{20}	0,1143	+ 37%

Dämpfungskoeffizient c

Der Vergleich der Dämpfungskoeffizienten zwischen der mild und stark degenerierten Gruppe ergab zum Zeitpunkt t0 signifikante Unterschiede in der Standphase (p = 0,0087, +178%). Zum Zeitpunkt t20 wiesen die stark degenerierten Kniegelenke höhere Dämpfungskoeffizienten auf als die mild degenerierten (+101%), jedoch ohne statistische Signifikanz. In der Schwungphase tendierten die Dämpfungskoeffizienten in der stark degenerierten Gruppe zu höheren Werten im Vergleich zur mild degenerierten Gruppe (t0: +19%, t20: +33%) (Abbildung 33, Tabelle 12). Stark degenerierte Gelenke weisen einen im Durchschnitt 83% höheren Dämpfungskoeffizienten auf.

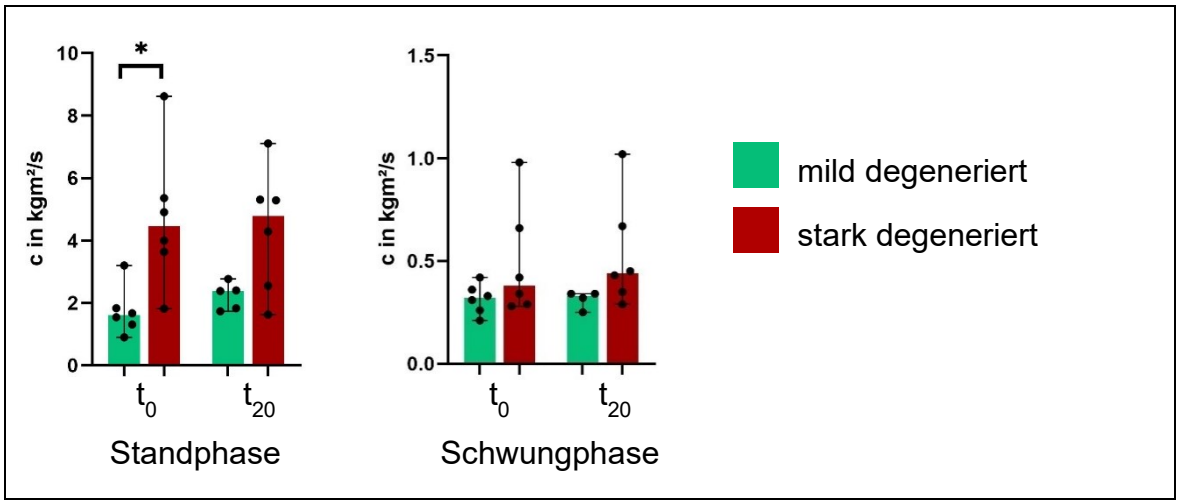


*Abbildung 33: Ergebnisse (Median, Minimum, Maximum mit n=6 Einzelwerten) des Dämpfungskoeffizienten c in kgm²/s unter A) Belastungen der Standphase und B) Belastungen der Schwungphase für die mild (grün) und stark (rot) degenerativ veränderten Kniegelenke, jeweils zum Zeitpunkt t0 und t20; * p ≤ 0,05.*

Tabelle 12: p-Werte und prozentuale Unterschiede in den Dämpfungskoeffizienten der stark degenerierten Kniegelenke gegenüber den mild Degenerierten der Testkonditionen (Stand- und Schwungphase) und der Zeitpunkte (t0 und t20)

		p-Wert	Unterschiede
Stand-phase	t_0	***0,0087***	+ 178%
	t_{20}	0,1255	+ 101%
Schwung-phase	t_0	0,2576	+ 19%
	t_{20}	0,0571	+ 33%

3.3.2 Einfluss der Hyaluronsäure-Injektion auf Reibung, Dämpfung und Dämpfungszeit

Die statistische und deskriptive Auswertung der Koeffizienten von Reibung und Dämpfung und der Dämpfungszeit erfolgte unter der Fragestellung, inwieweit eine Hyaluronsäure-Injektion Einfluss darauf nehmen kann. Dabei wurden stets die

Koeffizienten der Gruppe der behandelten Kniegelenke mit denen der unbehandelten Präparate verglichen.

Dämpfungszeit t_D

Der Vergleich der Dämpfungszeit vor und nach HA-Injektion zeigte weder in den mild noch in den stark degenerierten Kniegelenken einen signifikanten Unterschied. Dies galt sowohl für t0 und t20, sowie unter Belastungen der Stand- und Schwungphase (Abbildung 34).

Durchschnittlich schwang ein behandeltes Kniegelenk 8% länger gegenüber dem vorherigen nativen Zustand (Schwungphase: +12%, Standphase: 5%). Es profitierten dabei mild degenerierte Kniegelenke tendenziell mehr von einer HA-Injektion (+13%) als stark degenerierte (4%) (Tabelle 13).

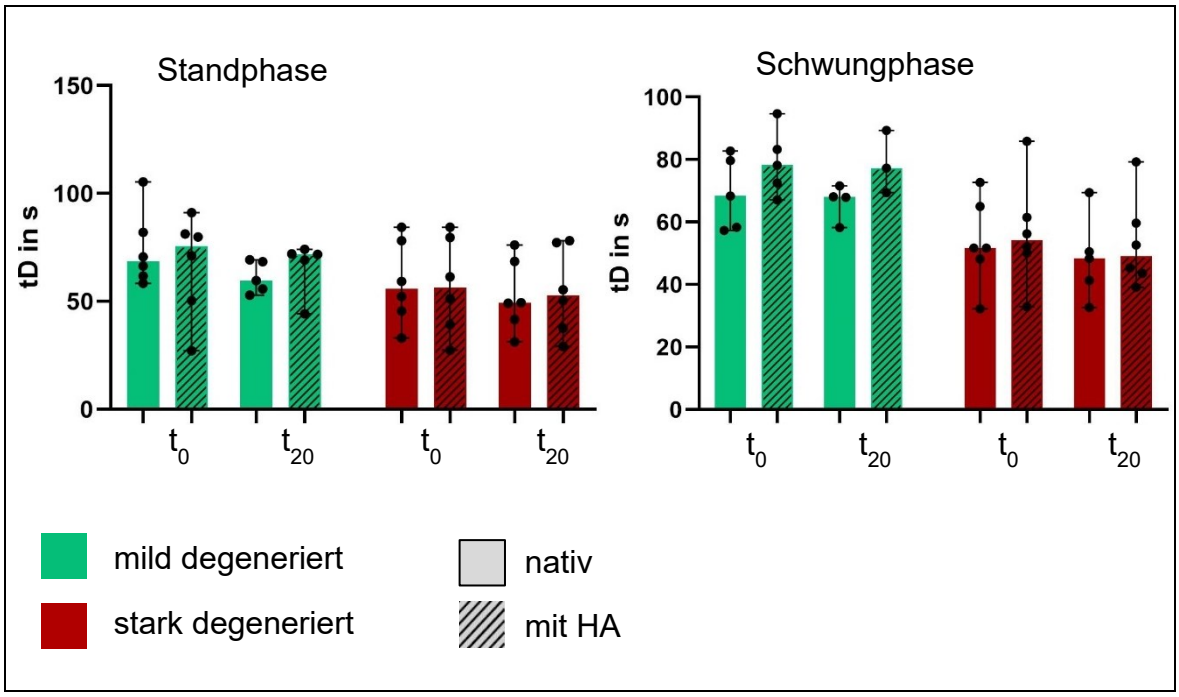


*Abbildung 34: Ergebnisse (Median, Minimum, Maximum mit n=6 Einzelwerten) der Dämpfungszeit tD in s im nativen Zustand (nicht schraffiert) und nach Hyaluronsäure (HA)-Injektion (schraffiert) unter A) Belastungen der Standphase und B) Belastungen der Schwungphase für die mild (grün) und stark (rot) degenerativ veränderten Kniegelenke, jeweils zum Zeitpunkt t0 und t20; * p ≤ 0.05.*

Tabelle 13: p-Werte und prozentuale Unterschiede in der Dämpfungszeit der Versuche im nativen Zustand gegenüber den Versuchen nach HA-Injektion für mild und stark degenerierte Kniegelenke der Belastungen der Stand- und Schwungphase zu den Zeitpunkten t0 und t20

Standphase

Mild degeneriert				**Stark degeneriert**			
t_0		**t_{20}**		**t_0**		**t_{20}**	
Nativ	Mit HA	Nativ	Mit HA	Nativ	Mit HA	Nativ	Mit HA
66,87	74,12	61,24	66,31	58,83	57,29	52,71	54,71
+10%		+8%		-3%		+4%	
p = 0,4375		p = 0,6250		p = 0,5625		p =0,5625	

Schwungphase

Mild degeneriert				**Stark degeneriert**			
t_0		**t_{20}**		**t_0**		**t_{20}**	
Nativ	Mit HA	Nativ	Mit HA	Nativ	Mit HA	Nativ	Mit HA
69,34	79,20	66,51	78,70	53,60	56,50	48,49	53,32
+14%		+18%		+5%		+10%	
p = 0,6250		p = 0,2500		p = 0,5625		p = 0,0625	

Reibungskoeffizient μ

Weder in den mild noch den stark degenerierten Kniegelenken konnte ein signifikanter Unterschied im Reibungskoeffizienten nach HA-Injektion im Vergleich zu den nativen Versuchen festgestellt werden. Dies galt für beide untersuchten Testkonditionen und Zeitpunkte (Abbildung 35).

In den stark degenerierten Kniegelenken resultierte die HA-Injektion tendenziell in einer höheren Abnahme des Reibungskoeffizienten als in den mild degenerierten (SD: 15%, MD: 1%); insbesondere in der Standphase (Standphase: 16%, Schwungphase 7%). Unabhängig der Testkonditionen und Degenerationsgrade zeigte sich nach Hyaluronsäure-Gabe eine um 8% verringerte Reibung gegenüber der nativen Gruppe (Tabelle 14).

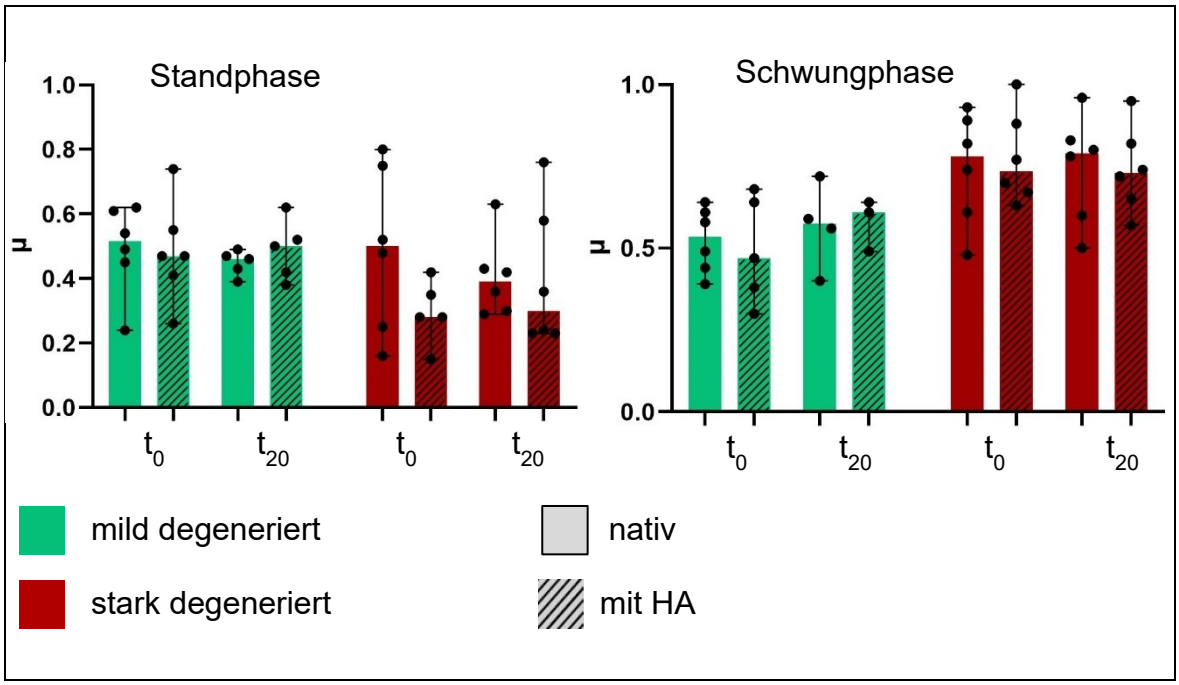


*Abbildung 35: Ergebnisse (Median, Minimum, Maximum mit n=6 Einzelwerten) des Reibungskoeffizienten μ im nativen Zustand (nicht schraffiert) und nach Hyaluronsäure (HA)-Injektion (schraffiert) unter A) Belastungen der Standphase und B) Belastungen der Schwungphase für die mild (grün) und stark (rot) degenerativ veränderten Kniegelenke, jeweils zum Zeitpunkt t0 und t20; * p ≤ 0.05.*

Tabelle 14: p-Werte und prozentuale Unterschiede im Reibungskoeffizienten der Versuche im nativen Zustand gegenüber den Versuchen nach HA-Injektion für mild und stark degenerierte Kniegelenke der Belastungen der Stand- und Schwungphase zu den Zeitpunkten t0 und t20.

