

**Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Studie zur Wirksamkeit
hochvernetzter Hyaluronsäure bei der Behandlung der Gonarthrose**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen**

**vorgelegt von Babett Auerbach
aus Zittau**

Giessen 2001

**Aus dem Waldkrankenhaus Bad Döben
Fachkrankenhaus für Orthopädie**

Ärztlicher Leiter: Chefarzt Prof. Dr. med. C. Melzer

Betreuer: Prof. Dr. med. C. Melzer

Gutachter: Prof. Dr. med. C. Melzer

Gutachter: Prof. Dr. Dr. med. R. Schnettler

Tag der Disputation: 05.11.2002

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Problemstellung	1
1.1. Definition und Epidemiologie.....	1
1.2. Methodik der Arbeit.....	1
1.3. Grundlagen der Sauerstoffinsufflationstherapie.....	2
1.4. Grundlagen der Therapie mit hochvernetzter Hyaluronsäure.....	3
1.5. Fragestellung der Arbeit.....	9
2. Material und Methode	9
2.1. Untersuchungsgut.....	9
2.2. Prinzip und Zeitpunkt der Datenerfassung.....	10
2.3. Untersuchungsmethoden.....	10
2.3.1. Die Visuelle Analogskala (VAS).....	10
2.3.2. Der TEGNER-Aktivitätsindex (Tegner 1984).....	10
2.3.3. Der LYSHOLM-Score (Lysholm 1982).....	11
2.3.4. Der Western Ontario and McMasters Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)...	12
2.4. Statistische Auswertung der Daten.....	13
2.5. Größe des Stichprobenumfangs.....	14
2.6. Durchführung der Therapie.....	14
2.6.1. Arthroskopie und arthroskopische Therapie.....	14
2.6.2. Konservative Therapie.....	15
2.6.2.1. Physiotherapeutische Maßnahmen.....	15
2.6.2.2. Physikalische Maßnahmen.....	15
2.6.2.3. Die intraartikuläre Injektionstherapie.....	15
2.6.2.3.1. Intraartikuläre Injektion von gasförmigem Sauerstoff.....	16
2.6.2.3.2. Intraartikuläre Injektion von hochvernetzter Hyaluronsäure.....	16
2.6.3. Patientenkollektiv und Verteilung.....	17
3. Ergebnisse	18
3.1. Ergebnisse der Sauerstoffinsufflationstherapie	18
3.2. Ergebnisse der Injektionstherapie mit hochvernetzter Hyaluronsäure.....	20
3.3. Vergleich der Therapieergebnisse beider Injektionsmittel.....	22
3.3.1. Ergebnisse der Visuellen Analogskala für den Ruheschmerz.....	22
3.3.2. Ergebnisse der Visuellen Analogskala für den Belastungsschmerz.....	26
3.3.3. Ergebnisse des TEGNER-Aktivitätsindexes.....	29
3.3.4. Ergebnisse des LYSHOLM-Scores.....	31
3.3.5. Ergebnisse des Western Ontario and McMasters Universities Osteoarthritis Index	34
3.3.5.1. WOMAC Teil A (Schmerzbeurteilung).....	36
3.3.5.2. WOMAC Teil B (Gelenksteife).....	38
3.3.5.3. WOMAC Teil C (Gelenkfunktion).....	40
3.3.6. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse aus dem Vergleich beider Therapiemethoden.....	42
3.4. Untersuchung der Therapiegruppen unterteilt nach intraoperativ durchgeführter Knorpeltherapie und ohne diese.....	44
3.4.1. VAS für den Ruheschmerz.....	44
3.4.2. VAS für den Belastungsschmerz.....	46
3.4.3. TEGNER-Aktivitätsindex.....	47
3.4.4. LYSHOLM-Score.....	48
3.4.5. WOMAC Teil A / B / C.....	50
3.4.6. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse aus dem Vergleich beider Therapiemethoden mit intraoperativer Therapie und ohne diese.....	53

4. Diskussion	55
4.1. Allgemeine Diskussion.....	55
4.2. Methodenkritik.....	55
4.2.1. Wahl des Stichprobenumfangs.....	55
4.2.2. Wahl des Nachuntersuchungszeitraumes.....	55
4.2.3. Wahl des Injektionsmittels.....	56
4.2.4. Verträglichkeit des Injektionsmittels.....	56
4.2.5. Patientenkollektiv.....	57
4.2.6. spezielle Methodenkritik.....	58
4.3. Diskussion der Untersuchungsergebnisse.....	59
4.3.1. Diskussion der Untersuchungsergebnisse der Sauerstoffgruppe.....	59
4.3.2. Diskussion der Untersuchungsergebnisse der Hyaluronsäuregruppe.....	60
4.3.3. Untersuchungsergebnisse aus dem Gruppenvergleich beider Injektionsmittel.....	61
4.4. Praktische Relevanz der Untersuchungsergebniss.....	62
5. Zusammenfassung	63
6. Literaturverzeichnis	66
7. Anhang	73
7.1. Abkürzungen.....	73
8. Danksagung	74
9. Lebenslauf	75

1. Einleitung und Problemstellung

1.1. Definition und Epidemiologie

Die Gonarthrose ist eine progressive Abnutzung des Kniegelenkknorpels (Chondrozyten, Proteoglykane, Kollagene) als Ausdruck einer Störung des Gleichgewichtes und eines Mißverhältnisses zwischen Belastung und Belastbarkeit, dies unter Beteiligung anderer Gelenkstrukturen wie Knochen, synovialer und fibröser Gelenkkapsel sowie periartikulärer Muskulatur (Grifka 1994, Krämer 1999).

Sie ist zu verstehen als chronische, phasenhaft ablaufende Krankheit, deren Fortschreiten zustande kommt durch ein unphysiologisches Verhältnis von exogener biomechanischer Beanspruchung und deren funktioneller Kompensation durch das Gelenk auf Grundlage der individuellen Qualität der biologischen Strukturen.

Zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr sind bei 50% der Bevölkerung Arthrosezeichen am Kniegelenk nachweisbar, ab dem 70. Lebensjahr ist dies bei jedem Menschen möglich (Krämer 1999).

Studien zur Epidemiologie der Osteoarthrose erfolgten erstmals Anfang der 50er Jahre von Kellgren und Lawrence in deren Ergebnis sich die bisher am häufigsten angewandten radiologischen Kriterien zur Beurteilung des Ausprägungsgrades der Osteoarthrose (K&L-Score) etablierten (Kellgren und Lawrence 1957).

Im deutschsprachigen Raum lieferte die Ulmer Osteoarthrose-Studie Daten zur Prävalenz und zeigte auf, daß sie für Frauen mit radiologisch definierter Gonarthrose höher ist als für Männer und ein sprunghafter Anstieg der Inzidenz bei Frauen nach dem 45. Lebensjahr zu verzeichnen ist (Günther et al. 1998).

Die Zahl der Erkrankten an Gonarthrose bezogen auf die Gesamtpopulation liegt nach Sun et al. (1997) zwischen 0,5% und 10,0% bei Männern sowie 1,7% und 17,9% bei Frauen. Die Inzidenz der klinisch definierten Gonarthrose schwankt nach Sun et al. (1997) zwischen 10 und 2230 Neuerkrankten pro 10⁵ Personen je Jahr.

Aus diesem Grund sehen sich heute Ärzte verschiedener Fachrichtungen in zunehmendem Maße mit dem Problem degenerativer Gelenkerkrankungen konfrontiert. Arthrosen besitzen eine große volkswirtschaftliche Bedeutung durch die entstehenden Behandlungs- und Rehabilitationskosten, den Arbeitsausfall, Frührenten und Invalidität (Grifka 1994).

Zudem versetzt die gestiegene globale Lebenserwartung ältere Menschen zusehens in die Lage, ihr Leben bis ins hohe Alter aktiv zu gestalten. Immer weniger Betroffene akzeptieren ein Abfinden mit dem „unabwendbaren“ Verschleiß ihrer Gelenke. Es resultieren steigende Erwartungen an die orthopädische Versorgung.

Der Anspruch und das Ziel, den Erkrankten möglichst lange eine hohe Lebensqualität sichern zu helfen, stellt an die orthopädische Therapie die Aufgabe, exakte, suffiziente und pathophysiologisch begründete therapeutische Maßnahmen zu entwickeln (Altman 1996, Vetter 1998, Hoc 1999, Dequeker 2000, Buckwalter 2001).

1.2. Methodik der Arbeit

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

Dafür wandten wir die Methode einer prospektiven, randomisierten Studie an, der Daten aus dem Waldkrankenhaus Bad Dübren, Fachkrankenhaus für Orthopädie, zugrunde liegen.

