

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie  
Funktionsbereich Bewegungsanalytik  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Georg Gosheger -

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

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen-Wilhelms Universität Münster  
vorgelegt von Schirmeisen, Corinne  
aus Hanau

2009

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. D. Rosenbaum

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. M. J. Raschke

Tag der mündlichen Prüfung: 16.11.2009

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie  
Funktionsbereich Bewegungsanalytik  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Georg Gosheger -  
Referent: Prof. Dr. D. Rosenbaum  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. M. J. Raschke

## ZUSAMMENFASSUNG

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

Schirmeisen, Corinne

Diese Studie befasst sich mit den Behandlungsergebnissen von intraartikulären Injektionen mit nicht-tierischer, stabilisierter Hyaluronsäure (Durolane®) oder einem Placebopräparat (physiologische Kochsalzlösung) bei Patienten mit Gonarthrose. Die Studie wurde prospektiv, doppel-blind und randomisiert durchgeführt. Ziel war die Wirksamkeitsbewertung des Hyaluronsäurepräparates unter Berücksichtigung der Lebensqualität.

An 30 Patienten mit Gonarthrose im Kellgrenstadium II – III und deutlichen Schmerzen auf der visuellen Analogskala (VAS) wurde der therapeutische Nutzen mittels VAS, Lequesne-Score, Knee Society Score (KSS), dem Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) und der Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36) über zwölf Wochen ermittelt. Je eine Ganganalyse mit Elektromyographie vor Injektionstherapie und am Studienende dienten der Beurteilung von Gangbildveränderungen.

Im statistischen Vergleich anhand der visuellen Analogskala, als Hauptkriterium für den Therapieerfolg, zeigte sich keine Überlegenheit der nicht-animalischen, stabilisierten Hyaluronsäure. Auch in den anderen Scores und der ganganalytischen Untersuchung, einschließlich Elektromyographie, konnte keine eindeutige Überlegenheit der Hyaluronsäureinjektion gegenüber dem Placebopräparat nachgewiesen werden. Zur Therapie der Gonarthrose mit anhaltender Schmerzreduktion und signifikanter Verbesserung der Lebensqualität scheint Durolane® nicht geeignet. Nach bisherigem Kenntnisstand ist die Therapie mit bislang verfügbaren, konventionellen Hyaluronsäurepräparaten ohne Stabilisierung oder, aus wirtschaftlichen Aspekten, mit den günstigeren Glucocorticoiden einzusetzen.

Tag der mündlichen Prüfung: 16.11.2009

*Meiner Familie gewidmet*

## Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung und Fragestellung .....	1
1.1	Ätiologie und Epidemiologie der Gonarthrose.....	1
1.2	Pathologie der Arthrose.....	2
1.3	Behandlungsmöglichkeiten der Gonarthrose.....	4
1.3.1	Allgemeine Behandlungsmöglichkeiten .....	4
1.3.2	Grundlagen der Therapie mit Hyaluronsäure .....	6
1.3.3	Nicht-animalische, stabilisierte Hyaluronsäure (NASHA).....	8
1.4	Verwendung von Fragebögen und Scores .....	11
1.4.1	Die visuelle Analogskala (VAS) .....	11
1.4.2	Der Lequesne-Score .....	12
1.4.3	Der Knee Society Score.....	12
1.4.4	Der Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.....	12
1.4.5	Der SF-36 Score .....	12
1.5	Analyse des Gangzyklus des Menschen.....	13
1.5.1	Der Gangzyklus beim Gesunden .....	14
1.5.2	Bedeutung ausgewählter Muskeln im Gangzyklus.....	18
1.5.3	Das Gangbild bei Gonarthrose.....	21
1.6	Methodik und Fragestellung der Arbeit / Studienansatz .....	23
2	Material und Methoden.....	25
2.1	Patientenkollektiv.....	25
2.1.1	Wahl des Stichprobenumfangs .....	25
2.1.2	Patientenrekrutierung.....	26
2.1.3	Einschlusskriterien .....	27
2.1.4	Ausschlusskriterien.....	28
2.1.5	„Wash-out“-Phase .....	29
2.2	Studiendesign .....	29
2.2.1	Studienaufbau .....	29
2.2.2	Prinzip und Zeitpunkt der Datenerfassung .....	30
2.2.3	Studienabbruch .....	31
2.3	Fragebögen / Scores .....	31
2.3.1	Die visuelle Analog-Skala nach Huskisson .....	32
2.3.2	Der Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36) Fragebogen .....	32
2.3.3	Der Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.....	33
2.3.4	Der Lequesne-Funktionsscore (ISK-Score).....	34
2.3.5	Der Knee Society Score (KSS).....	34
2.4	Computergestützte Ganganalyse .....	34
2.4.1	Durchführung der Ganganalyse.....	36
2.5	Elektromyographie .....	38

2.5.1	EMG-Messungen.....	38
2.6	Durchführung der Injektionstherapie .....	40
2.6.1	Intraartikuläre Hyaluronsäureinjektion (Durolane®) .....	40
2.6.2	Intraartikuläre Injektion eines Placebopräparates .....	41
2.7	Statistische Auswertung der Daten.....	41
3	Ergebnisse.....	43
3.1	Studienabbrecher .....	43
3.2	Prospektiver Verlauf der Studienpopulation .....	44
3.3	Sicherheit des Prüfprodukts.....	44
3.4	Ergebnisse der Fragebögen / Scores.....	45
3.4.1	Ergebnisse der visuellen Analog-Skala (VAS).....	45
3.4.2	Ergebnisse des Lequesne-Scores .....	45
3.4.3	Ergebnisse des Knee Society Scores .....	46
3.4.4	Ergebnisse des WOMAC-Score .....	47
3.4.5	Ergebnisse des SF-36.....	48
3.5	Ergebnisse der computergestützten Ganganalyse.....	49
3.6	Ergebnisse der Elektromyographie.....	49
4	Diskussion.....	55
4.1	Allgemeine Diskussion.....	55
4.2	Methodenkritik .....	55
4.2.1	Wahl des Stichprobenumfangs .....	55
4.2.2	Wahl des Patientenkollektivs.....	56
4.2.3	Zusammensetzung der Studienpopulation .....	57
4.3	Nebenwirkungen .....	58
4.4	Spezielle Methodenkritik .....	59
4.4.1	Fragebögen und Scores zu Veränderungen der Lebensqualität .....	59
4.4.2	Computergestützte Ganganalyse .....	60
4.4.3	Spezielle Methodenkritik: Elektromyographie .....	63
4.5	Einordnung in die aktuelle Studienlage.....	65
4.5.1	Studien zu Verwendung von intraartikulär applizierter Hyaluronsäure .....	65
4.5.2	Studien zum Placeboeffekt intraartikulärer Injektionen .....	67
4.6	Praktische Relevanz der Untersuchungsergebnisse / Schlussfolgerung .....	68
	Literaturverzeichnis.....	69
5	Anhang.....	I
5.1	Tabellen:.....	I
5.2	Genehmigung der Ethikkommission .....	X
5.3	Patientenaufklärung und Einverständniserklärung .....	XV
5.4	Aufnahmebogen .....	XVIII
5.5	Ein- und Ausschlusskriterien.....	XIX
5.6	Fragebögen und Scores .....	XXI

5.6.1	Visuelle Analogskala .....	XXI
5.6.2	Der Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36) Fragebogen .....	XXI
5.6.3	Der Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.....	XXIV
5.6.4	Der Lequesne-Funktionsscore .....	XXVI
Danksagung .....		XXVIII

## Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1-1: Therapieschema bei Gonarthrose (127) .....	5
Abbildung 1-2: Chemische Formel der Hyaluronsäure .....	6
Abbildung 1-3: Übersicht zugelassener Hyaluronsäurepräparate (105) .....	10
Abbildung 3-1: Verlauf der VAS-Werte (mm) .....	45
Abbildung 3-2: Punkteverlauf des Lequesne-Scores .....	46
Abbildung 3-3: Punkteverlauf des Knee Society Score in der Verumgruppe .....	46
Abbildung 3-4: Punkteverlauf des Knee Society Score in der Placebogruppe .....	47
Abbildung 3-5: Gesamt- und Schmerzscores des WOMAC .....	48
Abbildung 3-6: Ergebnisse des SF-36 (körperliche Rollenfunktion und Schmerzen) .....	49
Abbildung 3-7: Messung der Maximalaktivitäten im EMG (Verumgruppe) .....	50
Abbildung 3-8: Messung der Maximalaktivitäten im EMG (Placebogruppe) .....	50
Abbildung 3-9: Mittelwerte der EMG-Messungen (Verum) beim freien Gehen .....	52
Abbildung 3-10: Mittelwerte der EMG-Messungen (Placebo) im freien Gehen .....	52
Abbildung 3-11: Spitzenwerte der EMG-Messungen (Verum) beim freien Gehen .....	53
Abbildung 3-12: Spitzenwerte der EMG-Messungen (Placebo) beim freien Gehen .....	53
Abbildung 3-13: %MVC-Werte der EMG-Messungen (Verumgruppe) .....	54
Abbildung 3-14: %MVC-Werte der EMG-Messungen (Placebogruppe) .....	54

## **Tabellenverzeichnis:**

Tabelle 1-1: Molekulargewicht zugelassener Hyaluronsäurepräparate (58, 106, 126) .....	10
Tabelle 2-1: Parameter des SF-36 .....	33
Tabelle 3-1: Studienabbrecher.....	43
Tabelle 4-1: Zusammensetzung der Studienpopulation.....	57
Tabelle 4-2: Gegenüberstellung der prozentualen Verbesserung durch Placebo- und Veruminjektionen in den einzelnen Scores.....	59
Tabelle 5-1: Punkteverlauf des Lequesne-Scores in der Verumgruppe.....	I
Tabelle 5-2: Punkteverlauf des Lequesne-Scores in der Placebogruppe .....	I
Tabelle 5-3: Punkteverlauf des Knee Society Score in der Verumgruppe .....	I
Tabelle 5-4: Punkteverlauf des Knee Society Score in der Placebogruppe.....	I
Tabelle 5-5: Gesamtscore des WOMAC in der Verumgruppe.....	II
Tabelle 5-6: Gesamtscore des WOMAC in der Placebogruppe .....	II
Tabelle 5-7: Schmerzscore des WOMAC in der Verumgruppe .....	II
Tabelle 5-8: Schmerzscore des WOMAC in der Placebogruppe.....	II
Tabelle 5-9: Ergebnisse des SF-36 (Verum) .....	III
Tabelle 5-10: Ergebnisse des SF-36 (Placebo).....	IV
Tabelle 5-11: MVC-Werte der Verumgruppe .....	V
Tabelle 5-12: MVC-Werte der Placebogruppe.....	V
Tabelle 5-13: EMG-Messungen in der Verumgruppe beim freien Gehen.....	VI
Tabelle 5-14: EMG-Messungen in der Placebogruppe beim freien Gehen .....	VII
Tabelle 5-15: Ergebnisse der Ganganalyse in der Verumgruppe .....	VIII
Tabelle 5-16: Ergebnisse der Ganganalyse in der Placebogruppe.....	IX

## **Abkürzungsverzeichnis:**

$\alpha$	Fehler 1. Art, Signifikanzniveau
Abd.	Abduktion
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
$\beta$	Fehler 2. Art
BP	körperliche Schmerzen
BMI	Body-Mass-Index
ca.	circa
COX-II	Cyclooxygenase II
d. h.	das heißt
DGOOC	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie
EMG	Elektromyographie
EULAR	European League against Rheumatism
Ext.	Extension
F1, F2, F3	vertikale Kraftvektoren der Bodenreaktionskräfte
Flex.	Flexion
G	Gauge
GCP	good clinical practice
ggf.	gegebenenfalls
GH	allgemeine Gesundheit
GRF	Bodenreaktionskraft
>	größer als
$H_0$	Nullhypothese
$H_1$	Alternativhypothese
KSS	Knee Society Score
<	kleiner als
IL-1	Interleukin 1
insb.	insbesondere
ISK	Index of severity for knee osteoarthritis
IQOLA	International Quality of Life Assessment Group

LED	Licht emittierende Diode
M.	Musculus
Max.	Maximum
MCV	maximale willkürliche Kontraktion
Min.	Minimum
MH	psychisches Wohlbefinden
Mm.	Musculi
MMP-3	Metalloproteinase-3
MW	Mittelwert
N.	Nervus
n. s.	nicht signifikant
NaCl	physiologische Kochsalzlösung 0,9%
NASHA	nicht-animalische stabilisierte Hyaluronsäure
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
OARSI	Osteoarthritis Research International
OSG	oberes Sprunggelenk
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PF	körperliche Funktionsfähigkeit
®	eingetragenes Warenzeichen
RE	emotionale Rollenfunktion
ROM	mittleres Bewegungsausmaß
RP	körperliche Rollenfunktion
SD	Standardabweichung
SF	soziale Funktionsfähigkeit
SF-36	Medical Outcomes Study Short Form-36
s. o.	siehe oben
s. u.	siehe unten
SUE	schweres unerwünschtes Ereignis
TEP	Totalendoprothese
™	Trade Mark
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
u. ä.	und ähnliche

UKM	Universitätsklinikum Münster
UE	unerwünschtes Ereignis
v. a.	vor allem
VAS	visuelle Analogskala
VT	Vitalität
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
% MVC	prozentualer Anteil, der maximalen willkürlich aufgebrauchten Kontraktionskraft, die beim freien Gehen erreicht wird

## **1 Einleitung und Fragestellung**

### **1.1 Ätiologie und Epidemiologie der Gonarthrose**

Die Arthrose ist die häufigste Gelenkerkrankung des Menschen (35, 39, 43, 45). Sie kommt in allen Altersstufen vor, wobei die Prävalenz im Alter zwischen 40 und 50 Jahren deutlich ansteigt. Etwa zehn Prozent der Menschen über 55 Jahren leiden unter dieser degenerativen Gelenkerkrankung (93), in der Gruppe der über 80jährigen steigt die Prävalenz auf 44 Prozent an (37).

Die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie (DGOOC) definiert den Begriff Gonarthrose als Zusammenfassung aller degenerativen Erkrankungen des Kniegelenkes. Hierzu gehören alle Erkrankungen des femoro-tibial- und des femoro-patellar-Gelenkes, die durch eine progressive Zerstörung des Gelenkknorpels unter Mitbeteiligung der Gelenkstrukturen (Knochen, periartikuläre Muskulatur, synoviale und fibröse Gelenkkapsel) gekennzeichnet sind (41).

Die Erkrankung kann in primäre Arthrosen und sekundäre Arthrosen unterteilt werden. Primäre Arthrosen entstehen durch einen physiologischen Alterungsprozess bei unzureichender Belastbarkeit des Knorpels. Sekundäre Arthrosen haben bekannte Ursachen mit daraus resultierenden funktionalen Fehl- oder Überbelastungen. Ursächlich für sekundäre Arthrosen sind z. B. anatomische Deformitäten (Gelenkdysplasien, Achsenfehler wie Genua valgus und varus), Traumata (Gelenkflächenfrakturen, Gelenkblutungen, Meniskus- und Kreuzbandläsionen), Infektionen oder Kristallablagerungen (Gichtarthropathie). Jegliche Abweichung vom normalen Gelenkaufbau führt dazu, dass kleine Bezirke der Gelenkfläche einem Vielfachen des normalen Drucks ausgesetzt sind (108). Diesem Druck kann der Knorpel auf Dauer nicht standhalten.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Gonarthrose sind unter anderem nicht beeinflussbare Faktoren wie ethnische Abstammung, höheres Alter, eine hohe Knochendichte (39), weibliches Geschlecht und eine genetische Disposition (35, 92, 112). Hormonelle Veränderungen, insb. in den Wechseljahren, werden als eigenständiger Einflussfaktor diskutiert (31, 111). Eine Rolle spielen jedoch auch beeinflussbare Faktoren wie Übergewicht, schweres und andauerndes Heben, Arbeit bei gebeugten Knien, Hochleistungssport, überstandene Gelenktraumata mit Meniskusschäden oder Bandläsionen (37, 39),

die für die spätere Entwicklung einer Arthrose des Kniegelenkes prädisponieren (62). Die Arthrose wird symptomatisch, wenn die Beanspruchung (z. B. beim Gehen) die Belastbarkeit des Knorpels übersteigt. Die Erkrankung beginnt mit einer progredienten Degeneration des Gelenkknorpels, die bis zur völligen Gelenkdestruktion reichen kann.

Erste Krankheitssymptome sind diffuse Gelenkschmerzen, die nach längeren Ruhepausen, aber auch nach Belastung, verstärkt auftreten. Im Verlauf kommen eine zunehmende Gelenksteifigkeit und Muskelschmerzen, die bis zu Kontrakturen führen können, hinzu. Aufgrund der erheblichen Schmerzen, der Bewegungseinschränkungen und der daraus folgenden Einschränkung der allgemeinen körperlichen Belastbarkeit leiden die Patienten unter einer starken Abnahme der Lebensqualität (96).

Das wichtigste Untersuchungsverfahren in der Arthrodiagnostik ist, neben der klinischen Untersuchung, die konventionelle Röntgenaufnahme (Stehaufnahme nach Rosenberg und seitliche Aufnahme, ebenfalls im Stand). Zur Beurteilung der radiologischen Befunde wird in klinischen und epidemiologischen Studien meist der Score von Kellgren und Lawrence verwendet. Mit ihm erfolgt anhand der radiologischen Veränderungen wie Osteophyten, der Gelenkspaltweite sowie einer Sklerose des subchondralen Knochens eine Einteilung in fünf Schweregrade (0 – 4) (71). Jedoch muss bei dieser, rein auf radiologischen Kriterien basierenden Einteilung, bedacht werden, dass das subjektive Beschwerdebild des Patienten mit den radiologischen Befunden oft nicht übereinstimmt.

## **1.2 Pathologie der Arthrose**

Die Arthrose ist durch eine progressive Gelenkdegeneration mit Verlust der Knorpelsubstanz gekennzeichnet. Meist tritt sie an den großen und stark belasteten Gelenken wie der Hüfte oder den Knien auf (43).

Am Anfang der Krankheit stehen ein zunehmender Elastizitätsverlust und eine Abnahme der hyaluronsäurereichen Schutzschicht des Gelenkknorpels. Als Folge der fehlenden „Gelenkschmiere“ nimmt die Gleitfähigkeit im Gelenk ab und es bilden sich kleine Einrisse in der Knorpelschicht. Durch diese Unebenheiten kommt es zu einem mechanischen Gelenkabrieb. Aufgrund der anhaltenden Synoviareizung durch Knorpelabriebsprodukte und Kalziumkristalle produziert der Körper vermehrt Zytokine wie Interleu-

kin-1 und Tumornekrosefaktor. Diese induzieren wiederum eine Freisetzung von Kollagenasen, Metalloproteinasen, Stromelysin und Prostaglandinen, die den Knorpel direkt angreifen (24, 52). Da einige Entzündungsmediatoren wie Bradykinin oder Histamin selbst afferente Nozizeptoren stimulieren, wird direkt ein Schmerzreiz ausgelöst, der die Symptome weiter verstärkt. Die Freisetzung von knorpelabbauenden Enzymen bewirkt eine zusätzliche Schädigung der Knorpelzellen und der Knorpelgrundsubstanz. Weiterhin treten im Erkrankungsverlauf immer wieder schubweise reaktive Entzündungen der Synovialis auf. Diese Entzündungen mindern die Synthese der Knorpelmatrix, so dass der physiologische Knorpelabbau gegenüber der Regeneration überwiegt. Folglich kommt es zu einer Höhenabnahme des Knorpelgewebes, einer weiteren Spaltbildung im Knorpel, sowie einer subchondralen Sklerosierung der Gelenkfläche. Diese Veränderungen sind die ersten radiologisch nachweisbaren Krankheitszeichen.

Infolge des entstandenen Knorpelschadens nehmen die Schub- und Scherkräfte, insbesondere an den geschädigten Gelenkrändern, zu. Durch die Ausbildung von Knochenbauten (Osteophyten) und damit einer Vergrößerung der Auflagefläche versucht der Körper diese zusätzlich auftretenden Kräfte zu kompensieren. Allerdings schreitet infolge der Gelenkdeformierung der Knorpelabrieb weiter voran und die kraftaufnehmende Fläche im Gelenk nimmt letztendlich ab. Unter der maximal beanspruchten, verbleibenden Gelenkfläche bildet sich der Knochen zurück und es entstehen verschieden große Knochenzysten, welche auch radiologisch nachzuweisen sind. Solange der Knochenabbau noch durch den Anbau von Osteophyten kompensiert werden kann, bestehen meist keine oder nur milde Beschwerden. Bei vermehrtem Anfall der Knorpelabriebprodukte mit reaktiver Entzündung der Gelenkinnenhaut (aktivierter Arthrose) oder zusätzlichen subchondralen Knochennekrosen (durch Einbruch von Geröllzysten) werden die Patienten zunehmend symptomatisch. Im weiteren Krankheitsverlauf wird der Gelenkspalt bis zu einer fast vollständigen Aufhebung im Röntgenbild verschmälert.

Die Versorgung der Gelenkschmiere, der Synovialflüssigkeit, mit Nährstoffen erfolgt durch die Be- und Entlastung im Gelenk und die daraus entstehende Flüssigkeitsbewegungen. Die Gelenkinnenhaut sondert Bestandteile wie Hyaluronsäure, Glykoproteine, Kollagenasen und Prostaglandine ab und garantiert so eine optimale Zusammensetzung der Gelenkschmiere. Hierdurch wird ein fast reibungsfreies Gleiten im Gelenk ermög-

licht. Im Gegensatz zum gesunden Gelenk ist das Molekulargewicht der gebildeten Hyaluronsäure bei Gonarthrose erniedrigt (3). Als Folgeerscheinung nimmt das Flüssigkeitsvolumen im Gelenk zu und die Viskosität der Synovialflüssigkeit ab. Da die Hyaluronsäureproduktion im entzündeten Gelenk ebenfalls vermindert ist, wird dieser Effekt weiter verstärkt. Die Folgen sind eine verminderte Stoßdämpfung und eine schlechtere Gleitfähigkeit im Gelenk, die zu weiteren Knorpelschäden führen.

Knorpel gehört zu den bradytrophen, also zu den nur langsam wachsenden Gewebearten und kann sich nur in geringem Ausmaß regenerieren. Entstehende Knorpelschäden sind dementsprechend nahezu irreversibel (52).

Klinisch tritt der Knorpelschaden durch die typischen Entzündungszeichen in Erscheinung: Überwärmung, Schmerz und eine Funktionseinschränkung durch einen entstehenden Kniegelenkserguss. Aufgrund der schmerzbedingten Schonhaltung im Knie kommt es zu Bewegungsstörungen und ungleicher Seitenbelastung, was im Extremfall als Hinken erkennbar ist. Im Elektromyogramm (EMG) sieht man als Folgen der Fehlbelastung eine geringere willkürliche Anstrengung des M. quadriceps und ein geringeres Bewegungsausmaß am kranken Knie (sowohl eingeschränkte Flexion als auch Extension) (24). Hieraus resultiert eine Muskelschwäche durch eine Quadricepsatrophie. Infolge des entstandenen Ungleichgewichts zwischen den Streckmuskeln (M. quadriceps femoris) und den Beugemuskeln (M. biceps femoris; M. semitendinosus) kommt es im Verlauf der Erkrankung zu Beugekontrakturen im Kniegelenk, die die Beweglichkeit und die Lebensqualität der Patienten weiter einschränken.

### **1.3 Behandlungsmöglichkeiten der Gonarthrose**

#### **1.3.1 Allgemeine Behandlungsmöglichkeiten**

Eine kausale Therapie der Gonarthrose existiert bislang nicht. Therapieziele sind daher eine Schmerzreduktion und eine Verbesserung der funktionellen Gelenkmechanik. Bevor operative Maßnahmen zu einem Gelenkflächenersatz führen, sollen medikamentöse und physikalische Maßnahmen einen solchen Eingriff verzögern und dabei die Funktion und Lebensqualität erhalten.

Zu Therapiebeginn steht eine symptomatische Analgesie im Vordergrund, später kommen invasive Maßnahmen zum Einsatz, bei anhaltenden Beschwerden ist die Möglich-

keit des operativen Einsatzes einer Endoprothese zu erwägen. Aufgrund der begrenzten Haltbarkeit von Endoprothesen [10-Jahres-Überlebensrate 80 – 95 %, je nach Prothese (49, 57)], wird versucht den Operationszeitpunkt so weit wie möglich nach hinten zu verschieben und so die Notwendigkeit eines oder sogar mehrfacher Prothesenwechsel zu umgehen oder zumindest nach hinten zu verlagern.

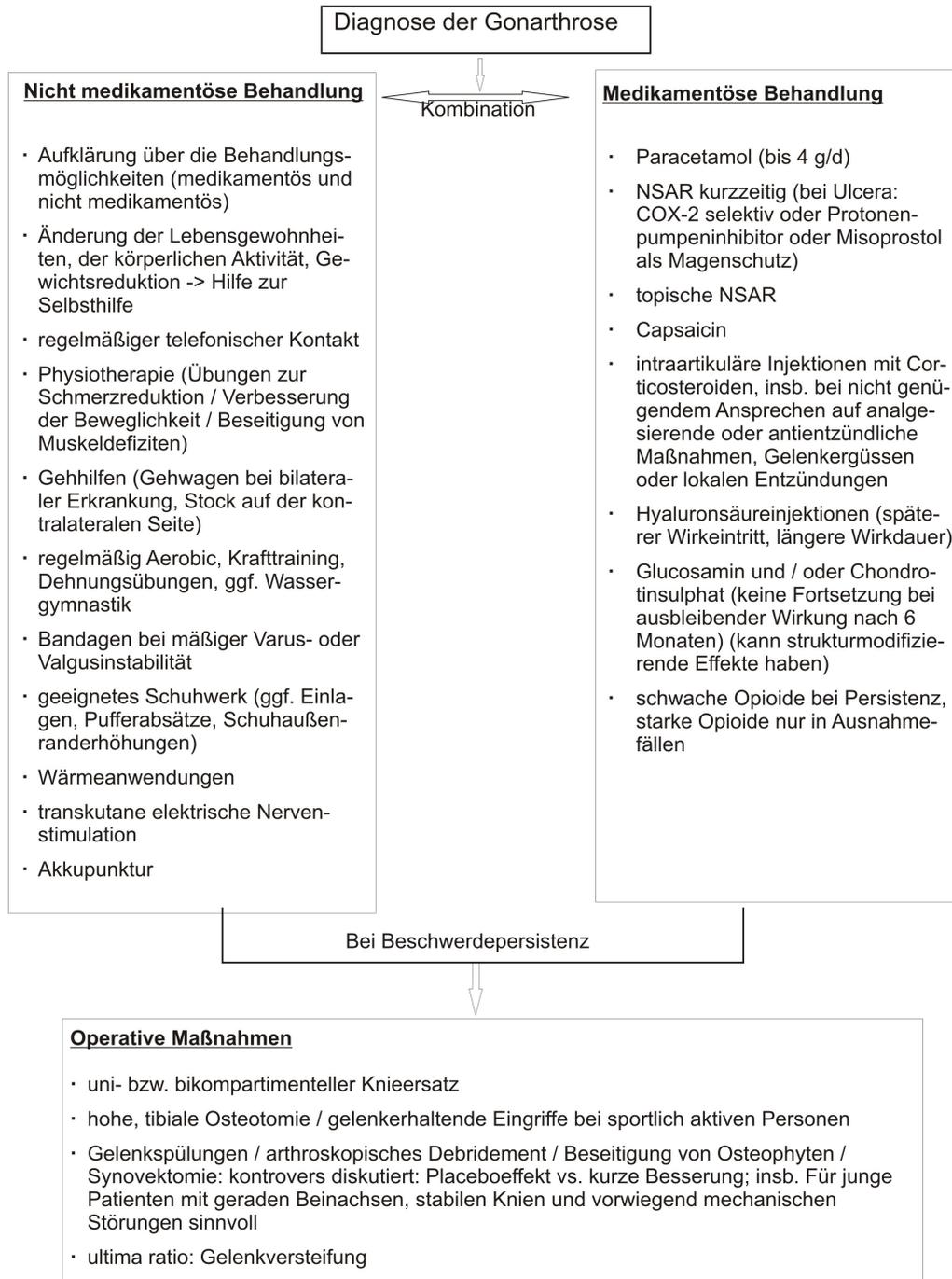


Abbildung 1-1: Therapieschema bei Gonarthrose (127)

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) empfiehlt in ihren Richtlinien eine Kombination aus nicht-medikamentösen und medikamentösen Behandlungsstrategien (41). Dieses Procedere wird durch aktuelle Konsensempfehlungen der Osteoarthritis Research International (OARSI) gestützt (127). Primäre Behandlungsziele sind eine ausreichende Schmerzminderung, eine Verbesserung der Lebensqualität, der Beweglichkeit und der Gehleistung sowie des Krankheitsverlaufes.

### 1.3.2 Grundlagen der Therapie mit Hyaluronsäure

Hyaluronsäure, ein Glykosaminoglykan, aus  $\beta$ -(1,3)- und  $\beta$ -(1,4)-glykosidisch verknüpfter Glukuronsäure mit N-Acetylglucosamin (Hyalobiuronsäure) bestehend, hat in der gesunden Gelenkflüssigkeit ein Molekulargewicht von  $3 - 4 \times 10^6$  Dalton.

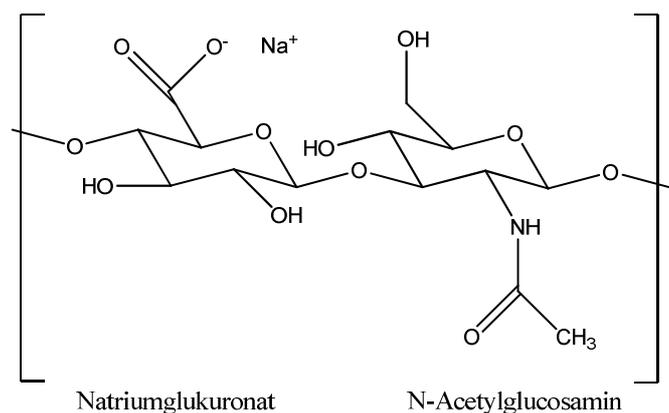


Abbildung 1-2: Chemische Formel der Hyaluronsäure

Sie wird physiologischerweise in hohen Konzentrationen im Bindegewebe (Haut, Glaskörper im Auge, Knorpel, Nabelschnur) sowie in diarthrotischen Gelenken gefunden (36). Im Gelenk baut sich mit Hilfe der Hyaluronsäure eine Schutzschicht gegen mechanische und chemische Reize auf. Hyaluronsäure wirkt stoßdämpfend und als Gleitmittel bei großen Scherkräften. Weiterhin übt sie eine Filterfunktion aus und ermöglicht so den Austausch von Metaboliten und Kataboliten des Gelenkknorpels, verhindert jedoch eine freie Passage von lytischen Enzymen, Entzündungsmediatoren und Entzündungszellen in der Synovialflüssigkeit. Hyaluronsäure reduziert den Knorpelabbau und fördert die Ausbildung einer amorphen Oberflächenschicht auf dem Gelenkknorpel (15). Weiterhin wird der Transport von Wasser und Nährstoffen aus den Kapillaren zum Knorpel erleichtert und der Flüssigkeitsverlust während der Gelenkflexion, der durch eine Zu-

nahme des intraartikulären Drucks entsteht, reduziert (78). Andere Funktionen sind das Auffangen freier Radikale, die Förderung der Makrophagen- und Leukozytenaktivität sowie die Anregung der körpereigenen Hyaluronsäureproduktion. Hierdurch bleibt die vorhandene Hyaluronsäuremenge im gesunden Gelenk konstant (51). Letztere Beobachtungen stammen überwiegend aus Zellkulturen. Eine Studie mit 32 Patienten deutet jedoch darauf hin, dass die in vitro gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind (14).

Mit zunehmendem Alter und fortschreitender Arthrose nimmt die Hyaluronsäurekonzentration der Gelenkflüssigkeit ab und der Anteil an Hyaluronsäuremolekülen mit einem erniedrigten Molekulargewicht zu (36). Hierdurch verändern sich die rheologischen Eigenschaften. Es kommt zu einer Abnahme der Schutzfunktion der Hyaluronsäure und in Folge zu schwerwiegenden Veränderungen der intrazellulären Matrix und der Zellfunktion. Durch Gelenkbewegungen entstehen Scherkräfte, die auf der Knorpeloberfläche ein Einreißen des Kollagennetzwerks bewirken können.

Im arthrotisch veränderten Gelenk ist durch die verminderte Hyaluronsäure nur eine minderwertige Synovialflüssigkeit vorhanden (60). Mittels intraartikulären Hyaluronsäureinjektionen (Viskosupplementierung) wird die physiologische Zusammensetzung der Gelenkflüssigkeit nachgeahmt und so die Progredienz der Erkrankung verlangsamt (100, 107, 121). Ziel ist es, das ursprüngliche rheologische Umfeld in der Gelenkflüssigkeit, im Synovialgewebe und an der Lamina splendens des Gelenkknorpels wieder herzustellen.

In mehreren, groß angelegten Studien führten lokale Injektionen von Hyaluronsäure in den Gelenkspalt nicht nur im Vergleich zu Placebogruppen (21, 99), sondern auch verglichen mit Kortikosteroiden (21, 118) oder nicht-steroidalen Antirheumatika (98) zu einer signifikanten Verbesserung der Schmerzen und der Funktion. Neben den überwiegend positiv ausgefallenen Studien gibt es jedoch auch Untersuchungen, die keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Hyaluronsäureinjektionen und Placebopräparaten feststellen (7, 59).