Standphase

Mild degeneriert				**Stark degeneriert**			
t_0		**t_{20}**		**t_0**		**t_{20}**	
Nativ	Mit HA	Nativ	Mit HA	Nativ	Mit HA	Nativ	Mit HA
0,52	0,47	0,46	0,50	0,50	0,28	0,39	0,30
-9%		+9%		-44%		-23%	
p > 0,99		p = 0,5		p =0,1875		p = 0,875	

Schwungphase

Mild degeneriert				**Stark degeneriert**			
t_0		**t_{20}**		**t_0**		**t_{20}**	
Nativ	Mit HA	Nativ	Mit HA	Nativ	Mit HA	Nativ	Mit HA
0,54	0,47	0,58	0,61	0,78	0,735	0,79	0,73
-12%		+6%		-6%		-8%	
p = 0,625		p = 0,5		p > 0,99		p = 0,8125	

Dämpfungskoeffizient c

Sowohl bei den Kniegelenken mit leichter Degeneration als auch bei den Kniegelenken mit starker Degeneration konnte kein signifikanter Unterschied im Dämpfungskoeffizienten nach der Injektion von HA im Vergleich zu den nativen Versuchen festgestellt werden. Dies galt sowohl für die Stand- und Schwungphase als auch für die untersuchten Zeitpunkte t0 und t20 (Abbildung 36).

Die behandelte Gruppe zeigte im Vergleich zur unbehandelten Gruppe eine geringere Dämpfung in der Standphase (8%) und Schwungphase (9%). Unabhängig von den Testbedingungen profitierten sowohl mild (15%) als auch stark (7%) degenerativ Veränderte von der Hyaluronsäure-Injektion. Insgesamt zeigte sich bei der behandelten Gruppe eine Dämpfungsabnahme um 9% (Tabelle 15).

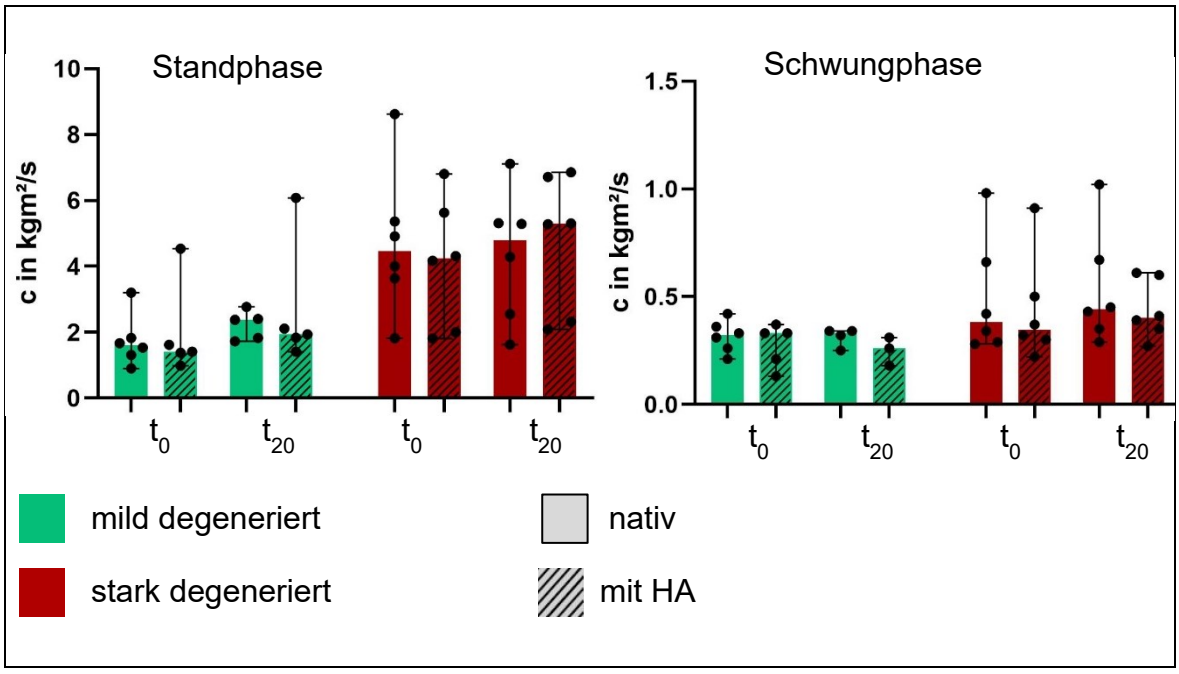


*Abbildung 36: Ergebnisse (Median, Minimum, Maximum mit n=6 Einzelwerten) des Dämpfungskoeffizienten c in kgm²/s im nativen Zustand (nicht schraffiert) und nach Hyaluronsäure (HA)-Injektion (schraffiert) unter A) Belastungen der Standphase und B) Belastungen der Schwungphase für die mild (grün) und stark (rot) degenerativ veränderten Kniegelenke, jeweils zum Zeitpunkt t0 und t20; * p ≤ 0.05.*

Tabelle 15: p-Werte und prozentuale Unterschiede im Dämpfungskoeffizienten der Versuche im nativen Zustand gegenüber den Versuchen nach HA-Injektion für mild und stark degenerierte Kniegelenke der Belastungen der Stand- und Schwungphase zu den Zeitpunkten t0 und t20.

Standphase

Mild degeneriert				**Stark degeneriert**			
t_0		t_{20}		t_0		t_{20}	
Nativ	Mit HA	Nativ	Mit HA	Nativ	Mit HA	Nativ	Mit HA
1,61	1,41	2,38	1,94	4,46	4,24	4,79	5,29
-12%		-18%		-5%		+10%	
p > 0,99		p = 0,8125		p = 0,3125		p = 0,4375	

Schwungphase

Mild degeneriert				**Stark degeneriert**			
t_0		t_{20}		t_0		t_{20}	
Nativ	Mit HA	Nativ	Mit HA	Nativ	Mit HA	Nativ	Mit HA
0,32	0,33	0,33	0,26	0,38	0,35	0,44	0,40
+3%		-21%		-9%		-9%	
p = 0,6250		p = 0,25		p = 0,0625		p = 0,0625	

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde erstmals die Gesamtreibung von mild und stark degenerierten humanen Kniegelenken sowie der Einfluss einer Hyaluronsäure-Injektion auf diese untersucht. Die Neuheit an dieser Arbeit ist die Verwendung humaner Kniegelenke, die in einem Pendelprüfstand eingespannt das natürliche Bewegungsmuster des Menschen widerspiegelt. Außerdem wurde die Arthrose zuvor nicht von außen induziert und künstlich herbeigeführt, sondern fand durch altersbedingte Degeneration auf natürliche Weise statt. Damit reiht sich diese Studie in die bestehende Literatur ein (Tabelle 5).

Das wichtigste Ergebnis in der vorliegenden Arbeit war, dass weder der altersbedingte Degenerationszustand noch die Hyaluronsäure-Injektion einen eindeutig signifikanten Einfluss auf die Gelenkreibung hatten. Somit waren beide Forschungshypothesen der vorliegenden Dissertation abzulehnen.

4.1 Einfluss des Degenerationsgrads

Die Studie untersuchte den Einfluss des Degenerationsgrades der Kniegelenke auf die Gesamtreibung. Es zeigte sich kein signifikanter Effekt, lediglich eine Tendenz zu erhöhter Reibung bei stärker degenerierten Gelenken. Folgende Begründungen stützen diese Ergebnisse:

a) Strukturelle Veränderungen des Gelenkknorpels

Das oberflächenaktive Glycoprotein Lubricin kommt natürlicherweise als oberste Schicht der Knorpeloberfläche (Lamina splendens) vor und wurde als ein entscheidendes Grenzschmiermolekül identifiziert. Insbesondere Mori et al.[78] konnten in einem passiven Pendel an Schweine-Hüftgelenken zeigen, dass bereits zu Beginn der Arthrose, welche durch die Abrasion des Gelenkknorpels mit einer Mullbinde imitiert wurde, diese amorphe Oberflächenschicht beschädigt wurde. Dies führte zu einem signifikanten Anstieg des Reibungskoeffizienten gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe. Eine weitere Studie von Corvelli et al.[26] untersuchte geschädigte Gelenkknorpel, wie sie im Rahmen einer Osteoarthrose vorkommen. Innerhalb der Studie stellten Sie eine erhöhte Gelenkreibung fest, welche sie mit dem verringerten Gehalt an Lubricin im Gelenkknorpel in Verbindung

brachten. Hingeben zeigte eine Übersichtsarbeit von Watkins et al. [100], dass es im osteoarthrotischen Gelenk weiterhin nicht eindeutig geklärt ist, ob mit zunehmender Degeneration der Lubriningehalt steigt oder sinkt.

Bei schwerer Arthrose reicht die Schädigung des Gelenkknorpels über die alleinige Oberfläche hinaus bis in tiefere Schichten hinein. Durch diesen Schaden der tiefergelegenen Knorpel- und Kollagenstruktur kommt es vermutlich zu Unterbrechungen des intrinsisch biphasischen Schmiermechanismus, was eine erhöhte Reibung im Vergleich zum intakten System mit sich bringt [11]. Und auch eine Studie [82] um ein aktives Pendel identifizierte die Gelenkdegeneration als signifikanten Einflussfaktor für die Reibung im Kniegelenk von Hasen. Sowohl eine milde enzymatisch induzierte Degeneration als auch eine schwere mechanisch induzierte Arthrose zeigten eine signifikant höhere Reibung gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe.

Mehrere Studien zeigen den Einfluss des Degenerationsgrades und die Wichtigkeit einer intakten Knorpeloberfläche für den Reibungskoeffizienten im Gelenk auf (Tabelle 3). Dies könnte die Tendenz der erhöhten Koeffizienten in dieser Studie erklären.

Auf der anderen Seite konnten dies Caligaris et al. [23] im Rahmen ihrer pin-on-Untersuchung an humanen degenerierten femorotibialen Knorpelproben nicht bestätigen. Obwohl sie ihre Knorpelproben anhand visueller, mechanischer und biochemischer Kriterien in drei Schweregrade unterteilt hatten, konnten sie keine signifikanten Unterschiede in der Reibung feststellen. Die Autoren begründeten dies durch die Tatsache, dass der Druck der interstitiellen Flüssigkeit – welcher ihrer Meinung nach hauptverantwortlich für eine geringe Reibung ist [22, 23] – nicht notwendigerweise durch eine fortschreitende Gewebedegeneration beeinträchtigt wird.

Dieser Ansatz könnte erklären, weshalb in der hier vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied zwischen mild und stark degenerierten Gelenken gemessen wurde. Möglicherweise unterschieden sich die beiden Gruppen der mild und stark degenerierten Gelenke nur auf visueller Ebene signifikant – gemessen anhand des Pauli- und ICRS-Scores. Da die biochemische Zusammensetzung nicht Gegenstand der Studie war, kann keine Aussage über den Lubricin-Gehalt der Knorpeloberfläche getroffen werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass

die Grenzschmiermoleküle der Knorpeloberfläche bereits in beiden Gruppen nicht mehr als ausreichendes Schmiermittel fungierten. Zudem könnte unabhängig vom Degenerationsgrad in beiden Gruppen gleichermaßen der interstitielle Flüssigkeitsdruck für eine gute Schmierung und Reibungsreduktion dienen. Auf die gleiche Weise lässt sich argumentieren, dass diese Art der Gelenkschmierung in beiden Gruppen gleichermaßen unzureichend war. In beiden Fällen war kein signifikanter Unterschied in der Gelenkreibung messbar.