Gegenstand der Studie war es, Patienten mit einem arthroskopisch gesicherten Knorpelschaden des Kniegelenkes einem definierten konservativen Behandlungsschema zu unterziehen und die Therapieergebnisse über den Zeitraum eines Jahres zu erfassen und auszuwerten.

Die Behandlungen umfaßten standardisierte physikalische und physiotherapeutische Maßnahmen, die durch intraartikuläre Injektionen ergänzt wurden. Dabei verglichen wir zwei verschiedene Substanzen: gasförmigen Sauerstoff und hochvernetzte Hyaluronsäure SYNVISIC[®] (Hersteller BIOMATRIX[®]).

Im Zeitraum von April bis August 1999 wurden 111 Patienten durch intraartikuläre Injektionen behandelt.

Die Behandlungsergebnisse erfaßten wir nach 2 Wochen (Abschluß der Therapie), 3, 6 und 12 Monaten.

Zur Bewertung und zum Vergleich der Ergebnisse bedienten wir uns der Visuellen Analogskala für den nächtlichen Ruheschmerz und für den Belastungsschmerz, des TEGNER-Aktivitätsindex für die berufliche Belastung und sportliche Aktivität, des LYSHOLM-Scores für die Kniegelenkfunktion und des Western Ontario and McMasters Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) für den Schmerz, für die Gelenksteifheit und für die Kniegelenksfunktion.

1.3. Grundlagen der Sauerstoffinsufflationstherapie

Die intraartikuläre Insufflation von gasförmigem Sauerstoff zur Therapie von Knorpelschäden wird seit ca. 20 Jahren im Waldkrankenhaus Bad Dübren praktiziert.

Inauguriert wurde diese Therapie von Chefarzt Dr. D. Jungmichel, der damit hervorragende Ergebnisse vor allem auf dem Gebiet der Rehabilitation von Leistungssportlern erzielte (Jungmichel 1980, Förster 2001)

Grundlagen der Sauerstofftherapie legte Uibe schon 1959 mit Arbeiten zur intraarteriellen, intravenösen und subcutanen Applikation von gasförmigem Sauerstoff. Von ihm stammen auch Hinweis auf eine mögliche intraartikuläre Anwendung (Uibe 1959).

In den experimentellen Ergebnissen einer russischen Arbeitsgruppe (Sawesa et al. 1973) zeigte sich eine positive Beeinflussung von traumatischen Kniegelenkschäden mit Hämarthros durch die Sauerstoffinsufflation, insbesondere bezüglich der schnellen Resorption des Hämatoms und der Normalisierung der Gewebestruktur im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne diese Therapie.

1987 veröffentlichten Jungmichel et al. Ergebnisse einer multizentrischen Studie, in der die chondroprotektive Wirkung von ARTEPARON[®], Sauerstoff und Gelenklavage bei der Gonarthrose verglichen wurden. Es konnte eine positive Beeinflussung des Gelenkstoffwechsels (Laktat, pO₂, Cholinesterase, Gesamteiweiß sowie Menge und Qualität des Gelenkergusses), der Gelenkergußhäufigkeit, der Kapselschwellung, des Bewegungsumfanges, der Gehstrecke sowie des Ruhe- und Belastungsschmerzes mit allen 3 Methoden nachgewiesen werden. Die besten Ergebnisse erzielte dabei die ARTEPARON[®]-Therapie, gefolgt von der Sauerstofftherapie und der Gelenklavage. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich nicht, jedoch tendenziell bessere Ergebnisse in der genannten Reihenfolge.

Jessen (1989) fand durch in vivo-Messungen des intraartikulären Sauerstoffpartialdruckes (pO₂) der Synovia, daß im Rahmen des chronischen Arthrosegeschehens der synovialen Hypoxie eine bedeutende Rolle zukommt.

Der synoviale pO₂ wird durch Diffusion aus den Blutgefäßen der Gelenkkapsel über die Synovialis realisiert, wobei ausgedehnte subsynoviale Kapillarnetze und die zottige Struktur der Synovialis für eine adäquate Diffusionsfläche sorgen. Über die durch den Quelldruck der Knorpelmatrix bei Gelenkbewegung realisierte reversible kompressive Deformierung (stress-relaxation behavior) kommt es auch zur Sauerstoffanreicherung in den basalen Knorpelschichten (Otte 2000).

Daß der Gelenkknorpel nicht nur rein anaerob seine Syntheseleistungen realisiert, zeigten elektronenmikroskopisch nachgewiesene reichliche Glykogenspeicher in den Chondrozyten (aerober Stoffwechsellvorgang, Jessen 1989).

Jessen (1989) und Krzok (1983) zeigten durch pO₂-Messungen bei radiologisch nachgewiesenen Gonarthrosen eine deutliche synoviale Hypoxie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Ursächlich für die verminderten pO₂-Werte bei Gonarthrose wurden die Länge der „Transitstrecke“ Kapillare-Synovia (proliferative Umbauvorgänge, interstitielles Ödem, Infiltration durch Anstieg der Phagozytenleistung, Geiler 1987), die erhöhte O₂-Konsumtion der Zellen entlang der Diffusionsstrecke (Zellproliferation der Synovialis durch gesteigerte Syntheseprozesse, durch Chemotaxis Infiltration von Leukozyten, Fassbender

1991), die lokale Blutflußrate in den Gelenkkapselgefäßen (Kontraktion und Obstruktion von Gefäßen, Vaskulitiden) sowie die intraartikulären Druckverhältnisse (ergußbedingte intraartikuläre Druckerhöhung) genannt.

Für eine Beeinflussung des chondrozytären Metabolismus spricht die Korrelation des reduzierten intraartikulären pO_2 mit einer signifikanten Erniedrigung des pH-Wertes. Dies führt zur Inhibition der Glukosaminoglykan-Synthese und zum Ausfällen von akkumulierten Glukosaminoglykanen in die Synovia (Arthrosemarker in der Synovia, Brighton 1974, Panula 1998, Scherer 1998, Myers 1999) sowie zu veränderten Ionisationsgraden von Substanzen im sauren Milieu, die eine Änderung der Lipidlöslichkeit nach sich ziehen. Der nachgewiesene Anstieg der Laktat- und pCO_2 -Konzentration ist auf die anaerobe Glykolyse des anoxischen Knorpel- und synovialen Gewebes mit vermehrtem Laktatanfall und der gesteigerten Pufferreaktion des Bikarbonats mit dem Laktat zu CO_2 und H_2O zu erklären. Es resultiert eine artikuläre metabolische Azidose und synoviale Hypoxie, welche eine enzymatische Degradation der Knorpelmatrix nach sich zieht (Otte 2000).

Hohe synoviale pO_2 -Werte werden in der Literatur in Hinblick auf degenerative Gelenkerkrankungen kaum diskutiert.

Schneider und Mildner (1996) belegten durch pO_2 -Messungen mittels einer flexiblen Mikrokathetersonde im Kniegelenk die direkte Korrelation zwischen dem pO_2 und der Durchblutung unter verschiedenen funktionellen Bedingungen.

Sie zeigten, daß die Restitutionsfähigkeit eines Gewebes, insbesondere bei degenerativen Gelenkprozessen in erheblichem Maß von der lokalen Durchblutung abhängig ist und bei der Gonarthrose signifikant niedrigere pO_2 -Werte nachweisbar waren im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Sie führten dies ebenfalls auf die vorliegende Synovialmembranverdickung zurück. Arthrotisch veränderte Gelenke haben eine primär eingeschränkte Kompensationsfähigkeit hinsichtlich des funktionsbedingten Durchblutungsmehrbedarfs (Schneider und Mildner 1996, Wirth et al. 2000).

Da der hyaline Gelenkknorpel überwiegend aus der Synovia ernährt wird, führt somit eine Reduktion des intraartikulären pO_2 dort zwangsläufig zu einer Reduktion des lokalen Sauerstoffangebotes. Da jedoch regenerative Prozesse im Gelenk sauerstoffpflichtig sind, werden auch diese durch das vorliegende pO_2 -Minderangebot bei arthrotisch veränderten Gelenken in erheblichem Maß negativ beeinflusst.

1.4. Grundlagen der Therapie mit hochvernetzter Hyaluronsäure

Einen anderen Therapieansatz verfolgt die Behandlung mit hochvernetzter Hyaluronsäure.

Der Gelenkbeanspruchung stehen die Materialeigenschaften des Knorpels gegenüber. Sein Verhalten unter Belastung wird als viskoelastisch bezeichnet (Otte 2000). Es sind also eine elastische und eine visköse Komponente in der Knorpelstruktur vereint.

Bei arthrotischen Veränderungen im Kniegelenk kommt es zur Störung der Syntheseleistung der Chondrozyten (Wirth et al. 2000).