Der Nutzen der intraartikulären Injektion von Hyaluronsäure wird auf eine Wiederherstellung der physiologischen Zusammensetzung der Synovialflüssigkeit und auf chon-

droprotektive Eigenschaften zurückgeführt (47, 54, 88, 116). Die injizierte Hyaluronsäure bewirkt eine Regeneration der oberflächlichen Knorpelschichten, eine Erhöhung der Knorpeldichte und eine Verbesserung des Zellstoffwechsels (54). Weiterhin kommt es zu einer Abnahme der Entzündungsreaktionen an der Synovialmembran (47).

Vorteilhaft gegenüber dem Einsatz von Kortikoiden erweist sich eine wesentlich längere Wirkdauer der Hyaluronsäure [3 – 12 Monate (40, 74, 99) vs. 1 – 3 Wochen (20, 33)], wobei der genaue Wirkmechanismus der Hyaluronsäure noch nicht bekannt ist. Die Halbwertszeit der Hyaluronsäure liegt bei knapp 24 Stunden. Insofern kann die lange Wirkdauer nicht allein durch die Wiederherstellung der physiologischen Zusammensetzung der Synovialflüssigkeit erklärt werden (54, 91). Es konnten jedoch auch eine Verminderung der erhöhten Entzündungsmediatoren wie Interleukin-1 und TNF- $\alpha$  sowie eine Down-Regulation der Matrix-Metalloproteinase-3 (MMP-3) und anderer fibrinolytischer Enzyme nachgewiesen werden, die in einer Abnahme der entzündlichen Aktivität resultieren (88, 109, 116). Weiterhin ist eine Verdichtung der Chondrozyten und der umgebenden Matrix zu beobachten (47, 54). Durch Maskierung der Schmerzrezeptoren im Gelenk erscheinen Bewegungen weniger schmerzhaft (53). Eine weitere schmerzbedingte Immobilisation wird so unterbunden. Die durch Gelenkbewegungen induzierten, transsynovialen Fließbewegungen werden wieder hergestellt. Der Circulus vitiosus, bestehend aus schmerzbedingter Immobilisation und Entzündung, kann so durchbrochen werden.

Die intraartikuläre Hyaluronsäuretherapie ist unter Einhaltung steriler Bedingungen eine nebenwirkungsarme Behandlung und aufgrund der chondroprotektiven Eigenschaften und der Wirkdauer, der Therapie mit Glucocorticoiden teils überlegen (2, 6, 55). Berichte über septische Knieinfektionen (67) sind selten und konnten bislang nicht auf eine Kontamination des Produktes selbst, sondern immer auf die Vernachlässigung steriler Bedingungen bei Injektion zurückgeführt werden (2).

### **1.3.3 Nicht-animalische, stabilisierte Hyaluronsäure (NASHA)**

Bei dem, in dieser Studie eingesetzten Produkt (Durolane®) handelt es sich um stabilisierte Hyaluronsäure auf nicht tierischer Basis („non-animal stabilized hyaluronic acid“, NASHA). Die Hyaluronsäurefraktionen werden durch Fermentation von Bakterien

(Streptococcus zooepidermicus) gewonnen, die Hyaluronsäure intrazellulär produzieren und anschließend in das Nährmedium abgeben. Nach Reinigung durch Dampfsterilisation erfolgt eine Mehrfachvernetzung, die eine größere Stabilität gewährleistet. Bei Verwendung von hochmolekularer, quervernetzter Hyaluronsäure (Hylan G-F20) treten gehäuft so genannte pseudoseptische Reaktionen mit dem Nachweis einer hohen Anzahl von mononukleären Zellen im Gelenkpunktat auf (2, 55). Der Anteil der vernetzten Hyaluronsäure wird bei dem verwendeten Präparat bewusst bei einem Prozent gehalten, um eine möglichst hohe Biokompatibilität bei erhöhter Stabilität der Hyaluronsäureketten zu bewahren (16, 110). Bei niedermolekularer, nicht quervernetzter Hyaluronsäure sind pseudoseptische Reaktionen bislang nicht beobachtet worden.

Eine Modifikation, die durch die Quervernetzung der Hyaluronsäureketten auftritt, ist die Änderung der Löslichkeitseigenschaften. Hyaluronsäure, die aus Hahnenkämmen gewonnen wird, ist wasserlöslich, während NASHA ein wasserunlösliches Gel ist, das jedoch seinen polyanionischen Charakter der Polysaccharidketten und damit seine Biokompatibilität erhalten hat (110). Solange die Quervernetzung der Hyaluronsäure intakt ist, bleiben einzelne Hyaluronsäuremoleküle vom Abbau geschützt. Freie Radikale greifen dieses Netzwerk jedoch an, so dass die Moleküle nach und nach einzeln freigesetzt werden, was zu einem langsameren Abbau als bei nicht quervernetzter Hyaluronsäure führt. Diese einzelnen Moleküle verhalten sich anschließend wie die natürlichen und können ebenso wirken und abgebaut werden. Die Geschwindigkeit des Abbaus der Hyaluronsäuremoleküle wird durch chemische Eigenschaften wie die Größe der vernetzten Ketten und der Hyaluronsäurekonzentration im Gel beeinflusst. Auch äußere Umstände wie vorhandene Gelenkinfektionen beeinflussen die Abbaugeschwindigkeit (110), da im entzündeten Gelenk die Konzentration freier Radikale erhöht ist.

Weitere Nachteile der aus Hahnenkämmen gewonnenen Hyaluronsäure sind, neben dem schnelleren Abbau, eine mögliche Verunreinigung des Produkts durch Viren oder Proteine. Diese können, insbesondere bei vorhandener Allergie auf Vogelproteine, zu allergischen Reaktionen führen (1).

Eine erhöhte Applikationsdosis (60 mg) ermöglicht eine Einmalgabe des Prüfprodukts (7, 110). Alle anderen, bislang verfügbaren Substanzen müssen hingegen mehrfach in wöchentlichen Abständen injiziert werden.

Abbildung 1-3: Übersicht zugelassener Hyaluronsäurepräparate (105)

Produkt	Dosis	Hersteller	Anzahl der Injektionen
Durolane®	60 mg	Smith & Nephew GmbH	1 x
Fermathron®	20 mg	UCB	5 x
Go on®	25 mg	Opfermann	5 x
Hy-GAG®	20 mg	Curasan	3 – 5 x
Hya-ject®	20 mg	Ormed	3 – 5 x
Hyalart®	20 mg	Tropon	5 x
Hyalubrix®	30 mg	Meda Pharma	3 x
Hyaluron Hexal®	20 mg	Hexal	3 – 5 x
Orthovisc®	30 mg	Vitaresearch	3 x
Ostenil®	20 mg	TRB Chemedica	3 – 5 x
Suplasyn®	20 mg	Merckle	3 – 6 x
Synvisc®	16 mg	Genzyme	3 x

Die derzeit zur intraartikulären Injektion zugelassenen Präparate unterscheiden sich nicht nur in der Dosis, sondern auch im Molekulargewicht.

Tabelle 1-1: Molekulargewicht zugelassener Hyaluronsäurepräparate (58, 106, 126)

Produkt	Molekulargewicht (kDa)
Durolane®	> 1000
Fermathron®	1000
Go on®	500 – 750
Hya-ject®	1500 – 2100
Hy-GAG®	500 – 750
Hyalart®	500 – 700
Hyalubrix®	1500
Hyaluron Hexal®	Keine Angabe
Orthovisc®	1700 – 2000
Ostenil®	1500 – 2100
Suplasyn®	500 – 750
Synvisc®	6000 – 7000

Der Einfluss des Molekulargewichtes auf die Wirksamkeit von Hyaluronsäurepräparaten wird kontrovers diskutiert. Einige Studien zeigen eine Überlegenheit hochmolekularer, quervernetzter Präparate, wie Hylan® oder Synvisc®, gegenüber niedermolekularen Hyaluronsäurepräparaten (61, 103, 125). Andere wiederum stellen den Einfluss des Molekulargewichtes auf die Wirksamkeit in Frage (26, 44, 67, 75, 79, 102, 120).

#### **1.4 Verwendung von Fragebögen und Scores**

Zur einfachen, aber standardisierten Verlaufsbeobachtung von Krankheiten existiert eine Vielzahl an Fragebögen und Scores. Einige Scores dienen eher der Eingruppierung von Messdaten und können nur vom geschulten Untersucher erhoben werden. Es existiert aber auch eine Vielzahl an leicht verständlichen Fragebögen, die vom Patienten selbst beantwortet werden können. Diese bilden die subjektiven Beschwerden und Einschränkungen im alltäglichen Leben gut ab.

Auch zur Beurteilung der Gonarthrose gibt es mehrere dieser Fragebögen und Scores. Einige wurden davon in der vorliegenden Studie verwendet, um den Krankheitsverlauf und die Veränderungen bezüglich der Lebensqualität während des Beobachtungszeitraumes zu dokumentieren.

##### **1.4.1 Die visuelle Analogskala (VAS)**

Die visuelle Analogskala ist eine sensitive Methode zur Schmerzmessung (46, 64). In der Liste der, von der Osteoarthritis Research Society empfohlenen Fragebögen zur Schmerzevaluation bei Gonarthrose, steht die visuelle Analogskala an erster Stelle (8). Der Vorteil der visuellen Analogskala liegt in der universellen Anwendbarkeit zur Einschätzung der Schmerzintensität. Da der Score unabhängig vom Untersucher angewandt werden kann, bedarf es keiner speziellen Schulung zur Durchführung (48). Bei der Datenauswertung ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Patienten generell dazu tendieren Werte im mittleren Skalendrittel anzugeben und nicht die volle Skalenbreite auszunutzen. Ebenfalls zu einer Verzerrung der Ergebnisse kann ein Missverhältnis zwischen der Anzahl von Männern und Frauen führen, da Frauen auf der VAS bei gleichen Schmerzen signifikant höhere Werte angeben (34).

Einige Patienten haben jedoch Schwierigkeiten bei der Anwendung der visuellen Analogskala (48, 64). Es empfiehlt sich daher, den ersten Fragebogen mit allen vom Patien-

ten selbstständig zu bearbeitenden Scores mit Unterstützung des Untersuchers auszufüllen. Eventuelle Fragen können somit beantwortet werden.

#### **1.4.2 Der Lequesne-Score**

Der Lequesne-Score wird ebenfalls von der Osteoarthritis Research Society für Follow-Up-Studien bezüglich Gonarthrose zur Evaluation der Wirksamkeit von Medikamenten in der Arthrotherapie ausdrücklich empfohlen (8). Seine Vorteile liegen im einfachen Aufbau und der leichten Anwendbarkeit durch den Patienten bei vergleichsweise zufriedenstellender Validität und herausragender Reproduzierbarkeit durch verschiedene Untersucher (80).

#### **1.4.3 Der Knee Society Score**

Der Knee Society Score weist eine verhältnismäßig schlechte Reproduzierbarkeit sowohl zwischen verschiedenen, als auch bei ein und demselben Untersucher auf, so dass die Verwendung in klinischen Studien nur erfahrenen Untersuchern empfohlen wird (81).

Vorteilhaft am Knee Society Score erweist sich der Umstand, dass das Gelenk unabhängig von der allgemeinen gesundheitlichen Verfassung des Patienten beurteilt werden kann. Eine hohe Komorbidität bewirkt zwar eine Abnahme im Funktionsscore, der Kniescore bleibt jedoch unbeeinflusst (34).

#### **1.4.4 Der Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index**

Der WOMAC-Score erfasst in einem Fragebogen zur Arthrose die drei Kategorien „Schmerzen“, „Gelenksteifigkeit“ und „Gelenkfunktion“. Er zeichnet sich durch eine hohe Zuverlässigkeit, Akzeptanz und Praktikabilität bei der Beurteilung von Cox- und Gonarthrose aus, so dass er in vielen Studien bezüglich Gonarthrose eingesetzt wird (9, 19, 22, 23, 115). Die einfache Strukturierung der Fragebögen ermöglicht ein selbstständiges Ausfüllen durch den Patienten, ohne dass ein geschulter Untersucher anwesend sein muss.

#### **1.4.5 Der SF-36 Score**

Beim SF-36 handelt es sich um einen Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der an national unterschiedliche Verhältnisse angepasst wurde. Auf-

grund seiner internationalen Vergleichbarkeit wird er in vielen epidemiologischen und klinischen Studien eingesetzt (50). Auch die deutsche Fragebogenversion des SF-36 ist für den Einsatz zur Evaluation der Lebensqualität in Studien geeignet (27).

Der SF-36 zeigt im Gegensatz zum Knee Society Score eine Altersabhängigkeit. Diese ist bei den Skalen zur körperlichen Befindlichkeit [körperliche Funktionsfähigkeit (PF), körperliche Rollenfunktion (RP), physische Schmerzen (BP), allgemeine Gesundheit (GH)] deutlich ausgeprägter als bei denen zur sozialen Funktionsfähigkeit (SF), zur emotionalen Rollenfunktion (RE), zur psychischen Befindlichkeit (MH) und zur Vitalität (VT). Je älter die Patienten sind, desto niedriger fällt der Punktwert für die Dimensionen zur körperlichen Befindlichkeit aus. Weibliche Probanden erzielen ebenfalls niedrigere Skalenwerte in fast allen Dimensionen als männliche der gleichen Altersgruppe. Insgesamt wird dem SF-36 aber eine sehr hohe Sensitivität, eine Krankheit bis zu vier Wochen vor Erhebung des Fragebogens zu erkennen, bescheinigt (101).

Aufgrund der hohen Kosten von ca. 50 US\$ pro ausgewertetem Fragebogen für Personal, Hardware und eine spezielle Auswertungssoftware wird der SF-36 allerdings lediglich für Forschungsfragen und nicht für den routinemäßigen Gebrauch empfohlen (72).

### **1.5 Analyse des Gangzyklus des Menschen**

Das menschliche Gangbild wird von vielen Parametern wie Muskelkraft, Körperbau, aber auch der Stimmung eines Menschen geprägt. Zudem beeinflussen degenerative Veränderungen, insbesondere der unteren Extremität, durch Schmerzen, Schonhaltung oder Fehlstellungen das Gangbild. Um das menschliche Gangbild zu verstehen, sind Kenntnisse über den Gangzyklus und über pathologische Bewegungsmuster unabdingbar.

Zur Analyse des Gangbildes gibt es verschiedene Möglichkeiten. Eine subjektive Beurteilung des Gangbildes nach einem festen und strukturierten Schema durch den Untersucher vermittelt einen orientierenden Eindruck und gehört zu jeder klinisch-orthopädischen Untersuchung. Vorteil dieser Untersuchungsmethode ist die Möglichkeit ohne zusätzliche Kosten oder Apparate grobe Pathologien zu erkennen. Anschließend können einzelne Aspekte des Gangbildes mit Hilfe instrumenteller Ganganalysesysteme objektiv analysiert werden, um bereits kleinste Veränderungen des Gangbildes zu detektieren.

Die computergestützte Ganganalyse ist fest in der orthopädischen Forschung verankert. Zunehmend erfolgt aber auch ein Einsatz in der klinischen Entscheidungsfindung (25, 70, 122).

Mit Hilfe der computergestützten Ganganalyse können verschiedene Aspekte der Biomechanik untersucht werden:

- o Die Kinematik beschreibt den Umfang und den zeitlichen Ablauf jeglicher Gelenkbewegungen.
- o Die Kinetik bezieht sich auf die auf den Körper wirkenden Kräfte und deren Auswirkungen.
- o In der dynamischen Elektromyographie wird die relative Intensität der muskulären Aktivität über einen festgelegten Zeitraum aufgezeichnet.
- o Die Energieverbrauchsmessung dient der Berechnung der Effizienz des Ganges.

Eine Kombination verschiedener Untersuchungen der Ganganalyse ermöglicht eine sinnvolle, aber auch ressourcensparende Aussage über das Gangbild.

### **1.5.1 Der Gangzyklus beim Gesunden**

Der Gangzyklus des Menschen wird in der internationalen Literatur in der Regel nach den Empfehlungen von Jacquelin Perry gegliedert (94).

Ein Gangzyklus wird als der Zeitraum zwischen dem ersten Auftreten der Ferse des einen Beines und dem erneuten Aufsetzen der Ferse derselben Seite definiert und ist in eine Stand- und eine Schwungphase unterteilt. Zunächst erfolgt die Standphase, die den gesamten Zeitraum beschreibt, in dem der Fuß auf dem Boden ruht. Sie beginnt mit dem initialen Bodenkontakt durch die Ferse und kann in drei weitere Unterphasen unterteilt werden. Die bipedale initiale Standphase leitet den Gangzyklus ein. In dieser haben beide Füße Bodenkontakt. Mit dem Abheben des kontralateralen Fußes zum Schwung setzt die monopedale Standphase ein. Da nun die gesamte Körperlast auf einem Bein liegt, ist die Dauer der monopedalen Standphase der beste Indikator für die Stützfähigkeit des betreffenden Beines. Mit dem Bodenkontakt des kontralateralen Fußes beginnt die terminale bipedale Standphase, in der die Kraft vom kontralateralen Bein übernommen wird. Das Ablösen der Zehen des ipsilateralen Beines vom Boden

eröffnet die Schwungphase, in der sich der Fuß in der Luft befindet und das Bein vorschwingt.

Bei einer durchschnittlichen Ganggeschwindigkeit von 80 m/min verhalten sich Standphase zu Schwungphase in etwa 3:2. Eine Zunahme der Ganggeschwindigkeit bewirkt eine proportionale Verlängerung der monopodalen Standphase und eine Verkürzung der beiden bipedalen Standintervalle.

Zur genaueren Analyse bestimmter Bewegungsmuster unterteilt Perry den Gangzyklus in acht Unterphasen (94). Unter besonderer Berücksichtigung des Kniegelenkes sind dies:

1. Initialer Bodenkontakt: (Intervall 0 – 2 %)

Der initiale Bodenkontakt ist durch den Zeitpunkt gekennzeichnet, in dem der Fuß soeben auf den Boden aufsetzt. Er dient der Positionierung des Beines bei Einleitung der Standphase.

Der Fuß befindet sich vor dem Rumpf. Das Knie ist bei extendiertem Gelenk in einer stabilen Stellung. Durch eine leichte Außenrotation ist das Kniegelenk verriegelt, was zusätzliche Gelenkstabilität gewährleistet. Des Weiteren nehmen die Mm. vasti an Aktivität zu und üben so eine aktive Kontrollfunktion über das Gelenk aus. Die ischiocruralen Muskeln (M. semimembranosus; M. semitendinosus; M. biceps femoris, Caput longum) schützen das Knie vor einer Hyperextension.

2. Belastungsantwort: (Intervall 0 – 10 %)

Die Belastungsantwort schließt sich dem initialen Bodenkontakt an und setzt sich bis zum Anheben des kontralateralen Fußes fort. Sie dient vor allem der Stoßdämpfung, aber auch der Stabilität bei Übernahme der Körperlast und der Kontinuität in der Fortbewegung.

Die Belastung des Beines mit dem Körpergewicht sowie die deutliche Innenrotation, die das Knie entriegelt, bewirken eine sofortige Destabilisierung des Kniegelenkes. Zur Stoßdämpfung wird das Knie unmittelbar bei Belastung flektiert. So ist auch zu erklären, dass die Flexion des Kniegelenkes während der Belastungsantwort stark von der Ganggeschwindigkeit abhängt. Bei Verlangsamung ist eine weniger starke Stoßdämpfung erforderlich und das Knie wird weniger stark flektiert. Bei einer Beschleunigung

gung ist eine stärkere Stoßdämpfung nötig und die Flexion nimmt zu. Ermöglicht wird die Kniegelenksflexion durch eine Abrollbewegung über die Ferse. Dadurch bewegt sich die Tibia nach vorn und der Körpervektor gerät hinter das Kniegelenk, so dass ein Flexionsdrehmoment entsteht.

Die Mm. vasti, die jetzt ihr Aktivitätsmaximum erreichen, bremsen die Flexion ab und wirken so stoßdämpfend. Zum Schutz des Kniegelenkes leitet die Abrollbewegung der Ferse die entstehende Kraft teilweise in den nachgebenden M. quadriceps femoris um. Die vertikal wirkende Kraft erreicht so nur noch einen Spitzenwert von 120 Prozent des Körpergewichtes.

### 3. Mittlere Standphase: (Intervall 10 – 30 %)

Die mittlere Standphase entspricht der ersten Hälfte des monopedalen Stehens. Sie wird durch das Abheben des kontralateralen Fußes eingeleitet und endet mit der Verlagerung des Körpergewichtes auf den Vorfuß. Die Fortbewegung des Körpers über den Lasttragenden Fuß hinaus, führt zu einer Stabilisierung des Beines und des Rumpfes.

Das Kniegelenk extendiert durch eine Aktivitätsabnahme der Mm. vasti langsam, verbleibt jedoch in Flexionsstellung. Die Tibia wird durch den M. soleus stabilisiert.

Das kontralaterale Schwungbein erzeugt während der mittleren Standphase aufgrund seines Drehimpulses eine Kraft, die die Kniegelenksflexion weiter abschwächt. Bei ca. 20 Prozent des Gangzyklus' steht die Tibia in Vertikalstellung. Da jetzt der Körpervektor vor das Zentrum des Kniegelenkes gerät, erzeugt dieser ebenfalls ein leichtes passives Extensionsmoment, so dass das Bein auch im Einbeinstand stabilisiert wird.

### 4. Terminale Standphase: (Intervall 30 – 50 %)

Die terminale Standphase beginnt mit dem Ablösen der Ferse und endet durch den Bodenkontakt des kontralateralen Fußes. Während der zweiten Hälfte des monopedalen Stehens lastet das gesamte Körpergewicht auf dem Vorfuß. Der Körper wird über den stützenden Fuß hinaus fortbewegt, so dass eine größtmögliche Schrittlänge erzielt werden kann.

Die Extension des Knies setzt sich zunächst fort. Gleichzeitig ist das Kniegelenk durch eine Außenrotation festgestellt. Die Tibia wird durch eine kräftige Dorsalextension im oberen Sprunggelenk stabilisiert. Da der Körpervektor weiterhin vor dem Unterschenkel

liegt, bleibt die passive Stabilität in der Extension erhalten. Gegen Ende der terminalen Standphase geht das Knie wieder in eine minimale Flexion über. Das Bein wird jetzt durch das Aktivitätsmaximum des M. gastrocnemius unterstützt. Des Weiteren rückt der Körpervektor so weit nach vorne, dass ein Abrollen des Fußes nicht aufzuhalten ist. Gleichzeitig wird das Knie durch eine Außenrotation entriegelt, so dass in der initialen Schwungphase ein großer Flexionsbewegungsradius in kurzer Zeit vollzogen werden kann.

#### 5. Vor-Schwungphase: (Intervall 50 – 60 %)

Die Vor-Schwungphase entspricht der zweiten bipedalen Standphase innerhalb des Gangzyklus. Sie beginnt mit dem initialen Bodenkontakt des kontralateralen Beines und endet mit dem Zehenablösen des ipsilateralen Fußes. Das nun entlastete Bein bereitet sich auf den rasch auszuführenden Schwung vor und wird hierfür positioniert.

In der Vor-Schwungphase liegt die Basis des Körpervektors auf den Metatarsalköpfen und verläuft durch das Zentrum des Kniegelenkes. Das Kniegelenk rotiert nach innen und wird gleichzeitig flektiert und abduziert, so dass keine stabilisierenden Kräfte mehr wirken. Gleichzeitig wird das Bein durch eine Übertragung des Körpergewichts auf den kontralateralen Fuß entlastet. So können die Mm. gastrocnemius und soleus den Fuß über das Metatarsophalangealgelenk hinwegführen und die Zehen können sich vom Boden ablösen. Es kommt zu einem Flexionsmoment am Kniegelenk und durch den nicht mehr stabilisierten Fuß rotiert die Tibia nach anterior. Eine überschießende Knieflexion wird durch den M. rectus femoris verhindert.

#### 6. Initiale Schwungphase: (Intervall 60 – 73 %)

Die initiale Schwungphase beginnt mit dem Abheben des Fußes und endet, wenn sich der schwingende Fuß auf Höhe des Standbeins befindet.

Das Kniegelenk wird jetzt maximal flektiert und weiter innenrotiert. Bei gleichzeitiger Flexion im Hüftgelenk kann das zurückhängende Bein nach vorne geführt werden. Hierzu sind eine ausreichende Flexion (mindestens 40°) des Kniegelenkes in der Vor-Schwungphase und eine schnelle Flexion des Hüftgelenks unabdingbar. Der kurze Kopf des M. biceps femoris flektiert das Kniegelenk unmittelbar.

### 7. Mittlere Schwungphase: (Intervall 73 – 87 %)

Der zweite Abschnitt der Schwungphase umfasst das Vorschwingen des Beines bis zur Vertikalstellung der Tibia. Hierbei handelt es sich um eine rasche, passive Extension im Kniegelenk.

Da nun eine starke Flexion nicht mehr erforderlich ist, beginnt die Extension im Kniegelenk. Das Vorschwingen des Beines wird abgeschlossen und es wird auf den bevorstehenden Bodenkontakt vorbereitet. Die Schwerkraft des retrovertierten Unterschenkels reicht bei Entspannung der Flexoren aus, um diese Extension durchzuführen. Die Schwerkraft befindet sich mit der Kraft, die durch die Flexoren hervorgerufen wird, in einem Gleichgewicht, sobald die Tibia vertikal gestellt ist.

### 8. Terminale Schwungphase: (Intervall 87 - 100% des Gangzyklus)

Die terminale Schwungphase beginnt bei vertikal ausgerichteter Tibia und endet, sobald der Fuß Bodenkontakt erhält. Das Bein schwingt vollständig vor. Durch die zunehmenden Aktivitäten der Mm. vasti werden Tibia und Fuß zur vollständigen Extension angehoben. Die antagonistisch wirkenden ischiocruralen Muskeln, die in dieser Phase ihren Aktivitätsgipfel haben, verhindern jedoch eine übermäßige Extension. Das Bein wird dementsprechend auf die Standphase vorbereitet, die einen neuen Gangzyklus einleitet.

## **1.5.2 Bedeutung ausgewählter Muskeln im Gangzyklus**

Zur Beurteilung des Kniegelenkes während des Gangzyklus sind der M. rectus femoris, die Mm. vasti medialis et lateralis, der M. biceps femoris, der M. semitendinosus, der M. tibialis anterior und das Caput mediale des M. gastrocnemius von besonderem Interesse. Im Folgenden sind diese Muskeln, einschließlich ihrer Bedeutung im Gangzyklus, näher beschrieben.

### M. rectus femoris:

Der M. rectus femoris zieht als einziger Teil des M. quadriceps femoris sowohl über das Hüft- als auch über das Kniegelenk. Er entspringt an der Spina iliaca anterior inferior sowie am Sulcus supraacetabularis und setzt an der Patella und, über das Lig. patellae, an der Tuberositas tibiae an. Innerviert wird der M. rectus femoris über den N. femoralis. Er bewirkt eine Flexion im Hüftgelenk sowie eine Extension im Kniegelenk. Der M. rectus femoris ist in der Vor-Schwungphase (50 – 60 % des Gangzyklus) sowie der

initialen Schwungphase (60 – 73 %) aktiv. Gelegentlich unterstützt der M. rectus femoris zusätzlich die Mm. vasti in der Belastungsantwort (94). Die im EMG registrierten hohen Aktivitäten des M. rectus femoris werden durch die Ableitung mit Oberflächen-elektroden und dadurch entstehende Interferenzen mit den Mm. vasti hervorgerufen (sog. muscle cross talk).

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

Die beiden, ebenfalls durch den N. femoralis innervierten, Mm. vasti bewirken eine Extension im Kniegelenk. Sie setzen genauso wie der M. rectus femoris an der Patella sowie, über das Lig. patellae, an der Tuberositas tibiae an. Der Ursprung des M. vastus medialis liegt an der Innenfläche des Femur sowie am distalen Teil der Linea intertrochanterica, der des M. vastus lateralis an der Facia anterior und laterale des Trochanter major sowie dem Labium laterale der Linea aspera. Die Mm. vasti sind während der terminalen Schwungphase (87 – 100 %) des Gangzyklus aktiv. Im weiteren Verlauf des Gangzyklus wird die Beugung des Kniegelenkes bei der Gewichtsübernahme durch die Anspannung der Mm. vasti gebremst. Die Aktivität nimmt rasch zu, erreicht in der frühen Phase der Belastungsantwort ihr Maximum und endet in der mittleren Standphase (10 – 30 % des Gangzyklus).

#### M. semitendinosus und M. biceps femoris:

Der M. semitendinosus, innerviert durch den N. ischiadicus, hat seinen Ursprung am Tuber ischiadicum und setzt medial der Tuberositas tibiae am Pes anserinus an. Er bewirkt eine Extension im Hüftgelenk sowie eine Flexion und Innenrotation im Kniegelenk.

Der M. biceps femoris entspringt mit seinem Caput longum, innerviert vom N. tibialis, ebenfalls am Tuber ischiadicum und mit seinem Caput breve, innerviert vom N. peroneus communis, am mittleren Drittel des Labium laterale der Linea aspera. Der gemeinsame Ansatz ist am Caput fibulae. Ebenso wie der M. semitendinosus bewirkt der M. biceps femoris eine Extension im Hüftgelenk und eine Flexion im Kniegelenk. Hinzu kommt eine Außenrotation im Kniegelenk. Zusammengefasst bilden beide Muskeln die ischiocrurale Muskelgruppe. Ihr Aktivitätsmaximum liegt in der mittleren und terminalen Schwungphase (bis 77 % des Gangzyklus). Gemeinsam bewirken sie ein Ab-

bremsen der Flexion des Hüftgelenks und der Extension des Kniegelenkes. Das Schwungbein wird so auf die Standphase vorbereitet. Zudem ist eine leichte Aktivität in der späten Phase der Gewichtsübernahme und (individuell verschieden) bis zur mittleren Standphase zu verzeichnen.

#### M. tibialis anterior:

Der M. tibialis anterior gehört zu den Muskeln der Extensorenloge. Er entspringt am Epicondylus lateralis, der Membrana interossea cruris und der Fascia cruris. Sein Ansatz liegt am Os cuneiforme I und der Basis des Os metatarsale I. Innerviert vom N. peroneus profundus, übt er seine Funktion als Dorsalextensor im oberen und als Supinator im unteren Sprunggelenk aus. Aktiviert wird er während der Vor-Schwungphase (50 – 60 % des Gangzyklus). Die Intensität der Aktivität nimmt während der initialen Schwungphase (60 – 70 % des Gangzyklus) zu, um während der mittleren Schwungphase (73 – 87 % des Gangzyklus) erneut langsam abzunehmen. In der terminalen Schwungphase (87 – 100 % des Gangzyklus) nimmt die Aktivität erneut zu, um den Fuß für die Standphase zu positionieren. Weiterhin ist er während der Belastungsantwort in der Standphase aktiv und reguliert die Geschwindigkeit der Plantarflexion im oberen Sprunggelenk. Dementsprechend bildet sich ein typisches biphasisches Aktivitätsmuster für den M. tibialis anterior mit einem Aktivitätsmaximum in der initialen Schwungphase und einem während der Belastungsantwort aus.

#### M. gastrocnemius, Caput mediale:

Das Caput mediale des M. gastrocnemius hat seinen Ursprung am dorsalseitigen Femur proximal des Condylus medialis femoris und setzt über die Achillessehne am Tuber calcanei an. Innerviert wird der gesamte M. gastrocnemius durch den N. tibialis. Er bewirkt eine Flexion im Kniegelenk, eine Plantarflexion im oberen Sprunggelenk und eine Supination im unteren Sprunggelenk. Der M. gastrocnemius ist während der Standphase aktiv. Kurz vor Ende der Belastungsantwort beginnt die Aktivität und bleibt während der mittleren Standphase auf diesem Niveau. Sein Aktivitätsmaximum liegt zu Beginn der terminalen Standphase. Anschließend kommt es zu einer raschen Aktivitätsabnahme. Zu Beginn der bipedalen Standphase ist meist keine Aktivität mehr nachweisbar.

### 1.5.3 Das Gangbild bei Gonarthrose

Die oben genannten Abläufe sind individuell variabel und werden unter anderem durch das Alter und das Geschlecht beeinflusst, dennoch garantieren die normalen, interindividuell verschiedenen Abläufe eine Vorwärtsbewegung mit minimalem Energieeinsatz. Patienten mit Gelenkerkrankungen hingegen versuchen durch erhöhte Muskelanspannung Gelenkschmerzen zu reduzieren und die Gelenkstabilität zu erhöhen (113).

Das Gangbild bei Gonarthrose zeichnet sich durch eine erniedrigte Schrittfrequenz und Schrittlänge und damit eine insgesamt reduzierte Ganggeschwindigkeit aus (5, 83). Die durchschnittliche Ganggeschwindigkeit liegt beim Gesunden bei 80 m/min (94), das Bewegungsausmaß im Kniegelenk beträgt ca.  $60^\circ$  und die Winkelgeschwindigkeit maximal  $344^\circ/\text{sec}$  (18).

Bei der Gonarthrose sind sowohl die Gangsymmetrie als auch der gleichmäßige Ablauf des Ganges gestört (13). Die Ganggeschwindigkeit und die Winkelgeschwindigkeiten sind deutlich erniedrigt (86).

Bereits im Stand findet man mit zunehmenden morphologischen Schäden eine ausgeprägte Kniegelenksflexion, die auch im freien Gehen reproduzierbar ist (38).

Betrachtet man die einzelnen Phasen des Gangzyklus, so stellt man bei Patienten mit einseitiger Gonarthrose eine deutliche Verkürzung der Standphase auf der erkrankten Seite fest. Sind beide Kniegelenke betroffen, kommt es im Rahmen eines Entlastungsversuchs der betroffenen Gelenke zu einer Verlängerung der bipedalen Standphase (113).