Es müssen deshalb weitere Studien dazu durchgeführt werden, die diesen Sachverhalt näher analysieren und auch die Knorpelbeschaffenheit visuell, mechanisch und biochemisch in den einzelnen Gelenken untersuchen. Konkret sollten dabei intakte gegenüber degenerierten Knorpeloberflächen in unterschiedlichen Schweregraden getestet werden. Im besten Fall sollte dabei die Schwere der Degeneration bzw. Unversehrtheit des Knorpels auf allen drei Ebenen bereits festgestellt worden sein, bevor die Gelenke anschließend die verschiedenen Testzyklen durchlaufen, die wiederum zu einer gewissen Degeneration beitragen können. Bisher sind solche Voruntersuchungen nur durch entsprechende Bildgebungen wie in dem vorliegenden Fall mittels Röntgen möglich. Genauere Untersuchungen wie auf Mikrorisse im Knorpelgewebe könnten durch Magnetresonanztomographie-Untersuchungen (MRT) möglich gemacht werden.

b) Zusammensetzung der Synovia

Neben der Beschaffenheit des Gelenkknorpels spielt auch die Zusammensetzung der Synovia eine wichtige Rolle für eine reibungsarme Bewegung im Gelenk. So konnten auch Furmann et al. [40] zeigen, dass eine Gelenkflüssigkeit mit einer niedrigen HA-Konzentration – wie es bei Osteoarthrose der Fall ist – eine erhöhte Reibung gegenüber gesunder Synovia mit ausreichender HA-Konzentration hat. In der vorliegenden Studie wurde durch die Zuteilung der beiden Untersuchungsgruppen davon ausgegangen, dass die stark degenerierten Kniegelenke eine niedrigere HA-Konzentration aufweisen würden als die mild degenerierte Gruppe. Da die biochemische Zusammensetzung der Gelenkflüssigkeit nicht Gegenstand der vorliegenden Studie war, konnte diese Annahme nicht bestätigt werden. Es empfiehlt sich deshalb weitere Studien durchzuführen, die konkret vor jeder Reibungsuntersuchung die individuelle

Zusammensetzung der Synovia der einzelnen Kniegelenke vor allem in Bezug auf die HA-Konzentration prüft. Konkret würde das für eine Untersuchungsreihe wie die vorliegende bedeuten, dass vor der Injektion des Hyaluronsäurepräparats zunächst Synovia aus dem Gelenkspalt aspiriert wird und diese anschließend biochemisch untersucht wird, bevor anschließend Hyaluronsäure in das Kniegelenk injiziert wird und die zweite Versuchsreihe startet. Dabei werden je nach Untersuchung 0,2 – 0,5ml Synovia-Aspirat benötigt, was trotz der augenscheinlich geringen Menge nicht so leicht zu gewinnen ist – wenn der Patient gerade keinen Gelenkerguss hat – und die einzelnen Untersuchungen dabei priorisiert werden müssen.

c) Altersbedingt natürliche vs. induzierte Gelenkdegeneration

In dieser Pendelstudie wurden Kniegelenke von menschlichen Spendern verwendet, bei welchen aufgrund des Alters von einer Arthrose im Gelenk ausgegangen wurde (Gruppe > 60 Jahre, „stark degeneriert“). Im Anschluss an die Pendeluntersuchungen konnte diese Einteilung der Kniegelenke aufgrund signifikanter Unterschiede im Pauli- und ICRS-Score bestätigt werden. Diese arthrotischen Prozesse sind degenerativ über den natürlichen Weg des Alterns entstanden und wurden nicht durch Verletzungen im Gelenk induziert. Dadurch konnten alle Veränderungen in Struktur sowie Zusammensetzung des betroffenen Gewebes, die im Zusammenhang mit der altersbedingten Arthrose stehen, durch den Studienaufbau berücksichtigt werden. Diese Prozesse betreffen dabei sowohl die Knorpeloberfläche als auch die Zusammensetzung und Beschaffenheit der Synovialflüssigkeit. Bei bisherigen Reibungsuntersuchungen an Tiergelenken in der Literatur (Tabelle 3) wurde diese Degeneration durch verschiedene Methoden simuliert; unter anderem mechanisch durch die Abrasion der Knorpeloberfläche postmortal mit einer Mullbinde [59, 78] oder Sandpapier [11, 78] oder enzymatisch durch die intraartikuläre Injektion von Papain [82]. Arthrose ist eine multifaktorielle komplexe Verschleißerkrankung auf mechanischer sowie biologischer Ebene. Die mechanische Reduktion der Knorpeldicke oder enzymatische Beschädigung der Knorpeloberfläche im Gelenk kann damit wahrscheinlich nur eingeschränkt das ganze Ausmaß dieser Erkrankung simulieren. Bereits im frühen Stadium könnten altersbedingte Veränderungen die synergetische Wirkung von Molekülen im

Grenzschmierfilm beeinträchtigen – stärker, als es durch künstlich herbeigeführte Schäden der Fall wäre.

d) Human- vs. Tierstudien

Soweit bekannt, gibt es zum Zeitpunkt des Einreichens dieser Arbeit keine weitere Pendelstudie, die die Reibung in humanen Kniegelenken untersucht hat. Bis dato wurden Reibungsuntersuchungen an Hüft- [78] und Kiefergelenken von Schweinen [59], an Kniegelenken von Kaninchen [82] sowie an Kniegelenken von Rindern [26] durchgeführt. Es wurden dabei jeweils Körpergewicht des Tieres, Mechanik des Bewegungsablaufes sowie Geometrie des Gelenks berücksichtigt. Tierstudien weisen in der Forschung eine erste Indikation zur Effektivität für eine Therapiemöglichkeit auf. Eine direkte Übertragung auf die Wirksamkeit beim Menschen ist damit noch nicht gewährleistet. Die abweichenden Ergebnisse zu bisherigen Studien lassen sich möglicherweise durch die unterschiedlichen biologischen Eigenschaften von menschlichem und tierischem Knorpel erklären. Die Literatur liefert bereits Hinweise auf Unterschiede im Lubricingehalt zwischen humanen und tierischen Knorpelproben [100]. Während Studien in dieser Übersichtsarbeit bei humanen Proben teils sowohl eine Erhöhung als auch eine Reduktion des Lubricingehalts in osteoarthrotischen Gelenken beschrieben, zeigten tierexperimentelle Untersuchungen überwiegend eine degenerationsbedingte Abnahme des Lubricingehalts. Reibungsuntersuchungen am humanen Kniegelenk wurden bisher nur an isolierten Knorpelproben anhand von Pin-on-Tribometern durchgeführt [23, 31, 81] (Tabelle 3).

e) Ausblick

Zusammenfassend lassen sich verschiedene Erklärungsansätze anführen, die die Bedeutung der Oberflächenbeschaffenheit und der Zusammensetzung der Synovia in arthrotischen Gelenken hervorheben und Unterschiede in der Gesamtreibung zwischen stark und mild degenerierten Kniegelenken plausibel machen. Auch darf der mögliche Einfluss von verschiedenen Spezies und Methoden zur Induktion von Arthrose in der Literatur nicht vernachlässigt werden. Zum Ausschluss dieser Einflussfaktoren müssen weitere Studien wie oben erläutert (siehe Kapitel 4.1, a) und b)) an humanen Gelenken durchgeführt werden.

4.2 Einfluss der Hyaluronsäure-Injektion

Die Rationale einer HA-Injektion bei der Behandlung der Gonarthrose liegt in einer verminderten Konzentration und einem geringeren Molekulargewicht von Hyaluronsäure in der Synovialflüssigkeit, welche durch die intraartikuläre Injektion von HA wiederhergestellt werden soll[9]. Somit soll langfristig eine reibungsarme Gelenkbewegung aufrechterhalten werden. In der vorliegenden Arbeit führte die intraartikuläre Injektion von HA im Vergleich zu den nativen Versuchen zu keiner signifikant veränderten Gesamtreibung der getesteten Kniegelenke – weder in mild noch stark degenerierten. Dies steht im Widerspruch zur bisherigen Literatur, welche überwiegend einen reibungsminimierenden Effekt von HA darlegt (Tabelle 4, Tabelle 5). Folgende Begründungen sprechen in Zusammenschau mit der bestehenden Literatur für diese Erkenntnis:

a) <u>strukturelle Veränderungen des Gelenkknorpels</u>

Die Wichtigkeit einer intakten Knorpeloberfläche für eine geringe Gelenkreibung wurde bereits beschrieben (Kapitel 4.1, a)). Bei einem möglichen Einfluss von intraartikulär verabreichter Hyaluronsäure auf die Reibung wurde zwischen milder und starker Arthrose unterschieden. In vorangegangenen Studien an tierischen Gelenken zeigte sich, dass die Oberflächenbeschaffenheit des Gelenkknorpels einen Einfluss darauf hat, ob substituierte Hyaluronsäure einen Effekt auf die ex-vivo gemessene Reibung hat. Sowohl eine prä [34]- als auch postmortal [59] induzierte Arthrose im frühen Stadium konnte von einer HA-Substitution mit ausreichendem Molekulargewicht profitierten und die Reibung signifikant senken. Dagegen konnte bei schwerer Arthrose – prä [60]- oder postmortal [78] induziert – eine HA-Injektion keine signifikante Verbesserung der Gelenkreibung erreichen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Obara et al. [82], die prämortal induzierte Degeneration von Knorpeloberflächen im Tiergelenk untersuchten. Sie beobachteten eine geringe Fibrillation der Knorpeloberfläche bei milder Arthrose und einen fortschreitenden Oberflächenschaden bis hin zu Ulcera bei schwerer Arthrose. Auch hier konnte nur in der Gruppe der mild Degenerierten eine signifikante Verringerung der Reibung durch intraartikuläre Hyaluronsäure-Gabe erreicht werden.

Diese Ergebnisse aus der Literatur legen die Vermutung nahe, dass eine in-vitro verabreichte Hyaluronsäure nur zu einer Reibungsreduktion führt, wenn die

Gelenkdegeneration nicht zu weit fortgeschritten ist. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung liegt in den Grenzmolekülen auf der Knorpeloberfläche – wie Lubricin und Phospholipide –, die in synergistischer Interaktion mit Hyaluronsäure eine geringe Reibung fördern [26, 49, 51, 70, 89, 90, 105, 106]. Auf diese konkrete synergistische Wirkweise soll noch eingegangen werden (Kapitel 4.2, d)).

b) Zusammensetzung der Synovia

Die Wichtigkeit einer physiologischen Synovia mit einer ausreichenden HA-Konzentration für eine reibungsarme Bewegung im Gelenk zeigten bereits Furmann et al.[40]. Die Idee eine Reibungsverringerung zu erreichen, indem von außen Hyaluronsäure in die arthrotische Synovia substituiert wird, konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die synoviale HA-Konzentration in der vorliegenden Studie nicht gemessen wurde und so eine qualitativ ausreichende HA-Substitution im Vergleich zum Ausgangswert nicht mit Sicherheit garantiert werden konnte. Dem könnte in weiteren Studien dadurch entgegengewirkt werden, indem die HA-Konzentration vor und nach der Zugabe von Hyaluronsäure im Kniegelenk gemessen wird wie oben beschrieben (siehe Kapitel 4.1, b)).