Ihre Syntheseprodukte, die extrazelluläre Matrix bestehen aus Faserproteinen.

Das Kollagen ist dabei für die Zugfestigkeit des Knorpelgewebes zuständig. Es wird umgeben von der stark wasserhaltigen und gelartigen Grundsubstanz, gebildet aus Glykosaminoglykanen und Proteoglykanen.

Die Glykosaminoglykane sind hydrophil und binden durch ihre hohe negative Ladungsdichte (physikochemische und elektrostatische Wirkung der Ionenladung als elastische Komponente, van den Hoogen et al. 1998) große Mengen Wassers in der Knorpelmatrix.

Dadurch entsteht der Quelldruck (Tugor), der Druckkräften von außen (Wasserverdrängung) Widerstand entgegen setzt. Sie bilden den mechanischen Schutz des Gewebes und erlauben zudem die schnelle Diffusion wasserlöslicher Moleküle und Nährstoffe (hydraulische Permeabilität durch Abhängigkeit der Porengröße von der Belastungsgröße = Reibungshindernis, Otte 2000).

Die Proteoglykane bilden über ihre Bindung an Hyaluronsäure Ketten, sogenannte Aggrecane, welche für die Elastizität, Flexibilität und Komprimierbarkeit des Knorpels verantwortlich sind (Setton et al. 1999, Bayliss et al. 2000).

Hyaluronsäure (HA) ist ein polymeres Glykosaminoglykan, das sich aus sich wiederholenden Glukuronsäure-N-acetylglucosamin-Einheiten zusammensetzt. Im hyalinen Knorpel ist es das einzige nicht sulfatierte Glykosaminoglykan. Es ist für die Proteoglykanaggregation verantwortlich (Henderson et al. 1991) und somit für die biomechanische Funktion des normalen Gelenkknorpels von Bedeutung.

Bei degenerativen Prozessen vermindert sich die Produktion der endogenen HA (Fraser et al. 1993). Dies geht einher mit dem Verlust an Reparaturfähigkeit der Chondrozyten für die Knorpelmatrix (George 1998, Setton et al. 1999).

HA kommt darüber hinaus hochkonzentriert in der Synovia vor und bestimmt deren Viskosität (Heine und Karbowski 1998). Der zweite Gesichtspunkt ist somit die veränderte Synovialflüssigkeit.

Im zunehmenden Alter kommt es zu einer Verminderung der Viskosität und Elastizität der Synovia, was zu einer erhöhten Reibungsbelastung und mechanischen Beanspruchung führt (Larsen et al. 1992).

Die Therapie der Arthrose mit intraartikulär applizierter HA wird unter der Vorstellung angewendet, daß sie die im Rahmen arthrotischer Vorgänge sowohl in Konzentration wie in Molekülgröße reduzierte physiologische Synovia-Hyaluronsäure substituiert als Viskosupplementation (Balazs und Denlinger 1989 und 1993, Punzi et al. 1989, McCarty et al. 2000).

Durch die Viskosupplementation von hochvernetzter HA, hinsichtlich des Molekulargewichtes ähnlich der der gesunden Synovia ($6-7 \times 10^6$ Dalton, 2-4 mg/ml, Brandt et al. 2000), soll dies zur Verbesserung der rheologischen Eigenschaften der pathologisch veränderten Synovia führen und zudem soll die Reparaturfähigkeit der Chondrozyten für die extrazelluläre Matrix verbessert werden (Balazs und Denlinger 1989, Weiss und Band 1995, Laurent et al. 1996, Marshall 1997).

Synovia-HA ist nicht nur für die Lubrication der Gelenkoberfläche und Schockabsorption verantwortlich (Stöve und Puhl 1999, Marshall et al. 2000), sondern schützt auch die Schmerzrezeptoren (Pozo et al. 1997, Marshall 1998) und hemmt die Chemotaxis von Entzündungszellen. Dies geschieht sowohl durch das Abfangen freier Sauerstoffradikale als auch durch die Hemmung des Arachidonsäure-Abbaus als antiinflammatorische Wirkung, wodurch ein analgetischer Effekt beschrieben wird (Balazs und Denlinger 1993, Laurent et al. 1996, Pozo et al. 1997, Otte 2000).

Schneider et al.(1997) konnten in einer Wirksamkeits-Studie nach HA-Injektion bei Gonarthrose eine signifikante Erhöhung des intraartikulären pO_2 und eine Absenkung der intraartikulären Temperatur zeigen und schlossen daraus auf eine Verbesserung der metabolischen und regenerativen Prozesse durch HA.

Vor allem aber erhöht die HA die Proteoglykanproduktion humaner Chondrozyten und die Viskosität der Synovia, was zur Verbesserung der mechanischen Eigenschaften des Knorpels und zur Optimierung der Gelenkbeweglichkeit führt.

Das Prinzip der Viskosupplementation wird inzwischen in vielen Ländern angewandt (USA, Kanada, Frankreich, Italien, Österreich, Schweiz, Deutschland u.a.) und durch umfangreiche klinische Studien belegt (symptommodifizierende Aktivität der HA, siehe Metaanalyse klinischer Studien für HA-Therapie in Tab.1).

Einige Pilotstudien bemühten sich zudem, den strukturmodifizierenden Effekt der Hyaluronsäuretherapie durch arthroskopische Kontrolle der Therapieergebnisse nach Injektion zu belegen und damit die kausale Beeinflussung des Arthroseprozesses durch die Therapie zu untermauern (Listrat et al. 1997, Frizziero et al. 1998).

Die folgenden Seiten zeigen eine Tabelle mit einem Überblick über die in der Literatur ab 1974 aufgeführten Studien zur Nutzung von Hyaluronsäure zur Therapie der Gonarthrose:

Auto und Jahr der Studie	Patientenzahl	Präparat Dosis	Kontrollmedikation	follow up (Wochen)	Ergebnisse
Melfet (1974) zit.bei Peyron, I., G. (1993)	36 Kniegelenke	Healon: MW 150-250 kD, 20 mg, 1x	ohne	?	HA: Verbesserung bei 95%, Wirkungsdauer ca. 6 Wochen
Peyron, I.,G. (1974)	23 Kniegelenke	Healon: MW 150-250 kD, 1, 2 oder 3 ml	ohne	?	HA: Verbesserung bei 73,9%
Weiss et al. (1981) zit.bei Peyron, I.,G. (1993)	16	Healon: MW 150-250 kD, 2 ml, 2x in 1 Wo.	Placebo	26	HA>Placebo nach 12 Wochen (signifikant), HA> Placebo nach 26 Wochen (nicht signifikant)
Namiki et al. (1982) zit.bei Peyron, I.,G. (1993)	43	Artz: MW 700-800 kD, 25mg,ca. 5x (1-16 x)	ohne	?	HA: Verbesserung bei 71%
Sohima (1983) zit. bei Peyron, I.,G. (1993)	206	Artz: MW 700-800 kD, 25 od. 50 mg, 4-7 x	ohne	4-8	HA: Verbesserung bei 65%
Shichikawa (1983) zit. bei Peyron, I.,G. (1993)	208	Artz: MW 700-800 kD, 25 mg, 5 x	0,01% HA (105 Pat.)	5	HA: Verbesserung bei 60%, Kontrollmedikation: Verbesserung bei 34%
Igarashi (1983) zit. bei Peyron, I.,G. (1993)	33	Artz: MW 700-800 kD, 25 mg, 7-13 x	ohne	ca.26 (13-40)	HA: Verbesserung bei 88%, in 45,5 % „ exzellente“ Wirkung
Frecomoro et al. (1987)zit. bei Kirwan,J.,R et al.(1997)	40 Kniegelenke	Hyaluronsäure: MW 750 kD, 20mg, 3 x	Placebo	8	HA>Placebo
Leardini et al. (1987)zit.bei Kirwan, J.,R. et al. (1997)	36	Hyaluronsäure, 20 mg 3 x	Methylprednisolon/MPA	52	HA>MPA
Honma (1989) zit. bei Peyron, I.,G. (1993)	83	Artz: MW 700-800 kD, 25 mg, 5 x	ohne	4	HA: Verbesserung bei 84%
Bragatini et al. (1982) Grecomoro (1987) Carrabba et al. (1994) zit.bei Adams,M.,E.et al. (2000)	∑ 195	Hyalgan, MW 500-730 kD	Placebo	8	75-78% Pat. Reaktion auf HA, 30% auf Placebo 3-5 HA-Injektionen nach 8 Wochen: bessere Ergebnisse als 1x Injektion Steigerung auf 40 mg HA-Injektion bringt keinen Vorteil
Leardini et al. (1991)zit. bei Kirwan, J.,R. et al.(1997)	40	Hyaluronsäure: MW 630 kD, 20 mg, 3 x	Methylprednisolon/MPA	8	HA> MPA nach 5 und 8 Wochen
Pietrogrande et al. (1991)	90	Hyaluronsäure: MW?, 5x	Methylprednisolon/MPA	8	HA>MPA (Schmerz, Beweglichkeit, Morgensteife, Volumen des Gelenkergusses)
Adams, M., E. et al. (1993)	390 Kniegelenke	Hylan G-F 20, MW 6 MD,2 ml, 2-3x	Placebo NaCl-Lsg.	26	HA>Placebo
Dougados, M. et al. (1993)	110 je 55	Hyalgan/ Hyalectin MW 500-730 kD, 20 mg, 4 x	Placebo NaCl-Lsg.	52	nach 4 Wochen: HA>P (VAS p=0,03, Lequesne-Funktions-Index p=0,03), nach 52 Wochen: HA>P (VAS p=0,01, Lequesne-Funktions-Index p=0,05)
Graf et al. (1993) zit. bei Stöve,J.et al.(1999)	60	Hyalgan/Halart MW 500-730 kD, 20 mg,7x	Arteparon	26	HA>Arteparon