In der Standphase ist das Bewegungsausmaß (sowohl bezüglich der Flexion als auch der Extension des Kniegelenkes) gegenüber gesunden Vergleichspersonen verringert (12, 94, 113). Dieses lässt sich dadurch erklären, dass eine stärkere Kniegelenksflexion ein größeres Flexionsdrehmoment am Knie erzeugt, welches durch eine Aktivitätszunahme des M. quadriceps femoris ausgeglichen werden muss. Hieraus resultiert eine verstärkte Gelenkspaltkompression, die eine Zunahme der Schmerzen verursacht.

Viele Patienten mit Gonarthrose haben per se eine Varusfehlstellung im Kniegelenk. Dies bedeutet, dass die Tibia schräg gestellt und das Knie im Verhältnis zum Fuß nach lateral verlagert ist. Um die Fehlstellung auszugleichen, wird im Hüftgelenk abduziert.

Da das Kniegelenk der andauernden medialen Verlagerung des Körpervektors in der Standphase nachgibt, wird die mediale Gelenkfläche überbeansprucht und es kommt zu einer Verstärkung der Varus- und Flexionsdeformität. Um den Stand zu stabilisieren, muss der M. quadriceps femoris (insbesondere der M. vastus lateralis) verstärkt arbeiten. Zum Ausgleich bringt der Patient durch eine Vorbeugung des Rumpfes den Körpervektor über die Kniegelenksachse und reduziert so die Arbeit des M. quadriceps femoris. Hierdurch können die wirkenden Kräfte am Gelenk reduziert werden (94).

Bezüglich der Bodenreaktionskräfte gibt es unterschiedliche Ergebnisse in verschiedenen Studien (10, 85, 113). Beim Gesunden nimmt der vertikalen Kraftvektors [F1] beim Fersenaufsatz schnell zu. In der mittleren Standphase reduziert sich die Kraft zunächst[F2], da beim Durchschwung des kontralateralen Beines das Standbein entlastet wird. Gegen Ende der Standphase, wenn der Fuß sich vom Boden abstößt, kommt es dann zu einem erneuten Gipfel [F3].

Es gibt Studien (85, 113) die bei Arthrosepatienten durch die langsamere Belastung des erkrankten Beines, einen deutlich späteren Fersenaufsatz zeigen. Da somit im Kniegelenk kein Beschleunigungsmoment auftritt, entspricht die Spitzenbelastung dem Körpergewicht des Patienten (94). Weiterhin zeigen sich ein erhöhtes Plateau während der Standphase und ein geringerer Vektor beim Abstoßen des Fußes. Der Arthrosepatient versucht möglichst eine Gelenkskompression zu vermeiden. Hierzu minimiert er sämtliche Beschleunigungen während der Standphase (113). Aus diesem Gangmuster folgt eine stärkere Belastung des gesunden Beines bei einseitiger Gonarthrose, die sich unter anderem in einem deutlich erhöhten F3-Gipfel auf der gesunden Seite bemerkbar macht.

In einer anderen Studie konnte die Abflachung der vertikalen Bodenreaktionskraftkurven nicht nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch bei Arthrosepatienten ein signifikant größerer medial wirkender Vektor bei Fersenauftritt als in der Kontrollgruppe. In dieser Studie wurden ebenfalls die Auswirkungen der Ganggeschwindigkeit auf die Schrittlänge und Schrittfrequenz gemessen. Hier konnte beobachtet werden, dass Arthrosepatienten bei derselben Ganggeschwindigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe eine kürzere Schrittlänge und somit eine höhere Schrittfrequenz haben (10).

Im EMG sind die Hauptveränderungen bei Patienten mit Kniegelenksarthrose vor allem am M. quadriceps sowie der ischiocruralen Muskulatur zu finden (84). Die Aktivität des M. quadriceps ist gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv deutlich vermindert, die der ischiocruralen Muskeln deutlich erhöht (56, 90). Hieraus folgen signifikant veränderte Werte sowohl in der isometrischen also auch in der isokinetischen Kraftmessung (12, 85, 89, 113). Interessant ist, dass sich bei einseitig Erkrankten die beschriebene Quadricepschwäche auch auf der nicht betroffenen Seite nachweisen lässt.

### **1.6 Methodik und Fragestellung der Arbeit / Studienansatz**

Aufgrund der begrenzten Haltbarkeit und des invasiven Eingriffs wird der Einsatz von Kniegelenksprothesen auch heute noch möglichst lange herausgezögert. Dennoch wird von den Patienten vor einem Kniegelenksersatz ein möglichst schmerzfreies Knie mit guter Funktionalität erwartet. Eine Beschwerdelinderung und somit der Aufschub von operativen Maßnahmen werden zunächst mit konservativen Maßnahmen wie Hyaluronsäure- oder Corticoidinjektionen erreicht. Bislang haben diese Injektionen den Nachteil, dass sie mehrfach wiederholt (3 – 6mal) werden müssen. Hieraus folgen ein erhöhtes Infektionsrisiko, ein deutlicher Zeitaufwand durch wiederholte Arztbesuche und ein größerer Kostenaufwand. Mit NASHA-stabilisierter Hyaluronsäure, die laut Herstellerangaben bei nur einmaliger Injektion das gleiche Therapieergebnis erreicht, wird die Attraktivität dieser Therapieoption entscheidend erhöht.

Bislang existierten erst drei Studien zur Verwendung nicht-animalischer, stabilisierter Hyaluronsäure bei Gonarthrose. Die erste, von Altman et al. durchgeführt, konnte keine Überlegenheit nicht-tierischer, stabilisierter Hyaluronsäure gegenüber einem Placebopräparat im WOMAC- und des SF-36-Scores belegen (7). In der zweiten Studie (von Krocker et al.) wurden mit mehreren Scores der Schmerz, die Funktion und die Lebensqualität beurteilt. Ein Vergleich gegenüber einem Placebopräparat fand in dieser Studie jedoch nicht statt (78). Eine Verträglichkeitsstudie von Akermark et al. belegte eine Verbesserung der Symptome nach Injektion von nicht-animalischer, stabilisierter Hyaluronsäure am Kniegelenk. Diese wurde anhand der visuellen Analogskala, der subjektiven Beurteilung eines Spannungsgefühls im Knie, einer Gelenkschwellung, dem allgemeinen Krankheitsgefühl und der allgemeinen Zufriedenheit über einen Therapieer-

---

folg festgemacht. Jedoch fehlt auch hier ein Vergleich der Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe (4).

Studien zum Einsatz von nicht-animalischer, stabilisierter Hyaluronsäure, unter Berücksichtigung der ganganalytischen Untersuchung, wurden bislang noch nicht durchgeführt. Auch der Umfang der verwendeten Fragebögen und Scores bezüglich der Lebensqualität wurde in der vorliegenden Studie deutlich ausgeweitet.

Das primäre Ziel dieser Studie ist die Evaluierung klinisch-funktioneller Ergebnisse nach einmaliger Injektion nicht-animalischer, stabilisierter Hyaluronsäure. Es soll mittels intraindividuelle Verlaufsbeobachtung die Überlegenheit des o. g. Präparates in Bezug auf die Parameter Schmerz, Lebensqualität sowie qualitative und quantitative Verbesserung der Mobilität bewiesen werden. Ein sekundäres Ziel ist die Beurteilung von Sicherheitsparametern (wie Nebenwirkungen).

Zusätzlich konnten Daten über den Beginn der Beschwerdebesserung und den Gebrauch von erlaubter Begleitmedikation zur Schmerzlinderung eruiert werden.

Die vorliegende Arbeit erfüllt die Ansprüche einer prospektiven, randomisierten, parallelen und verblindeten Studie. Eine strenge Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien, eine Wash-Out-Phase vor Studienbeginn, in der zuvor eingenommene Medikamente abgesetzt wurden und der Einsatz standardisierter, international verwendeter Scores ermöglichen eine hohe Datenqualität und Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

#### 2.1.1 Wahl des Stichprobenumfangs

Die Nullhypothese ( $H_0$ ) dieser Studie lautet: Die Wirkung der nicht-animalischen, stabilisierten Hyaluronsäure ist nicht besser als die des Placebopräparates oder die beiden Produkte sind gleich gut. Die Alternativhypothese ( $H_1$ ) besagt, dass das Hyaluronsäurepräparat dem Placebopräparat überlegen ist.

Die Wahl des Stichprobenumfangs hat einen entscheidenden Einfluss auf das Testergebnis. Bei zu kleinem Stichprobenumfang wird eher die Nullhypothese beibehalten, bei zu großem wird sie eher verworfen. Zur Errechnung der statistisch notwendigen Größe der zu vergleichenden Patientenkollektive wurde der optimale Stichprobenumfang errechnet. Soll ein Unterschied in den Mittelwerten der beiden Behandlungsgruppen von 30 mm auf der visuellen Analogskala mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 0,05$  und  $\beta = 0,2$  (entsprechend einer Power von 0,8) erkannt werden, ist ein Stichprobenumfang von 11 Patienten pro Gruppe (insgesamt 22) notwendig. Der  $\alpha$ -Fehler bedeutet, dass das Risiko eines falsch positiven Ergebnisses maximal 5 % beträgt, der  $\beta$ -Fehler hingegen, dass das Risiko eines falsch negativen Befundes maximal 20 % beträgt. Die Power oder Trennschärfe, also die Wahrscheinlichkeit einen tatsächlichen Unterschied zu erkennen, entspricht  $1 - \beta$ , also 80 %. Die angenommene Standardabweichung liegt bei 24 mm. Bei einer voraussichtlichen Abbrecherquote von 20 % ist daher ein Stichprobenumfang von 14 Patienten pro Gruppe notwendig. Die Berechnung des Stichprobenumfangs ( $n$ ) erfolgte nach folgender Formel:

$$n = 2 \cdot \frac{(1,96 + 0,84)^2}{\left(\frac{d}{s}\right)^2}$$

Der Faktor 2 stellt eine Konstante dar; 1,96 steht als z-Wert für  $\alpha = 0,05$  und 0,84 als z-Wert für  $\beta = 0,2$ ;  $d$  entspricht dem zu erkennenden Unterschied in den Mittelwerten der Behandlungsgruppe;  $s$  ist die Standardabweichung.

Die Fallzahl von 30 Personen, die der Verum- und der Placebogruppe randomisiert zugewiesen wurden, erfüllt somit die oben angegebenen Bedingungen.

### 2.1.2 Patientenrekrutierung

Die vorliegende Studie entspricht den Kriterien einer klinischen, randomisierten Doppelblindstudie. Sie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe unter der Registernummer 4IISkwaral genehmigt.

Insgesamt nahmen 30 Patienten mit radiologisch gesicherter Kniegelenksarthrose (Kellgren II oder III) an dieser Studie teil. Die Patienten wurden über die Arthrosesprechstunde der Orthopädischen Klinik des Universitätsklinikums Münster und von niedergelassenen Orthopäden rekrutiert. Bei zunächst nur unbefriedigender Beteiligung konnten weitere Patienten über eine Zeitungsanzeige für die Studie gewonnen werden.

In der Arthrosesprechstunde erhielten die Patienten Informationen über die Erkrankungsursachen, den Krankheitsverlauf, die bisherigen Behandlungsprinzipien sowie über den Stand der Forschung. Insbesondere wurde auf die konservative Behandlung mit intraartikulären Injektionen (z. B. mit Hyaluronsäure) eingegangen. Des Weiteren wurden die Patienten über den Hintergrund der Studie, das Studiendesign und die Risiken einer intraartikulären Injektion und die speziellen Nebenwirkungen beider Präparate aufgeklärt. Nach ausführlicher Anamneseerhebung und körperlicher Untersuchung erfolgte eine Aufklärung bezüglich der Einnahme der erlaubten Begleitmedikation (keine nicht-steroidalen Antiphlogistika, ggf. Paracetamol bis maximal 2 Gramm/Tag). Erfüllten die Patienten die, im Anschluss streng überprüften Ein- und Ausschlusskriterien (s. u.), wurden sie nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung über computergenerierte Zufallszähler einer der beiden Behandlungsgruppen zugewiesen.

Zur Überprüfung des Therapieerfolges wurde eine Voruntersuchung mit Erhebung aller Scores sowie einer klinischen Untersuchung und einer Ganganalyse einschließlich EMG unmittelbar vor der Injektionstherapie durchgeführt.

Da bislang keine Studien mit ganganalytischen Untersuchungen für NASHA-Präparate existierten, wurde als Vergleichspräparat ein Placebo (physiologische Kochsalzlösung) gewählt, welches keinen Einfluss auf die entzündlichen Prozesse bei Gonarthrose und keine analgesierende Wirkung hat. Ein orientierender Überblick über die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Wirkstoffes war somit möglich.

Die Patienten der Verumgruppe erhielten eine einmalige Injektion mit nicht-tierischer, stabilisierter Hyaluronsäure (Durolane®) der Firma Q-Med (aktuell: Vertrieb durch Smith & Nephew). Die Patienten der Placebogruppe erhielten eine einmalige Injektion mit physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) der Firma B. Braun, Melsungen. Vor der Injektion wurden eventuelle Gelenkergüsse abpunktiert.

Um engmaschige Erfolgskontrollen zu gewährleisten, erhielten die Patienten die Fragebögen des WOMAC, der visuellen Analogskala und des SF-36 zum selbstständigen Ausfüllen in zweiwöchentlichen Abständen. Nach zwölf Wochen wurde eine erneute Visite mit Erhebung aller Untersuchungen und Scores sowie einer Kontrolle der computergestützten Ganganalyse und der Elektromyographie (EMG) durch den selben, verblindeten Untersucher durchgeführt. Weiterhin gaben die Patienten eventuelle Nebenwirkungen an.

In einer Studie von Krockner et al. zeigt sich nach zwei Wochen keine Verbesserung der Lebensqualität, nach 24 Wochen jedoch eine signifikante Verbesserung der Schmerzen, der Lebensqualität und des Bewegungsumfanges, so dass die Vermutung geäußert wurde, die Wirkung stabilisierter Hyaluronsäure träte verzögert ein, halte aber länger an (78). Da NASHA eine intraartikuläre Halbwertszeit von vier Wochen besitzt (7), wurde in dieser Studie, analog zu anderen Studien mit Hyaluronsäureinjektionen (82, 95, 104, 114), ein Nachuntersuchungszeitraum von drei Monaten gewählt.

### **2.1.3 Einschlusskriterien**

Im Folgenden sind die Einschlusskriterien aufgelistet:

- Männer und Frauen zwischen 35 und 80 Jahren
- Radiologisch gesicherte Kniegelenksarthrose (Kellgren II – III)
- Schmerzen nach der VAS Skala von  $\geq 40$  mm
- Chronischer Schmerz seit mindestens 6 Monaten
- Lequesne-Index von mindestens 10 bei Studienbeginn
- Patienten mit sonst gutem Ernährungszustand/Allgemeinzustand
- Compliance des Patienten gewährleistet
- Unterschriebene Einverständniserklärung

### 2.1.4 Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien gehören:

- Alkoholiker, Medikamenten- oder Drogenabhängige
- Patienten mit psychischen Erkrankungen, Epilepsie oder mit Suizidgefahr
- Frauen im gebärfähigen Alter
- Personen, die nach Meinung des Prüfers die Patienteneinverständniserklärung nicht verstehen oder eine hohe Non-Compliance besitzen
- Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb der letzten 3 Monate oder gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung
- Bekannte Unverträglichkeit auf einen Inhaltsstoff des Prüfproduktes
- Akutes Hämarthros oder akuter Gelenkerguss, der eine Punktion erforderlich macht
- Patienten mit nicht-osteoarthrotischer Gelenkerkrankung (entzündliche Gelenkerkrankungen (Polyarthrit), Läsionen der Bänder, Komplettresektion des Meniskus, Chondrocalcinose, Sudek's Atrophie)
- Erlaubte Voroperationen vor weniger als 3 Monaten
- Coxarthrose mit einem Schweregrad, der die Funktionsfähigkeit des Knies beeinflusst
- Axiale Abweichung von mehr als 15 Grad in Valgus- oder Varusstellung (Röntgen)
- klinisch signifikante medio-laterale oder antero-posteriore Instabilität
- Hinweise auf eine Retropatellararthrose
- Andere Erkrankungen, die eine Kontraindikation für eine Hyaluronsäure bzw. Kortisongabe darstellen (Tumorleiden, Infektionen)
- Vorhandensein einer Kontraindikation für eine intraartikuläre Behandlung (Infektionen, Hautschäden und Hauterkrankungen in der Umgebung der Injektionsstelle)
- Intraartikuläre Gelenkbehandlung innerhalb der letzten 6 Monate unter Verwendung von hyaluronsäurehaltigen oder glykosaminoglykanhaltigen Substanzen
- Intraartikuläre Gelenkbehandlung innerhalb der letzten 3 Monate unter Verwendung von kortikoidhaltigen Substanzen
- Schwere systemische Erkrankungen (z. B. Tumorerkrankungen)

- Unkontrollierter Diabetes mellitus oder unkontrollierte Schilddrüsenerkrankung
- Gebrauch von Antikoagulantien
- Vorhandensein einer Begleiterkrankung oder Einnahme von Begleitmedikation (nicht-steroidale Antiphlogistika, Antidepressiva, Neuroleptika u. ä.), während der Dauer der Studie, die die Evaluierung der Studie beeinflussen würden
- Periphere Neuropathie
- Bestehende oder Verdacht auf arthrogene Infektionen

### **2.1.5 „Wash-out“-Phase**

Vor der intraartikulären Injektion erfolgte eine einwöchige „Wash-out“-Phase, während der die Patienten keine nicht-steroidalen, antiphlogistischen Medikamente (NSAR) einnehmen durften. Eine Ausnahme bildete die tägliche Einnahme von 100 mg Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe bzw. Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. Hiervon wurde lediglich bei einem Patienten der Hyaluronsäuregruppe Gebrauch gemacht.

Mit dieser Maßnahme sollte der Schmerzstatus vor der Injektionstherapie möglichst exakt und unverfälscht wiedergegeben werden. Als „Notfallmedikation“ war den Patienten über den gesamten Studienzeitraum eine tägliche Einnahme von 4 x 500 mg Paracetamol erlaubt. Von den Patienten, die die Studie beendeten, benötigte jedoch keiner diese Schmerzmedikation.

## **2.2 Studiendesign**

### **2.2.1 Studienaufbau**

Es erfolgte eine prospektive, kontrollierte und randomisierte, doppelblinde Studie entsprechend den GCP-Richtlinien (good clinical practice) (29), in der ein Hyaluronsäurepräparat mit einem Placebo verglichen wurde. Beide Studienarme wurden parallel unter kontrollierten Bedingungen ambulant am Universitätsklinikum Münster von zwei Ärzten der Klinik für Allgemeine Orthopädie durchgeführt. Die Ärzte waren im Rahmen der Doppelt-Blind-Bedingungen nicht darüber informiert, welches Präparat einem Patienten injiziert wurde.

Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte mittels computergenerierter Zufallszähler. Jeder Gruppe umfasste 15 Patienten. Studienabbrecher wurden nicht durch neue

Patienten ersetzt. Erst nach Beendigung der Studie erhielten die Patienten die Information, welcher Behandlungsgruppe sie zugeteilt worden waren.

Zwölf Wochen nach der Injektion erfolgte eine Abschlussuntersuchung mit Bestimmung aller studienrelevanten Parameter.

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

Die Studiendauer betrug für jeden Patienten zwölf Wochen. Während dieses Zeitraums waren sieben Visiten vorgesehen. In der ersten Visite erfolgte ein Screening mit Durchführung der Injektionstherapie. Bei den Visiten zwei bis sechs füllten die Patienten eigenständig Fragebögen aus, die die visuelle Analogskala, den WOMAC und den SF-36 beinhalteten; eine körperliche Untersuchung fand nicht statt. Nach zwölf Wochen erfolgte die siebte Visite, in der ein Follow-Up durchgeführt wurde.

Die Visiten eins und sieben beinhalteten folgende Untersuchungen:

#### Visite 1:

- Information/Aufklärung des Patienten über die Grundlagen und den Studienablauf
- Klinische Untersuchung mit Schwerpunkt auf der orthopädischen Untersuchung
- Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien
- Aufklärung über erlaubte Begleitmedikation
- Unterschreiben der Einverständniserklärung
- Erhebung der visuellen Analogskala, des SF-36, des Lequesne-Scores sowie des Knee Society Scores und des WOMAC-Scores
- Durchführung der computergestützten Ganganalyse und der Elektromyographie
- Patientenummerierung (aufsteigend und fortlaufend)
- Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe (Hyaluronsäure oder Placebo) entsprechend der Randomisierung
- Durchführung der intraartikulären Injektion

#### Visite 7:

- Ende des Behandlungszeitraums
- Gegebenenfalls Dokumentation unerwünschter Ereignisse (UE)

- Überprüfung und Dokumentation der Begleitmedikation
- Erhebung der visuellen Analogskala, des SF-36, des Lequesne-Scores sowie des Knee Society Scores und des WOMAC-Scores
- Durchführung der computergestützten Ganganalyse und der Elektromyographie

### **2.2.3 Studienabbruch**

Die Studie konnte zu jeder Zeit einerseits auf Patientenwunsch abgebrochen werden, andererseits falls dieses vom Sponsor oder vom Leiter der klinischen Prüfung gewünscht wurde. Ebenso konnte der Prüfarzt die Studie zum Patientenwohl vorzeitig beenden. Ein schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis oder ein nachträgliches Bekanntwerden eines Ausschlusskriteriums waren ebenfalls Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) zählten alle, während der Studien beobachteten Befindlichkeitsstörungen, alle subjektiven und objektiven Krankheitssymptome (einschließlich Veränderungen von Laborparametern) und alle zusätzlichen Krankheiten oder Unfälle, unabhängig von einem möglichen, ursächlichen Zusammenhang zur Gabe der Studienmedikation. Ereignisse, die im Rahmen der klinischen Studie in der medikationsfreien Vor- und Nachperiode sowohl unter Placebo als auch unter Hyaluronsäure auftreten und bisher nicht in der Prüfinformation aufgeführt sind, galten ebenfalls als unerwünschte Ereignisse.

Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) waren Ereignisse, bei denen Gewissheit oder begründeter Verdacht besteht, dass durch sie das Leben bedroht oder die Gesundheit schwer oder dauerhaft geschädigt wird. Dazu zählen Tod, lebensbedrohliche Erkrankungen, maligne Erkrankungen und Erkrankungen, die bleibenden Schaden hinterlassen.

### **2.3 Fragebögen / Scores**

Zur Beurteilung des Therapieerfolgs in Bezug auf die Lebensqualität und die Funktionalität dienten zusätzlich zur Ganganalyse fünf gebräuchliche Fragebögen und Scores.

- Der Knee Society Score (KSS)
- Die visuelle Analogskala (VAS nach Huskisson)
- Der Lequesne-Score (ISK = index of severity for knee osteoarthritis)

- Der Western Ontario-Score and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)
- Die Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36)

Von diesen Scores stellt die visuelle Analogskala den primären Wirksamkeitsparameter dar. Das Ziel war eine Verbesserung der VAS um mind. 30 mm.

### **2.3.1 Die visuelle Analog-Skala nach Huskisson**

Mit Hilfe der visuellen Analogskala nach Huskisson erfolgt eine quantitative, subjektive Beurteilung des Schmerzes durch den Patienten (46, 64). Die Patienten werden aufgefordert, den empfundenen Ruheschmerz auf einer 100 mm langen Strecke einzuordnen. Hierbei entsprechen 0 mm absoluter Schmerzfreiheit. 100 mm entsprechen einem unerträglichen Schmerz.

Die Beurteilung des Schmerzes durch den Patienten erfolgte sowohl beim Screening als auch bei allen Visiten (1 – 7). Als ein Einschlusskriterium für diese Studie galt ein minimaler Ausgangswert von 40 mm.

### **2.3.2 Der Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36) Fragebogen**

Der SF-36 dient der standardisierten Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ohne auf einzelne Krankheiten einzugehen (27). 1991 erstellte eine internationale Arbeitsgruppe, die International Quality of Life Assessment Group (IQOLA), einen international verfügbaren Fragebogen. Mittels 36 Fragen zur Gesundheit und dem körperlichen und seelischen Wohlbefinden werden acht Parameter zur validen und objektiven Beurteilung der Lebensqualität erhoben.

Der SF-36 ist für Patienten ab dem vierzehnten Lebensjahr geeignet und erlaubt das Ausfüllen durch den Patienten selbst oder durch einen Interviewer im direkten Gespräch oder per Telefon, wobei in dieser Studie die Patienten die Fragebögen ausfüllten.

Die Auswertung des SF-36 erfolgte nach dem Handbuch für die deutschsprachige Fragebogenversion von Bullinger und Kirchberger (28). Es enthält die vollständigen Kapitel des „SF-36-Health Survey Manual and Interpretation Guide.“

Die Parameter werden so berechnet, dass ein höherer Wert einem besseren Gesundheitszustand entspricht. Dementsprechend weist ein hoher Wert im Bereich der Funktions-

fähigkeit auf eine bessere Funktion und ein hoher Wert in der Schmerzskala auf Schmerzfreiheit hin.

Tabelle 2-1: Parameter des SF-36

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

### 2.3.3 Der Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Der Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC) ist ein Fragebogen zur Erfassung der alltäglichen Probleme von Patienten mit Gonarthrose (115). In Kombination mit dem SF-36 können somit sowohl der allgemeine Gesundheitszustand als auch krankheitsspezifische Beschwerden beurteilt werden. Anhand von 24 Fragen werden die drei Parameter „Schmerzen“ (5 Fragen), „Steifigkeit“ (2 Fragen) und „körperliche Funktionsfähigkeit“ (17 Fragen) erfasst. Auf einer Skala von 0 – 10 kann der Patient selbstständig mit nur geringem Zeitaufwand seine Beschwerden und Fähigkeiten äußern und damit eine Objektivierung dieser Parameter ermöglichen.

Der WOMAC-Score eignet sich in der täglichen Routine zur Erfassung klinisch relevanter Veränderungen nach pharmakologischer, physiotherapeutischer und chirurgischer Intervention. Zusammen mit dem SF-36 kann ein umfassendes Bild über die Lebensqualität der Probanden erstellt werden.

#### **2.3.4 Der Lequesne-Funktionsscore (ISK-Score)**

Die European League against Rheumatism (EULAR) hat, neben Behandlungsrichtlinien zur Therapie der Arthrose, einen für Medikamentenstudien empfohlenen Patientenfragebogen zur Evaluation des Kniegelenkes herausgegeben (11). Mit diesem Fragebogen können Informationen zu den Bereichen Schmerzen und Beschwerden, maximale Gehdistanz und über die Aktivitäten im Alltag erhoben werden. Die Punkte dieser Einzelscores werden am Ende zu einem Gesamtwert addiert.

Als ein Einschlusskriterium für diese Studie galt ein Mindestscore von 10 Punkten. Der Lequesne-Funktionsscore wurde zum Vergleich bei der letzten Visite erneut erhoben.

#### **2.3.5 Der Knee Society Score (KSS)**

1989 wurde von der American Knee Society der Knee Society Score (KSS) erstellt (65). Mit dessen Hilfe werden der Schmerz, die Gelenkstabilität und die Funktionalität eines Gelenkes auf einer ordinalen Punkteskala bewertet. Ein Wert von 200 entspricht absoluter Beschwerdefreiheit. Die niedrigste mögliche Punktzahl ist -70. Der Knee Society Score besteht aus zwei Teilbereichen. Der Kniescore fasst den Punktwert der Schmerzempfindung und die Daten einer körperlichen Untersuchung bezüglich Stabilität, Bewegungseinschränkung und Gelenkdeformitäten zusammen. Im Funktionsscore werden Punktwerte für die mögliche Gehstrecke, Einschränkungen beim Treppensteigen und benötigte Gehhilfen erhoben.

Auch wenn der Knee Society Score sehr unterschiedliche Aspekte bezüglich des geschädigten Knies erfasst, eignet er sich durch seine zuverlässige und vergleichbare Wiedergabe des aktuellen Gesundheitszustandes gut für longitudinale Studien und wurde daher in diese Studie mit aufgenommen.

### **2.4 Computergestützte Ganganalyse**

Die beim Gang vollzogenen Bewegungen und auftretenden Kräfte können mit der computergestützten Ganganalyse erfasst und ausgewertet werden. Zur Beurteilung der

Bewegungsabläufe und der wirkenden Kräfte sind bei Gonarthrosepatienten die Gelenke der unteren Extremitäten von besonderer Bedeutung. Im Vorher-Nachher-Vergleich können schmerzbedingte Veränderungen des Gangbildes wie z. B. eine Schonhaltung oder bereits aufgetretene Kontrakturen objektiv abgebildet und analysiert werden.

Zur computergestützten Ganganalyse erstellt ein Computersystem mit Hilfe von an definierten Körperpunkten aufgeklebten Markern eine dreidimensionale Abbildung des Bewegungsablaufs. Diese Abbildung erlaubt eine genaue Analyse der Bewegungen in den großen Gelenken.

Die computergestützte Bewegungsanalyse kann entweder mit aktiven Markern wie Dioden, die zur Registrierung selbst Licht aussenden, oder mit passiven, Licht reflektierenden Markern erfolgen. Die Datengewinnung des Ganglabors des Funktionsbereichs Bewegungsanalytik im Universitätsklinikum Münster erfolgt mit passiven Markern (Reflektorkugeln mit Scotch-Lite™ Folie [ $\emptyset$  kleine Kugel 20 mm;  $\emptyset$  große Kugel 26 mm]; Helen Hayes Marker Set und Abstandshalter 65 mm, Hellige Kleberinge 30 mm x 10 mm). Diese werden entsprechend des Helen-Hayes-Modells an den Acromia, den Epicondylus laterales humeri, dorsal zwischen dem handgelenknahen Radius und der Ulna, den Spinae iliaca superiores anteriores, dem Processus spinalis des fünften Lendenwirbelkörpers, 2 cm oberhalb des Gelenkspaltes der Kniegelenke sowohl medial- als auch lateralseitig, an den Malleoli lateralis et medialis, dem distalen Os Metatarsale II sowie über dem Calcaneus aufgeklebt. Die Marker über dem Calcaneus sollen im Stand den gleichen Abstand zum Boden aufweisen wie die Kugeln über dem Os Metatarsale II. Die gedachte Verbindungslinie beider Marker entspricht dann der Längsachse des Fußes und gibt so ein Abbild der Fußbewegung wieder. Zur Berechnung der Gelenkbewegungen werden weiterhin Markerkugeln auf 65 mm langen Abstandhaltern lateralseitig mittig auf dem Ober- und Unterschenkel platziert.

Die Position der Kugeln im Raum wird über eine sieben Meter lange Gehstrecke erfasst. An sechs Punkten befindet sich eine fest installierte Einheit aus einem Leuchtdiodenring und mit Filtern versehenen, optoelektrischen Kameras (Motion Analysis Corporation, Santa Rosa, USA: 1. Kamera Motion Analysis Mac Lite, 2. – 6. Kamera: COHU High Performance CCD Camera 4910 Serie, 60 Hz). Diese leiten die erfassten Bilder direkt

an zwei Rechner weiter. (1. Rechner: Prozessor Pentium II-300 MHz, Betriebssystem Windows NT 4.0; 2. Rechner Prozessor 80486-60 MHz, Betriebssystem DOS 6.22). Diese verarbeiten die Daten mit Hilfe der Software Expert Vision 5.35 und Orthotrak 4.2. Hierdurch entsteht eine dreidimensionale Punktwolke, die zur einfacheren Visualisierung, entsprechend des Helen-Hayes-Modells, mit Linien zu einem „Strichmännchen“ verbunden werden kann. Über die Bewegung der Punktwolke erfolgt eine Analyse des Gangzyklus.

Die gemessenen Schritte werden zu einem durchschnittlichen Schrittzzyklus gemittelt und in 100 Zeiteinheiten unterteilt. Für jede Zeiteinheit werden alle untersuchten Gangparameter ermittelt. Von besonderem Interesse sind die jeweiligen Extremwerte sowie das Bewegungsausmaß in den einzelnen Gelenken.

Während des Untersuchungsganges gehen die Patienten über zwei Kraftmessplatten der Firma Advanced Mechanical Technology, Inc. („AMTI BP 2416 - 2000“ und „ORG-5 v. AMTI - 1000“ jeweils mit MCA-6 Verstärker), die die entstehenden Bodenreaktionskräfte in drei Dimensionen messen. Die simultane Aufnahme der Bodenreaktionskräfte durch die Kraftmessplatten mit 600 Hertz erfolgt entweder manuell oder nach Auslösen einer Kontaktmessmatte, die verdeckt auf dem Boden vor den beiden Kraftmessplatten angebracht ist.

In dieser Studie sollen Veränderungen des Gangbildes durch eine Kniegelenkserkrankung erfasst werden. Daher sind bei der Evaluation der Ganganalyse die Bewegungen in den Gelenken der unteren Extremität in Sagittal-, Frontal- und Transversalebene von besonderem Interesse. Zusammen mit den Bestimmungen der Bodenreaktionskräfte und den Informationen über die Gelenkpositionen können die, an den Gelenken wirksamen Drehmomente bestimmt werden. Da diese durch muskuläre Momente aufgefangen werden müssen, lassen sich Rückschlüsse über die Beanspruchung der jeweiligen Gelenke ziehen.

#### **2.4.1 Durchführung der Ganganalyse**

Grundlage der Auswertung der Ganganalyse waren, entsprechend des Studienprotokolls, je eine Untersuchung vor Injektionstherapie und eine Kontrolle nach zwölf Wo-

chen. Zu Beginn der Untersuchung erfolgte eine Messung des aktuellen Körpergewichtes (in kg), der Körpergröße (in cm) und der Fußlänge (in cm).

Die Reflektorkugeln wurden anschließend auf der Haut angebracht. Abstandshalter und Reflektorkugeln wurden mit nicht reflektierendem Klebestreifen (Leukofix®) fixiert, um das Risiko, dass Kugeln sich während der Untersuchung lösen, zu minimieren.