Zudem müssen wohl auch komplexere Wirkmechanismen für eine ausreichende Gelenkschmierung verantwortlich sein als rein die Konzentration der intraartikulären Hyaluronsäure, worauf hier nun näher eingegangen werden soll.

c) Unterstützung durch interstitielle Druckbeaufschlagung

Caligaris et al.[22, 23] betonten die Bedeutung einer möglichst intakten Knorpeloberfläche für eine geringe Reibung durch die Unterstützung interstitieller Druckbeaufschlagung. Bei der tribologischen Untersuchung von Femurtibialgelenken von Rindern mit Synovialflüssigkeit und NaCl-Lösung stellten sie folgendes fest: Für die Hauptverringerung des Reibungskoeffizienten war unter physiologischen Bedingungen im Gelenkknorpel der interstitielle Flüssigkeitsdruck hauptverantwortlich. Er verringerte unabhängig vom verwendeten Schmiermittel (Synovia oder NaCl) den Reibungskoeffizienten effektiv um den Faktor 60. Dieser war weitaus wirksamer als das Grenzschmiermittel in der physiologischen Synovialflüssigkeit. Diese ist zwar ein signifikant effektiveres Schmiermittel als

NaCl, verringert den Reibungskoeffizienten aber nur um den Faktor 1,5. Demnach hat die intraartikuläre Injektion von Schmiermitteln möglicherweise nur eine begrenzte Wirkung auf die hier gemessenen tribologischen Eigenschaften. Es ist für die Verwirklichung dieses Mechanismus und damit eine reibungsarme Bewegung vielmehr wichtig, dass die Integrität und die mechanischen Eigenschaften der Knorpelschicht aufrechterhalten wird bzw. bei Verlust wieder hergestellt wird. Denn jeder Degenerationsmechanismus, der den Druck der interstitiellen Flüssigkeit beeinträchtigt, wie zum Beispiel eine enzymatische, inflammatorische oder traumatische Zerstörung, kann die Reibungseigenschaften des Knorpels erheblich beeinträchtigen. Sobald der Knorpel abgebaut ist, können auch intraartikuläre Injektionen von vermeintlichen Schmiermitteln wie Hyaluronsäure den Verlust der interstitiellen Flüssigkeit praktisch nicht mehr ausgleichen[22, 66].

Möglicherweise wiesen beide Gruppen bereits einen zu starken Knorpelschaden auf, sodass eine intraartikuläre Injektion mit Hyaluronsäure dies nicht mehr ausgleichen konnte.

d) Synergistische Wirkung von Lubricin und Hyaluronsäure

Wenn der Druck der interstitiellen Flüssigkeit nachlässt, wird die gesamte Last über dem Gelenk auf die Knorpeloberfläche durch direkte Interaktion übertragen. Hier setzen körpereigene Grenzschmiermittel an, die zur Verringerung der daraus resultierenden Reibung dienen. Dazu zählen Hyaluronsäure, Phospholipide und Lubricin [22].

Lubricin und Hyaluronsäure zusammen scheinen dabei die Reibung sowohl auf Knorpel als auch auf idealisierten Modelloberflächen synergistisch besser zu senken als jeweils allein [89, 90, 106]. Es wird in diesem Zusammenhang bei den beiden von einer synergistischen reibungsmindernden Eigenschaft gesprochen [70], die unter Belastung als Grenzschmiermittel sowie zur Chondroprotektion dient [51]. Dabei wird vermutet, dass Hyaluronsäure, das durch Lubricin-Moleküle an der Außenfläche der Gelenkknorpel verankert ist, mit den Phospholipiden, die ubiquitär im Gelenkknorpel und der Synovia vorkommen, einen Komplex eingehen. Die dadurch gebildete robuste Grenzschicht gewährleistet über einen Hydratations-Schmiermechanismus eine geringe Reibung bei hohen Drücken, wie sie

physiologisch in gesunden Gelenken vorkommen. Die Hydratationsschichten sind sowohl fest, um hohen Drücken standhalten zu können, als auch flüssig, um auf Scherbewegungen mit Gleiten zu reagieren, die mit einer geringen Reibung einhergehen. Diese Kombination an der Oberfläche, wo beide Schichten der Knorpeloberflächen aneinander vorbeigleiten, ist die Ursache für die physiologisch geringe Reibung [90].

Da sich im geschädigten Gelenkknorpel nachweislich eine signifikant geringere Menge von Lubricin im Gelenkknorpel [26, 82] als auch Hyaluronsäure in der Synovia [6, 49] befinden, muss davon ausgegangen werden, dass diese Schmiermechanismen nur eingeschränkt oder gar nicht mehr zu tragen kommen. Diese Schmiermechanismen gelten zudem nicht für freie Hyaluronsäure in der Synovialflüssigkeit, da sie als negativ geladenes Molekül von den meisten biologischen Oberflächen – wie Knorpel – abgestoßen wird und nachweislich mit einem höheren Reibungskoeffizienten einhergeht als gebundene Hyaluronsäure [106]. Nur Hyaluronsäure, die stark an der Knorpeloberfläche an Lubricin gebunden ist, kann Teil dieses Mechanismus sein und zu einer reibungsarmen Schmierung beitragen [105].

Da Hyaluronsäure in der vorliegenden Studie in-vitro appliziert wurde, muss davon ausgegangen werden, dass diese vorwiegend als freie ungebundene Form im Gelenk vorlag und nur zum Teil in die oberen Knorpelschichten eingedrungen ist, wie Forsey et al.[37] bei einer pin-on-Untersuchung mikroskopisch bereits sehen konnten.

e) <u>Wirkmechanismen von Hyaluronsäure</u>

Ein entscheidendes Kriterium beim Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit vorangegangen Studien zur Untersuchung des Effekts von HA auf die Reibung ist der Zeitpunkt der HA-Supplementierung. Dabei ist zu unterscheiden, ob die HA-Injektion prä- oder postmortem erfolgte. Bei in-vitro-Versuchen [26, 31, 37, 40, 59, 77, 78, 82], in welchen HA postmortem injiziert wurde, kann nur der initiale Effekt auf die Reibung untersucht werden. In Tierstudien [34, 60], in welchen die Gelenke über einen längeren Zeitraum mit HA behandelt werden und anschließend die Reibung ex-vivo gemessen wurde, können Rückschlüsse auf in-vivo Effekte von HA auf die Reibung gezogen werden.

Intraartikulär injizierte Hyaluronsäure kann in-vivo nicht nur einige Tage im Gelenk verbleiben [13, 15], sondern arbeitet dort nachweislich darüber hinaus auf verschiedenen Ebenen positiv auf die Gesundheit des Gelenks hin: Sie wirkt direkt chondroprotektiv, indem sie die Apoptose der Knorpel- [18, 19] und Knochenzellen [88] reduziert sowie deren Proliferation stimuliert [18, 19]. Ähnlich wirkt Hyaluronsäure auch auf die vermehrte Bildung und den verringerten Abbau von stoßdämpfendem Aggrecan ein [63]. Neben einer antiinflammatorischen Wirkung auf Chondrozyten aus degenerativ veränderten Gelenken [19], weist HA zudem eine direkt analgetische Wirkung auf [29, 42]. In-vitro-Untersuchungen an Synoviozyten zeigten außerdem, dass eine exogene Hyaluronsäure-Gabe die körpereigene Hyaluronsäure-Produktion stimuliert [91]. Dies wurde auch in-vivo anhand von MRT-Aufnahmen und HA-Konzentrations-Messungen bestätigt [6].
All diese in-vivo Mechanismen könnten durch den Erhalt der Knorpelstruktur einen positiven Effekt auf die Reibung im Gelenk haben. Die Ergebnisse der Studien deuten darauf hin, dass diese Prozesse – die alle mit Ausnahme der Analgesie-Untersuchung in-vitro untersucht worden waren – synergistisch für eine Beschwerdelinderung der Patienten sorgen, wie sie mithilfe des WOMAC-Scores an Betroffenen bereits untersucht wurden (Tabelle 2).
So wurde in einer gezielten Literaturrecherche in der Datenbank Pubmed anhand klinischer Studien das Präparat Synvisc® Hylan G-F20 mit anderen Therapiemöglichkeiten vergleichend untersucht und die Ergebnisse anhand des WOMAC-Scores ausgewertet. Es zeigte sich in der Recherche, dass Hylan G-F 20 überwiegend besser wirkt als ein Placebo (NaCl), als konventionelle Therapien oder die Anwendung von NSARs. Es bringt außerdem eine signifikant gleiche Besserung der Beschwerden wie Cortison i.a., physikalische Therapie und transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) mit sich.

Hyaluronsäure wirkt nachweislich über verschiedene Mechanismen auf zellulärer und immunologischer Ebene auf vitale Zellen im Gelenkspalt. Diese Mechanismen tragen vermutlich synergistisch zu einer signifikanten Beschwerdelinderung des Patienten bei, die über den WOMAC-Score quantitativ gemessen werden kann. In

der vorliegenden in-vitro Studie an avitalen menschlichen Kniegelenken war es nicht möglich diese biologischen in-vivo-Effekte von Hyaluronsäure zu untersuchen.
Eine langfristige in-vivo-Untersuchung an Kniegelenken von Patienten auf ihre Gelenkreibung könnte hier anknüpfen und dabei diese Punkte berücksichtigt umsetzen. Dabei könnte die Methode von Baczkowicz et al.[5] als Anregung genommen werden, die die Arthrokinetik der Kniegelenke ihrer Patienten anhand von aufgezeichneten intraartikulären Krepitationen vibroakustisch quantifiziert haben.

4.3 Ansicht der Fachgesellschaften

Wie es bei der medizinischen Behandlung von Patienten üblich ist, geben Fachgesellschaften evidenzbasierte Handlungsempfehlungen vor, nach denen sich Mediziner bei der Therapie ihrer Patienten richten können; so auch bei der Behandlung von Patienten mit Gonarthrose mit intraartikulär verabreichter Hyaluronsäure. Nach aktuellem Stand liefern verschiedene nationale und internationale Fachgesellschaften jedoch kontroverse Empfehlungen diesbezüglich. So kann die American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) [53] die Verwendung von Hyaluronsäure bei Patienten mit symptomatischer Kniearthrose nicht befürworten. Trotz der positiven signifikanten Ergebnisse, die HA erzielte, waren diese laut ihrer Einschätzung klinisch nicht relevant. Auch die OA Research Society International (OARSI) [76] konnte nur eine unsichere Evidenzlage feststellen. Im Gegensatz dazu befürwortet die American Medical Society for Sports Medicine (AMSSM) [97] und die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) [10] eine Viskosupplementation für bestimmte Patientengruppen, die an fortgeschrittener Gonarthrose leiden bzw. eine unzureichende Besserung auf eine NSAR-Therapie zeigen. Allerdings mindert das breite Spektrum an verfügbaren HA-Präparaten die Vergleichbarkeit klinischer Studien, was laut Sk2-Leitlinie keine Empfehlung für ein konkretes Produkt zulässt [10, 95].

4.4 Limitationen

Einige Studien haben die positive Wirkleistung von HA-Injektion zur Reduktion der Reibung bzw. Beschwerden im Kniegelenk aufgezeigt. Dabei führte Hyaluronsäure u.a. zu signifikanten Verbesserungen gegenüber alternativen Behandlungsmöglichkeiten bei in-vivo-Studien (Tabelle 2). Auch in-vitro-Studien lieferten vielversprechende Ergebnisse bzgl. einer Reibungsreduktion in Gelenken (Tabelle 4, Tabelle 5). Nichtsdestotrotz konnte in der vorliegenden Studie diese Wirkleistung nicht bestätigt werden. Dies könnte auf Einschränkungen in dieser Studie zurückzuführen sein.

- In dieser Arbeit konnten im Pendelprüfstand nur avitale menschliche Kniegelenke untersucht werden. Somit konnten keine in-vivo Wirkmechanismen der Hyaluronsäure auf Zellebene bei der Reibungsuntersuchung berücksichtigt werden. Dies war dem Studiendesign von vornherein geschuldet. Einen methodischen Ansatz kann hier ebenfalls das Studiendesign von Baczkowicz et al.[5] geben, die die Arthrokinetik der vitalen Kniegelenke ihrer Patienten anhand von aufgezeichneten intraartikulären Krepitationen vibroakustisch quantifiziert haben.

- Des Weiteren konnte nur der initiale Effekt einer HA-Injektion auf die Reibung untersucht werden und stellt damit eine Momentaufnahme dar. In vitalen Gelenken fördert exogen supplementierte Hyaluronsäure über die Zeit nachweislich die eigene HA-Produktion im Gelenk [91]. So konnten unter anderem chondroprotektive sowie antiinflammatorische Eigenschaften von intraartikulär injizierter Hyaluronsäure festgestellt werden, die zum Gesundheitserhalt des Gelenks beitragen.

- Diese Studie konzentrierte sich ausschließlich auf die Untersuchung der Gesamtreibung in den Gelenken, während weitere Aspekte und Auswirkungen der multifaktoriellen Erkrankung Osteoarthrose unberücksichtigt blieben. Diese Fokussierung schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf die Reibung nicht ein, verdeutlicht jedoch, dass

die Studie lediglich einen Teilaspekt der komplexen Pathophysiologie der Arthrose abbildet.