Auto und Jahr der Studie	Patientenzahl	Präparat Dosis	Kontrollmedikation	follow up (Wochen)	Ergebnisse
Puhl et al. (1993) zit. bei Stöve, J. et al (1999)	209	Artz: MW 600-800 kD, 25 mg, 5 x	Artz 0,25 mg	14	HA> Kontrollmedikation
Puhl et al. (1993) zit. bei Adams, M., E. (2000)	95	Artz: MW 600-800 kD, 25 mg, 5 x	Placebo	14	HA>Placebo (Lequesne-Funktions-Index p=0,005)
Dahlberg et al. (1994) zit. bei Adams, M., E. (2000)	28	Artz: MW 600-800 kD, 25 mg, 5 x	Placebo	52	HA=Placebo
Henderson, E., B. et al. (1994)	91 (45/46)	HA: MW 750 kD, 20 mg, 5 x	Placebo NaCl-Lsg.	21	HA=Placebo
Scale, D. et al. (1994)	80	Hylan G-F 20: MW 6 MD, 2ml, 2-3x	Placebo NaCl-Lsg.	26	HA>Placebo (bei 2 und bei 3 Injektionen)
Adams, M., E. et al. (1995)	93	Hylan G-F 20: MW 6 MD, 2 ml, 3x	NSAR HA+NSAR	26	HA>NSAR HA+NSAR > NSAR
Altman, R. D. (1995)	495	Hyalgan: MW 500-730 kD, 20 mg, 5x	Placebo Naproxen	26	HA>Placebo (5 Wochen: p<0,02; 26 Wochen: p<0,005)
Formiguera Sala, S. et al. (1995)	40	HA: MW ?, 20 mg, 5x	Placebo	8	HA>Placebo (Schmerz/Bewegung: p<0,05; Schmerz/Belastung: p<0,01; Schmerz/Palpation: p<0,05)
Jones, A. C. et al. (1995) zit. bei Stöve, J. et al. (1999)	63 Kniegel.	Hyalgan/Hylart: MW 500-730 kD, 20 mg, 5x	1. Triamcinolone 20mg+ Placebo 2. Placebo kontralateral	26	während Therapie: HA = Triamcinolone, nach 26 Wochen: HA> Triamcinolone, für kontralaterales KG: HA = Triamcinolone, Placebo=Triamcinolone
Kolarz, G. et al. (1995)	53 (27/26)	HA: MW ?, 20 mg, 5x	Glykosaminoglykanpolysulfat	5	HA>GAGPS (VAS p<0,004)
Scali, J. J. (1995)	75	Hylart: MW 500 kD, 20 mg, 5x, aller 6 Monate wiederholt	ohne	30	Vergleich zum Ausgangswert Besserung (p<0,05) Schmerzen, Gelenkbeweglichkeit, Morgensteife, suprapatellarer Knieumfang
Lohmander, L., S. et al. (1996)	240	Artzal: MW 1000 kD, 25 mg, 5 x	Placebo NaCl-Lsg.	20	HA= Placebo (p=0,75) außer Pat. > 60. Lebensjahr (p= 0,03- 0,008)
Lussier, A. et al. (1996)	336 (458 Knie-gel.)	Hylan G-F 20: MW 6 MD, 2ml, 3x und nach ca. 8,2 Mon.	ohne	unter 12, bis max. 130	nach 1. Serie: HA bis 77% Verbesserung, nach 2. Serie: bis 87%, zwischen 1. und 2. Serie keine signifikanten Unterschiede
Listrat, V. et al. (1997)	36	Hyalgan: MW 500 kD, 20 mg, 3x und nach 3 u. 6 Mon.	konservative Therapie	52	HA>konservative Therapie (klinische Parameter p=0,05, strukturelle Parameter p=0,016)
Altmann, R., D. et al. (1998)	495	Hyalgan: MW 500-730 kD, 20 mg, 5x	1. Placebo NaCl-Lsg. 2. NSAR	26	VAS: HA>Placebo (p=0,004), HA>NSAR (p=0,022), WOMAC: HA>Placebo (p=,0,041); HA=NSAR (p=0,05)

Auto und Jahr der Studie	Patientenzahl	Präparat Dosis	Kontrollmedikation	follow up (Wochen)	Ergebnisse
Dixon et al.(1998) zit.bei Adams,M.,E. et al.(2000)	63	Hyalgan:MW 500-730 kD, 20 mg, bis 11 x	Placebo	48	HA>Placebo (bessere Wirkung gegen Ruhe- als gegen Belastungsschmerz)
Frizziero ,L. et al. (1998)	40	Hyalgan:MW 500-730 kD, 20 mg, 5 x	ohne	26	HA signifikante Verbesserung (p=0,001)
Wobig ,M.et al. (1998)	117 (57/60)	Hylan G-F 20: MW 6 MD, 2 ml, 2x	Placebo NaCl-Lsg.	26	HA>Placebo
Huskisson ,E.,C. et al. (1999)	100 (50/50)	Hyaluronsäure: MW 500-730kD, 20 mg, 5x	Placebo NaCl-Lsg.	26	HA>Placebo (p=0,012)
Kotz ,R. et al. (1999)	108	Hyaluronsäure:MW?, 20 mg,1.Gruppe: 5x, 2.Gruppe:5x nach 4-8 Monaten	ohne	52	1.Gruppe: HA signifikante Verbesserung (Schmerz/ Funktion), 2.Gruppe: weitere Verbesserung
Goorman ,S.,D. et al. (2000)	61 (110 Kniegel.)	Hylan G-F 20: MW 6 MD, 2 ml, 3x	ohne	26	HA signifikante Verbesserung
Roman ,I.,A. et al. (2000)	49 (19/30)	Hyalgan: MW 800 kD, 25 mg, 5x	HA“Adant“M W 900 kD, 20 mg, 5x	226	HA gute Resultate: Hyalgan 21,1%, Adant 50%
Brandt ,K.,D. et al. (2001)	226	Orthovisc: MW 1MD, 30 mg, 3x	Placebo: NaCl-Lsg.	25	85% der HA-Gruppe und 40% der Placebogruppe erreichten eine Besserung von 5 Einheiten oder mehr auf dem Schmerzscore

Tab.1: Metaanalyse der in der Literatur verfügbaren Studien zur intraartikulären Anwendung von Hyaluronsäure im Kniegelenk

1.5. Fragestellung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob Injektionen von Sauerstoff oder hochvernetzter Hyaluronsäure neben der üblichen Physiotherapie oder knorpelchirurgischen Eingriffen im Zeitraum eines Jahres nach Anwendung eine Schmerzreduktion, Funktionsverbesserung oder Verminderung der Gelenksteifigkeit bei Patienten mit arthroskopisch gesicherten Knorpelschäden des Kniegelenkes erreichen.

Es soll weiterhin herausgearbeitet werden, ob statistisch signifikante Unterschiede bei den Therapieergebnissen nach Anwendung der beiden Injektionsmittel nachweisbar sind.

Sind die Behandlungsergebnisse unterschiedlich je nach Ausmaß der Knorpelschädigung oder gibt es bei unterschiedlichen Graden der Knorpelläsion eine bessere Wirksamkeit der einen oder anderen Substanz ?

Beeinflusst die intraoperativ durchgeführte Knorpeltherapie in Kombination mit der Injektionsbehandlung das Outcome der Studienergebnisse im Vergleich ohne diese ?

Wie ist die Verträglichkeit der beiden Präparate einzuschätzen ?