Zur Durchführung einer Standaufnahme stellte sich der Patient auf Höhe der beiden Kraftmessplatten in Laufrichtung. Ziel war es, alle Marker von den Kameras über die Computer zu erfassen. Hierzu nahm der Patient eine leicht gespreizte Schrittstellung mit 10 – 20° außenrotierten Füßen ein und abduzierte beide Arme auf 90°. Konnte der Computer einen Marker nicht exakt zuordnen, wurde die Position des Patienten geringfügig verändert und die Aufnahme wiederholt.

Im Anschluss wurden die medialen Marker am Malleolus und am Femurkondylus entfernt, da diese beim freien Gehen hinderlich wären und das Gangbild beeinflusst hätten. Diese Messpunkte waren zur Bestimmung der Zentren vom Knie- und Sprunggelenk notwendig, während der Aufzeichnung des Gangbildes jedoch verzichtbar. Zur Durchführung der Ganganalyse gingen die Patienten von einer Startmarkierung im gewohnten Tempo bis zum Ende des Labors. Der Rückweg konnte ebenfalls als Messstrecke genutzt werden. Da der Patient hierüber nicht informiert wurde, entstand ein möglichst unbeeinflusstes Gangbild. Die Durchführung von einigen Probeläufen, in denen keine Messung erfolgte, diente der Eingewöhnung. Um bei normaler Schrittlänge und Ganggeschwindigkeit mit der gesamten Plantarfläche eines Fußes mittig auf den Kraftmessplatten auftreten zu können, wurde die Startposition entsprechend angepasst. Alle Patienten liefen ohne Gehhilfen.

Es wurden mindestens drei Durchgänge mit optimalem Auftreffen auf den Kraftmessplatten durchgeführt und anschließend die Daten mit Hilfe der oben genannten Software gemittelt und ausgewertet. Hierbei wurden die gemessenen Daten auf Körpergewicht und -größe sowie Fußlänge des Patienten normiert, um sie später unabhängig von diesen Variablen vergleichen zu können. Eine Kopie der Auswertung befindet sich in der Patientenakte, eine im digitalen Speicher.

## 2.5 Elektromyographie

Bei der Durchführung der Elektromyographie wurde durch gezieltes Anspannen einzelner Muskeln ein Elektromyogramm der Maximalaktivitäten erstellt. In Anschluss erfolgte eine Aufzeichnung des EMGs beim freien Gehen. Abgeleitet wurde das EMG des M. rectus femoris, der Mm. vasti medialis et lateralis, des M. semitendinosus, des M. biceps femoris, des M. tibialis anterior und des Caput mediale des M. gastrocnemius als Muskeln, deren Aktivität besonders an der Bewegung und der Stabilisierung des Kniegelenkes beteiligt sind.

Zu Beginn der Untersuchung wurde die maximale Willkürspannung der ventralen und dorsalen Muskelgruppen am Ober- und Unterschenkel gemessen. Es folgte auf einer Gehstrecke von ca. 20 m eine Messung der entstehenden Muskelaktionspotentiale bei normaler Ganggeschwindigkeit über den oben genannten Muskeln. Um die Beeinträchtigung des normalen Ganges zu reduzieren, liefen die Kabel über eine in der Decke befindliche Führungsschiene.

Die aufgenommenen Schritte, in 100 Zeiteinheiten aufgeteilt und von der Auswertungssoftware MyoResearch98 gemittelt, stellen einen repräsentativen Schrittablauf dar. In die Auswertung gingen der Maximal- und der Mittelwert eines jeden Muskels ein.

Ein zu wertendes EMG-Signal sollte eine minimale Dauer von fünf Prozent des Gangzyklus haben und die Amplitude sollte mindestens fünf Prozent der maximalen willkürlichen Kontraktion (maximum voluntary contraction = MVC) erreichen (94).

### 2.5.1 EMG-Messungen

Entsprechend des Studienprotokolls erfolgte für jeden Patienten je eine epikutane EMG-Messung vor der Injektionstherapie und eine Kontrolluntersuchung nach zwölf Wochen.

Vorbereitend wurden mit Filzstift und Zweilochschablone (Abstand 2 cm) Markierungen zur Platzierung der Oberflächenelektroden (Medicotest, Dänemark, Blue Sensor Typ N-50-K) auf der Haut vorgenommen. Zur genauen Anbringung der Elektroden auf der breitesten Stelle des Muskelbauchs und somit sowohl zur Verbesserung der Ableitungsqualität als auch zur besseren Reproduzierbarkeit spannte der Patient den Muskel an. Um den Hautwiderstand zu senken und die Ableitungsqualität zu verbessern, wurde vor Anbringung der Klebeelektroden die Haut mit einer Peeling-Paste (Orlimed,

Deutschland, Nuprep Skin Prepping Gel) aufgeraut und anschließend mit 70%igem Isopropanol gereinigt.

Ziel war es, den Hautwiderstand auf unter  $6\text{ k}\Omega$  zu reduzieren, um den Spannungsverlust durch den Hautwiderstand zu minimieren und so ein Oberflächen-EMG-Signal mit möglichst wenigen Artefakten zu erhalten. Überschritt der Widerstand  $6\text{ k}\Omega$ , wurde die Haut erneut mit dem o. g. Gel oder einem aufräudenden Faserstift behandelt und eine neue Elektrode verwendet.

Lag der Widerstand unter  $6\text{ k}\Omega$ , wurden die Elektroden mit dem Computer verbunden. Um das Gangbild möglichst wenig durch die Kabel zu beeinflussen, wurden diese mit einem Netzschlauchverband (Krewifix®) und einem Gürtel fixiert und während der Untersuchung über eine Führungsschiene hinter dem Patienten hergezogen. Die Erdung erfolgte über eine zusätzliche, mit Gel (Aquasonic®) versehene Elektrode am Handgelenk.

Die Messdaten wurden durch einen EMG-Verstärker (Noraxon, USA, MyoSystem 2000) und einen Computer (Prozessor: Pentium 450 MHz, Betriebssystem: Windows 98) erfasst und aufgezeichnet und anschließend mit Hilfe einer speziellen Software (MyoResearch98) weiter aufbereitet. Es erfolgte eine Gleichrichtung der Rohdaten sowie eine Normierung auf einen Gangzyklus (= 100 %). Anschließend wurden die Daten in eine Exceltabelle exportiert.

Der Untersucher überprüfte zu Beginn der Messung alle Kanäle auf mögliche Artefakte. Für die Bestimmung der Maximalaktivitäten des M. tibialis anterior wurde der Patient aufgefordert, auf der Untersuchungsfläche liegend, bei ca.  $10^\circ$  Plantarflexion im oberen Sprunggelenk eine maximale Dorsalextension gegen die Hand des Untersuchers auszuführen. Die Untersuchung des M. gastrocnemius erfolgte ebenfalls in Rückenlage. Hierzu führte der Patient, ausgehend von der Neutral-Null-Stellung, eine maximale Plantarflexion gegen den Widerstand des Untersuchers durch.

Zur Messung der Aktivitäten des M. quadriceps femoris, der Mm. vasti medialis et lateralis, des M. semitendinosus und des M. biceps femoris setzte sich der Patient mit frei hängenden Beinen auf die Untersuchungsfläche, so dass das Knie in der Ausgangsposition zu  $90^\circ$  flektiert war.

Die Maximalaktivität des M. semitendinosus und des M. biceps femoris wurde gemessen, indem der Patient das Knie mit maximaler Kraft gegen den manuellen Widerstand des Untersuchers beugte. Mit einer Streckung im Knie gegen manuellen Widerstand wurden schließlich die Maximalaktivitäten des M. quadriceps femoris sowie der beiden Mm. vasti gemessen.

Im Anschluss an die gezielte Untersuchung einzelner Muskeln erfolgte eine Aufzeichnung des komplexen Zusammenspiels aller untersuchten Muskeln während des Gehens. Hierzu durchquerte der Patient mehrmals das Ganglabor, so dass mindestens 20 Gangzyklen aufgezeichnet wurden. Zur Zuordnung der EMG-Aktivitäten zu einzelnen Phasen des Gangzyklus wurden mit einer schrittsynchronen Betätigung zweier Tipp-schalter die Schritte in das aufgezeichnete EMG integriert und gemeinsam mit der Software verarbeitet.

## **2.6 Durchführung der Injektionstherapie**

In dieser Doppel-Blind-Studie wurde entweder ein Placebo- oder ein Hyaluronsäurepräparat intraartikulär unter sterilen Bedingungen in das Kniegelenk injiziert. Die Injektion erfolgte gemäß den Leitlinien der DGOOC für intraartikuläre Punktionen und Injektionen (41).

### **2.6.1 Intraartikuläre Hyaluronsäureinjektion (Durolane®)**

Entsprechend dem Studienprotokoll wurde bei jedem Patienten der Verumgruppe eine Injektion mit dem Präparat Durolane® (Q-Med AB, Uppsala, Schweden [Vertrieb durch Smith & Nephew) durchgeführt.

Durolane® besteht aus hochkonzentrierter, nicht-tierischer, stabilisierter Hyaluronsäure mit einem Molekulargewicht von > 1 Mio. Dalton. Übliche Präparate enthalten in der Regel Applikationsdosen von 15 – 30 mg (105). Eine Fertigspritze Durolane® enthält eine viskoelastische Lösung mit 60 mg nicht-tierischer, stabilisierter Hyaluronsäure (NASHA) sowie 3 ml physiologische Kochsalzlösung (pH 7,0) und wird in einer versiegelten, sterilen Verpackung geliefert. Sowohl die Spritze als auch die Lösung wurden gemäß der DIN EN 554 und EN 556 mit feuchter Hitze sterilisiert. Dies stellt einen wesentlichen Beitrag zur sicheren Anwendung dar. Unter Verwendung einer 20 G Kanüle sowie unter strenger Einhaltung steriler Bedingungen und unter Beachtung allgemeiner

Vorsichtsmaßnahmen zur Durchführung intraartikulärer Injektionen wurde das Präparat von einem erfahrenen Arzt über einen lateralen, patellofemorale Zugangsweg in den Kniegelenksspalt injiziert. Im Anschluss wurden die Patienten angehalten, durch Bewegung des Kniegelenkes ohne Belastung die Verteilung im Gelenkspalt zu verbessern. Der durchführende Arzt war weder an den Untersuchungen noch den Auswertungen beteiligt, um eine Verblindung des Untersuchers sicher zu gewährleisten.

### **2.6.2 Intraartikuläre Injektion eines Placebopräparates**

Entsprechend des Studienprotokolls wurde bei jedem Patienten der Placebogruppe eine Injektion mit 3 ml physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9 % der Firma B. Braun, Melsungen) durchgeführt.

Physiologische Kochsalzlösung hat keinen Einfluss auf Entzündungsreaktionen und keine analgetische Wirkung und ist daher ein optimales Placebopräparat.

Die Injektion des Placebos erfolgte analog zur Verumgruppe ebenfalls mit einer 20 G Kanüle und unter strenger Einhaltung steriler Bedingungen und Beachtung der allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen zur Durchführung intraartikulärer Injektionen. Auch das Placebopräparat wurde von einem erfahrenen Arzt über einen lateralen, patellofemorale Zugangsweg in den Kniegelenksspalt injiziert. Anschließend wurden die Patienten ebenfalls angehalten, durch Bewegung des Kniegelenkes ohne Belastung die Verteilung im Gelenkspalt zu verbessern.

## **2.7 Statistische Auswertung der Daten**

Jede Studiengruppe umfasste 15 Teilnehmer. In der Verumgruppe beendeten vier Patienten und in der Placebogruppe drei Patienten die Studie vorzeitig. Es wurden bewusst kleine Untersuchungsgruppen gewählt, um einen orientierenden Eindruck über die Wirksamkeit von nicht-animalischer, stabilisierter Hyaluronsäure zu gewinnen.

Bei der statistischen Beurteilung auf Signifikanz der longitudinalen Ergebnisse kamen verschiedene statistische Verfahren zum Einsatz. Die Daten, die als Excel-Tabellen (Microsoft „Excel“, Version 2002, der Firma Microsoft Corporation, Seattle, U.S.A.) vorlagen, wurden zunächst zur Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen sowie zur Bildung von Häufigkeiten als auch zur grafischen Darstellung in die Pro-

grammsammlung „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS Version 11.5, der Firma SPSS Inc., München, Deutschland) exportiert.

Führt man einen statistischen Vergleich zweier sich ausschließender Gruppen durch, lautet die allgemein formulierte Nullhypothese ( $H_0$ ): Es gibt, bezüglich der überprüften Merkmale keinen Unterschied zwischen den Wirkungen der zu vergleichenden Präparate. Die Alternativhypothese ( $H_1$ ) lautet dementsprechend, dass zwischen beiden zu vergleichenden Gruppen bezüglich der untersuchten Merkmale ein signifikanter Unterschied vorliegt. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wird für alle statistischen Auswertungen ein  $\alpha$  von 5 Prozent ( $p \leq 0,05$ ) festgelegt. Ergibt der statistische Test eine Irrtumswahrscheinlichkeit größer 5 Prozent, müssen die Wirkungsunterschiede als zufällig angesehen und die Nullhypothese beibehalten werden. Ergibt der statistische Test eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner oder gleich 5 Prozent, wird die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen.

Zu beachten ist, dass sämtliche Tests in dieser Studie einseitig durchgeführt wurden, d. h. dass die gefundenen Unterschiede auf eine bessere Wirkung des Verumpräparats im Vergleich zum Placebo zurückzuführen sind.

Zunächst wurden für die einzelnen Merkmale einfache Prüfgrößen wie Mittelwert, Median, Standardabweichung und Häufigkeit berechnet. Anschließend wurden bestimmte Merkmale beider Gruppen mittels vergleichender Verfahren betrachtet. Da die Merkmale in der Studienpopulation nach Testung nicht normalverteilt sind, kamen nicht-parametrische Testverfahren zur Anwendung. Bei der Auswertung der Fragebögen gibt es jeweils sieben verbundene Stichproben, so dass hierfür der Friedman-Test (sog. nicht-parametrische Varianzanalyse) verwendet wurde. Die Ganganalyse und die EMG-Auswertung bestanden aus je zwei Stichproben (vorher, nachher), so dass hier der Willcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für zwei verbundene Variablen gewählt wurde.

Die Anwendung der nicht-parametrischen Tests weist auch bei kleinen Fallzahlen eine gute Trennschärfe auf und ist für nominal- und ordinalskalierte Daten besonders geeignet, da diese in der Regel nicht normalverteilt sind.

Die Ergebnisse dieser Studie sind im Folgenden aufgeführt.

### 3 Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie sind im Folgenden nach den Scores der Fragebögen und den Untersuchungen gegliedert. Sind die Ergebnisse nach einzelnen Patienten aufgeschlüsselt, ist jeder Patient mit einem individuellen Kürzel versehen. Alle signifikanten Veränderungen wurden hervorgehoben. Fehlt eine Angabe bezüglich der Signifikanz, war das Ergebnis nicht signifikant.

#### 3.1 Studienabbrecher

Von den ursprünglich 30 Patienten gingen nur die 23, die beide Untersuchungstermine wahrnahmen, in die Auswertung ein.

Tabelle 3-1: Studienabbrecher

Nr.	Kürzel	Präparat	Geschlecht	Alter	Ursache
1	TK3	Durolane®	Männlich	39	Schmerzen, Unzufriedenheit
2	NA7	Placebo	Weiblich	56	Bandscheibenprolaps; daher unzulässige Schmerzmedikation
3	HE8	Durolane®	Weiblich	77	Knie-TEP vor Kontrolluntersuchung
4	GA7	Durolane®	Weiblich	56	Schmerzen, Unzufriedenheit
5	ND6	Placebo	Männlich	48	Arthroskopie 3 Wochen nach Injektion bei Beschwerdepersistenz
6	NA5	Durolane®	Weiblich	59	Schmerzen, Unzufriedenheit
7	AE6	Placebo	Weiblich	49	Schmerzen, Unzufriedenheit

Von den sieben Patienten, die die Studie nicht beendeten, gehörten vier der Verumgruppe an. Insgesamt sechs der sieben Patienten brachen die Studie aufgrund mangelnder Wirksamkeit und persistierender Schmerzen ab, wobei bei zwei Patienten bereits zum Nachsorgetermin eine invasive Therapie (Arthroskopie, Kniegelenksersatz) durchgeführt worden war.

Eine weitere Patientin erlitt während des Studienzeitraums einen Bandscheibenprolaps und nahm zur Schmerzmedikation hochdosierte nicht-steroidale Antiphlogistika ein, so dass sie aus der Auswertung ausgeschlossen werden musste. Da bei diesen Patienten jeweils nur ein Datensatz vorliegt, gehen diese Ergebnisse nicht in die Auswertung ein. Alle weiteren Daten beziehen sich auf die übrigen 23 Teilnehmer.

Unerwünschte Nebenwirkungen, die auf die Studienbehandlung zurückzuführen waren, traten nicht auf.

### **3.2 Prospektiver Verlauf der Studienpopulation**

In der Hyaluronsäuregruppe beendeten 11 Patienten (6 Männer, 5 Frauen) die Studie erfolgreich. Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug  $61,3 \pm 10,9$  Jahre. Neun dieser Patienten wiesen ein Kellgren Stadium II, zwei ein Stadium III auf. Drei Frauen und ein Mann aus der Hyaluronsäuregruppe brachen die Studie vorzeitig ab. Sie waren durchschnittlich vier Jahre älter als die übrigen Studienteilnehmer. Radiologisch entsprachen je zwei Studienabbrecher einem Kellgren Stadium II und je zwei einem Stadium III.

Bezüglich der Einhaltung der Visitermine erwiesen sich die Studienteilnehmer als compliant. Der Nachuntersuchungstermin fand durchschnittlich  $13,8 \pm 2,1$  Wochen nach Studienbeginn statt.

In der Placebogruppe beendeten zwölf Patienten (9 Männer, 3 Frauen) die Studie erfolgreich. Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug  $53,4 \pm 12,8$  Jahre. Neun dieser Patienten wiesen ein Kellgren Stadium II, drei ein Kellgren Stadium III auf. Die Probanden (drei weiblich, einer männlich), die aus der Placebogruppe die Studie vorzeitig abbrachen, waren im Mittel zwei Jahre jünger als der Rest der Studienpopulation. Radiologisch entsprachen zwei Studienabbrecher einem Kellgren Stadium II und ein Patient einem Stadium III.

Bezüglich der Einhaltung der Visitermine waren die Studienteilnehmer der Placebogruppe ebenfalls compliant. Der Nachuntersuchungstermin fand durchschnittlich  $13,3 \pm 2,5$  Wochen nach Studienbeginn statt.

### **3.3 Sicherheit des Prüfprodukts**

Alle Studienteilnehmer erhielten eine intraartikuläre Injektion. Eine der Studienabbrecherinnen aus der Hyaluronsäuregruppe berichtete post-interventionem über eine neu aufgetretene Baker-Zyste. Diese ist allerdings eher im Rahmen der Grundkrankheit als durch die Therapie verursacht zu werten.

Ein Patient aus der Placebogruppe, der anschließend in der Auswertung nicht berücksichtigt wurde, erlitt im Verlauf einen Bandscheibenvorfall. Dieses Ereignis ist allerdings ebenfalls nicht in kausalem Zusammenhang mit der Therapie zu sehen.

Ein weiterer Patient aus der Placebogruppe wurde aus der Studie ausgeschlossen, da er bei persistierenden Beschwerden eine Arthroskopie mit Knorpelglättung durchführen ließ. Über Nebenwirkungen der Studienmedikation klagte der Patient nicht.

Weitere unerwünschte Ereignisse (UE) oder schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) traten nicht auf.

### 3.4 Ergebnisse der Fragebögen / Scores

#### 3.4.1 Ergebnisse der visuellen Analog-Skala (VAS)

Weder in der Verum- als auch in der Placebogruppe kam es auf der visuellen Analog-Skala zu einer signifikanten Veränderung.

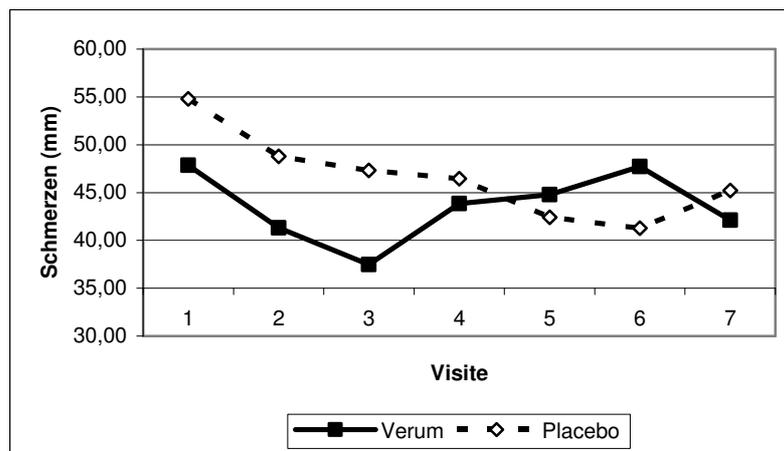


Abbildung 3-1: Verlauf der VAS-Werte (mm)

#### 3.4.2 Ergebnisse des Lequesne-Scores

Der Lequesne-Score wurde jeweils bei der ersten und der letzten Visite anhand von Patientenangaben ermittelt. Eine Abnahme des Punktwerts in diesem Score entspricht einer Verbesserung der Kniefunktion bzw. einer Schmerzreduktion.

In der Verumgruppe berichteten alle Patienten über eine signifikante Verbesserung des Scores um durchschnittlich 15,3 Prozent ( $p = 0,005$ ). In der Placebogruppe konnte ebenfalls eine signifikante Verbesserung um 23,0 Prozent erreicht werden ( $p = 0,012$ ).

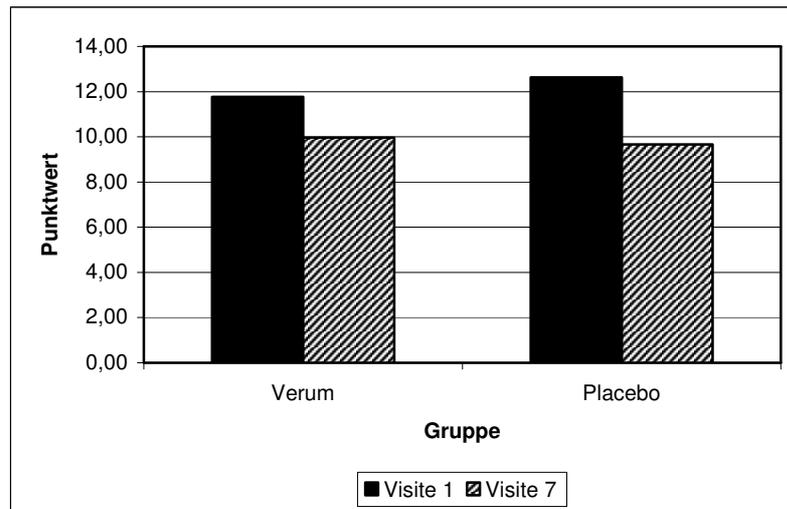


Abbildung 3-2: Punkteverlauf des Lequesne-Scores

### 3.4.3 Ergebnisse des Knee Society Scores

Der Knee Society Score wurde ebenfalls bei der ersten und der letzten Visite ermittelt. Bei Betrachtung des Gesamtpunktwerts im Knee Society Score kam es in der Verumgruppe zu einer signifikanten, durchschnittlichen Verbesserung um 12,5 Prozent ( $p = 0,011$ ).

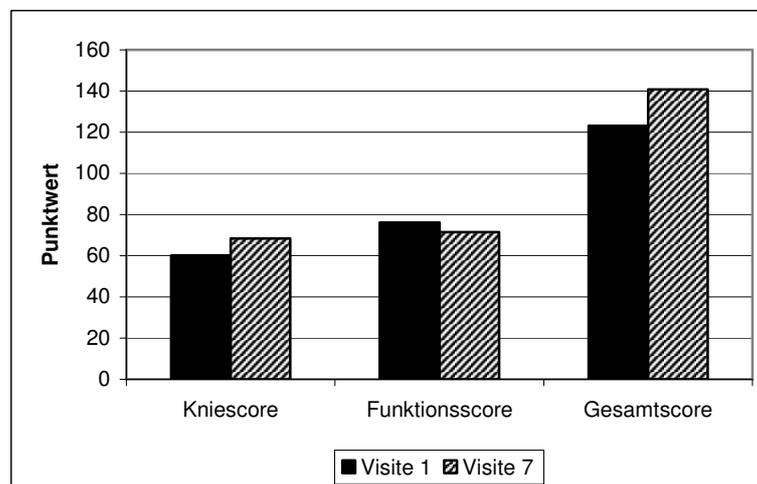


Abbildung 3-3: Punkteverlauf des Knee Society Score in der Verumgruppe

In der Placebogruppe zeigt sich im Gesamtscore ebenfalls eine signifikante Verbesserung. Diese lag durchschnittlich bei 8,2 Prozent ( $p = 0,024$ ).

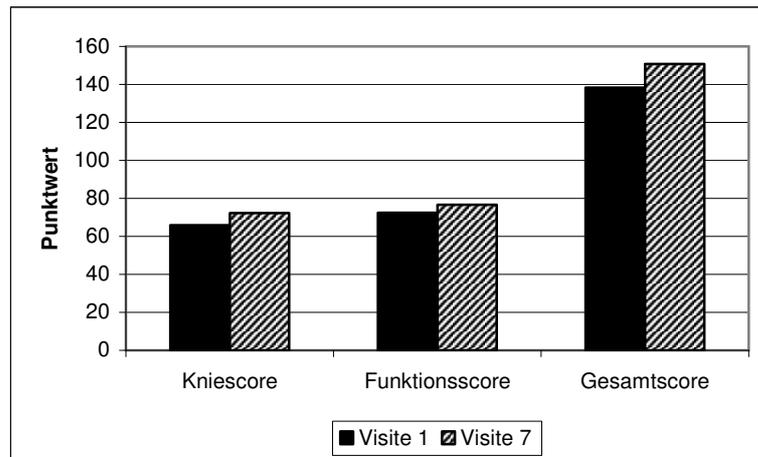


Abbildung 3-4: Punkteverlauf des Knee Society Score in der Placebogruppe

Betrachtet man nur den Knie- oder den Funktionscore, ist die Verbesserung in beiden Studiengruppen nicht signifikant.

#### 3.4.4 Ergebnisse des WOMAC-Score

Der WOMAC-Score wurde mittels Fragebogen im zweiwöchentlichen Abstand erhoben. Zur besseren Vergleichbarkeit ist eine Unterteilung in den Gesamtscore sowie in die drei Unterscores aufgeführt.

Der Gesamtscore zeigte in der Verumgruppe keine signifikante Veränderung, in der Placebogruppe hingegen eine signifikante Verbesserung um 31,9 Prozent in der sechsten Visite ( $p = 0,05$ ).

Die Beurteilung der Steifigkeit und Funktion belegte weder in der Verum- noch in der Placebogruppe signifikante Veränderungen.

Der Schmerzscore hingegen zeigte sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe signifikante Veränderungen. In der Verumgruppe lag der durchschnittliche Ausgangswert bei  $4,1 \pm 2,2$ . Zur zweiten Visite verbesserte sich der Score signifikant um 29,3 Prozent ( $p = 0,004$ ). Nach einer leichten Verschlechterung vier Wochen nach der Injektionstherapie ergab sich in der sechsten Visite eine signifikante Verbesserung von 19,5 Prozent gegenüber dem Ausgangswert ( $p = 0,026$ ).

Ebenso wie in der Verumgruppe, verbesserte sich in der Placebogruppe der Schmerzscore signifikant. Der durchschnittliche Score lag anfangs bei  $4,3 \pm 1,5$  und verbesserte

sich um 23,3 Prozent in der fünften Visite ( $p = 0,05$ ) und in der sechsten Visite um 34,9 Prozent ( $p = 0,034$ ) gegenüber dem Ausgangswert.

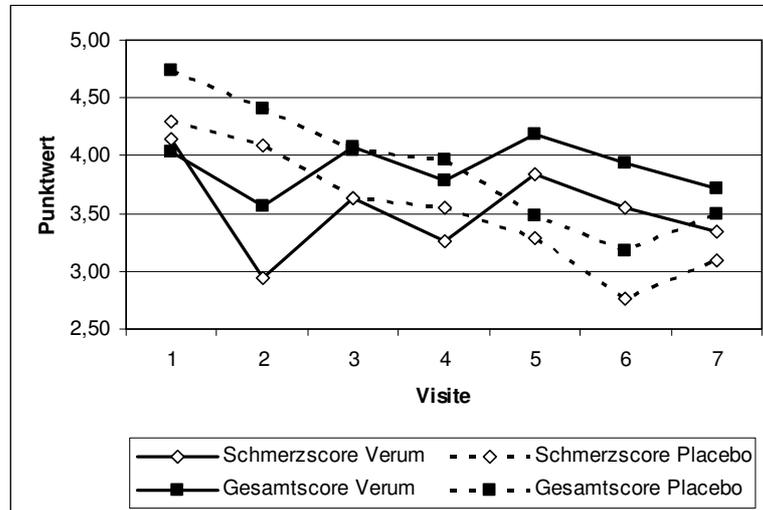


Abbildung 3-5: Gesamt- und Schmerzscores des WOMAC

### 3.4.5 Ergebnisse des SF-36

Im SF-36 fielen in der Verumgruppe signifikante Veränderungen in zwei Dimensionen auf. Es zeigten sich in den Untergruppen „körperliche Rollenfunktion“ und „körperliche Schmerzen“ signifikante Verbesserungen. In der Placebogruppe gab es lediglich im Bereich „körperliche Schmerzen“ eine statistisch signifikante Verbesserung.

Die Dimension „körperliche Rollenfunktion“ beschreibt die Beeinträchtigung von täglichen Aktivitäten und der Arbeit durch den allgemeinen Gesundheitszustand. In der Verumgruppe verbesserte sich dieser Punktwert von der ersten zur letzten Visite um 125,0 Prozent ( $p = 0,040$ ).

Mit dem Parameter „körperliche Schmerzen“ werden das Ausmaß der Schmerzen und die daraus resultierenden Auswirkungen auf die Arbeit erfasst. Dieser Punktwert verbesserte sich in der Verumgruppe von der ersten zur fünften Visite um 30,3 Prozent ( $p = 0,040$ ). In der Placebogruppe trat eine signifikante Verbesserung des Punktwerts um 30,8 Prozent von der ersten zur sechsten Visite auf ( $p = 0,036$ ).

Für alle übrigen Bereiche ergeben sich keine statistisch signifikanten Veränderungen.

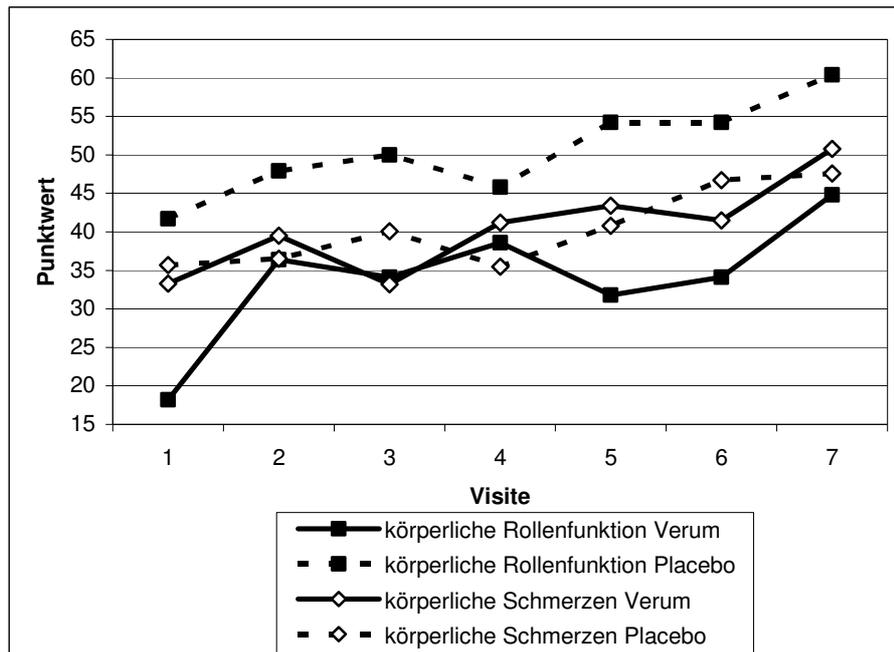


Abbildung 3-6: Ergebnisse des SF-36 (körperliche Rollenfunktion und Schmerzen)

### 3.5 Ergebnisse der computergestützten Ganganalyse

Grundlage für die, in den ganganalytischen Untersuchungen, ermittelten kinematischen und kinetischen Daten ist ein Doppelschritt (= 100 % des Gangzyklus). Dieser entspricht dem zeitlichen Abstand zwischen zwei Fersenauftritten auf der gleichen Seite und beinhaltet Stand- und Schwungphase. Gemessen wurden sowohl allgemeine Gangparameter wie Laufgeschwindigkeit, Schrittlänge, Schrittfrequenz und Schrittweite, als auch die Bewegungsausmaße der Hüfte, des Kniegelenkes und des Sprunggelenkes in drei Ebenen. Aus diesen kinematischen Daten wurden, in Verbindung mit den Daten der Kraftmessplatten, die Extensions-, Flexions- und Abduktionsmomente ermittelt.

In beiden Studiengruppen konnten, bis auf eine Verbesserung der minimalen Kniegelenksflexion um 15,7 Prozent ( $p = 0,041$ ) in der Placebogruppe, keine signifikanten Veränderungen bezüglich der erhobenen Daten ermittelt werden.

### 3.6 Ergebnisse der Elektromyographie

Bei der elektromyographischen Untersuchung erfolgte zunächst die Messung der maximalen willkürlichen Kontraktion (MVC) ausgewählter Muskeln, anschließend wurden die EMG-Signale während des freien Gehens abgeleitet.