- Die komplexe Simulation der Muskelkraft, die an einem Kniegelenk während des Gehens wirken, konnten in unserem Versuchsaufbau nicht simuliert werden. Zur Stabilisierung des Gelenks wurde lediglich eine Vorspannung der Quadrizeps-Sehne mittels passiven Gewichts von 10 N realisiert. Da die Muskelkräfte einen signifikanten Einfluss auf die im Gelenk wirkenden Belastungen haben und die Reibung von der applizierten Belastung abhängig ist, könnte dies einen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Weitere Untersuchungen könnten hier anknüpfen, indem sie das Zusammenspiel der Muskeln am Kniegelenk durch Seilzüge imitieren.

- Die applizierte Kraft der Stand- und Schwungphase wurde nicht individuell an das Körpergewicht des jeweiligen Spenders angepasst, sondern war für alle getesteten Gelenke identisch. Für die Bestimmung der Axiallasten der jeweiligen Gangphase wurde das mittlere Gewicht aller Spender herangezogen. Somit könnten Kniegelenke von Spendern mit geringem Gewicht unter unphysiologisch hoher Belastung und diejenigen von Spendern mit hohem Gewicht unphysiologisch niedriger Belastungen getestet werden. Besonders im Hinblick auf die Lastabhängigkeit der Reibung sollten weitere Studien spenderspezifisch durchgeführt und die Kniegelenksbelastung angepasst werden. Wir gehen jedoch davon aus, dass dieser Umstand einen vernachlässigbaren Einfluss auf die erhobenen Ergebnisse hatte.

- Die Randomisierung der Testbedingungen führte innerhalb der Behandlungsstatus vor und nach der HA-Injektion indes zur Vermeidung von groben Messfehlern. Es musste allerdings stets die zeitliche Reihenfolge von „nativ“ gefolgt von „mit HA“ beibehalten werden. Dies führte dazu, dass die Untersuchungen der HA-Auswirkungen immer an Kniegelenken durchgeführt wurden, die zuvor bereits einige Messzyklen an Pendelbewegungen durchlaufen hatten. Eine umgekehrte Reihenfolge war dagegen nicht

möglich, da nicht sichergestellt werden konnte, dass Hyaluronsäure einmal ins Gelenk injiziert, wieder vollständig daraus entfernt werden kann. Es ist möglich, dass dadurch bestimmte Effekte unter- bzw. überschätzt wurden. Eine ideale Versuchsanordnung zur Bewertung der Effekte einer Hyaluronsäure-Injektion auf die Reibung bestünde in der Untersuchung zweier hinsichtlich ihres Degenerationsgrades identischer Kniegelenke – eines als Zustand „nativ“, das andere als „mit HA“. Eine solche Konstellation ist jedoch aus biologischer Sicht nicht realisierbar, da selbst das rechte und linke Kniegelenk desselben Spenders in ihrer Struktur, Belastungsgeschichte und Degenerationsausprägung nicht als vollständig identisch gelten können. Die Ergebnisse dieser Arbeit bleiben dennoch in Bezug auf die Reibung aussagekräftig, da sie innerhalb des beschriebenen Versuchsaufbau erhoben und entsprechend eingeordnet wurden.

4.5 Schlussfolgerung und Aussicht

Die Ergebnisse dieser zweiteiligen tribologischen in-vitro-Studie erweitern die Literatur um die Reibungseigenschaften humaner Kniegelenke mit unterschiedlichen Degenerationsgraden sowie den Einfluss einer HA-Injektion auf die Gesamtreibung im Gelenk.

Erstens weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die pathologischen Mechanismen einer Gonarthrose nicht mit einer erhöhten Reibung im Gelenk einhergehen und damit weiterhin als äußerst komplex betrachtet werden müssen. Wie die Studien in den vorherigen Kapiteln (4.1, 4.2) zeigen, ist eine Kombination mehrerer biologischer und mechanischer Faktoren für die Degeneration in diesem Gelenk ausschlaggebend. Zweitens konnte in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Besserung der Gelenkreibung durch die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure in-vitro gemessen werden. Dies könnte darauf hindeuten, dass der therapeutische Benefit, wie er in zahlreichen in-vivo-Studien an Patienten mithilfe des WOMAC-Scores bereits gesehen wurde, nicht auf eine anfänglich messbare Reduktion der Reibung im Gelenk allein zurückzuführen ist. Vielmehr deutet die Literatur darauf hin, dass bei der supplementierten Hyaluronsäure ein vitales Gewebe und ein intakter Knorpel bei der Verringerung von Gelenkreibung und Beschwerdelinderung von Patienten eine größere Rolle spielen. Es sind deshalb weitere Studien nötig, die diese Mechanismen an vitalen humanen Gelenken untersuchen und dabei auf die natürliche, nicht-mechanisch induzierte altersbedingte Degeneration des Gelenks eingehen.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Einflüsse des Degenerationsgrades des Kniegelenks sowie einer intraartikulären Hyaluronsäure-Injektion auf die Gelenkreibung systematisch untersucht. Ziel war es, die tribologischen Eigenschaften menschlicher Kniegelenke unter physiologisch relevanten Bedingungen zu untersuchen und die mechanische Wirksamkeit von Hyaluronsäure als Viskosupplement in degenerativen Gelenken zu bewerten. Dabei sollten insbesondere zwei Hypothesen geprüft werden: a) Stark degenerierte Kniegelenke weisen eine höhere Reibung auf als mild Degenerierte und b) die Gelenkreibung kann durch eine intraartikuläre Hyaluronsäure-Injektion verringert werden.

Für die Studie wurden zwölf menschliche Kniegelenke postmortem gewonnen und anhand des Alters (Cut-Off: 60 Jahre) sowie radiologischer und makroskopischer Kriterien in zwei gleich große Gruppen eingeteilt: eine Gruppe mit leichter Arthrose und eine Gruppe mit starker Arthrose. Der Degenerationsgrad der Menisken wurde nach dem Pauli-Score, der Knorpel nach dem ICRS-Score (International Cartilage Repair Society) bewertet. Die Präparation der Gelenke erfolgte standardisiert, wobei die in-toto-Erhaltung der Gelenkkapsel, Menisken und Knorpeloberflächen sichergestellt wurde, um die physiologischen Eigenschaften des Systems weitgehend zu bewahren. Die tribologischen Messungen wurden an einem passiven Pendelprüfstand durchgeführt, der eine Simulation eines vollständigen Gangzyklus mit Stand- und Schwungphase ermöglicht. Der Reibungs- und Dämpfungskoeffizient μ bzw. c (in $kg \cdot m^2/s$) wurden aus der abklingenden Flexions-Extensionsbewegung des Knies berechnet sowie die Dämpfungszeit t_D abgelesen. Die Messungen wurden nach sorgfältiger Präparation der Gelenke sowohl nativ als auch nach einer intraartikulären Injektion von Hyaluronsäure durchgeführt.

Die altersabhängige Einteilung der Kniegelenkspräparate in eine mild und eine stark degenerierte Gruppe wurde durch die makroskopische Beurteilung der Menisken- und Knorpeloberflächen bestätigt. In der Gruppe der stark degenerierten Gelenke zeigten sich signifikant höhere Ausprägungen sowohl der Knorpel- als auch der Meniskusschäden. Die Analyse der Pendelbewegungen zeigte, dass stark degenerierte Kniegelenke während der Standphase signifikant höhere Dämpfungskoeffizienten c_0 aufwiesen ($p < 0,05$), während in der Schwungphase

der Reibungskoeffizient μ_0 signifikant erhöht war ($p < 0,01$). Im Gegensatz dazu hatte die einmalige Hyaluronsäure-Injektion keinen signifikanten Einfluss auf Reibung, Dämpfung oder Dämpfungszeit ($p > 0,05$).

Die Ergebnisse dieser tribologischen in-vitro-Studie erweitern die Literatur über die Reibungseigenschaften menschlicher Kniegelenke mit unterschiedlichen Degenerationsgraden und liefern eine wichtige Grundlage für die Interpretation klinischer Ergebnisse der Hyaluronsäure-Therapie bei Gonarthrose. Sie zeigten, dass eine fortschreitende Degeneration des Kniegelenksgewebes nicht allein durch eine erhöhte Reibung gekennzeichnet ist. Außerdem konnte eine Viskosupplementierung mit Hyaluronsäure nicht zu einer unmittelbar messbaren Verringerung der Gelenkreibung führen. Dennoch belegen klinische Studien deutliche Verbesserungen hinsichtlich Schmerz, Funktion und Steifigkeit. Diese Diskrepanz weist darauf hin, dass der therapeutische Effekt von Hyaluronsäure multifaktoriell ist und nicht ausschließlich auf tribologischen Effekten beruht, sondern vielmehr sowohl biomechanische als auch zelluläre Mechanismen umfasst.

6. Literaturverzeichnis

1. Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ, Schulz JI, Siminovitch KA, Wade JP, Zummer M (1995) The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. Osteoarthritis Cartilage 3:doi: 10.1016/s1063-4584(05)80013-5

2. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P, Schemitsch E (2016) Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. Am J Sports Med 44:2158-2165. doi: 10.1177/0363546515609599

3. Askari A, Gholami T, NaghiZadeh MM, Farjam M, Kouhpayeh SA, Shahabfard Z (2016) Hyaluronic acid compared with corticosteroid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized control trail. Springerplus 5:442. doi: 10.1186/s40064-016-2020-0

4. Atamaz F, Kirazli Y, Akkoc Y (2006) A comparison of two different intra-articular hyaluronan drugs and physical therapy in the management of knee osteoarthritis. Rheumatol Int 26:873-878. doi: 10.1007/s00296-005-0096-x

5. Baczkowicz D, Skiba G, Szmajda M, Vareka I, Falkowski K, Laudner K (2021) Effects of Viscosupplementation on Quality of Knee Joint Arthrokinematic Motion Analyzed by Vibroarthrography. Cartilage 12:438-447. doi: 10.1177/1947603519847737

6. Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L (2006) Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. J Rheumatol 33:946-950.

7. Bahrami MH, Raeissadat SA, Cheraghi M, Rahimi-Dehgolan S, Ebrahimpour A (2020) Efficacy of single high-molecular-weight versus triple low-molecular-weight hyaluronic acid intra-articular injection among knee osteoarthritis patients. BMC Musculoskelet Disord 21:550. doi: 10.1186/s12891-020-03577-8

8. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE (2011) Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage 19:611-619. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.014

9. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE (2015) Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med 162:46-54. doi: 10.7326/M14-1231

10. Beckmann PDJ, Bock DF, Büttner CC, Flechtenmacher DJ, Greitemann PDDoB, Jerosch PDJ, Kopkow PDC, Langhorst PDJ, Matuschek K, Mücke PDM, Niemeyer PDP, Stegemann-Nicola PDTPE, (Federführend) PDJS, Tischer PDT, Eisenhart-Rothe PDRv, Bahns MSC, Ettinger DJCPDM, (Federführend) PDAH, Jobst PDD, Jonas DF, Klose DP, Krumbein L, Lützner PDJ, Madry PDH, Ortwig DK, Schneider DM, Schrednitzki DD, Schröter PDS, Steinmeyer PDJ, Stinus DH, Thomsen PDM, Tingart PDM, Vogel DT (2024) Allgemeines, Beratung, Prophylaxe, allgemeine Maßnahmen, medikamentöse Therapie. pp 20-62 In: Gonarthrose (Living Guideline), Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V. (DGOU), 10623 Berlin

11. Bell CJ, Ingham E, Fisher J (2006) Influence of hyaluronic acid on the time-dependent friction response of articular cartilage under different conditions. Proc Inst Mech Eng H 220:23-31. doi: 10.1243/095441105X69060

12. Bhandari M, Bannuru RR, Babins EM, Martel-Pelletier J, Khan M, Raynauld JP, Frankovich R, McLeod D, Devji T, Phillips M, Schemitsch EH, Pelletier JP (2017) Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a Canadian evidence-based perspective. Ther Adv Musculoskelet Dis 9:231-246. doi: 10.1177/1759720X17729641

13. Blewis ME, Nugent-Derfus GE, Schmidt TA, Schumacher BL, Sah RL (2007) A model of synovial fluid lubricant composition in normal and injured joints. Eur Cell Mater 13:26-39. doi: 10.22203/ecm.v013a03

14. Brand DR Krankheitskosten, Krankheitskosten je Einwohner: Deutschland, Jahre, Krankheitsdiagnosen (ICD-10). https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/23631/table/23631-0003/search/s/YXJ0aHJvc2U= Accessed (21.07.2025)

15. Brandt KD, Smith GN, Jr., Simon LS (2000) Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence? Arthritis Rheum 43:1192-1203. doi: 10.1002/1529-0131(200006)43:6<1192::AID-ANR2>3.0.CO;2-L

16. Brittberg CM, Aglietti P, Gambardella R, Hangody L, Hauselmann HJ, Jakob RP, Levine D, Lohmander S, Mandelbaum BR, Peterson L, Staubli H-U (2000) ICRS Cartilage Injury Evaluation Package. B Surgeons Part

17. Brittberg M, Winalski CS (2003) Evaluation of cartilage injuries and repair. J Bone Joint Surg Am 85-A Suppl 2:58-69. doi: 10.2106/00004623-200300002-00008

18. Brun P, Panfilo S, Daga Gordini D, Cortivo R, Abatangelo G (2003) The effect of hyaluronan on CD44-mediated survival of normal and hydroxyl radical-damaged chondrocytes. Osteoarthritis Cartilage 11:208-216. doi: 10.1016/s1063-4584(02)00352-7

19. Brun P, Zavan B, Vindigni V, Schiavinato A, Pozzuoli A, Iacobellis C, Abatangelo G (2012) In vitro response of osteoarthritic chondrocytes and fibroblast-like synoviocytes to a 500-730 kDa hyaluronan amide derivative. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 100:2073-2081. doi: 10.1002/jbm.b.32771

20. Burger D, Rezzonico R, Li JM, Modoux C, Pierce RA, Welgus HG, Dayer JM (1998) Imbalance between interstitial collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in synoviocytes and fibroblasts upon direct contact with stimulated T lymphocytes: involvement of membrane-associated cytokines. Arthritis Rheum 41:1748-1759. doi: 10.1002/1529-0131(199810)41:10<1748::AID-ART7>3.0.CO;2-3

21. Caborn D, Rush J, Lanzer W, Parenti D, Murray C (2004) A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. J Rheumatol 31:333-343.