Lassen sich grundsätzliche Therapieempfehlungen für die konservative Behandlung von Knorpelschäden des Kniegelenkes ableiten ?

2. Material und Methode

2.1. Untersuchungsgut

Die Patientenrekrutierung erfolgte über die Zuweisung der Patienten durch niedergelassene Orthopäden in das Fachkrankenhaus für Orthopädie Bad Döbeln zur Arthroskopie des Kniegelenkes. Bei der stationären Aufnahme der Patienten wurden präoperativ die Anamnese erhoben sowie klinische und radiologische Untersuchungen durchgeführt.

Zur Einteilung des Grades der Gonarthrose stützten wir uns weniger auf die radiologischen Arthrosezeichen (Kellgren und Lawrence 1957) sondern trafen diese ausschließlich an Hand des intraartikulär erhobenen Befundes während der Arthroskopie.

Die Arthroskopie folgte dem allgemeinen standardisierten Vorgehen. Die Einteilung und Erfassung des Arthroskopiebefundes wurden entsprechend den Vorgaben der Stiftung zur Förderung der Arthroskopie (FSA) in Tuttlingen mittels Erfassungsbögen (FSA-Bogen) durchgeführt

Nach Betasten des Knorpels mittels Tasthakens in allen Kompartimenten des Kniegelenkes wurde der Grad der Schädigung festgelegt. Angelehnt an den FSA-Bogen unterschieden wir nach OUTERBRIDGE (1989) 4 Grade der Knorpelschädigung :

Grad 1:	Die Knorpeloberfläche ist intakt aber erweicht und fluktuierend eindrückbar bei erhaltener Farbe.
Grad 2:	Die Knorpeloberfläche zeigt Abschilferungen der obersten Schicht; sie ist stark erweicht und nicht mehr fluktuierend. Sie ist getrübt mit Fissuren und Zottenbildungen sowie gelblich verfärbt.
Grad 3:	Bei stark zerklüfteter Oberfläche zeigen sich ausgedehnte Zottenbildungen und Ulzerationen, die bis zum subchondralen Knochen reichen.
Grad 4:	Der Knochen liegt ausgedehnt frei und weist Erosionen und Zerklüftungen auf.

Abb.:1 OUTERBRIDGE, Grad der Knorpelschädigung

Nach erfolgter Arthroskopie wurde der Patient über den erhobenen intraartikulären Befund sowie die durchgeführte intraoperative Therapie aufgeklärt und ihm, bei diagnostiziertem Knorpelschaden eine ca. 14tägige Nachbehandlung unter stationären Bedingungen empfohlen. Während eines ausführlichen Gespräches erläuterten wir dem Patienten das Behandlungsschema, bestehend aus physikalischen und physiotherapeutischen Maßnahmen verbunden mit intraartikulären Injektionen sowie den organisatorischen und zeitlichen Ablauf der Erhebung der Untersuchungsergebnisse. Nach Einwilligung des

Patienten in die Durchführung der stationär-konservativen Therapie folgte die Randomisierung, bezüglich der Substanz, die intraartikulär verabreicht wurde.

2.2. Prinzip und Zeitpunkt der Datenerfassung

Wie im Studiendesign festgelegt, erfaßten wir die Untersuchungsdaten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, bei der stationären Entlassung (d.h.ca. 14 Tage später) sowie nach 3, 6 und 12 Monaten. So wurden von jedem Patienten 5 mal Untersuchungsdaten zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben. Die Datenerfassung erfolgte durch direkte Untersuchung bzw. durch postalische oder telefonische Befragung.

Im Durchschnitt haben wir die Patienten 3 mal untersucht und 2 mal telefonisch bzw. postalisch befragt. Zu jedem Zeitpunkt wurden standardisierte Fragebögen verwendet (Neugebauer 1989, Windeler 1992).

2.3. Untersuchungsmethoden

Zur Beurteilung des Therapieerfolges wählten wir 5 Untersuchungsmethoden aus:

1. die Visuelle Analogskala für den Ruheschmerz
2. die Visuelle Analogskala für den Belastungsschmerz
3. den TEGNER-Aktivitätsindex
4. den LYSHOLM-Score
5. den WOMAC

2.3.1. Die Visuelle Analogskala (VAS)

wählten wir als subjektive Beurteilungsmöglichkeit des Schmerzes durch den Patienten (Flandry et al. 1991, Henche 1993, Altman und Moskowitz 1998, Creamer et al. 1999). Dabei ließen wir den Patienten unterscheiden zwischen dem Ruheschmerz, als Beispiel während der Nachtruhe, und dem Belastungsschmerz, als Beispiel beim Treppensteigen.

Zudem enthielt jede dem Patienten vorgelegte VAS-Skala genaue Erklärungen zur Benutzung. So entsprach bei einer 10 cm Strecke die 0-cm-Marke der absoluten Schmerzfreiheit und die 10-cm-Marke einem als unerträglich empfundenen Schmerz.

Nach Fuchs und Friedrich (2000) liegt der Vorteil der VAS-Skala in der universellen und untersucherunabhängigen Anwendbarkeit bei unterschiedlichen Knieschädigungen. Huskisson (1974) beschrieb diese Methode als zuverlässig und sensitiv für die Verifizierung von Schmerzen.

Die VAS-Skalen für den Ruhe- und Belastungsschmerz wurden durch den Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, nach 14 Tagen, zum Zeitpunkt der stationären Entlassung, nach 3, 6 und 12 Monaten durch Markierung auf der 10 cm-Skala ausgefüllt.

2.3.2. Der TEGNER-Aktivitätsindex (Tegner 1984)

Hiermit wurden die berufliche Belastung und die sportliche Aktivität der Patienten, eingeteilt in 10 Gruppen, erfaßt.

Die Gruppe Null bedeutete Arbeitsunfähigkeit oder Berentung aufgrund von Knieproblemen, gefolgt von sitzender Berufstätigkeit (Gruppe 1). In den weiteren Gruppen kamen darüber hinaus verschiedene Sportarten hinzu, die mit steigender Gruppenzahl eine Zunahme der Belastung für das Kniegelenk darstellen, bis hin zur Gruppe 10: „Leistungssport: Fußball national und international“. Die Einteilung in die Aktivitätsgruppen wurde durch den Patienten selbst mit Hilfe eines Fragebogens vorgenommen. Die Patienten erhielten diesen Fragebogen ohne die in Klammern angegebene Punktzahl.

Da sich die Patienten zum Erfassungszeitpunkt -14 Tage nach Aufnahme in die Klinik- noch in stationärer Behandlung befanden, wurde hier der TEGNER-Aktivitätsindex nicht erhoben.

Tegner et al. (1988) entwickelte diesen Score als sinnvolle Ergänzung zu subjektiven Aussagen und funktionellen Untersuchungen nach operativer Therapie am Kniegelenk durch Angaben des Patienten zur Aktivität.

In der Beurteilung mit diesem Score sahen Fuchs et al. (2000) eine gute Möglichkeit im Verlauf und nach einer Therapie den unterschiedlichen Leistungsansprüchen der Patienten an ihr Kniegelenk gerecht zu werden.

TEGNER-Aktivitätsindex:	
Gruppe 0:	-Arbeitsunfähigkeit oder Berentung aufgrund der Knieprobleme
Gruppe 1:	-sitzende Berufstätigkeit (z.B. Sekretärin) -Spaziergehen auf ebener Strecke möglich
Gruppe 2:	-körperlich leichte Arbeit (z.B. Verkäuferin, Lehrerin) -Spaziergehen auf unebener Strecke möglich
Gruppe 3:	-körperlich mittelschwere Arbeit (z.B. Krankenpflegerin, Koch, Hausfrau mit kleinem Haushalt) -Leistungs- oder Freizeitsport: Schwimmen, Wandern (ca. 5 km/h)
Gruppe 4:	-körperlich schwere Arbeit (z.B. Putzfrau, Maler, Hausfrau mit großem Haushalt) -Freizeitsport: Radfahren, Skilanglauf, Joggen 2 x pro Woche auf ebener Strecke
Gruppe 5:	-körperliche Schwerstarbeit (z.B. Bergbau, Straßenbau, Waldarbeiten) -Freizeitsport: Joggen 2 x pro Woche auf unebener Strecke
Gruppe 6:	-Freizeitsport: Tennis, Badminton, Handball, Basketball, Skiabfahrtslauf, Joggen häufiger als 2 x pro Woche
Gruppe 7:	-Leistungssport: Tennis, Leichtathletik (Laufen), Motocross, Handball, Basketball, Querfeldeinlauf -Freizeitsport: Fußball, Hockey, Squash, Leichtathletik (Weitsprung), Querfeldeinlauf
Gruppe 8:	-Leistungssport: Hockey, Squash, Badminton, Leichtathletik (Weitsprung), Skiabfahrtslauf
Gruppe 9:	-Leistungssport: Fußball (niedrige Klasse), Eishockey, Ringen, Geräteturnen
Gruppe 10:	-Leistungssport: Fußball(national, international)

Abb.2: TEGNER-Aktivitätsindex (Tegner 1984)

2.3.3. Der LYSHOLM- Score (Lysholm 1982)

stellt einen sehr strengen Score zur Erfassung der Kniegelenkfunktion dar (Fuchs und Friedrich 2000). Er zählt zu den subjektiven Kniescores, obwohl nur eine Frage den Schmerz als subjektiven Faktor beinhaltet (Abb. 3).