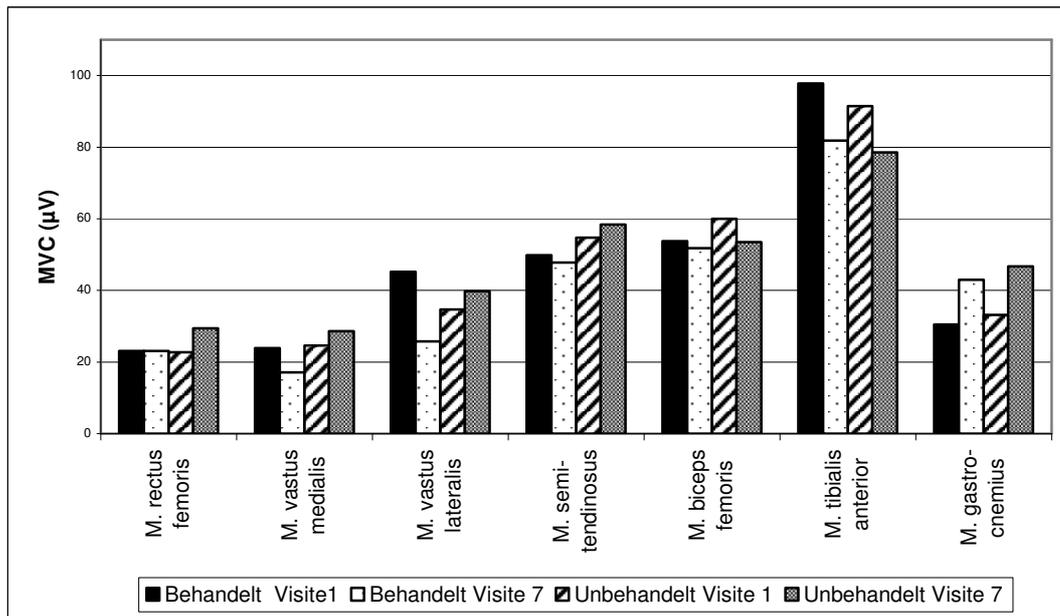


Abbildung 3-7: Messung der Maximalaktivitäten im EMG (Verumgruppe)

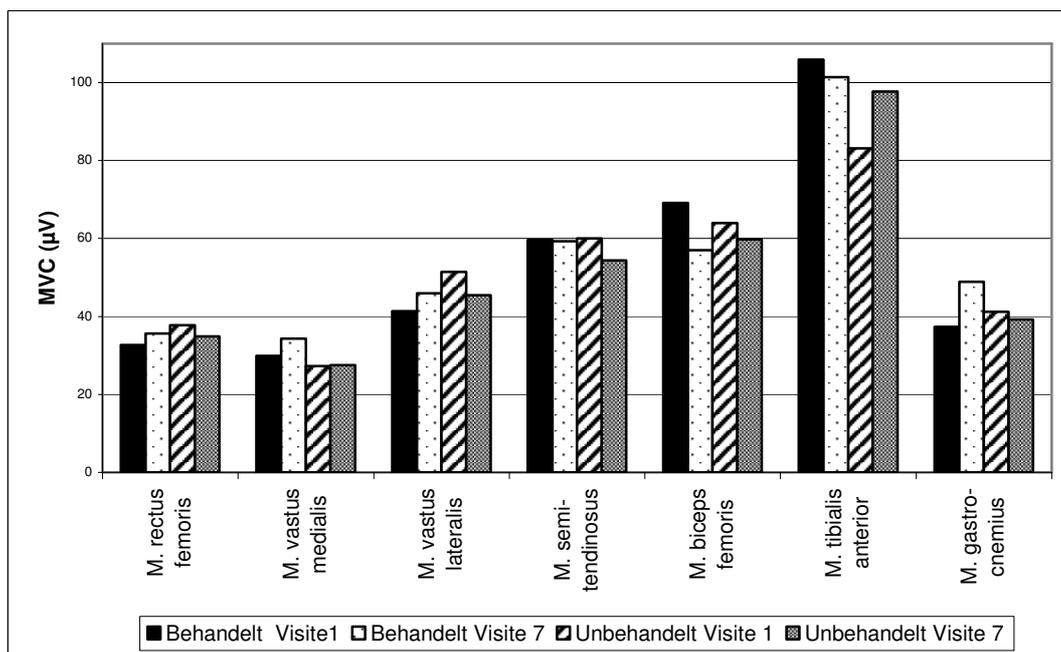


Abbildung 3-8: Messung der Maximalaktivitäten im EMG (Placebogruppe)

Betrachtet man das EMG beider Studiengruppen, zeigen sich bei allen Messungen Aktivitätszunahmen von den proximalen zu den distalen, gegen die Schwerkraft arbeitenden Muskeln. Der höchste Messwert liegt am M. tibialis anterior. Auffällig ist, dass in der Placebogruppe überwiegend höhere Aktivitäten in beiden Untersuchungen als in der Verumgruppe gemessen wurden. In beiden Studiengruppen gab es für alle Messun-

gen sehr hohe Standardabweichungen, die durch große inter-individuelle Schwankungen bedingt sind.

Am M. vastus lateralis zeigte sich in der Verumgruppe auf der behandelten Seite eine signifikante Aktivitätsabnahme um 43 Prozent ( $p = 0,01$ ); am M. vastus medialis nahm die Aktivität um 28,4 Prozent ( $p = 0,033$ ) ab. In der Placebogruppe erreichten die Veränderungen das Signifikanzniveau nicht.

Eine signifikante Aktivitätsabnahme am M. biceps femoris lag nur in der Placebogruppe auf der behandelten Seite vor ( $p = 0,041$ ).

An den übrigen Muskeln zeigten sich keine signifikanten Veränderungen in beiden Gruppen.

Im Anschluss an die Messung der Maximalaktivitäten wurde das EMG während des freien Gehens aufgezeichnet. Hierbei gingen ca. 20 Doppelschritte in die Berechnung des patientenspezifischen EMG-Musters ein. Die elektromyographischen Messungen im freien Gang ergaben folgende Unterschiede und Gemeinsamkeiten:

In beiden Gruppen zeigten sich nur an wenigen Muskeln signifikante Aktivitätsänderungen. In der Verumgruppe nahmen der %MVC-Wert des M. vastus lateralis auf der behandelten ( $p = 0,021$ ), der des M. tibialis anterior auf der unbehandelten Seite ( $p = 0,033$ ) zu. Dieser Wert entspricht dem prozentualen Anteil der maximalen willkürlich aufgebrachten Kontraktionskraft, die beim freien Gehen erreicht wird. Weiter fiel eine Erhöhung der durchschnittlichen Aktivität am M. tibialis anterior der unbehandelten Seite auf ( $p = 0,041$ ). In der Placebogruppe nahm die Spitzenaktivität am M. biceps femoris auf der behandelten Seite um 16,6 Prozent ab ( $p = 0,033$ ). Der %MVC-Wert des M. gastrocnemius auf derselben Seite nahm ebenfalls signifikant ab ( $p = 0,016$ ).

Eine geringere Aktivität des M. quadriceps femoris auf der behandelten Seite, welche charakteristisch für die Gonarthrose wäre, lies sich in dieser Studie nicht feststellen. Im Gegenteil, in dieser Studie lagen sämtliche Werte für den M. quadriceps femoris auf der behandelten Seite leicht über denen der unbehandelten Seite, jedoch sind diese Unterschiede nicht signifikant.

Durchweg fielen hohe Spitzen- und Durchschnittswerte für den M. tibialis anterior auf, die durch das nur geringgradig ausgeprägte subkutane Fettgewebe prätibial erklärt

werden können. Dieser Umstand vereinfacht die Ableitung mit Oberflächenelektroden am M. tibialis anterior entscheidend.

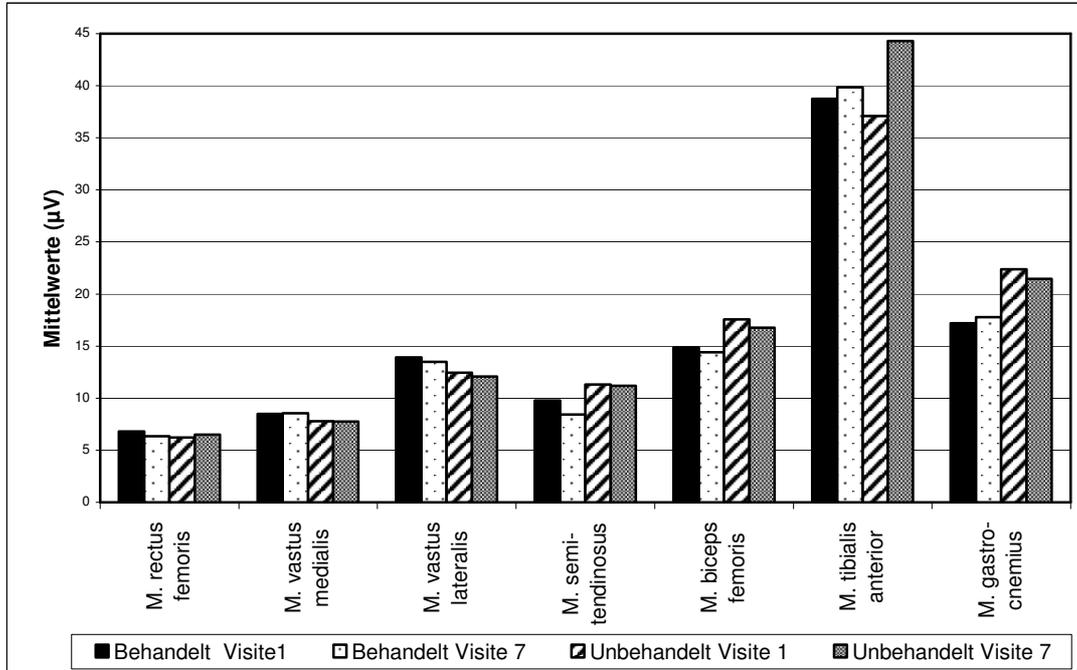


Abbildung 3-9: Mittelwerte der EMG-Messungen (Verum) beim freien Gehen

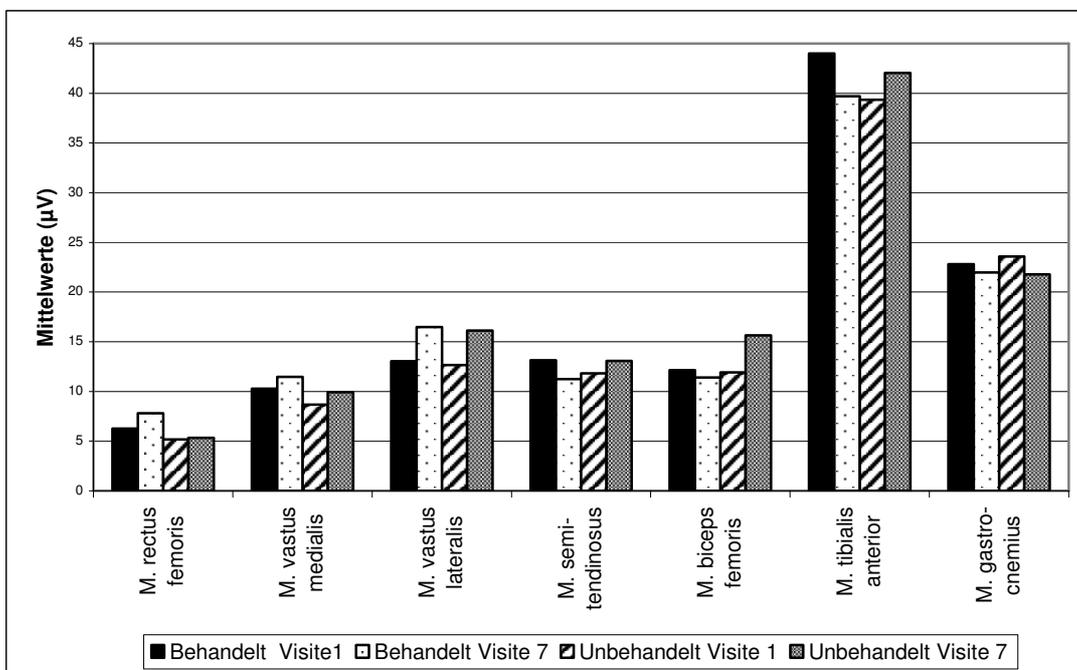


Abbildung 3-10: Mittelwerte der EMG-Messungen (Placebo) im freien Gehen

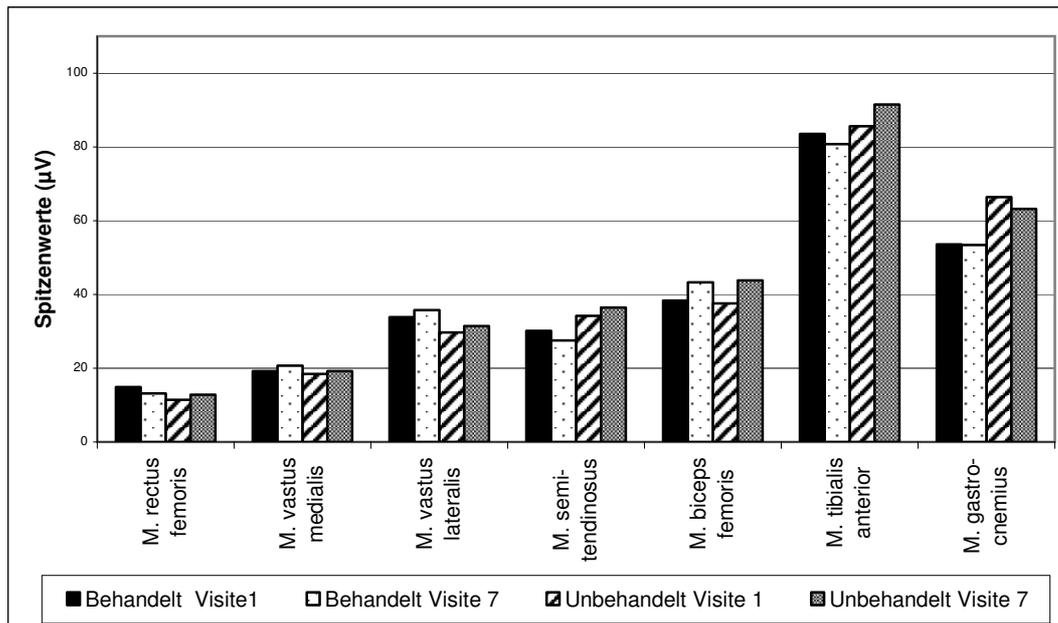


Abbildung 3-11: Spitzenwerte der EMG-Messungen (Verum) beim freien Gehen

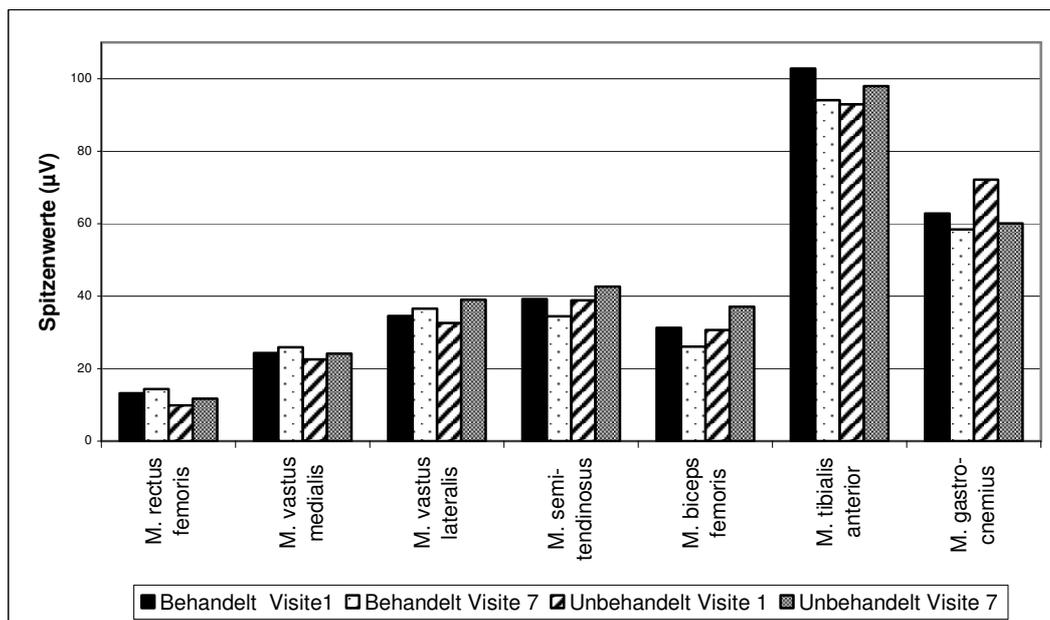


Abbildung 3-12: Spitzenwerte der EMG-Messungen (Placebo) beim freien Gehen

Bei der Betrachtung der Ausgangswerte einzelner Muskeln gibt es weiterhin einige Auffälligkeiten.

Die %MVC-Werte des M. rectus femoris, des M. vastus medialis, des M. vastus lateralis sowie des M. biceps femoris lagen in der Placebogruppe, sowohl vor der Studie als auch zu Studienende, beidseitig deutlich unter den %MVC-Werten der Verumgruppe.

Lediglich die %MVC-Werte am M. semitendinosus lagen auf gleichem Niveau. Die Werte für den M. tibialis anterior und den M. gastrocnemius lagen in der Placebogruppe über denen der Verumgruppe.

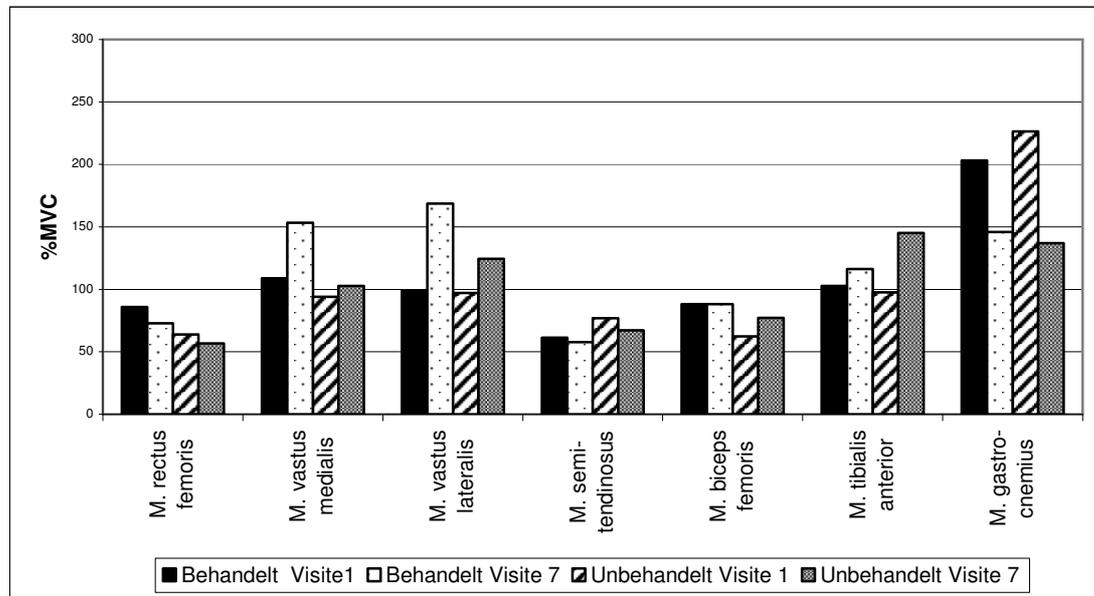


Abbildung 3-13: %MVC-Werte der EMG-Messungen (Verumgruppe)

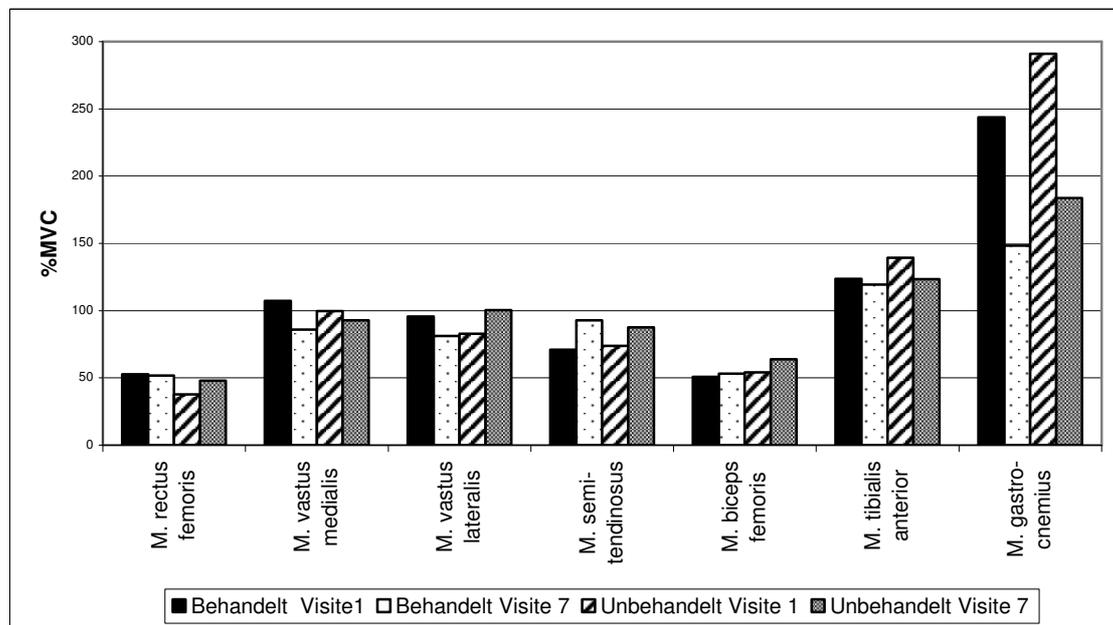


Abbildung 3-14: %MVC-Werte der EMG-Messungen (Placebogruppe)

Aufgrund nur weniger signifikanter Veränderungen während der EMG-Messung ist die Beurteilbarkeit der Untersuchung deutlich eingeschränkt.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Allgemeine Diskussion**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, eine Weiterentwicklung eines etablierten, konservativen Therapieverfahrens der Kniegelenksarthrose auf seine Wirksamkeit, verglichen mit einem Placebopräparat, zu prüfen.

Hierzu wurden Vergleiche an insgesamt 30 Patienten mit radiologisch gesicherter Gonarthrose bezüglich der Auswirkungen von intraartikulär injizierter, nicht-animalischer, stabilisierter Hyaluronsäure (Durolane®) und denen eines Placebopräparates (physiologische Kochsalzlösung) auf die Lebensqualität, die verspürten Schmerzen, das Gangbild, die Muskelaktivität im Elektromyogramm und die klinische Gelenkfunktion durchgeführt.

Im Rahmen dieser Studie zeigten sich unter der Therapie mit nicht-animalischer, stabilisierter Hyaluronsäure nur wenige signifikante Veränderungen sowohl in den Fragebögen und Scores zur Lebensqualität, als auch in der ganganalytischen Untersuchung. Insbesondere auf der visuellen Analogskala, als primärem Wirksamkeitsparameter, kam es zu keiner signifikanten Beschwerdebesserung in einer der beiden Studiengruppen. Signifikante Verbesserungen in den Fragebögen und Scores waren lediglich im Lequesne-Score, im Schmerzscore des WOMAC und bezüglich der „körperlichen Schmerzen“ im SF-36 zu finden. Allerdings unterschieden sich die Ergebnisse der Verum- und der Placebogruppe nicht signifikant. Auch in der ganganalytischen Untersuchung einschließlich Elektromyographie kam es in keiner Studiengruppe zu einer deutlichen Verbesserung des Gangbildes unter der Therapie.

Letztendlich konnte in dieser Studie an Patienten mit Gonarthrose keine Überlegenheit einer intraartikulären Injektion mit nicht-animalischer, stabilisierter Hyaluronsäure gegenüber einer Injektion mit einem Placebopräparat gezeigt werden. Dementsprechend konnte die Nullhypothese nicht verworfen werden.

### **4.2 Methodenkritik**

#### **4.2.1 Wahl des Stichprobenumfangs**

Zur Berechnung der Fallzahl wurde eine Abbrecherquote von 20 % angenommen. Tatsächlich lag die Abbrecherquote in der Verumgruppe bei 26 % und in der Placebogrup-

pe bei 20 %. Da die Fallzahl nicht bei 14 sondern 15 Teilnehmern pro Studiengruppe lag, reichte diese, um einen Unterschied von 30 mm zwischen den durchschnittlichen Punktwerten auf der visuellen Analogskala mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % und einer Trennschärfe von 80 % zu erkennen.

Trotz der kleinen Gruppengrößen ist daher eine valide Aussage über die Wirksamkeit des Prüfprodukts möglich.

#### **4.2.2 Wahl des Patientenkollektivs**

Die Wahl des Patientenkollektivs erfolgte durch eine strenge Überprüfung, der im Studienprotokoll definierten, Ein- und Ausschlusskriterien.

Als Beleg für eine Beeinträchtigung der Lebensqualität werden in verschiedenen Studien auf der visuellen Analogskala Ausgangswerte zwischen 30 und 40 mm gefordert, wobei 40 mm auf der visuellen Analogskala in der überwiegenden Anzahl der Fälle Eingangsvoraussetzung ist (66, 68, 87, 95). Dieses Kriterium liegt auch dieser Arbeit zugrunde.

Zu Beginn erfolgte eine zweiwöchige Wash-Out-Phase, in der keine nicht-steroidalen Antiphlogistika eingenommen werden durften, um den Schmerzstatus möglichst unverfälscht darzustellen. Auch während des gesamten Studienverlaufs war eine Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika nicht gestattet. Erlaubt war lediglich eine Notfallmedikation mit maximal 4 x 500mg Paracetamol.

Ein weiteres Einschlusskriterium war ein Lebensalter zwischen 35 und 80 Jahren. Dieses breite Spektrum wurde bewusst gewählt, um die Wirksamkeit am gesamten Patientenkollektiv mit Gonarthrose zu untersuchen. Jüngere Patienten wurden ausgeschlossen. Bei ihnen liegt oft eine sekundäre Arthroseform, aufgrund angeborener Fehlstellungen oder Unfallfolgen, vor. Diese kann aufgrund der unterschiedlichen Genese andere Verlaufsformen aufweisen. Die obere Altersgrenze von 80 Jahren wurde aufgrund der wahrscheinlichen Multimorbidität im höheren Alter, die zu einer Verfälschung der Untersuchungsergebnisse führen würde, festgesetzt. Durch die großen Altersunterschiede tritt allerdings eine Verzerrung bei den ganganalytischen Untersuchungen und den Fragebögen sowie Scores auf, welche zu Gunsten des breiteren Patientenkollektivs toleriert wurde.

### 4.2.3 Zusammensetzung der Studienpopulation

Die Zusammensetzung beider Gruppen zeigt die Tabelle 4-1. In Klammern sind die Personenzahlen der ursprünglichen Teilnehmer angegeben, die anderen Zahlen beziehen sich auf die Probanden, die die Studie vollständig abschlossen.

Tabelle 4-1: Zusammensetzung der Studienpopulation

Patientenkollektiv	Verum (Durolane®)	Placebo (NaCl)
<b>Patientenzahl</b>	11 (15)	12 (15)
<b>Männer</b>	6 (7)	9 (10)
<b>Frauen</b>	5 (8)	3 (5)
<b>Alter (Jahre) ± SD</b>	60,2 ± 11,6	52,3 ± 12,0
<b>Größe (cm) ± SD</b>	171,1 ± 8,7	169,1 ± 6,1
<b>Gewicht (kg) ± SD</b>	84,91 ± 12,78	82,29 ± 6,45
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,00	28,89
<b>Kellgren II</b>	9 (11)	9 (11)
<b>Kellgren III</b>	2 (4)	3 (4)

In Bezug auf die Körpergröße, das Körpergewicht, den Body-Mass-Index und das Kellgrenstadium zeigen sich beide Gruppen vergleichbar, wobei auffällig ist, dass in beiden Gruppen deutlich mehr Patienten dem Kellgrenstadium II zuzuordnen sind.

Bezüglich der Geschlechterverteilung zeigt sich trotz Randomisierung in der Placebogruppe ein deutliches Überwiegen der männlichen Studienteilnehmer ( $p = 0,014$ ). Weiterhin fällt auf, dass die Patienten in der Placebogruppe durchschnittlich acht Jahre jünger als in der HS-Gruppe sind. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant, so dass die Gruppen diesbezüglich als vergleichbar angesehen werden können.

Da Frauen auf der visuellen Analogskala signifikant höhere Werte als Männer angeben (34), wären in der Verumgruppe durchweg signifikant höhere Werte zu erwarten. In den Visiten 1 – 4 und 7 lag der erreichte Wert auf der visuellen Analogskala aber in der Placebogruppe über dem der Verumgruppe. In den Visiten 5 und 6 lag er lediglich nicht signifikant niedriger als in der Verumgruppe.

Im SF-36 erreichen männliche Probanden in fast allen Dimensionen höhere Skalenwerte als weibliche Probanden der gleichen Altersgruppe (28). Weiterhin fällt der Punktwert

für die Dimensionen zur körperlichen Befindlichkeit umso niedriger aus, je jünger die Probanden sind (28). Bei Betrachtung der Mittelwerte sind in der Placebogruppe fast durchweg höhere Werte als in der Verumgruppe zu finden. Diese Beobachtung lässt sich gut durch das Überwiegen der männlichen und der jüngeren Patienten in der Placebogruppe erklären. Da allerdings die Zusammensetzung der Studienpopulation während des Studienverlaufs konstant blieb, ist die Aussagekraft der Ergebnisse nicht wesentlich eingeschränkt.

Trotz der mit 23 Prozent vergleichsweise hohen Quote an Studienabbrechern konnte die erforderliche Fallzahl von elf Patienten pro Gruppe, die für eine sinnvolle Beurteilung der Studie notwendig ist (s. o.), eingehalten werden.

### **4.3 Nebenwirkungen**

Die in ca. 15 Prozent der Fälle auftretende granulomatöse Entzündung ist die häufigste Nebenwirkung nach Hyaluronsäureinjektion mit Hylan G-F 20, einer quervernetzten, hochmolekularen (6000 – 7000 kDa) Hyaluronsäure (30, 42). Unter Verwendung von nicht-animalischer, stabilisierter Hyaluronsäure mit niedrigerem Molekulargewicht (1000 kDa) ist diese Art der Entzündung bislang nicht aufgetreten. Weitere bekannte Nebenwirkungen von Hyaluronsäureinjektionen sind allergische Reaktionen bei Gewinnung der Hyaluronsäure auf tierischer Basis sowie eine binnen ca. 1 – 3 Wochen reversible Schwellung oder Rötung des Gelenks, ggf. verbunden mit einer Bewegungseinschränkung im Sinne von vermehrter Gelenksteifigkeit. Letztere Nebenwirkungen sind jedoch oft von den Symptomen der Grundkrankheit nicht zu unterscheiden (4). Selten kommt es zu septischen Knieinfektionen (67), wobei diese bislang nicht auf eine Kontamination des Medikaments zurückzuführen waren. Bei extraartikulärer Injektion kommt es zu vorübergehenden Schmerzen, die spontan abklingen. In der vorliegenden Studie sind keine dieser Nebenwirkungen beobachtet worden.

Eine der Studienabbrecherinnen berichtet post-interventionem über eine neu aufgetretene Baker-Zyste. Diese ist allerdings eher im Rahmen der Grundkrankheit als durch die Therapie selbst zu werten.

Weitere Nebenwirkungen waren in keiner der beiden Gruppen zu beobachten. Die Hauptursache für einen Studienabbruch stellt eine unzureichende Beschwerdelinderung

durch die Medikation in beiden Gruppen dar. Ein Patient entschied sich zur Durchführung einer Totalendoprothese vor der Kontrolluntersuchung. Insgesamt ist die Vermutung der geringen Nebenwirkungsrate durch NASHA-Hyaluronsäure bestätigt worden.

#### 4.4 Spezielle Methodenkritik

##### 4.4.1 Fragebögen und Scores zu Veränderungen der Lebensqualität

Im Folgenden sind zusammenfassend die Veränderungen, in Prozent vom Ausgangswert, für Schmerzen, Steifigkeit und Funktion der Placebogruppe denen der Verumgruppe gegenübergestellt. Dargestellt ist jeweils der beste Mittelwert aller Visiten. Fett dargestellt sind Veränderungen, die das Signifikanzniveau erreicht haben.

Tabelle 4-2: Gegenüberstellung der prozentualen Verbesserung durch Placebo- und Veruminjektionen in den einzelnen Scores

Parameter	Verwendeter Score	Placebo	Verum
<b>Schmerzen</b>	VAS	- 54%	- 54%
	SF-36* (Körperliche Schmerzen)	<b>+ 44%</b>	<b>+ 44%</b>
	WOMAC (Schmerz)	<b>- 58%</b>	<b>- 44%</b>
<b>Steifigkeit</b>	WOMAC (Steifigkeit)	- 62%	- 47%
<b>Funktion</b>	SF-36* (körperliche Aktivität)	+ 42%	+ 41%
	Lequesne	<b>- 23%</b>	<b>- 15%</b>
	Kniescore (Funktionsscore)*	+ 5%	+ 2%
	WOMAC (Funktion)	- 56%	- 40%

\* Ein Anstieg des Punktwertes im SF-36 und im Kniescore entsprechen einer Beschwerdeabnahme.