22. Caligaris M, Ateshian GA (2008) Effects of sustained interstitial fluid pressurization under migrating contact area, and boundary lubrication by synovial fluid, on cartilage friction. Osteoarthritis Cartilage 16:1220-1227. doi: 10.1016/j.joca.2008.02.020

23. Caligaris M, Canal CE, Ahmad CS, Gardner TR, Ateshian GA (2009) Investigation of the frictional response of osteoarthritic human tibiofemoral joints and the potential beneficial tribological effect of healthy synovial fluid. Osteoarthritis Cartilage 17:1327-1332. doi: 10.1016/j.joca.2009.03.020

24. Campos ALS, RSP EA, da Silva EB, Fayad SG, Acerbi LD, de Almeida FN, Ooka NHM, Franco JS, Gameiro VS (2017) Viscosupplementation in patients with

severe osteoarthritis of the knee: six month follow-up of a randomized, double-blind clinical trial. Int Orthop 41:2273-2280. doi: 10.1007/s00264-017-3625-9

25. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, van Dijk N, Luyten FP, Scott DL, Bailleul F, Pavelka K (2010) Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. Ann Rheum Dis 69:113-119. doi: 10.1136/ard.2008.094623

26. Corvelli M, Che B, Saeui C, Singh A, Elisseeff J (2015) Biodynamic performance of hyaluronic acid versus synovial fluid of the knee in osteoarthritis. Methods 84:90-98. doi: 10.1016/j.ymeth.2015.03.019

27. Crisco JJ, Blume J, Teeple E, Fleming BC, Jay GD (2007) Assuming exponential decay by incorporating viscous damping improves the prediction of the coefficient of friction in pendulum tests of whole articular joints. Proc Inst Mech Eng H 221:325-333. doi: 10.1243/09544119JEIM248

28. Cubukcu D, Ardic F, Karabulut N, Topuz O (2005) Hylan G-F 20 efficacy on articular cartilage quality in patients with knee osteoarthritis: clinical and MRI assessment. Clin Rheumatol 24:336-341. doi: 10.1007/s10067-004-1043-z

29. de la Pena E, Sala S, Rovira JC, Schmidt RF, Belmonte C (2002) Elastoviscous substances with analgesic effects on joint pain reduce stretch-activated ion channel activity in vitro. Pain 99:501-508. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00260-9

30. de Roy L, Warnecke D, Hacker SP, Simon U, Durselen L, Ignatius A, Seitz AM (2021) Meniscus Injury and its Surgical Treatment Does not Increase Initial Whole Knee Joint Friction. Front Bioeng Biotechnol 9:779946. doi: 10.3389/fbioe.2021.779946

31. de Roy L, Eichhorn K, Faschingbauer M, Schlickenrieder K, Ignatius A, Seitz AM (2023) Impact of hyaluronic acid injection on the knee joint friction. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 31:5554-5564. doi: 10.1007/s00167-023-07602-w

32. Di Martino A, Di Matteo B, Papio T, Tentoni F, Selleri F, Cenacchi A, Kon E, Filardo G (2019) Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: Results at 5 Years of a Double-Blind, Randomized Controlled Trial. Am J Sports Med 47:347-354. doi: 10.1177/0363546518814532

33. Diracoglu D, Vural M, Baskent A, Dikici F, Aksoy C (2009) The effect of viscosupplementation on neuromuscular control of the knee in patients with osteoarthritis. J Back Musculoskelet Rehabil 22:1-9. doi: 10.3233/BMR-2009-0207

34. Elmorsy S, Funakoshi T, Sasazawa F, Todoh M, Tadano S, Iwasaki N (2014) Chondroprotective effects of high-molecular-weight cross-linked hyaluronic acid in a rabbit knee osteoarthritis model. Osteoarthritis Cartilage 22:121-127. doi: 10.1016/j.joca.2013.10.005

35. Englund M, Guermazi A, Gale D, Hunter DJ, Aliabadi P, Clancy M, Felson DT (2008) Incidental meniscal findings on knee MRI in middle-aged and elderly persons. N Engl J Med 359:1108-1115. doi: 10.1056/NEJMoa0800777

36. Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, Merli ML, Cenacchi A, Fornasari P, Marcacci M, Kon E (2015) Platelet-Rich Plasma Intra-articular Knee Injections Show No Superiority Versus Viscosupplementation: A Randomized Controlled Trial. Am J Sports Med 43:1575-1582. doi: 10.1177/0363546515582027

37. Forsey RW, Fisher J, Thompson J, Stone MH, Bell C, Ingham E (2006) The effect of hyaluronic acid and phospholipid based lubricants on friction within a human cartilage damage model. Biomaterials 27:4581-4590. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.04.018

38. Frampton JE (2010) Hylan G-F 20 single-injection formulation. Drugs Aging 27:77-85. doi: 10.2165/11203900-000000000-00000

39. Fuchs J, Rabenberg M, Scheidt-Nave C (2013) [Prevalence of selected musculoskeletal conditions in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 56:678-686. doi: 10.1007/s00103-013-1687-4

40. Furmann D, Nečas D, Rebenda D, Čípek P, Vrbka M, Křupka I, Hartl M (2020) The Effect of Synovial Fluid Composition, Speed and Load on Frictional Behaviour of Articular Cartilage. Materials (Basel) 13:doi: 10.3390/ma13061334

41. Galandakova A, Ulrichova J, Langova K, Hanakova A, Vrbka M, Hartl M, Gallo J (2017) Characteristics of synovial fluid required for optimization of lubrication fluid for biotribological experiments. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 105:1422-1431. doi: 10.1002/jbm.b.33663

42. Gomis A, Miralles A, Schmidt RF, Belmonte C (2009) Intra-articular injections of hyaluronan solutions of different elastoviscosity reduce nociceptive nerve activity in a model of osteoarthritic knee joint of the guinea pig. Osteoarthritis Cartilage 17:798-804. doi: 10.1016/j.joca.2008.11.013

43. Götz-Neumann K (2016) Physiologie des menschlichen Gangbildes. pp 21-89 In: Gehen verstehen, Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart-Feuerbach.

44. Grood ES, Suntay WJ (1983) A joint coordinate system for the clinical description of three-dimensional motions: application to the knee. J Biomech Eng 105:136-144. doi: 10.1115/1.3138397

45. Hersey MD (1914) The laws of lubrication of horizontal journal bearings. J Wash Acad Sci 4:542-552.

46. Hua Q, Knudson CB, Knudson W (1993) Internalization of hyaluronan by chondrocytes occurs via receptor-mediated endocytosis. J Cell Sci 106 (Pt 1):365-375. doi: 10.1242/jcs.106.1.365

47. Huang Y, Liu X, Xu X, Liu J (2019) Intra-articular injections of platelet-rich plasma, hyaluronic acid or corticosteroids for knee osteoarthritis : A prospective randomized controlled study. Orthopade 48:239-247. doi: 10.1007/s00132-018-03659-5

48. Hunter DJ (2015) Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. N Engl J Med 372:1040-1047. doi: 10.1056/NEJMct1215534

49. Irwin RM, Feeney E, Secchieri C, Galesso D, Cohen I, Oliviero F, Ramonda R, Bonassar LJ (2020) Distinct tribological endotypes of pathological human synovial fluid reveal characteristic biomarkers and variation in efficacy of viscosupplementation at reducing local strains in articular cartilage. Osteoarthritis Cartilage 28:492-501. doi: 10.1016/j.joca.2020.02.029

50. Ishijima M, Nakamura T, Shimizu K, Hayashi K, Kikuchi H, Soen S, Omori G, Yamashita T, Uchio Y, Chiba J, Ideno Y, Kubota M, Kurosawa H, Kaneko K, Research Group of Cartilage M (2014) Intra-articular hyaluronic acid injection versus oral non-steroidal anti-inflammatory drug for the treatment of knee osteoarthritis: a multi-center, randomized, open-label, non-inferiority trial. Arthritis Res Ther 16:R18. doi: 10.1186/ar4446

51. Jay GD, Torres JR, Warman ML, Laderer MC, Breuer KS (2007) The role of lubricin in the mechanical behavior of synovial fluid. Proc Natl Acad Sci U S A 104:6194-6199. doi: 10.1073/pnas.0608558104

52. Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, Cummins DS (2015) Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee A Systematic Review of the Evidence. J Bone Joint Surg Am 97a:2047-2060. doi: 10.2106/Jbjs.N.00743

53. Jevsevar DS (2013) Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. J Am Acad Orthop Surg 21:571-576. doi: 10.5435/JAAOS-21-09-571

54. Jiménez G, Cobo-Molinos J, Antich C, López-Ruiz E (2018) Osteoarthritis: Trauma vs Disease. pp 63-83 In: Oliveira JM, Pina S, Reis RL, San Roman J (Hrsg) Osteochondral Tissue Engineering: Challenges, Current Strategies, and Technological Advances, Springer, Cham

55. Jost HP (1966) Lubrication: Tribology; Education and Research; Report on the Present Position and Industry's Needs (submitted to the Department of Education and Science by the Lubrication Engineering and Research) Working Group. HM Stationery Office,

56. Kahan A, Lleu PL, Salin L (2003) Prospective randomized study comparing the medicoeconomic benefits of Hylan GF-20 vs. conventional treatment in knee osteoarthritis. Joint Bone Spine 70:276-281. doi: 10.1016/s1297-319x(03)00043-5

57. Karatosun V, Unver B, Gocen Z, Sen A, Gunal I (2006) Intra-articular hyaluranic acid compared with progressive knee exercises in osteoarthritis of the knee: a prospective randomized trial with long-term follow-up. Rheumatol Int 26:277-284. doi: 10.1007/s00296-005-0592-z

58. Karlsson J, Sjogren LS, Lohmander LS (2002) Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. Rheumatology (Oxford) 41:1240-1248. doi: 10.1093/rheumatology/41.11.1240

59. Kawai N, Tanaka E, Takata T, Miyauchi M, Tanaka M, Todoh M, van Eijden T, Tanne K (2004) Influence of additive hyaluronic acid on the lubricating ability in the temporomandibular joint. J Biomed Mater Res A 70:149-153. doi: 10.1002/jbm.a.30078

60. Kawano T, Miura H, Mawatari T, Moro-Oka T, Nakanishi Y, Higaki H, Iwamoto Y (2003) Mechanical effects of the intraarticular administration of high molecular weight hyaluronic acid plus phospholipid on synovial joint lubrication and prevention of articular cartilage degeneration in experimental osteoarthritis. Arthritis Rheum 48:1923-1929. doi: 10.1002/art.11172