In der Literatur wird der Score vornehmlich zur Beurteilung der Kniegelenkstabilität verwendet (Krämer 1996). Bengtsson et al. (1996) wies jedoch auch auf eine hohe Sensitivität des Scores bei femoropatellarem Schmerzsyndrom und Meniskusschäden hin.

Es werden den Patienten 8 Fragen gestellt. Die maximal erreichbare Punktzahl, vergleichbar dem gesunden Kniegelenk, waren 100 Punkte, minimal 0 Punkte. Die den Antworten entsprechenden Punktwerte waren den Patienten nicht bekannt.

Auf die Erfassung 14 Tage nach stationärer Aufnahme wurde verzichtet, da uns eine Beantwortung bei nicht abgeschlossener Therapie als nicht zweckmäßig erscheint.

LYSHOLM-Kniescore			
	rechts/links		Punkte
1.Hinken oder humpeln Sie ?			
a)nie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5
b)wenig oder nur zeitweise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3
c)schwer und ständig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0
2.Benötigen Sie eine Gehilfe?			
a)nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5
b)Stock oder Krücke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3
c)gehunfähig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0
3.Treppensteigen?			
a)problemlos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10
b)etwas erschwert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6
c)langsam, Stufe um Stufe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
d)unmöglich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0
4.In die Hocke gehen?			
a)problemlos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5
b)etwas erschwert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4
c)schwer möglich (nicht über 90°)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
d)unmöglich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0
5.Unsicherheitsgefühl im Kniegelenk?			
a)nie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	30
b)selten beim Sport oder schweren Anstrengungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	25
c)häufig beim Sport oder schweren Anstrengungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20

d)gelegentlich bei Alltagsarbeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10
e)oft bei Alltagsarbeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5
f)bei jeder Bewegung bzw. jedem Schritt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0
6.Schmerzen?			
a)keine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	30
b)ab und zu ein wenig bei schwerer Anstrengung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	25
c)Auftreten bei Knieunsicherheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20
d)Auftreten bei schweren Anstrengungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	15
e)Auftreten während oder nach einem Spaziergang von mehr als 2 km Länge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10
f)Auftreten während oder nach einem Spaziergang von weniger als 2 km Länge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5
g)ständig und stark	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0
7.Schwellung des Kniegelenkes ?			
a)keine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10
b)bei Knieunsicherheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7
c)bei schwerer Anstrengung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5
d)bei leichter Anstrengung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
e)ständig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0
8.Muskelschwäche des/ der Beine(s) ?			
a)keine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5
b)gering (Oberschenkelumfang 1-2 cm verringert)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3
c)ausgeprägt (Oberschenkelumfang mehr als 2 cm verringert)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0

Abb.3: LYSHOLM-Score (Lysholm 1982)

2.3.4. Der Western Ontario and McMasters Universities Osteoarthritis Index,

im weiteren als WOMAC abgekürzt, ist ein reiner Arthrose-Score, der in 3 Teilen den Schmerz, die Gelenksteife und die Funktion des Gelenkes erfaßt.

In der Evaluationsstudie für WOMAC (Bellamy et al. 1988) wurde die hohe Effizienz in Bezug auf Zuverlässigkeit, Akzeptanz und Praktikabilität bei der Beurteilung von Cox- und Gonarthrosebeschwerden herausgearbeitet.

Weitere Anwendungsbeobachtungen zur Nutzung des Scores (Bellamy et al. 1991, Barr et al. 1994, Bellamy 1995, Bellamy et al. 1997, Altman und Moskowitz 1998, Creamer et al. 1999, Wolfe und Kong 1999) sowie die Evaluierung der deutschen Version (Stucki et al. 1996) befanden ihn als zuverlässiges und gültiges Instrument zur Erfassung und Bewertung der Symptome sowie der Funktionseinschränkung bei Patienten mit Cox- und Gonarthrose. Zudem wurde WOMAC zur Beurteilung von Studienergebnissen bei der Anwendung von hochvernetzter Hyaluronsäure in den USA (Altman und Moskowitz 1998, Creamer et al. 1999) und Kanada (Marshall 1997) eingesetzt.

Der Fragebogen mit 5 Fragen zur subjektiven Schmerzangabe, 2 Fragen zur Beurteilung der Gelenksteife und 17 Fragen zur Einschätzung der Kniegelenkfunktion wurde von den Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, bei der stationärer Entlassung, nach 3, 6 und 12 Monaten beantwortet.

WOMAC Teil A						
Wie schwer sind Ihre Schmerzen?	keine	leichte	mittelschwer	schwer	sehr schwer	
1.Gehen auf flacher Ebene	<input type="checkbox"/>					
2.Treppensteigen	<input type="checkbox"/>					
3.Während der Nachtruhe	<input type="checkbox"/>					
4.Sitzend oder liegend	<input type="checkbox"/>					
5.Aufrecht stehend	<input type="checkbox"/>					
WOMAC Teil B						
1. Wie schwer ist die Gelenksteifheit nach dem morgendlichen Aufstehen?		keine	leichte	mittelschwer	schwer	sehr schwer
	<input type="checkbox"/>					
2. Wie schwer ist die Gelenksteifheit nach dem Sitzen, Liegen oder Ruhen während des Tages?		keine	leichte	mittelschwer	schwer	sehr schwer
	<input type="checkbox"/>					

WOMAC Teil C					
Wie schwierig ist für Sie . . . ?	einfach	eingeschränkt	mittelschwer	schwer	sehr schwer
1. Treppen hinabsteigen	<input type="checkbox"/>				
2. Treppen hinaufsteigen	<input type="checkbox"/>				
3. Aufstehen aus dem Sitzen	<input type="checkbox"/>				
4. Stehen	<input type="checkbox"/>				
5. Zum Boden bücken	<input type="checkbox"/>				
6. Gehen auf flachen Boden	<input type="checkbox"/>				
7. In/Aus dem Auto steigen	<input type="checkbox"/>				
8. Einkaufen gehen	<input type="checkbox"/>				
9. Strümpfe anziehen	<input type="checkbox"/>				
10. Aufstehen aus dem Bett	<input type="checkbox"/>				
11. Strümpfe ausziehen	<input type="checkbox"/>				
12. Im Bett liegen	<input type="checkbox"/>				
13. In/Aus der Badewanne steigen	<input type="checkbox"/>				
14. Sitzen	<input type="checkbox"/>				
15. Auf die Toilette setzen/ wieder aufstehen	<input type="checkbox"/>				
16. Schwere Hausarbeit	<input type="checkbox"/>				
17. Leichte Hausarbeit	<input type="checkbox"/>				

Abb.: 4 WOMAC-Fragebogen

2.4. Statistische Auswertung der Daten

Bei der Auswertung bildeten wir 2 Patientengruppen. Mittels eines Zufallsgenerators (Microsoft Excel 97) wurde eine Liste mit geraden und ungeraden Zahlen erstellt und entsprechend der stationären Einweisung fortlaufend jedem Patienten eine Zahl dieser Liste zugeteilt. So wurde die Gruppe der Patienten, die intraartikuläre Injektionen mit gasförmigem Sauerstoff (= gerade Listenzahl) von der Gruppe, die intraartikuläre Injektionen mit hochvernetzter Hyaluronsäure (SYNVISC) erhielten (= ungerade Listenzahl), unterschieden. Für jede Therapieform ermittelten wir den Therapieeffekt mittels der o.g. 5 Untersuchungsmethoden, wobei die Daten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (base line), der Entlassung aus der stationären Behandlung (ca. 14 Tage später), nach 3, 6 und 12 Monaten erfaßt wurden. Anschließend haben wir die gewonnenen Ergebnisse der einzelnen Untersuchungsmethoden mit dem WILCOXON-Test statistisch gegeneinander verglichen.