Bei Betrachtung der Tabelle ist zu berücksichtigen, dass die visuelle Analogskala, der WOMAC und der SF-36 in sieben Visiten erhoben worden sind. Während bei der statistischen Berechnung der Wirksamkeit die Durchschnittswerte der einzelnen Visiten betrachtet wurden, sind hier die durchschnittlichen Minima und Maxima aus allen Visiten gemittelt. Daher erscheinen die prozentualen Unterschiede in der oben abgebildeten Tabelle deutlich größer, als sie sich in der statistischen Auswertung in Form von signifikanten Veränderungen darstellen. Der Lequesne-Score und der Kniescore hingegen wurden nur zu Studienbeginn und nach zwölf Wochen ermittelt, so dass das durch-

schnittliche Minimum und das durchschnittliche Maximum die Veränderungen direkt widerspiegeln. Es lässt sich feststellen, dass die prozentuale Verbesserung in den einzelnen Scores in der Verumgruppe weitgehend der Verbesserung in der Placebogruppe entsprach. In beiden Gruppen traten vergleichbare, signifikante Veränderungen im SF-36 und im WOMAC bezüglich der körperlichen Schmerzen sowie im Lequesne-Score auf.

Die von Krockner et al. beobachtete Überlegenheit von Durolane® gegenüber einem Placebopräparat im „Knee and Osteoarthritis Outcomes Score“ (KOOS), im „European Quality of life Score (EQ-5D) und der visuellen Analogskala (VAS) konnte anhand der ausgewählten Fragebögen nicht bestätigt werden (78). Dies deckt sich mit den Beobachtungen von Altman et al. Auch die Studiengruppe von Altmann et al. konnte keine signifikante Verbesserung des WOMAC-Scores in der Gruppe, die nicht-animalische, stabilisierte Hyaluronsäure injiziert bekam, feststellen (7). Die in dieser Studie gefundenen, signifikanten Veränderungen bezüglich der Schmerzen und der Funktion entsprechen in etwa denen des Placeboeffektes. Sie stehen daher in keinem Gegensatz zu den mittels Fragebögen zur täglichen Aktivität erhobenen Daten von Akermark et al. Diese Studiengruppe stellte eine Verbesserung der Symptome nach Injektion von nicht-animalischer, stabilisierter Hyaluronsäure am Kniegelenk fest, ohne diese Ergebnisse einer Placebogruppe gegenüberzustellen (3).

#### **4.4.2 Computergestützte Ganganalyse**

Die ganganalytischen Untersuchungen, wie sie in anderen Hyaluronsäurestudien angewandt wurden, ermöglichen bei guter Sensitivität eine objektive, prospektive Dokumentation der Auswirkungen intraartikulärer Injektionen auf das Gangbild (95,114, 117).

Bei der Auswertung ist zu beachten, dass im Verlauf der Erkrankung Phasen unterschiedlicher Schmerzintensität auftreten. So kann es sein, dass Patienten, die über ausgeprägte Schmerzen klagen, zum Untersuchungszeitpunkt relativ schmerzarm oder sogar beschwerdefrei sind und dementsprechend das Gangbild nur wenig beeinflusst wird. Dieser Umstand kann vergleichende Aussagen über Bodenreaktionskräfte, Ganggeschwindigkeit, Schrittlänge oder Gelenkbelastungen beeinträchtigen.

Auch durch die Methode der Ganganalyse kommt es zu Einschränkungen der Beurteilbarkeit. Im Funktionsbereich Bewegungsanalytik der Universitätsklinik Münster basiert

das Ganganalysesystem auf der Aufzeichnung passiver, Licht reflektierender Marker, die sorgfältig platziert werden müssen. Nur eine genaue Anbringung der Marker garantiert eine gute Reproduzierbarkeit der Untersuchung. Dies wird jedoch durch verschiedene, äußere Umstände erschwert. Das betrifft v. a. die Marker an der Spina iliaca anterior superior. Bei Adipositas sind die knöchernen Strukturen deutlich schlechter palpabel, was eine punktgenaue Anbringung erschwert. Bei gleichzeitigem Vorhandensein ausgeprägter Fettschürzen können die Marker zusätzlich verdeckt oder verschoben werden. Folglich werden die tatsächlichen Gelenkbewegungen von relativen Hautbewegungen überlagert. Da die zusätzliche Gelenkbelastung bei Fettleibigkeit das Entstehen einer primären Gonarthrose fördert, ist auch dieses Phänomen in der vorliegenden Studie zu berücksichtigen (Body-Mass-Index: Verumgruppe: 29,0 kg/m<sup>2</sup>; Placebogruppe 28,9 kg/m<sup>2</sup>). Bei guter Übereinstimmung des Body-Mass-Index zwischen den beiden Studienpopulationen ist eine Vergleichbarkeit beider Gruppen gegeben.

In der vorliegenden Studie wurde nicht unterschieden, ob die Patienten unter ein- oder beidseitiger primärer Gonarthrose litten. Grundsätzlich wurde das stärker betroffene Gelenk behandelt. Liegt die Erkrankung beidseitig vor, beeinflusst dies jedoch die Untersuchungsergebnisse. So sind z. B. deutliche Unterschiede zwischen ein- und beidseitig Betroffenen in der Dauer der Stand- und Schwungphase zu beobachten. Bei nur einseitigem Befall ist die Standphase der betroffenen Seite, durch den Versuch das erkrankte Gelenk zu entlasten, verkürzt. Bei beidseitiger Erkrankung kann dieser Unterschied komplett aufgehoben sein. Da bei der überwiegenden Zahl der Probanden eine beidseitige Erkrankung vorlag (7 Patienten der Verumgruppe, 9 Patienten der Placebogruppe mit beidseitiger Erkrankung vs. 4 Patienten der Verumgruppe und 3 Patienten der Placebogruppe mit einseitiger Erkrankung), ist dies eine mögliche Erklärung dafür, dass in dieser Studie die Dauer der Standphase auf der unbehandelten Seite gegenüber der behandelten Seite nicht erhöht ist. Allerdings ist auch die double support time, also die Zeit, in der beider Füße Bodenkontakt haben, nicht verlängert. Dieses wird oft bei beidseitiger Erkrankung beobachtet (113).

Andere zu erwartende Unterschiede beim Vergleich von Patienten mit Gonarthrose mit gesunden Probanden sind eine Verlangsamung der Ganggeschwindigkeit durch eine erniedrigte Schrittlänge und -frequenz, eine breitere Schrittbreite und ein geringeres Be-

wegungsausmaß im Knie- und Hüftgelenk (86). Bezüglich der Bodenreaktionskräfte nimmt insbesondere der F1-Gipfel ab, da der Fersenaufsatz zu einer schmerzhaften Gelenkspaltskompression führt (113). Auch die an der Hüfte, am Knie und am Sprunggelenk gemessenen Momente sind bei Arthrosepatienten vermindert (5). Allerdings wurden bislang unter konservativen Therapiemaßnahmen keine oder nur geringe Veränderungen des Gangbildes im Verlauf festgestellt (17, 63, 69, 119).

Auch in dieser Studie ergaben sich während des Studienzeitraumes nur wenige signifikante Veränderungen des Gangbildes. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Veränderungen am Gangbild unter konservativen Therapiemaßnahmen so gering sind, dass sie mit der computergestützten Ganganalyse nicht erfasst werden können. Eine andere, dass die Probanden dieser Studie auch in der Eingangsuntersuchung nur wenig Veränderungen im Gangbild aufwiesen und daher auch unter der Therapie nur wenige Verbesserungen auftraten.

Im Vergleich der Ausgangswerte beider Gruppen mit Referenzdaten zeigte sich insbesondere eine deutlich herabgesetzte Ganggeschwindigkeit in beiden Gruppen (Visite 1: 66,00 m/s in der Verumgruppe bzw. 67,11 m/s in der Placebogruppe), die auch in der Kontrolluntersuchung weit unter der Norm von 80 m/s lag (Visite 7: 67,02 m/s in der Verumgruppe bzw. 67,92 m/s in der Placebogruppe). Die Schrittlänge ist individuell verschieden und beträgt zwischen 2,5 und 4 Fußlängen, so dass ein Vergleich mit Normwerten nur eingeschränkt möglich ist (94). Sie beträgt beim Gesunden ca. 60 cm bis 95 cm. In dieser Studie lag die durchschnittliche Schrittlänge mit ca. 62 cm (beidseits in beiden Gruppen sowohl in Visite 1 als auch Visite 7) noch im unteren Normbereich. Für diesen Parameter ist unter Therapie keine wesentliche Änderung zu erwarten gewesen. Auch die Schrittbreite lag mit 11,82 cm bis 12,41 cm noch im Normbereich, der mit 5 – 13 cm angegeben wird (123).

Bei Arthrosepatienten ist oft die Gelenkbewegung in der Sagittalebene, also die Spanne zwischen Extension und Flexion eingeschränkt. Auch hier lagen die gemessenen Werte in beiden Gruppen noch innerhalb der Standardabweichung. Auffällig ist jedoch, dass insgesamt in dieser Studie die Patienten zu einer vermehrten Beugehaltung im Kniegelenk neigten. So lag in dieser Studie die minimale Kniegelenksflexion bei 5 – 6°, während dieser Wert normalerweise im Negativen liegt (es also zu einer Hyperexten-

sion im Gelenk kommt). Das theoretisch verminderte Bewegungsausmaß im Kniegelenk wird durch eine vermehrte maximale Kniegelenksflexion während des Gehens ausgeglichen. Da eine vermehrte Kniegelenksbeugung bis zur Beugekontraktur im Rahmen einer Schonhaltung auftritt, ist dies als ein Hinweis für die Gelenkerkrankung zu sehen. Da, als einzige signifikante Veränderung der gesamten Ganganalyse, in dieser Studie eine Verbesserung der minimalen Kniegelenksflexion in der Placebogruppe auftrat, ist dieses Ergebnis sehr kritisch zu bewerten.

Weitere Abweichungen des Gangbildes gegenüber dem Gesunden zeigen sich in einer vermehrten maximalen und einer verminderten minimalen Hüftgelenksflexion beidseits. Auch im Sprunggelenk ist dies zu beobachten. Beides ist als eine Kompensation der vermehrten Beugung im Kniegelenk zu betrachten. Bei normalen Parametern käme es zu einer funktionellen Verkürzung des Beines. Diese würde zum Ausgleich einen hohen Energieaufwand erfordern.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in dieser Studie die ausbleibende Verbesserung des Gangbildes überwiegend durch die wenigen Auffälligkeiten im Gangbild zu Studienbeginn zu erklären ist und dies nicht unbedingt auf ein fehlendes Therapieansprechen oder eine unzureichende Verwertbarkeit der Ganganalyse zur Erfassung von Arzneimittelwirkungen in der Therapie der Gonarthrose zurückzuführen ist.

#### **4.4.3 Spezielle Methodenkritik: Elektromyographie**

Auch bezüglich der elektromyographischen Messung gibt es Einschränkungen in der Beurteilbarkeit der Ergebnisse. So erschweren sowohl eine Adipositas als auch eine mit der Arthrose einhergehende Muskelatrophie die genaue Platzierung der Elektroden. Die Verwendung von Oberflächen- anstelle von Nadelelektroden kann die Beurteilbarkeit der Ergebnisse ebenfalls einschränken. Zum einen führt eine ungenaue Platzierung zu Messfehlern, aber auch Interferenzen durch benachbarte Muskelgruppen („muscle cross talk“) beeinflussen das abgeleitete Aktivitätsmuster. Dieses Phänomen tritt gehäuft an den tiefer gelegenen und somit teilweise überlagerten Muskeln auf. Trotz dieser Einschränkungen sprechen mehrere Überlegungen für den Einsatz von Oberflächenelektroden. Die Verwendung ist schmerzfrei, nicht invasiv und weniger zeitintensiv als die Benutzung von Nadelelektroden und gibt dennoch ausreichende Informationen über

große, oberflächlich gelegene Muskeln (94, 124). Weiterhin ist die Qualität der Ableitung mit Nadelelektroden je nach Platzierung unterschiedlich und insbesondere bei der EMG-Messung im freien Gehen sehr störanfällig.

Die zu untersuchenden Muskeln im EMG wurden so gewählt, dass der M. quadriceps femoris möglichst gut abgebildet wird (Ableitung der Mm. vasti und des M. rectus femoris). Die Ableitung des M. rectus femoris erfolgt optimalerweise aufgrund des geringen Muskelumfangs und der Interferenzen durch die Mm. vasti über Dünndraht-Nadelelektroden (94). Aus oben genannten Überlegungen wurden dennoch Oberflächenelektroden verwendet.

Weiterhin ist bei der Beurteilung der Daten zu beachten, dass es verschiedene Methoden gibt, um die gemessenen Daten zu analysieren. Eine Möglichkeit ist es, zunächst die Aktivitäten bei maximaler, willkürlicher Anspannung der einzelnen Muskeln zu bestimmen. Im Anschluss werden die, während des freien Gehens gemessenen und gemittelten, Spitzenwerte darauf bezogen (%MVC). Der Vorteil dieser Methode besteht darin, dass die neuromuskuläre Anspannung während des freien Gehens bestimmt werden kann. Weiterhin führt die Eliminierung der variierenden Einflüsse der lokalen Ableitbedingungen zu einer einheitlichen, für alle Probanden validen Referenz. Nachteil dieser Methode ist, dass der Patient einen Muskel gezielt maximal anspannen muss, was ungeschulten Probanden auch mit geeigneten Übungen schwerfällt. Die Folge sind supramaximale EMG-Werte in dynamischen Messungen wie dem freien Gehen. In der vorliegenden Studie findet sich dieses Phänomen bei den %MVC-Werten vom M. vastus medialis (85,91 % bis 153,35 %), vom M. vastus lateralis (81,24 % bis 168,76 %), vom M. tibialis anterior (97,53 % bis 139,27 %) und vom M. gastrocnemius medialis (145,90 % bis 290,93%). Lediglich am M. rectus femoris, am M. semitendinosus und am M. biceps femoris liegen die %MVC-Werte durchweg unter 100 %. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass den Probanden dieser Studie eine gezielte maximale Anspannung mit Hilfe der durchgeführten Übungen nicht möglich war. Die Aussagekraft sowohl der gemessenen Maximalaktivitäten als auch des %MVC-Wertes ist dementsprechend deutlich eingeschränkt.

Alternativ können die in Mikrovolt gemessenen Aktivitäten direkt verglichen werden. Da diese jedoch stark von den gegebenen Ableitbedingungen beeinflusst werden, gibt es

nahezu keine Normwerte. Eine Einschätzung der neuromuskulären Anspannung während des Gehens ist aufgrund der Beeinflussung durch variierende Ableitbedingungen nicht möglich (77). Durch eine sehr gut durchgeführte und standardisierte Hautvorbereitung mit anschließender Kontrolle des Hautwiderstandes wurde in dieser Studie versucht die Ableitbedingungen konstant zu halten. Messungen am selben Probanden können somit verglichen werden. Vergleiche zwischen verschiedenen Probanden bzw. mit Normwerten sind jedoch nicht möglich. Auch in dieser Studie finden sich in den mikrovoltskalierten Daten Standardabweichungen von durchschnittlich 55 % (Maximum 93 %). In der vorliegenden Studie wurde daher der Schwerpunkt bei der Auswertung der Elektromyographie auf einen direkten Vorher-Nachher-Vergleich gelegt.

Bezüglich der Maximalaktivitäten zeigen sich zwar signifikante Aktivitätsabnahmen (Verumgruppe: M. vastus lateralis, M. vastus medialis; Placebogruppe: M. biceps femoris), bei nicht korrekter Messung lassen diese Ergebnisse jedoch keine eindeutigen Rückschlüsse auf Veränderungen des Gangbildes zu. Gleiches gilt für die signifikanten Veränderungen der %MVC-Werte (Verumgruppe: M. vastus lateralis, M. tibialis anterior; Placebogruppe: M. gastrocnemius) sowie die deutlichen Unterschiede der %MVC-Ausgangswerte zwischen beiden Gruppen.

Beim direkten Vergleich der mikrovoltskalierten Daten gibt es kaum signifikante Veränderungen. Zum einen nimmt die durchschnittliche Aktivität am M. tibialis anterior der unbehandelten Seite der Verumgruppe zu, zum anderen die Spitzenaktivität am M. biceps femoris der behandelten Seite in der Placebogruppe ab. Ein sicherer Hinweis auf eine Verbesserung des Elektromyogramms unter der Therapie konnte somit nicht gefunden werden. Insbesondere eine Zunahme der Aktivität am M. quadriceps femoris als Zeichen des Therapieerfolges zeigte sich nicht.

#### **4.5 Einordnung in die aktuelle Studienlage**

##### **4.5.1 Studien zu Verwendung von intraartikulär applizierter Hyaluronsäure**

Im Vergleich mit anderen Studien, in denen Patienten mit Gonarthrose Hyaluronsäureprodukte intraartikulär injiziert wurden, lassen sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie gut einordnen. Auch in vielen der größeren, randomisierten klinischen Studien mit Kontrollgruppen, die unter verblindeten Bedingungen erfolgten, wurden internatio-

nal empfohlene Fragebögen und Scores eingesetzt. Einige Studien betrachteten ebenfalls ganganalytische Aspekte.

2003 veröffentlichte Altman einen Bericht über den damaligen Stand der Hyaluronsäureforschung unter Berücksichtigung der Präparate Hyalgan®, Supartz® und Synvisc®. In der Therapie der Gonarthrose war eine gute Wirksamkeit bei sehr geringer Nebenwirkungsrate zu verzeichnen. Besonders hervorgehoben wurde die einzigartige, strukturmodifizierende Wirkung im krankhaft veränderten Gelenk. Hierdurch wird eine gleichzeitige Therapie der Symptome und eine Einflussnahme auf den Krankheitsprozess ermöglicht (6).

Ebenfalls 2003 veröffentlichten Lo et. al eine Metaanalyse unter Verwendung aller bis dahin verfügbaren randomisierten, einfach- oder doppelblinden Studien, die eine intraartikuläre Injektion mit Hyaluronsäure bei Gonarthrose mit einem Placebopräparat verglichen und die Schmerzen mit, von der Osteoarthritis Research Society empfohlenen, Fragebögen erhoben (8, 82). Weitere Einschlusskriterien für diese Metaanalyse waren ein Nachsorgezeitraum von mindestens zwei Monaten und eine Abbrecherquote von unter 50 Prozent. In den eingeschlossenen Studien wurden insgesamt 2927 Patienten mit mäßigem Erfolg behandelt. Ein Unterschied zwischen hochmolekularen und niedermolekularen Präparaten wurde nicht festgestellt. Ebenso wie Kirwan (73) stellten die Autoren der Metaanalyse einen ausgeprägten Placeboeffekt fest und vermuteten, dass der Hauptteil der Wirkung in den Verumgruppen auf dem intraartikulären Placeboeffekt beruht.

Reichenbach et al. veröffentlichten 2007 eine erneute Metaanalyse, die Studien mit 2085 Patienten einschloss, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Hylan mit Hyaluronsäurepräparaten verglichen. Aufgrund der deutlich erhöhten Nebenwirkungsrate im Vergleich zu den Standardpräparaten bei ähnlicher Wirksamkeit rieten sie von der Verwendung von Hylan sowohl in klinischen Studien als auch in der Praxis ab (102).

In der vorliegenden Studie wurde erstmalig der Einfluss von intraartikulären Injektionen mit einem NASHA-Präparat auf das Gangbild untersucht. In einer Studie von Miltner et al. zeigten sich nach konventioneller Hyaluronsäureinjektion signifikant höhere Extensions- und Flexionsdrehmomente am Kniegelenk (87). Andere Studien hingegen wiesen

keine signifikanten Verbesserungen ganganalytischer und elektromyographischer Parameter nach Hyaluronsäureinjektion auf (95, 114). Auch wenn sich in dieser Studie einige signifikante Veränderungen des Gangbildes und der elektromyographischen Untersuchung zeigten, konnten letztendlich keine endgültigen Beweise für die Wirksamkeit der intraartikulären Injektion mit nicht-animalischer, stabilisierter Hyaluronsäure erbracht werden.

#### **4.5.2 Studien zum Placeboeffekt intraartikulärer Injektionen**

Die in der Placebogruppe beobachteten guten bis sehr guten Ergebnisse in den einzelnen Scores, lassen sich gut durch den, bereits in anderen Studien beobachteten, starken Placeboeffekt durch intraartikuläre Injektionen erklären, auch wenn sich in der Ganganalyse nur wenige signifikante Veränderungen zeigten.

2001 publizierte Kirwan eine Zusammenstellung mehrerer Studien, in denen intraartikuläre Injektionen bei Gonarthrose durchgeführt wurden. Hierbei wurde ein sehr starker, durch die Punktion bedingter, Placeboeffekt festgestellt. Die beobachtete Schmerzreduktion durch den Placeboeffekt betrug ca. 30 Prozent und hielt über mehrere Wochen an. Kirwan et al. schlussfolgerten, dass für künftige, kontrollierte klinische Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit von intraartikulären Injektionen ein Placeboarm zu empfehlen sei (73). Dieser Forderung wurde in der vorliegenden Studie Rechnung getragen.

2003 konnte in einer Metaanalyse von Lo et al. dieser ausgeprägte Placeboeffekt ebenfalls beobachtet werden. Die Autoren vermuteten sogar, dass der Hauptteil der Wirkung in den Verumgruppen auf dem intraartikulären Placeboeffekt beruht (82).

Auch in einer Studie von Kotevoglu et al. aus dem Jahre 2006 bezüglich der unterschiedlichen Wirksamkeit von hoch- und niedermolekularer Hyaluronsäure wurde der ausgeprägte Placeboeffekt intraartikulärer Injektionen verzeichnet (75).

Diese Beobachtungen gelten sowohl im Vergleich von Placebopräparaten mit intraartikulär injizierter Hyaluronsäure als auch mit den standardmäßig weiterhin verwendeten Glucocorticoid-Injektionen [z. B. Creamer (32)].

Es bleibt zu diskutieren, ob der Verdünnungseffekt der Entzündungsmediatoren im Kniegelenksspalt durch das zusätzliche Volumen zu einer leichten Beschwerdelinde-

rung ausreicht. Allerdings wäre dieser Effekt unter jeglicher intraartikulärer Injektion zu erwarten und ist in keinem Fall auf die Wirkung eines Medikaments zurückzuführen.

#### **4.6 Praktische Relevanz der Untersuchungsergebnisse / Schlussfolgerung**

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen: Intraartikuläre Injektionen unterliegen einem ausgeprägten Placeboeffekt. Eine intraartikuläre Therapie mit nicht-animalischer, stabilisierter Hyaluronsäure (Durolane®) übertrifft in ihrer Wirksamkeit den beobachteten Placeboeffekt nicht. Zur Therapie der Gonarthrose mit andauernder Schmerzreduktion und signifikanter Verbesserung der Lebensqualität scheint dieses Präparat nicht geeignet. Es ist daher weiterhin die bewährte Therapie mit den bislang verfügbaren, konventionellen Hyaluronsäurepräparaten oder, aus wirtschaftlichen Aspekten, mit Glucocorticoiden vorzuziehen.

Da dem Hyaluronsäurepräparat Durolane® ein hervorragendes Sicherheitsprofil zu bescheinigen ist und das Präparat nur an wenigen Probanden getestet wurde, ist ein direkter Vergleich sowohl mit Glucocorticoiden als auch mit anderen Hyaluronsäurepräparaten in Studien mit größeren Fallzahlen sinnvoll. Ziel ist es, den Kosten-Nutzen-Aspekt der Therapie bei der Volkskrankheit Gonarthrose zu optimieren.

Eine 2008 von Petrella et al. veröffentlichte Studie bietet einen neuen interessanten Therapieansatz. Verglichen wurden eine Therapie mit niedermolekularer Hyaluronsäure, eine mit hochmolekularer Hyaluronsäure und eine mit einer Hyaluronsäure, die sowohl einen niedermolekularen als auch einen hochmolekularen Anteil besitzt. Ein Placeboarm wurde ebenfalls in diese Studie integriert. Die Ergebnisse des Kombinationspräparates fielen signifikant besser aus als die erzielten Ergebnisse mit den bislang verfügbaren Präparaten oder dem Placebopräparat (97), so dass dies ein neuer Ansatz zur Weiterentwicklung nicht-invasiver Therapien sein kann.

Aufgrund der weiten Verbreitung der Gonarthrose und der nur mäßig befriedigenden nicht-invasiven Therapiemöglichkeiten zur Schmerzreduktion und Verbesserung der Lebensqualität ist auf diesem Gebiet sicher noch Forschungsbedarf vorhanden.

**Literaturverzeichnis**

- 1) **Adams ME** (1993) An analysis of clinical studies of the use of cross linked hyaluronan, hylan, in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 39: 16-18
- 2) **Adams ME, Lussier AJ, Peyron JG** (2000) A risk-benefit assessment of injections of hyaluronan and its derivatives in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Drug Safety* 23(2): 115-130
- 3) **Akermark C, Adalberth T, Ericssäter J, Isacsson J** (2004) Patient-perceived efficacy of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) for osteoarthritis of the knee. Poster präsentiert am 9. OARSI-World Congress, Chicago, Illinois
- 4) **Akermark C, Berg P, Björkman A, Malm P** (2002) Nicht-tierisch stabilisierte Hyaluronsäure in der Behandlung der Osteoarthritis des Knies - Eine Verträglichkeitsstudie. *Clin Drug Invest* 22 (3):157-166
- 5) **Al-Zahrani KS, Bakheit AM** (2002) A study of the gait characteristics of patients with chronic osteoarthritis of the knee. *Disabil Rehabil* 24(5): 275-280
- 6) **Altman RD** (2003) Status of hyaluronan supplementation therapy in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 5(1):7-14
- 7) **Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, Schnitzer T: Durolane International Study Group** (2004) Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 12(8): 642-649
- 8) **Altman RD, Brandt K, Hochberg M, Moskowitz R, Bellamy N, Bloch DA, Buckwalter J, Dougados M, Ehrlich G, Lequesne M, Lohmander S, Murphy WA Jr, Rosario-Jansen T, Schwartz B, Trippel S** (1996) Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations of a taskforce of the Osteoarthritis Research Society: results from a workshop. *Osteoarthritis Cartilage* 4: 217-243
- 9) **Altman RD, Moskowitz R** (1998) Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized clinical trial. *J Rheumatol* 25: 2203-2212
- 10) **Andriacchi TP, Ogle JA, Galante JO** (1977) Walking speed as a basis for normal and abnormal gait measurements. *J Biomech.*10(4): 261-268
- 11) **Arden NK, Bannwarth B, Bijlsma JW, Jordan KM, Doherty M, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados M; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT** (2003) EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 62: 1145-1155

- 12) **Astephen JL, Deluzio KJ, Caldwell GE, Dunbar MJ** (2008) Biomechanical changes at the hip, knee, and ankle joints during gait are associated with knee osteoarthritis severity. *J Orthop Res* 26(3): 332-341
- 13) **Auvinet BF, Alix A, Chaleil D, Barrey E** (2006) Gait Analysis in knee osteoarthritis using an accelerometric device. *Ann Rheum Dis* 65, (Suppl II): 222
- 14) **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(5): 946-950
- 15) **Balazs EA** (2004) Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surg Technol Int.* 12: 278-289
- 16) **Balazs EA, Leshchiner EA.** (1989) Hyaluronan its cross-linked derivative hylan and their medical applications. In: Inagaki H, Philips GO (eds.) *Cellulastics utilization: research and rewards in cellulastics the near future.* Proceeding of the Nisshinbo International Conference. Elsevier Applied Science, Tokyo 233-241
- 17) **Baliunas AJ, Hurwitz DE, Ryals AB, Karrar A, Case JP, Block JA, Andriacchi TP** (2002) Increased knee joint loads during walking are present in subjects with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 10 (7): 573-579
- 18) **Bejek Z, Paroczai R, Illyes A, Kiss RM** (2006) The influence of walking speed on gait parameters in healthy people and in patients with osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 14(7): 612-622
- 19) **Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW** (1988) Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 15: 1833-1840
- 20) **Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G** (2006) Intra-articular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2. Art. No.: CD005328. DOI: 10.1002/14651858.CD005328.pub2.
- 21) **Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G** (2006) Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2. Art. No.: CD005321. DOI: 10.1002/14651858.CD005321.pub2.
- 22) **Bellamy N, Campbell J, Stevens J, Pilch L, Stewart C, Mahmood Z** (1997) Validation study of a computerized version of the Western Ontario and McMaster Universities VA3.0 Osteoarthritis Index. *J Rheumatol* 24: 2413-2415
- 23) **Bellamy N, Goldsmith CH, Buchanan WW, Campbell J, Duku E** (1991) Prior score availability: Observations using the WOMAC osteoarthritis index. *Br J Rheumatol* 30: 150-151
- 24) **Blom AB, van Lent PL, Libregts S, Holthuysen AE, van der Kraan PM, van Rooijen N, van den Berg WB** (2007) Crucial role of macrophages in matrix

- metalloproteinase-mediated cartilage destruction during experimental osteoarthritis: involvement of matrix metalloproteinase 3. *Arthritis Rheum* 56(1): 147-157
- 25) **Brand RA** (1992) Assessing gait for clinical decisions, VIII Meeting of the European Society of Biomechanics.: 256-259
- 26) **Brandt KD, Smith GN, Simon LS** (2000) Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis. What is the evidence? *Arthritis Rheum* 43: 1192-1203
- 27) **Bullinger M** (1995) German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. Soc Sci Med* 41(10): 1359-1366
- 28) **Bullinger M, Kirchberger I** (1995) Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand - Handbuch für die deutschsprachige Fragebogenversion. Medical Outcomes Trust, Boston, MA
- 29) **Bundesministerium der Justiz**, Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V), <http://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/index.html>, abgefragt am 31.01.2009
- 30) **Chen AL, Desai P, Adler EM, DiCesare PE** (2002) Granulomatous inflammation after Hylan G-F 20 viscosupplementation of the knee: a report of six cases. *J Bone Joint Surg Am.* 84-A(7): 1142-1147
- 31) **Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, Yood RA** (2006) Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum* 54(10): 3194-3204
- 32) **Creamer P** (1997) Intra-articular corticosteroid injections in osteoarthritis: do they work and if so, how? *Ann Rheum Dis* 56: 634-636
- 33) **Creamer P** (1999) Intra-articular corticosteroid treatment in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 11(5): 417-421
- 34) **Creamer P, Lethbridge-Cejku M, Hochberg MC** (1999) Determinants of pain severity in knee osteoarthritis: Effect of demographic and psychosocial variables using 3 pain measures. *J Rheumatol* 26: 1785-1792
- 35) **D'Ambrosia RD** (2005) Epidemiology of osteoarthritis. *Orthopedics* 28(2): 201-205
- 36) **Dahl LB, Dahl IM, Engström-Laurent A, Granath K** (1985) Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies. *Ann Rheum Dis* 44: 817-822
- 37) **De Filippis L, Gulli S, Caliri A, Romano C, Munaò F, Trimarchi G, La Torre D, Fichera C, Pappalardo A, Triolo G, Gallo M, Valentini G, Bagnato G: Osteoarthritis South Italy Study** (2004) Epidemiology and risk factors in osteoarthritis: literature review data from "OASIS" study. *Reumatismo* 56(3): 169-184

- 38) **Deluzio K, Astephen J** (2007) Biomechanical features of gait waveform data associated with knee osteoarthritis: an application of principal component analysis. *Gait Posture* 25(1): 86-93
- 39) **Doherty M** (2006) Pathophysiology of Osteoarthritis. *Ann Rheu Diss*, 65(II): 19
- 40) **Dougados M, Nguyen M, Listrat V, Amor B** (1993) High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1 year placebo-controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 1(2): 97-103
- 41) **Dt. Ges. f. Orthopädie und Traumatologie + BV d. Ärzte f. Orthopädie (Hrsg.)** (2002) Leitlinien der Orthopädie (AWMF-Leitlinienregister Nr. 029/006), Dt. Ärzte-Verlag, Köln, 2.Auflage
- 42) **Evanich JD, Evanich CJ, Wright MB, Rydlewicz JA** (2001) Efficacy of intraarticular hyaluronic acid injections in knee osteoarthritis. *Clin Orthop* 390: 173-181
- 43) **Felson DT** (2004) An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *Radiol Clin North Am* 42: 1-9
- 44) **Felson DT, Anderson JJ** (2002) Hyaluronate sodium injections for osteoarthritis. Hope, hype, and hard truths. *Arch Intern Med* 162(11): 245-247
- 45) **Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF** (1987) The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 30: 914 – 918
- 46) **Flandry F, Hunt JP, Terry GC, Hughston JC** (1991) Analysis of subjective knee complaints using visual analog scales. *Am J Sports Med* 19: 112-118
- 47) **Frizziero L, Govoni E, Bacchini P** (1998) Intraarticular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: clinical and morphological study. *Clin Exp Rheumatol* 16(4): 441-449
- 48) **Fuchs S, Friedrich M** (2000) Beeinflussungsmöglichkeiten von Kniegelenkscores. *Unfallchirurg* 103: 44 – 50
- 49) **Furnes O, Espehaug B, Lie SA, Vollset SE, Engesaeter LB, Havelin LI** (2007) Failure mechanisms after unicompartmental and tricompartmental primary knee replacement with cement. *J Bone Joint Surg Am.* 89-A(3): 519-525
- 50) **Gandek B, Ware JE Jr, Aaronson NK, Alonso J, Apolone G, Bjorner J, Brazier J, Bullinger M, Fukuhara S, Kaasa S, Leplège A, Sullivan M.** (1998) Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability of the SF-36 in eleven countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol* 51(11): 1149-1158
- 51) **Ghosh P, Guidolin DD** (2002) Potential mechanism of action of intraarticular hyaluronan therapy in osteoarthritis: Are the effects molecular weight dependent? *Semin. Arthritis Rheum* 32: 10-37
- 52) **Goldring MB** (2006) Update on the biology of the chondrocyte and new approaches to treating cartilage diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20(5): 1003-1025