61. Ke Y, Jiang W, Xu Y, Chen Y, Zhang Q, Xue Q, Lin J, Ngai W, Nian G, Fazeli MS, Xie Y, Zhu Z (2021) Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 6 ml Hylan G-F 20 compared to placebo in Chinese patients with symptomatic knee osteoarthritis : C-SOUND study, a 26-week multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial in China. BMC Musculoskelet Disord 22:428. doi: 10.1186/s12891-021-04252-2

62. Kellgren JH, Lawrence JS (1957) Radiological assessment of osteo-arthrosis. Ann Rheum Dis 16:494-502. doi: 10.1136/ard.16.4.494

63. Kobayashi K, Matsuzaka S, Yoshida Y, Miyauchi S, Wada Y, Moriya H (2004) The effects of intraarticularly injected sodium hyaluronate on levels of intact aggrecan and nitric oxide in the joint fluid of patients with knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 12:536-542. doi: 10.1016/j.joca.2004.03.005

64. Kosinska MK, Ludwig TE, Liebisch G, Zhang R, Siebert HC, Wilhelm J, Kaesser U, Dettmeyer RB, Klein H, Ishaque B, Rickert M, Schmitz G, Schmidt TA, Steinmeyer J (2015) Articular Joint Lubricants during Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis Display Altered Levels and Molecular Species. PLoS One 10:e0125192. doi: 10.1371/journal.pone.0125192

65. Kotevoglu N, Iyibozkurt PC, Hiz O, Toktas H, Kuran B (2006) A prospective randomised controlled clinical trial comparing the efficacy of different molecular weight hyaluronan solutions in the treatment of knee osteoarthritis. Rheumatol Int 26:325-330. doi: 10.1007/s00296-005-0611-0

66. Krishnan R, Kopacz M, Ateshian GA (2004) Experimental verification of the role of interstitial fluid pressurization in cartilage lubrication. J Orthop Res 22:565-570. doi: 10.1016/j.orthres.2003.07.002

67. Kuhn E (2009) Definitionen und Systembetrachtungen. pp 7-11 In: Auflage (Hrsg) Zur Tribologie der Schmierfette: eine energetische Betrachtungsweise des Reibungs- und Verschleißprozesses, expert verlag, 71272 Renningen

68. Leopold SS, Redd BB, Warme WJ, Wehrle PA, Pettis PD, Shott S (2003) Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial. J Bone Joint Surg Am 85:1197-1203. doi: 10.2106/00004623-200307000-00003

69. Link JM, Salinas EY, Hu JC, Athanasiou KA (2020) The tribology of cartilage: Mechanisms, experimental techniques, and relevance to translational tissue engineering. Clin Biomech (Bristol, Avon) 79:104880. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2019.10.016

70. Ludwig TE, Hunter MM, Schmidt TA (2015) Cartilage boundary lubrication synergism is mediated by hyaluronan concentration and PRG4 concentration and structure. BMC Musculoskelet Disord 16:386. doi: 10.1186/s12891-015-0842-5

71. Lüllmann-Rauch R (2015) Knorpelgewebe. pp 149-155 In: Auflage (Hrsg) Taschenlehrbuch Histologie, Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart

72. Mabuchi K, Tsukamoto Y, Obara T, Yamaguchi T (1994) The effect of additive hyaluronic acid on animal joints with experimentally reduced lubricating ability. J Biomed Mater Res 28:865-870. doi: 10.1002/jbm.820280805

73. Maia PAV, Cossich VRA, Salles-Neto JI, Aguiar DP, de Sousa EB (2019) Viscosupplementation improves pain, function and muscle strength, but not proprioception, in patients with knee osteoarthritis: a prospective randomized trial. Clinics (Sao Paulo) 74:e1207. doi: 10.6061/clinics/2019/e1207

74. Mak AF, Lai WM, Mow VC (1987) Biphasic indentation of articular cartilage--I. Theoretical analysis. J Biomech 20:703-714. doi: 10.1016/0021-9290(87)90036-4

75. Martinek V (2003) Anatomy and pathophysiology of articular cartilage. Dtsch Z Sportmed 54:166-170.

76. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwoh K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M (2014) OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 22:363-388. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003

77. Mederake M, Trappe D, Jacob C, Hofmann UK, Schull D, Dalheimer P, Exner L, Walter C (2022) Influence of hyaluronic acid on intra-articular friction - a

biomechanical study in whole animal joints. BMC Musculoskelet Disord 23:927. doi: 10.1186/s12891-022-05867-9

78. Mori S, Naito M, Moriyama S (2002) Highly viscous sodium hyaluronate and joint lubrication. Int Orthop 26:116-121. doi: 10.1007/s00264-002-0330-z

79. Murakami T, Higaki H, Sawae Y, Ohtsuki N, Moriyama S, Nakanishi Y (1998) Adaptive multimode lubrication in natural synovial joints and artificial joints. Proc Inst Mech Eng H 212:23-35. doi: 10.1243/0954411981533791

80. Neu CP, Komvopoulos K, Reddi AH (2008) The interface of functional biotribology and regenerative medicine in synovial joints. Tissue Eng Part B Rev 14:235-247. doi: 10.1089/ten.teb.2008.0047

81. Neu CP, Reddi AH, Komvopoulos K, Schmid TM, Di Cesare PE (2010) Increased friction coefficient and superficial zone protein expression in patients with advanced osteoarthritis. Arthritis Rheum 62:2680-2687. doi: 10.1002/art.27577

82. Obara T, Mabuchi K, Iso T, Yamaguchi T (1997) Increased friction of animal joints by experimental degeneration and recovery by addition of hyaluronic acid. Clin Biomech (Bristol, Avon) 12:246-252. doi: 10.1016/s0268-0033(97)00004-1

83. Paker N, Tekdos D, Kesiktas N, Soy D (2006) Comparison of the therapeutic efficacy of TENS versus intra-articular hyaluronic acid injection in patients with knee osteoarthritis: a prospective randomized study. Adv Ther 23:342-353. doi: 10.1007/BF02850139

84. Pauli C, Grogan SP, Patil S, Otsuki S, Hasegawa A, Koziol J, Lotz MK, D'Lima DD (2011) Macroscopic and histopathologic analysis of human knee menisci in aging and osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 19:1132-1141. doi: 10.1016/j.joca.2011.05.008

85. Raynauld JP, Torrance GW, Band PA, Goldsmith CH, Tugwell P, Walker V, Schultz M, Bellamy N, Canadian Knee OASG (2002) A prospective, randomized, 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 Cartilage 10:506-517. doi: 10.1053/joca.2002.0798

86. Roos EM, Roos HP, Lohmander LS (1999) WOMAC Osteoarthritis Index--additional dimensions for use in subjects with post-traumatic osteoarthritis of the knee. Western Ontario and MacMaster Universities. Osteoarthritis Cartilage 7:216-221. doi: 10.1053/joca.1998.0153

87. Rupp S, Seil R, Kohn D (2002) Meniskusläsion. Orthopade 31:812-828; quiz 829-831. doi: 10.1007/s00132-002-0362-5

88. Sasaki A, Sasaki K, Konttinen YT, Santavirta S, Takahara M, Takei H, Ogino T, Takagi M (2004) Hyaluronate inhibits the interleukin-1beta-induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. Tohoku J Exp Med 204:99-107. doi: 10.1620/tjem.204.99

89. Schmidt TA, Gastelum NS, Nguyen QT, Schumacher BL, Sah RL (2007) Boundary lubrication of articular cartilage: role of synovial fluid constituents. Arthritis Rheum 56:882-891. doi: 10.1002/art.22446

90. Seror J, Zhu L, Goldberg R, Day AJ, Klein J (2015) Supramolecular synergy in the boundary lubrication of synovial joints. Nat Commun 6:6497. doi: 10.1038/ncomms7497

91. Smith MM, Ghosh P (1987) The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. Rheumatol Int 7:113-122. doi: 10.1007/BF00270463

92. Snetkov P, Zakharova K, Morozkina S, Olekhnovich R, Uspenskaya M (2020) Hyaluronic Acid: The Influence of Molecular Weight on Structural, Physical, Physico-Chemical, and Degradable Properties of Biopolymer. Polymers (Basel) 12:doi: 10.3390/polym12081800

93. Steadman JR, Rodkey WG, Rodrigo JJ (2001) Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects. Clin Orthop Relat Res S362-369. doi: 10.1097/00003086-200110001-00033

94. Stein S, Hose S, Warnecke D, Gentilini C, Skaer N, Walker R, Kessler O, Ignatius A, Durselen L (2019) Meniscal Replacement With a Silk Fibroin Scaffold Reduces Contact Stresses in the Human Knee. J Orthop Res 37:2583-2592. doi: 10.1002/jor.24437

95. Steinmeyer J, Bock F, Stöve J, Jerosch J, Flechtenmacher J (2018) Pharmacological therapy of knee osteoarthritis – special aspects of the new guideline. OUP 7:374-380. doi: 10.3238/oup.2018.0374-0380

96. Tammachote N, Kanitnate S, Yakumpor T, Panichkul P (2016) Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. J Bone Joint Surg Am 98:885-892. doi: 10.2106/JBJS.15.00544

97. Trojian TH, Concoff AL, Joy SM, Hatzenbuehler JR, Saulsberry WJ, Coleman CI (2016) AMSSM scientific statement concerning viscosupplementation injections for knee osteoarthritis: importance for individual patient outcomes. Br J Sports Med 50:84-92. doi: 10.1136/bjsports-2015-095683

98. Vilela CA, Correia C, Oliveira JM, Sousa RA, Reis RL, Espregueira-Mendes J (2017) Clinical Management of Articular Cartilage Lesions. pp 29-53 In: Oliveira JM, Reis RL (Hrsg) Regenerative Strategies for the Treatment of Knee Joint Disabilities, Springer, Cham

99. Wang CT, Lin YT, Chiang BL, Lin YH, Hou SM (2006) High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 14:1237-1247. doi: 10.1016/j.joca.2006.05.009

100. Watkins AR, Reesink HL (2020) Lubricin in experimental and naturally occurring osteoarthritis: a systematic review. Osteoarthritis Cartilage 28:1303-1315. doi: 10.1016/j.joca.2020.05.009

101. Wobig M, Dickhut A, Maier R, Vetter G (1998) Viscosupplementation with hylan G-F 20: a 26-week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritic knee. Clin Ther 20:410-423. doi: 10.1016/s0149-2918(98)80052-0

102. Woolf AD, Erwin J, March L (2012) The need to address the burden of musculoskeletal conditions. Best Pract Res Clin Rheumatol 26:183-224. doi: 10.1016/j.berh.2012.03.005

103. Wright V, Dowson D (1976) Lubrication and cartilage. J Anat 121:107-118.

104. Yatabe T, Mochizuki S, Takizawa M, Chijiiwa M, Okada A, Kimura T, Fujita Y, Matsumoto H, Toyama Y, Okada Y (2009) Hyaluronan inhibits expression of ADAMTS4 (aggrecanase-1) in human osteoarthritic chondrocytes. Ann Rheum Dis 68:1051-1058. doi: 10.1136/ard.2007.086884

105. Ye H, Han M, Huang R, Schmidt TA, Qi W, He Z, Martin LL, Jay GD, Su R, Greene GW (2019) Interactions between Lubricin and Hyaluronic Acid Synergistically Enhance Antiadhesive Properties. ACS Appl Mater Interfaces 11:18090-18102. doi: 10.1021/acsami.9b01493

106. Yu J, Banquy X, Greene GW, Lowrey DD, Israelachvili JN (2012) The boundary lubrication of chemically grafted and cross-linked hyaluronic acid in

phosphate buffered saline and lipid solutions measured by the surface forces apparatus. Langmuir 28:2244-2250. doi: 10.1021/la203851w