Wir wählten diesen Rangsummentest (WILCOXON-Test), da er als parameterfreier Test geeignet erschien, zwei verbundene Stichproben von Werten unbekannter Häufigkeitsverteilung zu vergleichen (Trampisch et al. 1997). Es handelt sich um einen üblichen Test zum nichtparametrischen Vergleich zweier abhängiger Stichproben. Er basiert auf einer Rangreihe der absoluten Wertepaar differenzen (Bühl und Zöfel 2000). Einheitlich wurden zwei Stichproben miteinander verglichen. Die Mittelwerte, Standardabweichungen und das konventionelle α -Fehler-Niveau von 5% (Irrtumswahrscheinlichkeit, $p \leq 0,05$) wurden errechnet und in Diagrammen gegenüber gestellt.

Danach erfolgte entsprechend dem intraoperativ erhobenen Grad der Knorpelschädigung nochmals ein Vergleich der zwei Gruppen mittels WILCOXON-Test. Ebenso wurden die Gruppen nochmals dahingehend untersucht, ob intraoperativ während der Arthroskopie eine Therapie des Knorpelschadens erfolgte, dies wiederum in den 2 Gruppen (Sauerstoffinsufflation versus Hyaluronsäureinjektion).

Im Zeitraum von April bis August 1999 unterzogen sich 111 Patienten unserer Therapie und wurden in der Studie erfaßt. Von 109 Patienten konnten bis August 2000 die Behandlungsergebnisse erhoben werden. In der mit Sauerstoff therapierten Gruppe waren 53 Patienten, in der mit Hyaluronsäure behandelten Gruppe 56 Patienten. Im Verlaufe der Untersuchung (6 und 12 Monate) fielen 5 Patienten aus der Untersuchung heraus. Bei jeweils 2 Patienten aus jeder Gruppe war eine Implantation einer Kniegelenktotalendoprothese erforderlich. Ein Patient der Hyaluronsäuregruppe verstarb vor Ablauf der nach 6 Monaten beabsichtigten Nachuntersuchung ohne Zusammenhang mit der durchgeführten Therapie.

2.5. Größe des Stichprobenumfanges

Zur Ermittlung der statistisch notwendigen Größe der zu vergleichenden Patientenkollektive wurde der optimale Stichprobenumfang errechnet.

Hiebei wurde ein α - Fehler- Niveau von 5% ($p \leq 0,05$) und ein β - Fehler von 10 % ($p \leq 0,10$) zugrunde gelegt. Der α - Fehler stellt die Irrtumswahrscheinlichkeit dar, bei der das Risiko eines falsch positiven Ergebnisses maximal 5 % beträgt. Der β -Fehler entspricht dem Risiko eines falsch negativen Befundes und liegt bei maximal 10%. Die Wahrscheinlichkeit, einen tatsächlichen Unterschied zu entdecken, stellt die Trennschärfe bzw. Power dar, die sich aus der Differenz $1 - \beta$ ergibt.

Zur Ermittlung des Stichprobenumfanges wurde die Formel:

$$n = \frac{2 \times (1,96 + 1,28)^2}{(d/s)^2} \quad \text{zugrunde gelegt.}$$

Der Faktor 2 stellt eine Konstante dar, 1,96 steht als z-Wert für $\alpha = 5\%$ und 1,28 als z-Wert für $\beta = 10\%$ für zweiseitige Testung (Windeler und Trampisch 1992, Brocai et al. 1998,). Im Nenner steht somit die quadrierte Effektengröße. Sie ergibt sich aus der Differenz der Mittelwerte = d beider Gruppen und der Streuung = s, dem Mittelwert der Standardabweichungen beider Gruppen. Wir wählten unter den verwendeten Untersuchungsmethoden für die Bestimmung der Stichprobengröße die Visuelle Analogskala für den Belastungsschmerz aus. Für die Benutzung der VAS für den Belastungsschmerz wurde ein Stichprobenumfang von 53 Patienten je Gruppe errechnet.

2.6. Durchführung der Therapie

2.6.1. Arthroskopie und arthroskopische Therapie

Die Arthroskopie des Kniegelenkes wurde mit einem Arthroskop der Firma ARTHREX mit einer 30° Optik über einen anterolateralen und anteromedialen Zugang durchgeführt. Die standardisierte Untersuchung umfaßte die Inspektion aller Gelenkabschnitte bei gleichzeitiger Betastung und Stabilitätsprüfung aller intraartikulären Strukturen mit dem Tasthaken. Die Knorpeloberflächen wurden auf Stabilität und Konsistenz untersucht, die Menisken sowie die Kreuzbänder überprüft. Die erhobenen Befunde wurden im FSA-Bogen erfaßt. Die Einteilung der Knorpelschäden erfolgte angelehnt an die Gradeinteilung nach OUTERBRIDGE (1989).

Nach der Untersuchung schloß sich bei Erfordernis die Therapie an. Das betraf die Knorpelglättung von deutlich abgehobenen und aus dem Matrixverbund herausgelösten Knorpelanteilen (Strobel 1998). Zu betonen ist, daß dies sehr sparsam geschah.

Bei isolierten Knorpelulzerationen wurde der subchondrale Markraum mit dem Ziel der faserknorpeligen Auffüllung des Defektes (Strobel 1998, Rudert und Wirth 1998, Wirth und Kohn 1999) punktuell mittels PRIDIE-Bohrungen eröffnet.

Bei isolierten Knorpelschäden 2. und 3. Grades erfolgte die Therapie mittels retrogradem, tangentialem Anbohren dieses Bereiches bis zur Subchondralschicht ohne Perforation des Knorpels (Jungmichel 1980).

Begleitende pathologische Veränderungen wie Meniskusschäden, umschriebene Synovialitiden, freie Gelenkkörper usw. wurden ebenfalls therapiert. Danach erfolgte eine ausgiebige Lavage des Gelenkes.

Der Patient wurde im Anschluß daran über den erhobenen Befund informiert und über die Möglichkeit der weiteren konservativen Therapie im Sinne unserer randomisierten prospektiven Studie aufgeklärt.

2.6.2. Konservative Therapie

Die Nachbehandlung der Patienten bei arthroskopisch diagnostiziertem Knorpelschaden des Kniegelenkes erfolgte standardisiert und gliederte sich in 3 Bereiche:

- physiotherapeutische Maßnahmen
- physikalische Maßnahmen
- intraartikuläre Injektionstherapie

2.6.2.1. Physiotherapeutische Maßnahmen

An den ersten postoperativen Tagen erfolgte die physiotherapeutische Beübung der Patienten entsprechend dem Lokalbefund, z.B. bei Kapselschwellung oder Ergußnachweis in einer Einzeltherapie mit dosierten Bewegungsübungen des Kniegelenkes und mit Übungen zur Kräftigung der knieführenden Muskulatur. Augenmerk wurde auf isometrisches Muskeltraining, die propriozeptive neuromuskuläre Fazilitation und das Training in geschlossenen muskulären Ketten gelegt (Cordes 1990). Im Vordergrund stand die Kräftigung des M. quadriceps femoris. An den Folgetagen wurden diese Übungen intensiviert durch Training in der Gruppe bei Zunahme der Trainingszeit und Intensität. Begleitend führten wir Ergometertraining, allgemeine sportliche Konditionierung und Sitzvolleyball durch, zudem unter Schutz der Arthroskopiewunden Übungen im Bewegungsbad. Jeder Patient erhielt die Anleitung für ein „aktives Kniegelenktraining bei Gonarthrose“ und „Tips für den Alltag bei Gonarthrose“, auf Merkzetteln der TROPONWERKE Köln (Stahl, Heberling) zur selbständigen Fortführung des Trainings nach der stationärer Entlassung.

2.6.2.2. Physikalische Maßnahmen

Ab dem Operationstag wurde mit einer lokalen Kryotherapie des Kniegelenkes begonnen, welche an den Folgetagen befundabhängig, v.a. nach Belastung bzw. Beübung fortgeführt wurde.

Des weiteren wendeten wir durchblutungs- und stoffwechselfördernde Maßnahmen lokal an. Hier arbeiteten wir mit Ultraschall unter Verwendung von Voltarenemulgel als Koppelmedium. An 3 Tagen der Woche (Montag, Mittwoch, Freitag) vorangeschaltet einer Injektionsbehandlung applizierten wir für 10 Minuten $0,2 \text{ Watt/cm}^2$ mit einem $0,8 \text{ MHz}$ Schallkopf und einer Schallkopffläche von 5 cm^2 (Cordes 1990, Knauth et al. 1981).

An den dazwischenliegenden Tagen (Dienstag und Donnerstag) erfolgte die lokale Therapie mittels Kurzwelle (Durchblutungsförderung, Schmerzlinderung, Muskelrelaxation, Stoffwechselsteigerung). Es wurde die Stufe 3 nach SCHLIEPHAKE (Knauth et al. 1981) gewählt mit einem schwellig, angenehmen Wärmeempfinden mit einer Therapiedauer von 3 Minuten beginnend (Steigerung um 2 Minuten je Behandlungstag bis maximal 15 Minuten). Voraussetzung war hier jedoch, daß kein Gelenkerguß vorlag.