- 53) **Gomis A, Pawlak M, Balazs EA, Schmidt RF, Belmonte C** (2004) Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis Rheum* 50 (1): 314-326
- 54) **Guidolin DD, Ronchetti IP, Lini E, Guerra D, Frizziero L** (2001) Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomized, clinical study comparing the effects of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 9(4):371-381
- 55) **Hamburger MI, Lakhanpal S, Mooar PA, Oster D** (2003) Intra-articular hyaluronans: A review of product-specific safety profiles. *Semin Arthritis Rheum* 32(5): 296-309
- 56) **Hassan BS** (2001) Static postural sway, proprioception, and maximal voluntary quadriceps contraction in patients with knee osteoarthritis and normal control subjects. *Ann Rheum Dis* 60(6): 612-618
- 57) **Havelin LI, Engesaeter LB, Espehaug B, Furnes O, Lie SA, Vollset SE** (2000) The Norwegian Arthroplasty Register: 11 years and 73,000 arthroplasties. *Acta Orthop Scand.* 71(4): 337-53
- 58) **Heisel J, Jerosch J, Imhoff AB** (2007) Fortbildung Orthopädie – Traumatologie, Die ASG-Kurse der DGOOC, Steinkopff, Darmstadt, Vol. 12: Knie S. 3-9
- 59) **Henderson EB, Smith EC, Pegley F, Blake DR** (1994) Intra-articular injections of 750 kDa hyaluronan in the treatment of osteoarthritis: a randomised single centre double-blind placebo-controlled trial of 91 patients demonstrating lack of efficacy. *Ann Rheum Dis* 53(8): 529-534
- 60) **Hjertquist SO, Lemperg R** (1972) Identification and concentration of the glycosaminoglycans of human articular cartilage in relation to age and osteoarthritis. *Calcif Tissue Res* 10(3): 223-237
- 61) **Hsieh YS, Yang SF, Lue KH, Chu SC, Lu KH** (2008) Effects of different molecular weight hyaluronan products on the expression of urokinase plasminogen activator and inhibitor and gelatinases during the early stage of osteoarthritis. *J Orthop Res* 26(4): 475-484
- 62) **Hunter DJ, March K, Sambrook PN** (2002) Knee osteoarthritis: The influence of environmental factors. *Clin Exp Rheumatol* 20: 93-100
- 63) **Hurwitz DE, Ryals AB, Case JP, Block JA, Andriacchi TP** (2002) The knee adduction moment during gait in subjects with knee osteoarthritis is more closely correlated with static alignment than radiographic disease severity, toe out angle and pain. *J Orthop Res* 20(1): 101-107
- 64) **Huskisson EC** (1974) Measurement of pain. *Lancet* 9: 1127-1131
- 65) **Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN** (1989) Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clin Orthop* (248):13-14

- 66) **Jones AC, Pattrick M, Doherty S, Doherty M** (1995) Intra-articular hyaluronic acid compared to intra-articular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cart* 3: 269-273
- 67) **Jüni P, Reichenbach S, Trelle S, Tschannen B, Wandel S, Jordi B, Züllig M, Guetg R, Häuselmann HJ, Schwarz H, Theiler R, Ziswiler HR, Dieppe PA, Villiger PM, Egger M; Swiss Viscosupplementation Trial Group.** (2007) Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 56 (11): 3610-3619
- 68) **Karlsson J, Sjögren 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* 41: 1240-1248
- 69) **Kaufman KR, Hughes C, Morrey BF, Morrey M, An KN** (2001) Gait characteristics of patients with knee osteoarthritis. *J Biomech* 34 (7): 907-915
- 70) **Kay RM, Dennis S, Rethlefsen S, Reynolds AK, Skaggs DL, Tolo VT** (2000) The effect of preoperative gait analysis on orthopaedic decision making. *Clin Orthop* 372: 217-222
- 71) **Kellgren JH, Lawrence JS** (1957) Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheu Diss* 16: 494-501
- 72) **Kiebzak GM, Campbell M, Mauerhan DR** (2002) The SF-36 general health status survey documents the burden of osteoarthritis and the benefits of total joint arthroplasty: But why should we use it? *Am J Manag Care* 8: 463-474
- 73) **Kirwan J** (2001) Is there a place for intra-articular hyaluronate in osteoarthritis of the knee? *Knee* 8(2): 93-101
- 74) **Kolarz G, Kotz R, Hochmayer I** (2003) Long-term benefits and repeated treatment cycles of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in patients with osteoarthritis of the knee *Semin Arthritis Rheum* 32(5): 310-319
- 75) **Kotevoglou 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(4): 325-330
- 76) **Krocker D, Matziolis G, Tuischer J, Funk J, Tohtz S, Buttgerit F, Perka C** (2006) Die einmalige intraartikuläre Injektion eines synthetischen Hyaluronsäurepräparats reduziert arthroseassoziierte Kniegelenksschmerzen. *Z Rheumatol* (65): 327-331
- 77) **Kumar S, Mital A** (1996) *Electromyography in Ergonomics*; Taylor & Francis, London
- 78) **Larsen NE, Lombard KM, Parent EG, Balazs EA** (1992) Effect of hylan on cartilage and chondrocyte cultures. *J Orthop Res* 10(1): 23-32
- 79) **Lee PB, Kim YC, Lim YJ, Lee CJ, Sim WS, Ha CW, Bin SI, Lim KB, Choi SS, Lee SC** (2006) Comparison between high and low molecular weight hyaluro-

- nates in knee osteoarthritis patients: open-label, randomized, multicentre clinical trial. *J Int Med Res* 34(1): 77-87
- 80) **Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P** (1987) Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation - Value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatology (Suppl. 65)*: 85-89
- 81) **Liow RYL, Walker K, Wajid MA, Gurinder B, Lennox CME** (2000) The reliability of the American Knee Society Score. *Acta Orthop Scand* 71 (6): 603-608
- 82) **Lo GH, La Valley M, McAlindon T, Felson DT** (2003) Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis. A meta-analysis. *JAMA* 290 (23): 3115-3121
- 83) **Manetta J** (2002) Comparison of hip and knee muscle moments in subjects with and without knee pain. *Gait Posture* 16(3): 249-254
- 84) **McAlindon TE, Cooper C, Kirwan JR, Dieppe PA** (1993) Determinants of disability in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis.* 52(4): 258-262
- 85) **Messier SP, Loeser RF, Hoover JL, Semble EL, Wise CM** (1992) Osteoarthritis of the knee: Effects on gait, strength, and flexibility. *Arch Phys Med Rehabil* 73: 29-36
- 86) **Messier SP** (1994) Osteoarthritis of the knee and associated factors of age and obesity: effects on gait. *Med Sci Sports Exerc* 26(12): 1446-1452
- 87) **Miltner O, Schneider U, Siebert CH, Niedhart C, Niethard FU** (2002) Efficacy of intraarticular hyaluronic acid in patients with osteoarthritis - a prospective clinical trial. *Osteoarthritis and Cartilage* 10: 680-686
- 88) **Nonaka T, Kikuchi H, Ikeda T, Okamoto Y, Hamanishi C, Tanaka S** (2000) Hyaluronic acid inhibits the expression of u-PA, PAI-1, and u-PAR in human synovial fibroblasts of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 27(4): 997-1004
- 89) **O'Reilly SC, Jones A, Muir KR, Doherty M** (1998) Quadriceps weakness in knee osteoarthritis: the effect on pain and disability. *Ann Rheum Dis* 57: 588-594
- 90) **Pap G** (2000) Functional changes in the quadriceps femoris muscle in patients with varus gonarthrosis. *Z Rheumatol* 59(6): 380-387
- 91) **Pasquali Ronchetti I, Guerra D, Taparelli F, Boraldi F, Bergamini G, Mori G, Zizzi F** (2001) Morphological analysis of knee synovial membrane biopsies from a randomized controlled clinical study comparing the effects of sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate (Depomedrol) in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 40(2): 158-169
- 92) **Peach CA, Carr AJ, Loughlin J** (2005) Recent advances in the genetic investigation of osteoarthritis. *Trends Mol Med.* 11(4): 186-191
- 93) **Peat G** (2001) Knee Pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheu Diss* 60 (2): 91-97

- 94) **Perry J** (2003) Ganganalyse, Norm und Pathologie des Gehens, Urban & Fischer, München Jena, 1. Auflage
- 95) **Peterlein CD** (2004) Evaluation der klinisch-funktionellen Ergebnisse und der Lebensqualität von Patienten mit Kniegelenksarthrose nach Hyaluronsäurebehandlung (Ostenil). Med Dissertation, Westfälische Wilhelms-Universität Münster
- 96) **Petersson IF** (2002) Osteoarthritis of the peripheral joints. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 16(5): 741-760
- 97) **Petrella RJ, Cogliano A, Decuria J** (2008) Combining two hyaluronic acids in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Rheumatol* 27(8): 975-981
- 98) **Petrella RJ, DiSilvestro MD, Hildebrand C** (2002) Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med.* 162(3): 292-298
- 99) **Petrella RJ, Petrella M** (2006) A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 33(5): 951-956
- 100) **Peyron JG, Balazs EA** (1974) Preliminary clinical assessment of Na-hyaluronate injection into human arthritic joints, *Pathol Biol* 22: 731-736
- 101) **Radoschewski M, Bellach BM** (1999) Der SF-36 im Bundesgesundheits-Survey – Möglichkeiten und Anforderungen der Nutzung auf der Bevölkerungsebene. *Gesundheitswesen* 61(S2): 191-199
- 102) **Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, Shang A, King EA, Dieppe PA, Jüni P, Trelle S** (2007) Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 57(8) 1410-1418
- 103) **Raman R, Dutta A, Day N, Sharma HK, Shaw CJ, Johnson GV** (2008) Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee - a prospective randomized clinical trial. *Knee* 15(4): 318-324
- 104) **Roman JA, Chismol J, Morales M, Donderis JL** (2000) Intra-articular treatment with hyaluronic acid. Comparative study of Hyalgan and Adant. *Clin Rheumatol* 19: 204-206
- 105) **Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt/Main**, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, [www.rote-liste.de/Online](http://www.rote-liste.de/Online), abgefragt am 31.01.2009
- 106) **rs media GmbH, Regensburg**, Frühzeitiger Einsatz von Hyaluronsäure kann helfen, schweren Arthrosen vorzubeugen <http://www.journalmed.de/newsview.php?id=407>, abgefragt am 31.01.2009
- 107) **Rydell N, Balazs EA** (1971) Effect of intra-articular injection of hyaluronic on the clinical symptoms of osteoarthritis and on granulation tissue formation. *Clin Orthop* 80: 25-32
- 108) **Sharma L** (1997) Is knee joint proprioception worse in the arthritic knee versus the unaffected knee in unilateral knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 40(8): 1518-1525

- 109) **Shimizu M, Yasuda T, Nakagawa T, Yamashita E, Julovi S, M, Hiramitsu T, Nakamura T** (2003) Hyaluronan inhibits matrix metalloproteinase-1 production by rheumatoid synovial fibroblasts stimulated by proinflammatory cytokines. *J Rheumatol* 30(6): 1164-1172
- 110) **Smith & Nephew, Inc., Warwick**  
[http://www.durolane.org.uk/healthcare\\_professional\\_information](http://www.durolane.org.uk/healthcare_professional_information), abgefragt am 31.01.09
- 111) **Sowers MR, McConnell D, Jannausch M, Buyuktur AG, Hochberg M, Jamadar DA** (2006) Estradiol and its metabolites and their association with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 54(8): 2481-2487
- 112) **Spector TD, Macgregor A, Kato BS, Hart DJ, Zhai G** (2007) Genetic influence on the progression of radiographic knee osteoarthritis: a longitudinal twin study. *Osteoarthritis Cartilage* 15(2): 222-225
- 113) **Stauffer RN, Chao EYS, Györy AN** (1977) Biomechanical gait analysis of the diseased knee joint. *Clin Orthop* 126: 246-255
- 114) **Sterzik H** (2005) Vergleich der Wirkung von Hylan G-F20 und Triamcinolon auf Schmerz, Funktion und Lebensqualität in der lokalen Pharmakotherapie der Gonarthrose - Eine klinische, randomisierte Doppelblindstudie. *Med Dissertation: Westfälische Wilhelms-Universität Münster*
- 115) **Stucki G, Meier D, Stucki S, Michel BA, Tyndall AG, Dick W, Theiler R** (1996) Evaluation einer deutschen Version des WOMAC (Western Ontario und McMaster Universities) Arthroseindex. *Z Rheumatol* 55: 40-49
- 116) **Takahashi K, Goomer RS, Harwood F, Kubo T, Hirasawa Y, Amiel D** (1999) The effects of hyaluronan on matrix metalloproteinase-3, interleukin-1beta and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 gene expression during the development of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 7(2): 182-190
- 117) **Tang SF, Chen CP, Chen MJ, Pei YC, Lau YC, Leong CP** (2004) Changes in sagittal ground reaction forces after intra-articular hyaluronate injections for knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 85 (6): 951-955
- 118) **Tasciotoaglu F, Oner C** (2003) Efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 22(2) 112-117
- 119) **Teichtahl AJ, Morris ME, Wluka AE, Bach TM, Cicuttini FM** (2003) A comparison of gait patterns between the offspring of people with medial tibiofemoral osteoarthritis and normal controls. *Clin Exp Rheumatol* 21(4): 421-423
- 120) **Vitanzo PC Jr, Sennett BJ** (2006) Hyaluronans: is clinical effectiveness dependent on molecular weight? *Am J Orthop* 35(9): 421-428
- 121) **Watterson JR, Esdaile JM** (2000) Viscosupplementation: therapeutic mechanisms and clinical potential in osteoarthritis of the knee. *J Am Acad Orthop Surg* 8(5): 277-84
- 122) **Whittle MW** (1996) Clinical gait analysis: A review. *Human Movement Science* 15: 369-387

- 
- 123) **Whittle MW** (2001) *Gait Analysis – An introduction*; Elsevier Health Sciences LTD Oxford; 3. Auflage
- 124) **Winter DA** (1991) *The biomechanics and motor control of human gait: normal, elderly and pathological*. Waterloo Biomechanics, Waterloo Canada, 2nd edition,
- 125) **Wobig M, Bach G, Beks P, Dickhut A, Runzheimer J, Schwieger G, Vetter G, Balasz E** (1999) The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: A comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin Ther* 21(9): 1549-1562
- 126) **Wohlrab W, Neuber R, Wohlrab J** (2004) Hyaluronsäure und Haut, In: *Trends Clin Exp Dermatol*, Shaker, Aachen, Vol. 3,
- 127) **Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G** (2008) OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 16(2): 137-162

## 5 Anhang

### 5.1 Tabellen:

Tabelle 5-1: Punkteverlauf des Lequesne-Scores in der Verumgruppe

Visite	1	7
Mittelwert	11,8	10,0
Standardabweichung	1,5	1,2
Minimum	10	8
Median	12	10
Maximum	14	12
p-Wert	-	0,005

Tabelle 5-2: Punkteverlauf des Lequesne-Scores in der Placebogruppe

Visite	1	7
Mittelwert	12,6	9,7
Standardabweichung	2,0	3,2
Minimum	10	4,5
Median	12,5	10,8
Maximum	17	15
p-Wert	-	0,012

Tabelle 5-3: Punkteverlauf des Knie Society Score in der Verumgruppe

Verum	Kniescore		Funktionsscore		Gesamtscore	
	1	7	1	7	1	7
Mittelwert	60,1	68,3	76,1	71,5	123,1	140,7
Standardabweichung	12,1	10,6	21,2	8,5	23,4	16,1
Minimum	40	45	60	60	70	105
Median	60	70	70	70	130	143
Maximum	80	80	137	90	150	170
p-Wert	-	n. s.	-	n. s.	-	0,011

Tabelle 5-4: Punkteverlauf des Knie Society Score in der Placebogruppe

Placebo	Kniescore		Funktionsscore		Gesamtscore	
	1	7	1	7	1	7
Mittelwert	65,8	72,3	72,5	76,7	138,3	150,7
Standardabweichung	13,3	14,3	13,7	15,4	21,7	27,2
Minimum	30	35	50	55	100	90
Median	70	73,5	70	80	133,5	153,5
Maximum	80	89	100	100	172	189
p-Wert	-	n. s.	-	n. s.	-	0,024

Tabelle 5-5: Gesamtscore des WOMAC in der Verumgruppe

Visite	1	2	3	4	5	6	7
<b>Mittelwert</b>	4,0	3,6	4,1	3,8	4,2	3,9	3,7
<b>Standardabweichung</b>	2,5	1,6	1,9	2,2	2,3	2,4	2,2
<b>Minimum</b>	1,5	1,8	2,0	1,3	1,6	1,4	1,3
<b>Median</b>	3,0	3,4	3,7	3,2	4,3	3,2	3,4
<b>Maximum</b>	9,2	7,3	8,9	9,2	9,2	9,1	8,9
<b>p-Wert</b>	-	n. s.					

Tabelle 5-6: Gesamtscore des WOMAC in der Placebogruppe

Visite	1	2	3	4	5	6	7
<b>Mittelwert</b>	4,7	4,4	4,0	4,0	3,5	3,2	3,5
<b>Standardabweichung</b>	1,5	1,9	1,6	1,3	1,5	1,8	2,0
<b>Minimum</b>	2,6	2,3	1,6	2,3	1,4	0,3	0,6
<b>Median</b>	5,1	4,1	4,2	3,8	3,6	2,8	3,4
<b>Maximum</b>	6,6	7,8	6,9	6,7	5,8	6,6	7,0
<b>p-Wert</b>	-	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	0,05	n. s.

Tabelle 5-7: Schmerzscore des WOMAC in der Verumgruppe

Visite	1	2	3	4	5	6	7
<b>Mittelwert</b>	4,15	2,95	3,64	3,25	3,84	3,55	3,35
<b>Standardabweichung</b>	2,22	1,48	1,78	2,18	2,26	2,43	2,32
<b>Minimum</b>	2,00	1,40	2,20	1,00	1,00	1,00	1,00
<b>Median</b>	3,20	2,80	2,80	2,80	4,00	2,40	2,80
<b>Maximum</b>	9,20	6,20	8,20	8,60	8,80	8,80	8,60
<b>p-Wert</b>	-	0,004	n. s.	n. s.	n. s.	0,026	n. s.

Tabelle 5-8: Schmerzscore des WOMAC in der Placebogruppe

Visite	1	2	3	4	5	6	7
<b>Mittelwert</b>	4,30	4,08	3,63	3,55	3,28	2,77	3,10
<b>Standardabweichung</b>	1,46	2,07	1,87	1,47	1,44	1,60	1,84
<b>Minimum</b>	2,60	1,20	1,00	2,00	1,60	0,40	0,60
<b>Median</b>	4,00	3,80	3,40	3,10	3,30	2,80	3,20
<b>Maximum</b>	6,40	7,60	7,00	7,00	6,60	5,00	6,00
<b>p-Wert</b>	-	n. s.	n. s.	n. s.	0,05	0,034	n. s.



Tabelle 5-10: Ergebnisse des SF-36 (Placebo)

Placebo (SF 36)		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Visite 1	Mittelwert	47,5	41,7	35,7	55,3	53,3	89,6	80,6	64,0
	Standardabweichung	24,0	35,9	13,7	18,7	21,6	16,7	38,8	22,6
	Minimum	20	0	22	30	20	50	0	12
	Median	40	37,5	31,5	53,5	55	100	100	68
	Maximum	100	100	62	92	100	100	100	100
Visite 2	Mittelwert	41,7	47,9	36,5	56,3	53,3	85,5	72,3	61,3
	Standardabweichung	17,2	50,5	18,5	20,2	23,3	15,9	44,6	24,8
	Minimum	10	0	10	30	20	50	0	8
	Median	42,5	37,5	31	56	45	88	100	64
	Maximum	60	100	62	82	100	100	100	100
	p-Wert	n. s.							
Visite 3	Mittelwert	42,9	50,0	40,1	57,7	52,9	80,3	83,3	63,0
	Standardabweichung	21,3	45,2	19,3	19,9	22,5	21,0	38,9	21,7
	Minimum	10	0	12	25	25	50	0	24
	Median	37,5	50	41	62	47,5	81,5	100	64
	Maximum	85	100	74	82	100	100	100	100
	p-Wert	n. s.							
Visite 4	Mittelwert	42,9	45,8	35,5	57,5	52,1	79,3	80,6	61,3
	Standardabweichung	20,4	48,7	16,8	18,9	21,9	26,2	38,8	24,1
	Minimum	10	0	10	35	25	13	0	12
	Median	40	37,5	36	58,5	45	81,5	100	64
	Maximum	85	100	62	82	100	100	100	100
	p-Wert	n. s.							
Visite 5	Mittelwert	50,0	54,2	40,8	55,0	55,4	80,2	72,3	62,7
	Standardabweichung	20,3	45,0	14,4	20,4	19,6	21,6	44,6	25,9
	Minimum	10	0	22	20	35	37,5	0	8
	Median	52,5	75	41	50	52,5	81,3	100	70
	Maximum	85	100	62	87	100	100	100	100
	p-Wert	n. s.							
Visite 6	Mittelwert	52,5	54,2	46,7	55,7	53,8	81,3	77,8	64,3
	Standardabweichung	24,4	46,3	15,7	17,3	21,4	20,3	38,5	20,8
	Minimum	10	0	22	25	25	37,5	0	24
	Median	55	62,5	46	53,5	50	87,5	100	64
	Maximum	85	100	62	82	100	100	100	100
	p-Wert	47,5	41,7	35,7	55,3	53,3	89,6	80,6	64,0
Visite 7	Mittelwert	24,0	35,9	13,7	18,7	21,6	16,7	38,8	22,6
	Standardabweichung	20	0	22	30	20	50	0	12
	Minimum	40	37,5	31,5	53,5	55	100	100	68
	Median	100	100	62	92	100	100	100	100
	Maximum	41,7	47,9	36,5	56,3	53,3	85,5	72,3	61,3
	p-Wert	17,2	50,5	18,5	20,2	23,3	15,9	44,6	24,8

Tabelle 5-11: MVC-Werte der Verumgruppe

MVC ( $\mu$ V)	Behandelte Seite					Unbehandelte Seite				
	Visite 1		Visite 7			Visite 1		Visite 7		
	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert
<b>M. rectus femoris</b>	23,10	10,60	23,12	9,60	n. s.	22,71	9,47	29,38	13,45	n. s.
<b>M. vastus medialis</b>	23,92	13,75	17,13	8,63	0,033	24,61	12,00	28,62	17,61	n. s.
<b>M. vastus lateralis</b>	45,16	25,97	25,72	12,10	0,01	34,72	15,41	39,80	23,00	n. s.
<b>M. semitendinosus</b>	49,85	31,28	47,80	25,44	n. s.	54,71	33,80	58,39	26,29	n. s.
<b>M. biceps femoris</b>	53,77	35,70	51,79	35,48	n. s.	59,98	43,29	53,45	33,17	n. s.
<b>M. tibialis anterior</b>	97,82	61,51	81,86	33,74	n. s.	91,49	30,09	78,50	29,31	n. s.
<b>M. gastrocnemius</b>	30,50	17,36	42,94	32,52	n. s.	33,16	17,46	46,67	17,75	n. s.

Tabelle 5-12: MVC-Werte der Placebogruppe

MVC ( $\mu$ V)	Behandelte Seite					Unbehandelte Seite				
	Visite 1		Visite 7			Visite 1		Visite 7		
	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert
<b>M. rectus femoris</b>	32,66	26,40	35,65	32,08	n. s.	37,72	34,10	34,93	31,60	n. s.
<b>M. vastus medialis</b>	29,93	18,14	34,30	22,45	n. s.	27,26	14,63	27,53	14,73	n. s.
<b>M. vastus lateralis</b>	41,33	26,97	45,93	23,72	n. s.	51,40	54,10	45,46	31,57	n. s.
<b>M. semitendinosus</b>	59,61	26,69	59,34	45,58	n. s.	60,04	54,41	54,37	28,84	n. s.
<b>M. biceps femoris</b>	69,10	34,54	56,98	34,12	0,041	63,96	40,20	59,76	34,47	n. s.
<b>M. tibialis anterior</b>	105,8	57,96	101,3	66,03	n. s.	83,14	39,91	97,73	55,96	n. s.
<b>M. gastrocnemius</b>	37,35	28,23	48,93	25,74	n. s.	41,19	39,58	39,22	20,78	n. s.

Tabelle 5-13: EMG-Messungen in der Verumgruppe beim freien Gehen

EMG-Messung (Verum)	Behandelte Seite					Unbehandelte Seite				
	Visite 1		Visite 7			Visite 1		Visite 7		
	MW	SD	MW	SD	P-Wert	MW	SD	MW	SD	P-Wert
Rectus femoris mean ( $\mu\text{V}$ )	6,82	2,31	6,35	1,99	n. s.	6,23	1,75	6,50	2,01	n. s.
Rectus femoris peak ( $\mu\text{V}$ )	14,86	5,15	13,18	5,52	n. s.	11,40	1,81	12,84	5,01	n. s.
Rectus femoris % MVC	85,87	65,09	72,92	69,56	n. s.	63,87	37,62	56,75	49,57	n. s.
Vastus medialis mean ( $\mu\text{V}$ )	8,48	3,11	8,54	2,37	n. s.	7,78	2,50	7,77	2,73	n. s.
Vastus medialis peak ( $\mu\text{V}$ )	19,18	7,70	20,68	7,68	n. s.	18,40	6,40	19,21	7,54	n. s.
Vastus medialis % MVC	108,84	70,38	153,35	97,94	n. s.	94,07	61,57	102,66	83,83	n. s.
Vastus lateralis mean ( $\mu\text{V}$ )	13,93	6,90	13,50	6,10	n. s.	12,46	6,21	12,09	2,49	n. s.
Vastus lateralis peak ( $\mu\text{V}$ )	33,87	17,07	35,72	19,52	n. s.	29,69	14,59	31,44	11,00	n. s.
Vastus lateralis % MVC	99,18	73,53	168,76	111,32	0,021	97,20	43,38	124,54	112,91	n. s.
Semitendinosus mean ( $\mu\text{V}$ )	9,78	6,18	8,44	3,65	n. s.	11,32	5,22	11,20	7,03	n. s.
Semitendinosus peak ( $\mu\text{V}$ )	30,14	23,17	27,50	18,12	n. s.	34,17	16,89	36,44	24,81	n. s.
Semitendinosus % MVC	61,42	20,46	57,84	19,73	n. s.	76,84	47,46	67,31	41,65	n. s.
Biceps femoris mean ( $\mu\text{V}$ )	14,87	11,68	14,42	8,41	n. s.	17,58	17,36	16,78	14,04	n. s.
Biceps femoris peak ( $\mu\text{V}$ )	38,32	26,54	43,24	27,89	n. s.	37,58	34,40	43,83	38,25	n. s.
Biceps femoris % MVC	88,10	81,88	88,14	37,58	n. s.	62,41	28,13	77,28	28,17	n. s.
Tibialis anterior mean ( $\mu\text{V}$ )	38,75	16,22	39,84	18,58	n. s.	37,10	7,48	44,28	13,22	0,041
Tibialis anterior peak ( $\mu\text{V}$ )	83,52	32,95	80,71	37,17	n. s.	85,60	24,94	91,45	24,07	n. s.
Tibialis anterior % MVC	102,79	47,50	116,20	92,57	n. s.	97,53	27,34	145,19	109,69	0,033
Gastrocnemius mean ( $\mu\text{V}$ )	17,20	10,55	17,79	8,24	n. s.	22,37	10,45	21,46	8,78	n. s.
Gastrocnemius peak ( $\mu\text{V}$ )	53,56	40,93	53,41	29,83	n. s.	66,36	43,63	63,17	33,18	n. s.
Gastrocnemius % MVC	203,03	149,00	145,90	82,07	n. s.	226,46	156,10	136,90	43,70	n. s.

Tabelle 5-14: EMG-Messungen in der Placebogruppe beim freien Gehen

EMG-Messung (Placebo)	Behandelte Seite					Unbehandelte Seite				
	Visite 1		Visite 7			Visite 1		Visite 7		
	MW	SD	MW	SD	P-Wert	MW	SD	MW	SD	P-Wert
Rectus femoris mean ( $\mu\text{V}$ )	6,27	2,98	7,82	6,81	n. s.	5,17	2,16	5,33	1,41	n. s.
Rectus femoris peak ( $\mu\text{V}$ )	13,22	8,72	14,37	11,32	n. s.	9,89	4,29	11,72	5,10	n. s.
Rectus femoris % MVC	52,75	36,21	51,69	29,79	n. s.	37,77	18,12	47,92	31,09	n. s.
Vastus medialis mean ( $\mu\text{V}$ )	10,27	4,24	11,48	4,97	n. s.	8,68	3,96	9,92	4,20	n. s.
Vastus medialis peak ( $\mu\text{V}$ )	24,31	10,43	25,93	12,38	n. s.	22,52	12,05	24,15	13,09	n. s.
Vastus medialis % MVC	107,38	85,38	85,91	23,71	n. s.	99,66	81,54	92,70	39,05	n. s.
Vastus lateralis mean ( $\mu\text{V}$ )	13,05	5,41	16,47	10,14	n. s.	12,65	8,77	16,13	9,85	n. s.
Vastus lateralis peak ( $\mu\text{V}$ )	34,48	18,95	36,51	19,23	n. s.	32,55	23,69	38,99	22,45	n. s.
Vastus lateralis % MVC	95,69	53,86	81,24	29,18	n. s.	82,94	53,85	100,32	50,53	n. s.
Semitendinosus mean ( $\mu\text{V}$ )	13,14	6,13	11,25	3,02	n. s.	11,83	4,76	13,08	5,44	n. s.
Semitendinosus peak ( $\mu\text{V}$ )	39,20	22,62	34,46	15,05	n. s.	38,86	26,27	42,61	23,98	n. s.
Semitendinosus % MVC	71,04	33,46	92,89	65,75	n. s.	73,75	33,41	87,63	38,93	n. s.
Biceps femoris mean ( $\mu\text{V}$ )	12,13	6,18	11,41	5,73	n. s.	11,91	7,59	15,63	10,71	n. s.
Biceps femoris peak ( $\mu\text{V}$ )	31,30	18,20	26,05	13,58	0,033	30,62	20,49	37,08	27,87	n. s.
Biceps femoris % MVC	50,88	24,29	53,22	24,55	n. s.	54,02	27,23	63,76	26,65	n. s.
Tibialis anterior mean ( $\mu\text{V}$ )	44,01	19,41	39,70	19,66	n. s.	39,36	13,04	42,04	18,49	n. s.
Tibialis anterior peak ( $\mu\text{V}$ )	102,79	44,70	94,06	48,76	n. s.	92,88	30,66	97,95	45,10	n. s.
Tibialis anterior % MVC	123,57	78,58	119,29	71,72	n. s.	139,27	83,85	123,51	61,85	n. s.
Gastrocnemius mean ( $\mu\text{V}$ )	22,80	5,53	21,98	7,51	n. s.	23,57	13,49	21,77	11,20	n. s.
Gastrocnemius peak ( $\mu\text{V}$ )	62,76	17,76	58,38	23,61	n. s.	72,09	43,56	60,07	30,28	n. s.
Gastrocnemius % MVC	243,64	145,54	148,33	85,92	0,016	290,93	236,79	183,62	93,66	n. s.

Tabelle 5-15: Ergebnisse der Ganganalyse in der Verumgruppe

Ganganalyse (Verum)	Behandelte Seite					Unbehandelte Seite				
	Visite 1		Visite 7			Visite 1		Visite 7		
	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert
<b>Ganggeschwindigkeit</b>	110,0	11,9	111,7	12,0	n. s.	109,6	11,9	111,7	12,0	n. s.
<b>Schrittlänge (cm)</b>	62,1	7,1	63,1	6,0	n. s.	62,7	6,4	61,8	6,8	n. s.
<b>Standphase (%)</b>	62,1	2,0	62,7	2,0	n. s.	63,4	2,2	63,9	1,4	n. s.
<b>Schwungphase (%)</b>	37,9	2,0	39,7	8,1	n. s.	36,6	2,2	36,1	1,4	n. s.
<b>Hüfte: Ext. /Flex. Range of Motion (°)</b>	44,5	2,8	38,2	25,4	n. s.	44,5	3,1	45,4	3,1	n. s.
<b>Knie: max1 Flexion (°)</b>	16,5	8,9	17,3	5,9	n. s.	19,3	6,0	20,3	5,0	n. s.
<b>Knie: min Flexion (°)</b>	3,6	6,4	4,5	7,4	n. s.	7,3	8,3	6,4	6,0	n. s.
<b>Knie: max2 Flexion (°)</b>	60,9	6,1	59,8	2,5	n. s.	62,4	6,1	61,3	3,6	n. s.
<b>OSG: Ext. /Flex. Range of Motion (°)</b>	17,7	3,4	13,6	13,5	n. s.	19,9	2,7	18,1	3,5	n. s.
<b>GFR: vertikal F1 (% KG)</b>	102,0	5,4	102,6	4,5	n. s.	103,2	6,5	104,5	6,1	n. s.
<b>GFR: vertikal F2 (% KG)</b>	85,1	4,0	85,7	4,5	n. s.	83,3	4,0	83,1	4,4	n. s.
<b>GFR: vertikal F3 (% KG)</b>	103,9	6,4	104,6	6,6	n. s.	107,1	4,1	107,1	4,1	n. s.
<b>Knie: max1 Abd. Moment (Nm/kg KG)</b>	0,52	0,13	0,52	0,13	n. s.	0,45	0,14	0,46	0,11	n. s.
<b>Knie: max2 Abd. Moment (Nm/kg KG)</b>	0,41	0,14	0,43	0,16	n. s.	0,42	0,16	0,38	0,10	n. s.
<b>Knie: max. Flex. Moment (Nm/kg KG)</b>	0,20	0,25	0,20	0,25	n. s.	0,22	0,26	0,26	0,22	n. s.