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung über den Aufbau der extrazellulären Matrix, mit freundlicher Genehmigung modifiziert in Anlehnung an Martinek et al. [75] Der Interzellularraum beinhaltet dabei Kollagenfibrillen verwoben mit Proteoglykanen, worin interstitielles Wasser eingelagert ist. 3
Abbildung 2: Schematische Darstellung eines gesunden (a) und eines degenerativ veränderten Kniegelenks (b), mit freundlicher Genehmigung modifiziert nach Hunter et al. [48]. 7
Abbildung 3: Schematische Darstellung über die vielfältigen Wirkungen von Hyaluronsäure. 12
Abbildung 4: Darstellung der Ergebnisse bezüglich Verbesserung der Parameter Schmerz, Funktion und Steifigkeit, modifizierte Darstellung nach Bhandari et al. [12], mit freundlicher Genehmigung. 15
Abbildung 5: Visualisierung des Coulomb`schen Gesetzes: 17
Abbildung 6: Stribeck-Kurve als Verlauf des Reibungskoeffizienten μ in Abhängigkeit von der Gleitgeschwindigkeit v und der Viskosität ŋ, aufgeteilt in ihre Abschnitte (A – D) und schematische Darstellung der dazugehörigen Schmiermechanismen, mit freundlicher Genehmigung modifiziert nach Link et al. [69] 18
Abbildung 7: Die Flexionsgrade (Grad) und Belastungen (Vielfaches des Körpergewichts) im Kniegelenk während des Gangzyklus, mit freundlicher Genehmigung modifiziert nach Götz-Neumann et al. [43]. Dabei wird in Stand- (62% des Gangzyklus) und Schwundphase (38% des Gangzyklus) unterschieden. 20
Abbildung 8: Mittels Pin-on-disc (A) oder Pin-on-plate (B) Prüfständen können anhand von Rotations- bzw. Translationsbewegungen die Reibungseigenschaften von Knorpel und Menisken untersucht werden [30] 21
Abbildung 9: Schematische Darstellung eines Pendelprüfstandes: 22
Abbildung 10: (A) exemplarische Darstellung, die transepikondyläre Achse des Femurs entspricht der x-Achse, während die x-Achse der Tibia durch ihre Kondylenextrema verläuft. Die z-Achse orientiert sich entlang der physiologischen mechanischen Beinachse. Dazu orthogonal steht die y-Achse (B)

Koordinatensystem mit reflektierenden Markern und den entsprechenden Achsen x, y, und z. 23
Abbildung 11: Vereinfachte frontale Darstellung des Bewegungsumfangs eines linken Kniegelenks: Das Kniekoordinatensystem (KKS) nach Grood und Suntay setzt sich aus zwei stationären Achsen (e1 und e3) und einer fließenden Achse (e2) zusammen. Um diese Achsen erfolgen die physiologischen Bewegungen, die mit ihren maximal möglichen Auslenkungswinkel angegeben sind. 24
Abbildung 12: Exemplarische Aufnahme der einzelnen Präparationsschritte vom intakten bis zum präparierten und versuchsbereiten Kniegelenk: 39
Abbildung 13: Flexionswinkel und Belastung eines Kniegelenks während eines Gangzyklus, ... 40
Abbildung 14: exemplarische Darstellung des Pendelaufbaus (rechts) mit den entsprechend simulierten Phasen des Gangzyklus (links) 41
Abbildung 15: schematische Darstellung des Pendelprüfstandes: 42
Abbildung 16: Versuchsaufbau mit Pendelprüfstand bei eingebautem Kniegelenk (links) und Motion-Capture-System mit sechs Kameras (rechts)..... 43
Abbildung 17: versuchsbereites humanes Kniegelenk im Pendelprüfstand mit ausgerichteten Koordinatensystemen befestigt über Schanzschrauben an Femur bzw. Tibia 44
Abbildung 18: Übersicht über den gesamten Versuchsablauf: 45
Abbildung 19: Injektion der Hyaluronsäure in ein humanes Kniegelenkspräparat in einzelnen Schritten 1 – 5. 46
Abbildung 20: vereinfachte schematische Darstellung des Pendelaufbaus, modifiziert nach Crisco et al.[27]: 48
Abbildung 21: Berechnung des Kondylenradius r des Femurs an Röntgenbildern mithilfe des Programms ImageJ, hier beispielhaft an einem linken Kniegelenk dargestellt. 49
Abbildung 22: In dieser schematischen Darstellung einer idealen gedämpften Schwingung mit initialer Auslenkung von 7,5° über die Zeit t (grüne Kurve) wurde in einer Regressionsanalyse die exponentielle Hüllfunktion über den Amplitudenmaxima gefittet (rote Kurve). 49

Abbildung 23: Die radiologische Einteilung anhand degenerationsbedingter Kriterien erfolgte gemäß der Kellgren-Lawrence-Klassifikation. Hier am Beispiel eines Kniegelenks mit einem KL-Score von 2. 51
Abbildung 24: schematische Übersichtszeichnung zur Markierung der Lokalisation mit dazugehörigen Schweregrad eines makroskopisch identifizierten Knorpeldefekts 53
Abbildung 25: exemplarische Darstellung einer linken Femurkondyle: 53
Abbildung 26: Makroskopische Beurteilung der Meniskenoberfläche anhand der Pauli-Klassifikation. 55
Abbildung 27: Ergebnisse des KL-Scores: 58
Abbildung 28: (A) Ergebnisse der Beurteilung des Gelenkknorpels an den artikulierenden Oberflächen zwischen mild (grün) und stark (rot) degenerativ veränderten Kniegelenken;..... 59
Abbildung 29: Ergebnisse der Beurteilung des Gelenkknorpels an den artikulierenden Oberflächen zwischen lateralen (gepunktete Balken) und medialen Gelenkflächen (einfarbige Balken) 60
Abbildung 30: Ergebnisse des Pauli-Scores..... 61
Abbildung 31: Ergebnisse (Median, Minimum, Maximum mit n=6 Einzelwerten) der Dämpfungszeit tD in s unter A) Belastungen der Standphase und B) Belastungen der Schwungphase für die mild (grün) und stark (rot) degenerativ veränderten Kniegelenke, jeweils zum Zeitpunkt t0 und t20; * p ≤ 0.05. 62
Abbildung 32: Ergebnisse (Median, Minimum, Maximum mit n=6 Einzelwerten) des Reibungskoeffizienten μ unter A) Belastungen der Standphase und B) Belastungen der Schwungphase für die mild (grün) und stark (rot) degenerativ veränderten Kniegelenke, jeweils zum Zeitpunkt t0 und t20; * p ≤ 0.05. 63
Abbildung 33: Ergebnisse (Median, Minimum, Maximum mit n=6 Einzelwerten) des Dämpfungskoeffizienten c in kgm²/s unter A) Belastungen der Standphase und B) Belastungen der Schwungphase für die mild (grün) und stark (rot) degenerativ veränderten Kniegelenke, jeweils zum Zeitpunkt t0 und t20; * p ≤ 0.05. 65
Abbildung 34: Ergebnisse (Median, Minimum, Maximum mit n=6 Einzelwerten) der Dämpfungszeit tD in s im nativen Zustand (nicht schraffiert) und nach Hyaluronsäure (HA)-Injektion (schraffiert) unter A) Belastungen der Standphase und B) Belastungen der Schwungphase für die mild (grün) und stark (rot)

degenerativ veränderten Kniegelenke, jeweils zum Zeitpunkt t0 und t20; * p ≤ 0.05. 66
Abbildung 35: Ergebnisse (Median, Minimum, Maximum mit n=6 Einzelwerten) des Reibungskoeffizienten μ im nativen Zustand (nicht schraffiert) und nach Hyaluronsäure (HA)-Injektion (schraffiert) unter A) Belastungen der Standphase und B) Belastungen der Schwungphase für die mild (grün) und stark (rot) degenerativ veränderten Kniegelenke, jeweils zum Zeitpunkt t0 und t20; * p ≤ 0.05. 68
Abbildung 36: Ergebnisse (Median, Minimum, Maximum mit n=6 Einzelwerten) des Dämpfungskoeffizienten c in kgm²/s im nativen Zustand (nicht schraffiert) und nach Hyaluronsäure (HA)-Injektion (schraffiert) unter A) Belastungen der Standphase und B) Belastungen der Schwungphase für die mild (grün) und stark (rot) degenerativ veränderten Kniegelenke, jeweils zum Zeitpunkt t0 und t20; * p ≤ 0.05. 70

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung ausgewählter Ergebnisse zur Zusammensetzung von physiologischer Synovialflüssigkeit im Kniegelenk (in mg/ml) aus publizierten Arbeiten [40, 41, 64] 4
Tabelle 2: Übersicht von in-vivo-Studien: 10
Tabelle 3: Übersicht der aktuellen Studien zur Untersuchung von Reibungsunterschieden zwischen arthrotischen und nicht-arthrotischen Knorpeln, unterschieden in Material, Spezies und Art und Weise der induzierten Arthrose . 27
Tabelle 4: Übersicht der aktuellen in-vitro Studien zur Untersuchung der Wirkung von intraartikulärer Hyaluronsäure auf die Gelenkreibung, unterschieden in Gelenk, Spezies, Art und Weise der induzierten Arthrose und Beschaffenheit der Hyaluronsäure. 29
Tabelle 5: Aktuelle Literatur der Reibungsuntersuchungen zur Effektivitätsüberprüfung von intraartikulären Hyaluronsäure-Injektionen in arthrotische Gelenke anhand von Pendelprüfstanden, unterschieden in Gelenk, Spezies, Art und Weise der induzierten Arthrose und Beschaffenheit der Hyaluronsäure. 32
Tabelle 6: Versuchsgruppeneinteilung in „mild degeneriert“ (Gruppe 1) und „stark degeneriert“ (Gruppe 2), je n = 6 mit einem Cut-Off-Alter von 65 Jahren 36
Tabelle 7: Klassifikation der Arthrose Stadium 0 - 4 nach Kellgren und Lawrence [62], mit den jeweiligen charakteristischen radiologischen Veränderungen 50
Tabelle 8: Schweregrade eines Knorpeldefekts beschrieben durch den ICRS-Grad, modifizierte Darstellung [16]: 52
Tabelle 9: Kriterien der makroskopischen Beurteilung der Menisken mittels Pauli-Score [84]: 54
Tabelle 10: p-Werte und prozentuale Unterschiede in der Dämpfungszeit der stark degenerierten Kniegelenke gegenüber den mild Degenerierten der Testkonditionen (Stand- und Schwungphase) und der Zeitpunkte (t0 und t20) 63
Tabelle 11: p-Werte und prozentuale Unterschiede in den Reibungskoeffizienten der stark degenerierten Kniegelenke gegenüber den mild Degenerierten der Testkonditionen (Stand- und Schwungphase) und der Zeitpunkte (t0 und t20) 64

Tabelle 12: p-Werte und prozentuale Unterschiede in den Dämpfungskoeffizienten der stark degenerierten Kniegelenke gegenüber den mild Degenerierten der Testkonditionen (Stand- und Schwungphase) und der Zeitpunkte (t0 und t20).... 65
Tabelle 13: p-Werte und prozentuale Unterschiede in der Dämpfungszeit der Versuche im nativen Zustand gegenüber den Versuchen nach HA-Injektion für mild und stark degenerierte Kniegelenke der Belastungen der Stand- und Schwungphase zu den Zeitpunkten t0 und t20..... 67
Tabelle 14: p-Werte und prozentuale Unterschiede im Reibungskoeffizienten der Versuche im nativen Zustand gegenüber den Versuchen nach HA-Injektion für mild und stark degenerierte Kniegelenke der Belastungen der Stand- und Schwungphase zu den Zeitpunkten t0 und t20..... 69
Tabelle 15: p-Werte und prozentuale Unterschiede im Dämpfungskoeffizienten der Versuche im nativen Zustand gegenüber den Versuchen nach HA-Injektion für mild und stark degenerierte Kniegelenke der Belastungen der Stand- und Schwungphase zu den Zeitpunkten t0 und t20..... 71

9. Anhang

Aus Gründen des Urheberrechts wurde das Prüfprotokoll Kellgren-Lawrence-Score und Achsenabweichung entfernt.

Aus Gründen des Urheberrechts wurde das Prüfprotokoll Präparation entfernt.

Aus Gründen des Urheberrechts wurde das Prüfprotokoll Präparation entfernt.

Aus Gründen des Urheberrechts wurde das Prüfprotokoll Präparation entfernt.

Aus Gründen des Urheberrechts wurde das Prüfprotokoll Pendelprüfstand entfernt.

Aus Gründen des Urheberrechts wurde das Prüfprotokoll Pendelprüfstand entfernt.

Aus Gründen des Urheberrechts wurde das Prüfprotokoll Pendelprüfstand entfernt.

Aus Gründen des Urheberrechts wurde das Prüfprotokoll Pendelprüfstand entfernt.

Aus Gründen des Urheberrechts wurde das Prüfprotokoll Pendelprüfstand entfernt.

10. Danksagung

Aus Gründen des Datenschutzes wurde die Danksagung entfernt.

11. Curriculum vitae

Aus Gründen des Datenschutzes wurde der Lebenslauf entfernt.