Tabelle 5-16: Ergebnisse der Ganganalyse in der Placebogruppe

Ganganalyse (Verum)	Behandelte Seite					Unbehandelte Seite				
	Visite 1		Visite 7			Visite 1		Visite 7		
	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert
<b>Ganggeschwindigkeit</b>	111,9	15,1	112,8	17,2	n. s.	111,9	15,3	112,5	17,2	n. s.
<b>Schrittlänge (cm)</b>	62,8	7,8	62,8	8,6	n. s.	63,1	5,4	63,4	7,0	n. s.
<b>Standphase (%)</b>	62,9	1,5	62,8	0,6	n. s.	63,0	1,5	62,8	1,4	n. s.
<b>Schwungphase (%)</b>	37,1	1,5	37,2	7,6	n. s.	37,0	1,5	37,2	7,3	n. s.
<b>Hüfte: Ext. /Flex. Range of Motion (°)</b>	42,5	5,2	33,6	30,9	n. s.	44,3	5,6	35,9	29,7	n. s.
<b>Knie: max1 Flexion (°)</b>	20,9	4,5	21,0	7,5	n. s.	20,1	5,4	20,9	7,8	n. s.
<b>Knie: min Flexion (°)</b>	7,0	6,4	8,1	6,7	0,041	5,8	5,8	5,9	6,3	n. s.
<b>Knie: max2 Flexion (°)</b>	60,4	5,7	61,0	5,9	n. s.	61,1	4,9	62,0	6,3	n. s.
<b>OSG: Ext. /Flex. Range of Motion (°)</b>	16,8	3,1	14,9	8,9	n. s.	17,3	4,3	10,6	16,0	n. s.
<b>GFR: vertikal F1 (% KG)</b>	105,1	7,1	104,8	8,8	n. s.	103,0	6,6	104,4	8,2	n. s.
<b>GFR: vertikal F2 (% KG)</b>	81,9	5,7	81,8	5,6	n. s.	82,1	5,4	82,8	5,9	n. s.
<b>GFR: vertikal F3 (% KG)</b>	106,9	5,4	107,9	5,9	n. s.	107,5	6,6	107,1	6,7	n. s.
<b>Knie: max1 Abd. Moment (Nm/kg KG)</b>	0,44	0,15	0,46	0,14	n. s.	0,43	0,15	0,48	0,18	n. s.
<b>Knie: max2 Abd. Moment (Nm/kg KG)</b>	0,30	0,12	0,31	0,11	n. s.	0,29	0,11	0,34	0,12	n. s.
<b>Knie: max. Flex. Moment (Nm/kg KG)</b>	0,36	0,26	0,36	0,26	n. s.	0,32	0,26	0,32	0,20	n. s.

## 5.2 Genehmigung der Ethikkommission



Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe  
und der Medizinischen Fakultät der WWU Münster

Frau PD Dr. med. S. Fuchs  
Herrn Dr. med. A. Skwara  
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie  
Albert-Schweizer-Str. 33

48149 Münster

D-48129 Münster, 16.02.2004

Geschäftsstelle: hu/bue  
Von-Esmarch-Str. 62  
D-48149 Münster

Vermittlung: ++49 (0) 251 83 - 0

Durchwahl: ++49 (0) 251 83-55290  
Fax: ++49 (0) 251 83-57097  
E-Mail: ethikkom@uni-muenster.de

<http://medweb.uni-muenster.de/forschungundlehre/fakultaet/ethikkommission/index.php>

### Reg.Nr.: 4IISKwara (Beim Schriftwechsel bitte stets angeben.)

Betr.: Beurteilung eines biomedizinischen Forschungsvorhabens am Menschen durch die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Hier: Ihr Antrag vom 01.08./12.12.03 (Eingang 17.12.03): „Evaluation klinischer Ergebnisse und der Lebensqualität von Patienten mit Hüftgelenksarthrose nach Hyaluronsäurebehandlung (Durolane®).“

Folgende Unterlagen haben uns vorgelegen: Der Antrag vom 01.08.03 (Eingang 17.12.03), das Studienprotokoll vom 01.08.03, die Patientenaufklärung und das Einwilligungsförmular vom 01.08.03, der Versicherungsnachweis If Schadenversicherung AG; VNr.: 06-15009, Gebrauchsinformation Durolane™ und die Patienten-Fragebögen

Sehr geehrte Frau Kollegin Fuchs,  
Sehr geehrter Herr Kollege Skwara,

Sie haben als verantwortliche Projektleiter den oben genannten Antrag bei der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster vorgelegt. Dafür danken wir Ihnen. Die Kommission hat Ihren Antrag vorgeprüft und auf ihrer Sitzung am 13.02.04 ausführlich beraten. Das Vorhaben wurde von Ihnen persönlich erläutert.

Die Kommission gibt die folgenden Hinweise zur Patientenaufklärung und –einverständniserklärung: Name, Anschrift, Telefon- und Fax-Nummer der Versicherung sowie die Policennummer der Probandenversicherung sind zu ergänzen.

Die Randomisierung mit der Möglichkeit, in die Placebogruppe (NaCl) zu kommen, sollte deutlicher werden. Der kurzfristige Effekt der NaCl-Lösung gegenüber den beiden anderen Behandlungen sollte dargestellt werden.

Das Risiko injektionsbedingter Infektionen sollte quantifiziert werden.

Als Überwachungsbehörden sollten insbesondere die inländischen Behörden, nicht die FDA, genannt werden.

Einen Standardtext zum Datenschutz, der - soweit zutreffend - verwendet werden sollte, finden Sie in der Anlage.

Die Versicherungsbestätigung ist bis zum 28.02.2004 gültig. Bitte reichen Sie eine den Studienzeitraum abdeckende Bestätigung der Probandenversicherung nach.

**Sofern die oben genannten Einwände ausgeräumt bzw. die Empfehlungen umgesetzt werden, bestehen seitens der Kommission grundsätzlich weder ethische noch juristische Bedenken gegen die Durchführung Ihrer Studie.**

4HSkvara, 16.02.2004, S. 2

Gemäß § 20 Abs. 8 Satz 1 MPG i.d.F. v. 07.09.2002 wurden die Voraussetzungen nach § 20 Abs. 1 Nr. 1 und 4 bis 9, Abs. 4 Nr. 1 bis 3 und Abs. 5 anhand der o.g. Unterlagen von der Kommission geprüft und positiv bewertet.

Wir bitten um Einreichung der geänderten Unterlagen in 1-facher Ausfertigung. Nach Einreichung der geänderten Unterlagen kann mit der Durchführung der Studie begonnen werden. Künftige Änderungen in Organisation und Ablauf der Studie sollten der Kommission umgehend mitgeteilt und die entsprechend geänderten Passagen deutlich kenntlich gemacht werden. Die klinische Prüfung muss gemäß § 20 Abs. 6 und 7 MPG bei den zuständigen Behörden angezeigt werden.

Unabhängig vom Beratungsergebnis macht die Kommission darauf aufmerksam, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer klinischen Prüfung beim Leiter der klinischen Prüfung (LKP) und auch bei allen an der Prüfung teilnehmenden Ärzten liegt. Wir bitten Sie, die Kommission zeitnah über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse zu unterrichten, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, verbunden mit einer Sicherheitseinschätzung des LKP.

Die Kommission wünscht Ihrem Forschungsvorhaben gutes Gelingen und erwartet, über die Ergebnisse der Studie nach deren Abschluss von Ihnen unterrichtet zu werden.

Mit freundlichen Grüßen



Univ.-Prof.Dr.med.Dr.phil. Peter Hucklenbroich  
Stellvertretender Vorsitzender der Ethikkommission

Anlage  
wie im Text erwähnt

23-AUG-2004 09:03

EK MS

+49 251 8357097 S.01/01

+49 251 8357097 **Westfalen-Lippe**  
**Ärztekammer**  
 Körperschaft des öffentlichen Rechts



Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe  
 und der Medizinischen Fakultät der WWU Münster

Frau PD Dr. med. S. Fuchs  
 → Herr Dr. med. A. Skwara  
 Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie  
 Albert-Schweizer-Str. 33

48149 Münster

D-48129 Münster, 22.06.2004

Geschäftsstelle: scho/wei  
 Von-Esmarch-Str. 62  
 D-48149 Münster

Vermittlung: ++49 (0) 251 83 - 0

Durchwahl: ++49 (0) 251 83-55290  
 Fax: ++49 (0) 251 83-57097  
 E-Mail: [ethikkom@uni-muenster.de](mailto:ethikkom@uni-muenster.de)

<http://www.klinikum.uni-muenster.de/ethikkommission>

**Reg.Nr.: 4II Skwara 1 (Beim Schriftwechsel bitte stets angeben.)**

Betr.: Beurteilung eines biomedizinischen Forschungsvorhabens am Menschen durch die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Hier: Ihr Antrag vom 01.08./12.12.03 (Eingang 17.12.03): „Evaluation klinischer Ergebnisse und der Lebensqualität von Patienten mit Hüftgelenksarthrose nach Hyaluronsäurebehandlung (Durolane®).“

Folgende Unterlagen haben uns vorgelegen: Der Antrag vom 01.08.03 (Eingang 17.12.03), das Studienprotokoll vom 01.08.03, die Patientenaufklärung und das Einwilligungsformular vom 01.08.03 und in der modifizierten Version, der Versicherungsnachweis If Schadenversicherung AG; VNr.: 06-15009, Gebrauchsinformation Durolane™, die Patienten-Fragebögen, Versicherungsbestätigung If Schadenversicherung AG; VNr.: 06-15 009

Sehr geehrte Frau Kollegin Fuchs,  
 Sehr geehrter Herr Kollege Skwara,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 16.06.04, mit dem Sie uns zur o.g. Studie folgende Dokumente senden:

Die Versicherungsbestätigung If Schadenversicherung AG; VNr.: 06-15 009, gültig bis 28.02.05 und die gemäß den Empfehlungen der Ethikkommission vom 16.02.04 modifizierte Patientenaufklärung und das Einwilligungsformular.

Seitens der Ethikkommission bestehen nunmehr weder ethische noch juristische Bedenken gegen die Durchführung der o.g. Studie.

Mit freundlichen Grüßen

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer.nat. Otrnar Schober  
 Vorsitzender der Ethikkommission

Mitglieder: O. Schober (Vorsitzender), P. Hucklenbroich (Stellv. Vorsitzender)  
 B. Brückmann, M. Kollnsoos, E. Lessing, J. Ritter, W. Schmitz, N. Senninger, L. Siep, I. Wolf  
 Leiterin der Geschäftsstelle: B. Uebing

GESAMT SEITEN 01



06-JUN-2005 16:19

EK MS

+49 251 8357097 S.01/01

+49 251 8357097 **Westfalen-Lippe**  
**Ärztekammer**  
 Körperschaft des öffentlichen Rechts



Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe  
 und der Medizinischen Fakultät der WWU Münster

Frau PD Dr. med. S. Fuchs  
 Herrn Dr. med. A. Skwara  
 Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie  
 Albert-Schweitzer-Str. 33

Hier

FAX: 0251/83-47989

D-48129 Münster, 08.04.2005

Geschäftsstelle: bue/wel  
 Von-Esmarch-Str. 62  
 D-48149 Münster

Vermittlung: ++49 (0) 251 83 - 0

Durchwahl: ++49 (0) 251 83-55290  
 Fax: ++49 (0) 251 83-57097  
 E-Mail: ethikkom@uni-muenster.de

<http://medweb.uni-muenster.de/forschungundlehre/fakultaet/ethikkommission/index.php>

**Reg.Nr.: 3II Fuchs-skwara 1 (Ohne diese Angabe keine Bearbeitung möglich!)**

Betr.: Beurteilung eines biomedizinischen Forschungsvorhabens am Menschen durch die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Hier: Ihr Antrag vom 18.01.2003: „Evaluation der klinisch-funktionellen Ergebnisse und der Lebensqualität von Patienten mit Kniegelenksarthrose nach Hyaluronsäurebehandlung (Durolane®).“

Folgende Unterlagen haben uns vorgelegen: Der Antrag vom 18.01.03 und die überarbeitete Fassung vom 10.04.03 (Eingang), das Studienprotokoll vom 18.01.03 und die überarbeitete Fassung vom 10.04.03 (Eingang), das Amendment vom 19.05.03 (Eingang), die Patientenaufklärung und das Einwilligungsfomular vom 18.01.03, 19.05.03 (Eingang) und die Dokumentationsbögen (CRF); Fragebögen vom 18.01.03, Anzigentext

Sehr geehrte Frau Doktor Fuchs,  
 sehr geehrter Herr Doktor Skwara,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 04.04.05, mit dem Sie uns zur o.g. Studie folgendes Dokument senden:

Anzeige zur Patientenrekrutierung.

Seitens der Ethikkommission bestehen keine ethischen Bedenken, sofern der Absatz „Die Teilnahme ist ... kostenfrei. Sie sind... versichert.“ entfällt (werbender Charakter).

Wir geben zu bedenken, dass der Text nicht ganz einfach zu verstehen ist (Injektion, Placebo).

Mit freundlichen Grüßen

Bärbel Uebing  
 Leiterin der Geschäftsstelle

Mitglieder: D. Schober (Vorsitzender), P. Hucklenbroich (Stellv. Vorsitzender)  
 B. Brinkmann, H. Kollhoffer †, E. Lessing, J. Ritter, W. Schmitz, N. Senninger, L. Siep, I. Wolf  
 Leiterin der Geschäftsstelle: B. Uebing

GESAMT SEITEN 01



Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe  
und der Medizinischen Fakultät der WWU Münster

Frau PD Dr. med. S. Fuchs  
Herrn Dr. med. A. Skwara  
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie  
Albert-Schweitzer-Str. 33

Hier

FAX: 0251/83-47989

D-48129 Münster, 06.07.2005

Geschäftsstelle: bue/wei  
Von-Esmarch-Str. 62  
D-48149 Münster

Vermittlung: ++49 (0) 251 83 - 0

Durchwahl: ++49 (0) 251 83-55290  
Fax: ++49 (0) 251 83-57097  
E-Mail: ethikkom@uni-muenster.de

<http://medweb.uni-muenster.de/forschungundlehre/fakultaet/ethikkommission/index.php>

**Reg.Nr.: 3II Fuchs-skwara 2 (Ohne diese Angabe keine Bearbeitung möglich!)**

Betr.: Beurteilung eines biomedizinischen Forschungsvorhabens am Menschen durch die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Hier: Ihr Antrag vom 18.01.2003: „Evaluation der klinisch-funktionellen Ergebnisse und der Lebensqualität von Patienten mit Kniegelenksarthrose nach Hyaluronsäurebehandlung (Durolane®).“

Folgende Unterlagen haben uns vorgelegen: Der Antrag vom 18.01.03 und die überarbeitete Fassung vom 10.04.03 (Eingang), das Studienprotokoll vom 18.01.03 und die überarbeitete Fassung vom 10.04.03 (Eingang), das Amendment vom 19.05.03 (Eingang), die Patientenaufklärung und das Einwilligungsformular vom 18.01.03, 19.05.03 (Eingang) und die Dokumentationsbögen (CRF): Fragebögen vom 18.01.03, Anzeigentext

Sehr geehrte Frau Doktor Fuchs,  
sehr geehrter Herr Doktor Skwara,

bei Durchsicht Ihrer Akte stellen wir fest, dass der Versicherungsnachweis aktualisiert werden muss (Versicherungsperiode: 01.03.04 bis **28.02.05**).

Wir bitten daher um Nachreichung einer gültigen Versicherungsbestätigung.

Ferner bitten wir um Zusendung des Studienstatus.

Mit freundlichen Grüßen

Bärbel Uebing  
Leiterin der Geschäftsstelle

### 5.3 Patientenaufklärung und Einverständniserklärung

#### Studientitel:

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

Durolane® Q-Med GmbH	Patient N°:  _ _ _ _	Patienteninitialen:  _ _ _ _	Prüfarzt:
-------------------------	-------------------------	---------------------------------	-----------

#### PATIENTENINFORMATION

Sehr geehrte Patientin,  
sehr geehrter Patient,

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

Mit diesem Aufklärungsbogen sollen Sie über den Hintergrund dieser Studie informiert werden. Er soll Ihnen zusätzlich zu einem Aufklärungsgespräch mit dem dafür zuständigen Arzt - helfen, eine Entscheidung über eine Teilnahme an der Studie zu treffen. Die klinische Prüfung, an der Sie jetzt teilnehmen können, dient der weiteren Erforschung der Hyaluronsäure als Wirksubstanz bei Kniegelenksarthrose. Bei dem zu untersuchenden Produkt handelt es sich um eine Injektionslösung, welche Hyaluronsäure als Wirkprinzip enthält.

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

Hyaluronsäure ist in der Natur weit verbreitet und kommt zum Beispiel im Glaskörper des Auges, in der Haut und in der Gelenkflüssigkeit vor. Sie ist ein wichtiger Bestandteil der Gelenkflüssigkeit und bildet die Basis deren stoßdämpfenden Eigenschaften. Aus anderen Untersuchungen ist bekannt, dass Hyaluronsäure die Gelenkschmiere qualitativ aufbessern, den Schmerz reduzieren und für eine Zunahme der Gelenkbeweglichkeit sorgen kann.

Die intraartikuläre Behandlung des Kniegelenks mit Kortikoiden ist ein bereits übliches Behandlungsverfahren bei chronischem Gelenkschmerz und damit ein Vergleichsstandard für andere intraartikuläre Behandlungen. In dieser Studie wird das langwirkende Triamcinolonhexacetonid als Vergleichsstandard verwendet.

Des Weiteren erfolgt eine Untersuchung des Placeboeffektes mittels einer intraartikulären Injektion einer physiologischen Kochsalzlösung.

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

### STUDIENZIEL

Das Ziel dieser klinischen Prüfung ist es die Wirksamkeit, des bereits zugelassenen hyaluronsäurehaltigen Medizinproduktes hinsichtlich der klinischen Verbesserung und auch der Ihrer Lebensqualität und verschiedenen funktioneller Parameter, wie z.B. des Gangbildes, gegen eine bisher übliche Standardbehandlung mit einem Kortikoid (Triamcinolonhexacetonid Kristallsuspension) sowie einem Placebo (physiologische Kochsalzlösung) zu vergleichen.

### STUDIENPLANUNG

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

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

Hyaluronsäure, Triamcinolonhexacetonid oder die physiologische Kochsalzlösung wird einmalig in Ihr Kniegelenk injiziert. Vor der ersten Spritze erfolgt eine klinische Untersuchung Ihres Kniegelenks sowie eine Untersuchung hinsichtlich Ihrer Lebensqualität, dem Gangbild, der Muskelaktivitäten an Ihren Beinen und dem Empfindungsvermögen Ihres Kniegelenks. Alle diese Untersuchungen sind schmerzfrei und ungefährlich. 12 Wochen nach Ablauf ihrer Injektion werden Sie noch mal klinisch untersucht um die Wirksamkeit der Behandlung zu dokumentieren.

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

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

### SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT

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

### RISIKEN UND NEBENWIRKUNGEN

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

Ein weitaus geringeres Risiko stellen lokale Begleiterscheinungen (vermutlich Reaktionen auf die Punktion des Gelenks) wie Schmerzen an der Einstichstelle, Schwellungen, Rötungen und, im Einzelfall, ein Gelenkerguss dar. Solche Reaktionen sind in aller Regel von geringer Ausprägung und bilden sich ohne weitere Maßnahmen spontan zurück. In allen veröffentlichten Studien wird Hyaluronsäure als sicheres Produkt bezeichnet. Die Wirksubstanz ist eine hochgereinigte Hyaluronsäure, völlig frei von tierischem Protein; dies schließt das Auftreten einer Eiweißallergie bei entsprechend disponierten Personen aus.

## VERSICHERUNG

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

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

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

## DATENSCHUTZ, DATENAUSWERTUNG UND VERÖFFENTLICHUNG

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

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

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

## FREIWILLIGKEIT

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

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

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

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

Herzlichen Dank für Ihre Mitwirkung.



<b>Anamnese</b>		
Kniegelenk, das in der Studie betrachtet wird:	<input type="checkbox"/> rechts	<input type="checkbox"/> links
Betroffenes Kompartiment:	<input type="checkbox"/> medial	<input type="checkbox"/> lateral
Morgendliche Steifheit (mind. 30 Min)?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Knirschen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Gebrauch von Gehstützen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

<b>Hatte der Patient bisher oder hat er derzeit Erkrankungen der folgenden Bereiche?</b>				
	ja	nein	Falls ja, Diagnose und Datum	Auch bei Studienbeginn
1. Kardiovaskulär	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
2. Hepatisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
3. Renal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
4. Dermatologisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
5. Muskulär	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
6. Endokrinologisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
7. Hämatologisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
8. Allergisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>
9. Sonstige	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>

<b>Bisherige Behandlungen/Therapien</b>	
Wurden schon andere Therapien/Behandlungen vor dieser Studie am zu untersuchenden Gelenk in dieser Indikation Angewendet?	
<input type="checkbox"/> nein	Falls ja, Spezifizierung und Datum:
<input type="checkbox"/> ja	

<b>Voroperationen</b>	
Erfolgt schon Voroperationen?	
<input type="checkbox"/> ja	Falls ja, Spezifizierung und Datum:
<input type="checkbox"/> nein	

<b>Kellgren Einteilung</b>
Grad: _____

<b>Radiologische Diagnose</b>	
Datum der Aufnahme:	_ _ _ _ _ _ _
	Tag      Monat      Jahr
Kommentar: _____	

### 5.5 Ein- und Ausschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b> Wird eine dieser Fragen mit „nein“ beantwortet, kann der Patient nicht an dieser Studie teilnehmen!		
	ja	nein
1. Männer und Frauen zwischen 35 und 80 Jahren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Radiologisch gesicherte Diagnose einer Kniegelenksarthrose mit einer Einstufung nach Kellgren von II – III	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Schmerzen nach der VAS Skala von $\geq 40$ mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Chronischer Schmerz seit mind. 6 Monaten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Lequesne-Index von mind. 10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Patienten mit gutem sonstigen EZ/AZ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Compliance des Patienten gewährleistet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Unterschriebene Einverständniserklärung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>Ausschlusskriterien</b> Wird eine dieser Fragen mit „ja“ beantwortet, kann der Patient nicht an dieser Studie teilnehmen!	ja	nein
1. Alkoholiker, Medikamenten- oder Drogenabhängige, sowie neurotische Persönlichkeiten; Patienten mit psychischen Erkrankungen, Epilepsie oder mit Suizidgefahr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Frauen im gebärfähigen Alter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Personen, die nach Meinung des Prüfers die Patienteneinverständniserklärung nicht verstehen oder eine hohe Non-Compliance besitzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb der letzten 3 Monaten oder gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. vor Studienbeginn bekannte Unverträglichkeit auf einen Inhaltsstoff des Prüfproduktes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Akutes Hämarthros oder akuter Gelenkerguss, der eine Punktion erforderlich macht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Patienten mit nicht-osteoarthrotischer Gelenkerkrankung (entzündliche Gelenkerkrankungen (Polyarthritiden), Läsionen der Bänder, Kompletresektion des Meniskus, Chondrocalzinose, Sudek's Atrophie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Erlaubte Voroperationen vor weniger als 3 Monaten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Osteoarthrose in der Hüfte mit einem Schweregrad, der die Funktionsfähigkeit des Knies beeinflusst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Axiale Abweichung von mehr als 15 Grad in Valgus oder Varus (Röntgenbild), klinisch signifikante medio-laterale oder antero-posteriore Instabilität	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Krepitationen unter der Kniescheibe (Hinweis auf Retropatellararthrose)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Andere Krankheiten, die eine Kontraindikation für eine Hyaluronsäure bzw. Kortisongabe darstellen (Tumorleiden, Infektionen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Vorhandensein einer Kontraindikation für eine intraartikuläre Behandlung (Infektionen, Hautschäden und Hauterkrankungen in der Umgebung der Injektionsstelle)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Intraartikuläre Gelenkbehandlung innerhalb der letzten 6 Monate unter Verwendung von hyaluronsäurehaltigen/glykosaminoglykanhaltigen Substanzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Intraartikuläre Gelenkbehandlung innerhalb der letzten 3 Monate unter Verwendung von kortikoidhaltigen Substanzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Schwere systemische Erkrankungen (z. B. Tumorerkrankungen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Unkontrollierte Diabetes mellitus oder unkontrollierte Schilddrüsenerkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Gebrauch von Antikoagulantien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Vorhandensein einer Begleiterkrankung oder Einnahme von Begleitmedikation (nicht-steroidale Antirheumatika/Analgetika, Antidepressiva, Neuroleptika, u.ä.), während der Dauer der Studie, die in Wirkung und Konzentration die Evaluierung der Studie beeinflussen würden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Periphere Neuropathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Bestehende oder Verdacht auf arthrogene Infektionen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 5.6 Fragebögen und Scores

## 5.6.1 Visuelle Analogskala

<b>Visuelle Analog-Skala (VAS)</b>	
<b>Kein Schmerz</b> (Bitte nur mit einem einzelnen senkrechten Strich die Linie kreuzen)	<b>Unerträglich Schmerz</b>

## 5.6.2 Der Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36) Fragebogen

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben? (Bitte nur ein Kästchen ankreuzen)		
ausgezeichnet	<input type="checkbox"/>	(1)
sehr gut	<input type="checkbox"/>	(2)
gut	<input type="checkbox"/>	(3)
weniger gut	<input type="checkbox"/>	(4)
schlecht	<input type="checkbox"/>	(5)

2. <u>Im Vergleich zum vergangenen Jahr</u> , wie würden Sie Ihren <u>derzeitigen</u> Gesundheitszustand beschreiben? (Bitte nur ein Kästchen ankreuzen)		
derzeit viel besser als vor einem Jahr	<input type="checkbox"/>	(1)
derzeit etwas besser als vor einem Jahr	<input type="checkbox"/>	(2)
etwa so wie vor einem Jahr	<input type="checkbox"/>	(3)
derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr	<input type="checkbox"/>	(4)
derzeit viel schlechter als vor einem Jahr	<input type="checkbox"/>	(5)

3. Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an diesem normalen Tag ausüben. <u>Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt?</u> Wenn ja, wie stark? (Bitte in jeder Zeile nur ein Kästchen ankreuzen)			
Tätigkeiten	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a) anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)
b) mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)
c) Einkaufstasche heben oder tragen	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)
d) mehrere Treppenabsätze steigen	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)
e) einen Treppenabsatz steigen	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)
f) sich beugen, knien, bücken	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)

g) mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)
h) mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)
i) eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)
j) sich baden oder anziehen	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause? (Bitte in jeder Zeile nur ein Kästchen ankreuzen)

Schwierigkeiten	Ja	Nein
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)
b) Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)
c) Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)
d) Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich musste mich besonders anstrengen)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)? (Bitte in jeder Zeile nur ein Kästchen ankreuzen)

Schwierigkeiten	Ja	Nein
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)
b) Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)
c) Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt? (Bitte nur ein Kästchen ankreuzen)

- überhaupt nicht  (1)  
 etwas  (2)  
 mäßig  (3)  
 ziemlich  (4)  
 sehr  (5)

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen? (Bitte nur ein Kästchen ankreuzen)

- Ich hatte keine Schmerzen  (1)  
 sehr leicht  (2)  
 leicht  (3)  
 mäßig  (4)

stark	<input type="checkbox"/> (5)
sehr stark	<input type="checkbox"/> (6)

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagsaktivitäten zu Hause und im Beruf behindert?

(Bitte nur ein Kästchen ankreuzen)

- überhaupt nicht  (1)  
ein bisschen  (2)  
mäßig  (3)  
ziemlich  (4)  
sehr  (5)

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

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

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

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

- immer  (1)  
meistens  (2)  
manchmal  (3)  
selten  (4)  
nie  (5)

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

### 5.6.3 Der Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

#### Fragebogen zu Kniebeschwerden

Sie werden gebeten, nach diesem Muster die Stärke Ihrer Schmerzen, Ihre Steifigkeit oder Behinderung anzugeben. Bitte vergessen Sie nicht, je mehr rechts Sie das „X“ ankreuzen, umso mehr Schmerzen, Steifigkeit oder Behinderung haben Sie.

#### A Schmerzfragen

Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Stärke Ihrer Schmerzen, die Sie im kranken Knie haben. Bitte geben Sie für jede Frage die Stärke der Schmerzen an, die Sie in den letzten 2 Tagen verspürt haben. (Bitte kreuzen Sie die zutreffenden Kästchen an).

*Wie starke Schmerzen haben Sie beim...*

#### 1. Gehen auf ebenem Boden

keine Schmerzen  extreme Schmerzen

#### 2. Treppen hinauf- oder hinuntersteigen

keine Schmerzen  extreme Schmerzen

#### 3. Nachts im Bett

keine Schmerzen  extreme Schmerzen

#### 4. Sitzen oder liegen

keine Schmerzen  extreme Schmerzen

#### 5. Aufrecht stehen

keine Schmerzen  extreme Schmerzen

#### B Fragen zur Steifigkeit

Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Steifigkeit (nicht die Schmerzen) Ihres kranken Knies. Steifigkeit ist ein Gefühl von Einschränkung oder Langsamkeit in der Beweglichkeit, wenn Sie Ihre Gelenke bewegen. Bitte geben Sie für jede Frage die



**13. Ins Bad/aus dem Bad steigen**keine Schwierigkeiten  extreme Schwierigkeiten**14. Sitzen**keine Schwierigkeiten  extreme Schwierigkeiten**15. Sich auf die Toilette setzen/Aufstehen von der Toilette**keine Schwierigkeiten  extreme Schwierigkeiten**16. Anstrengende Hausarbeiten**keine Schwierigkeiten  extreme Schwierigkeiten**17. Leichte Hausarbeiten**keine Schwierigkeiten  extreme Schwierigkeiten**5.6.4 Der Lequesne-Funktionsscore**

<b>Lequesne Funktions-Index</b>		
<b>Schmerz und Beschwerden</b>		<b>Punkte:</b>
• Während nächtlicher Bettruhe		
<input type="checkbox"/>	- nur bei Bewegung oder in bestimmten Positionen	1
<input type="checkbox"/>	- ohne Bewegung	2
• Dauer der morgendlichen Steifheit oder Schmerzen nach dem Aufstehen		
<input type="checkbox"/>	- weniger als 15 Minuten	1
<input type="checkbox"/>	- 15 Minuten und mehr	2
<input type="checkbox"/>	• 30 Minuten stehen erhöht den Schmerz	1
• Schmerzen beim Gehen		
<input type="checkbox"/>	- erst nach einer Weile	1
<input type="checkbox"/>	- rasch nach dem Losgehen	2
<input type="checkbox"/>	• Beim Aufstehen ohne Zuhilfenahme der Arme	1
Summe der Punkte bei Schmerzen und Beschwerden		—
<b>Maximale Gehdistanz</b>		
<input type="checkbox"/>	• Mehr als 1 km, aber beschränkt	1
<input type="checkbox"/>	• Ungefähr 1 km (bzw. 15 Minuten)	2
<input type="checkbox"/>	• Zwischen 500 - 900 Meter (ca. 8-15 Minuten)	3
<input type="checkbox"/>	• Zwischen 300 - 500 Meter	4
<input type="checkbox"/>	• Zwischen 100 - 300 Meter	5
<input type="checkbox"/>	• Weniger als 100 Meter	6
<input type="checkbox"/>	• Unter Zuhilfenahme eines Stockes oder Krücke	+1
<input type="checkbox"/>	• Unter Zuhilfenahme zweier Stöcke oder Krücken	+2
<b>Alltagsaktivitäten</b>		
<input type="checkbox"/>	• Können sie eine Standardtreppe hoch gehen?	0 / 1 / 2
		—

• Können sie eine Standardtreppe runter gehen?		0 / 1 / 2	—
• Können sie sich hinhocken?		0 / 1 / 2	—
• Können sie auf unebenem Gelände gehen?		0 / 1 / 2	—
Punkteinteilung:	- leicht	0 Punkte	
	- mit Schwierigkeiten	1 Punkt (oder 0,5 und 1,5)	
	- nicht möglich	2 Punkte	
<u>Gesamtpunktzahl:</u>			—

**Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Frau Univ.-Prof. Dr. med. Susanne Fuchs-Winkelmann und Herrn Univ.-Prof. Dr. rer. soc. Dieter Rosenbaum für die Überlassung dieses Themas und Herrn Dr. med. Adrian Skwara für die freundliche Betreuung und gute Zusammenarbeit, die zur vorliegenden Arbeit geführt hat. Auch Herrn Univ. Prof. Dr. Michael J. Raschke darf ich für das gezeigte Interesse an meiner Arbeit und die Übernahme des Koreferats danken.

Weiterhin danke ich Prof. Dr. rer. soc. Dieter Rosenbaum für die gute Betreuung, für die Möglichkeit zur Durchführung der ganganalytischen Untersuchungen und für die tatkräftige Unterstützung hierbei sowie den Mitarbeitern des Funktionsbereichs Bewegungsanalytik des Universitätsklinikums Münster Herr Dipl. Ing. Dieter Klein, Frau Ute Wirl, Frau Christel Meyer, Frau Helga Raape und Frau Christel Wallmann für ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei der Aufnahme und Auswertung der ganganalytischen Messungen. Ohne sie wäre die Durchführung der Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Besonderer Dank gilt auch meinem Mitdoktoranden Robert Ponelis für die allseits zuverlässige und freundliche Zusammenarbeit.

Ich bedanke mich weiterhin bei der Firma Q-Med (Q-Med, Bad Bensheim) für die Bereitstellung des Studienpräparates Durolane®.

Dank gilt ebenfalls der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der WWU Münster, die die Durchführung der vorgelegten Untersuchungen genehmigte.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich auch bei meinem Ehemann und bei meinen Eltern für die unentwegte Unterstützung und die vielen Stunden, in denen sie die Kinderbetreuung übernommen haben.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei den StudienteilnehmerInnen, die sich freundlicherweise zu einer wissenschaftlichen Unterstützung bereitklärten und mir somit das Anfertigen dieser Arbeit erst ermöglicht haben.