Zur Unterstützung des aktiven Muskeltrainings führten wir zudem die Elektromyostimulation des M. quadriceps femoris durch. Es kam das Elektromedizingerät der Firma Zimmer zur Anwendung mit den Programmen 65-67 zum Muskelkraft- und Muskelausdauertraining (Elektrodenlage: 1 handbreit oberhalb der Patelle sowie unterhalb des Leistenbandes, Anspannungsphase 10 s, Pause 10 s bei aktivem Anheben des gestreckten Beines von der Unterlage). Diese Therapie erfolgte täglich für 10 Minuten.

2.6.2.3. Die intraartikuläre Injektionstherapie

Es wurden zwei verschiedene Substanzen appliziert. Die Auswahl des Verfahrens war randomisiert. Eine Verblindung der Injektionsmittel erfolgte nicht, da dies durch den großen Volumenunterschied der Injektionsmengen widersinnig erschien.

Die Durchführung der intraartikulären Injektionen folgte sterilen Kautelen unter Beachtung der Leitlinien der Orthopädie für intraartikuläre Punktionen und Injektionen (DGOT und BVO 1999).

2.6.2.3.1. Intraartikuläre Injektion von gasförmigem Sauerstoff

Dreimal wöchentlich, Montag, Mittwoch und Freitag, wurden 50 ml gasförmigen Sauerstoffs intraartikulär injiziert bis zu einer Gesamtzahl von 5 Injektionen. Mit dieser Therapie begannen wir zwischen dem 3. und 5. postoperativen Tag abhängig vom Lokalbefund des Kniegelenkes mit Ergußnachweis oder Kapselschwellung.

Der Sauerstoff wurde unter Zwischenschalten eines sterilen Schlauchsystems der Sauerstoffanlage der Klinik entnommen und in eine 50 ml Spritze aufgenommen. Den Sauerstoffgehalt gibt der Hersteller mit 99,5 % an (Rest: CO₂, CO, H₂O). Er entsprach nach Werkprüfzeugnis der DIN: EN 10204/2.3 (Keimfreiheit, Zusammensetzung). Zur Injektion verwendeten wir eine Kanüle der Größe 12 (0,70 x 30 mm = 22 G x ¼“).

Die Applikation erfolgte durch Punktion des Kniegelenkes 1 Querfinger lateral und proximal der oberen Patellabegrenzung in den oberen Rezessus sowie nachfolgender kurzer Aspiration zur Kontrolle einer rein intraartikulären Lage der Kanüle.

Nach abgeschlossener sorgfältiger Injektion wurde das Kniegelenk mehrfach durchbewegt, um das Volumen gleichmäßig im Gelenk zu verteilen.

Im Anschluß daran hielten wir den Patienten an, ein ca. 15 minütiges Ergometertraining (ohne Belastung = 0 Watt) zur besseren Förderung der Resorption und Verteilung zu absolvieren.

Die Patientenakzeptanz gegenüber der Schmerzhaftigkeit der Injektion und der applizierten Volumenmenge war gut. Eine Lokalanästhesie war nicht erforderlich.

2.6.2.3.2. Intraartikuläre Injektion von hochvernetzter Hyaluronsäure

Wir verwendeten das Präparat SYNVISIC[®] der Firma BIOMATRIX[®]. Es handelt sich um ein Gemisch von Hylan A und Hylan B, Biopolymeren, die durch Quervernetzung von Hyaluronan gebildet werden.

Hyaluronan, das Natriumsalz der Hyaluronsäure, ist ein Polysaccharid aus der Gruppe der Glycosaminoglycane mit einem hohen Wasserbindungsvermögen. Durch die Mischung der beiden Biopolymere entsteht SYNVISIC[®], eine viskoelastische Hylan- Flüssigkeit, die 20% des 0,5% igen Hylan B und 80 % des 1 % igen Hylan A in physiologischer Salzlösung, gepuffert mit Natriumphosphat und einem pH von 7,2 enthält.

Das Molekulargewicht wird mit 6 Megadalton angegeben.

Verabreicht wurde das Präparat mittels 2-ml-Fertigspritzen unter Benutzung einer 12er Kanüle.

Dies geschah einmal wöchentlich, beginnend ab dem 3. bis 5. postoperativen Tag bis zu einer Gesamtzahl von 3 Injektionen. Das Vorgehen bei der Injektion und dem nachfolgenden Ergometertraining entsprach dem bei der Sauerstoffinsufflation.

Es wurden 2 Spritzen während des stationären Aufenthaltes verabreicht. Die 3. Fertigspritze erhielten die Patienten mit konkreten Angaben zum Zeitpunkt und zur Durchführung der Injektion für den behandelnden ambulanten Orthopäden ausgehändigt.

Unverträglichkeitsreaktionen beobachteten wir nicht, jedoch sporadisch leichte lokale Reizungen an der Injektionsstelle.

Keine davon gefährdete jedoch die Fortführung der Therapie. Die Akzeptanz durch die Patienten wurde mit gut eingeschätzt.

2.6.3. Patientenkollektiv und Verteilung

Im Zeitraum von April bis August 1999 unterzogen sich 111 Patienten der konservativen Therapie mit arthroskopisch nachgewiesenem Knorpelschaden. Die Ergebnisse von 109 Patienten wurden statistisch ausgewertet. Die zwei Patientengruppen waren wie folgt zusammengesetzt:

Eigenschaften	Sauerstoffgruppe	Hyaluronsäuregruppe
Anzahl Patienten je Gruppe	53	56
Alter (Mittelwert) in Jahren	46,5	48,0
Alter (Min./Max.) in Jahren	18/80	17/78
Verteilung Frauen/Männer	27/26	29/27
Körpergewicht % > BROCA	16,4	16,8
Seite des Kniegelenkes links/rechts	25/28	31/25

Tab.2.: Patientenverteilung

Innerhalb der beiden Gruppen erfolgte eine Unterteilung dahingehend, welcher Grad der Knorpelschädigung arthroskopisch erhoben wurde und ob eine arthroskopische Therapie des Knorpelschadens erfolgte. In der nächsten Tabelle ist dies zusammengefaßt.

Anzahl der Patienten	Sauerstoffgruppe	Hyaluronsäuregruppe
Knorpelschaden Grad 1	1	4
Knorpelschaden Grad 2	22	20
Knorpelschaden Grad 3	23	20
Knorpelschaden Grad 4	7	12
mit/ohne arthroskop. Therapie	19/34	23/33

Tab.3: Verteilung Knorpelschaden in Gruppen

In der nachfolgenden Tabelle sind die Verteilung von pathologischen Begleitveränderungen zusätzlich zum nachgewiesenen Knorpelschaden beider Gruppen aufgelistet, wobei auch Kombinationen vorliegen können.

Anzahl der Patienten	Sauerstoffgruppe	Hyaluronsäuregruppe
isolierter Knorpelschaden	32	34
Innenmeniskusläsion	14	15
Außenmeniskusläsion	5	3
Teilruptur des Vorderen Kreuzbandes	1	0
Ruptur des Vorderen Kreuzbandes	3	5
vorangegangener Vorderer Kreuzbandersatz	0	1
freier Gelenkkörper	2	1
Synovialitis	3	3

Tab.4: Verteilung der Begleitverletzungen bzw. -erkrankungen

Die nächste Tabelle zeigt die Lokalisationsverteilung der arthroskopisch nachgewiesenen Knorpelschäden im Kniegelenk beider Gruppen.

Anzahl der Patienten	Sauerstoffgruppe	Hyaluronsäuregruppe
retropatellar	10	9
tibial	4	5
femoral	7	11
mediales Kompartment	8	9
laterales Kompartment	3	1
femoropatellar	15	14
generalisiert	6	7

Tab.5: Lokalisationsverteilung des Knorpelschadens

3. Ergebnisse

Von 109 Patienten wurden die Ergebnisse der 5 Untersuchungsmethoden im Zeitraum von April 1999 bis August 2000 zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, zum Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung (2 Wochen), nach 3, 6 und 12 Monaten erfaßt. Für alle Untersuchungsmethoden wendeten wir zur statistischen Untersuchung den WILCOXON-Test zur Ermittlung des p-Wertes an.

Im Anschluß daran untersuchten wir die Ergebnisse noch dahingehend, ob mit arthroskopisch durchgeführter Knorpeltherapie oder ohne diese in den einzelnen Untersuchungsmethoden Unterschiede zwischen der Sauerstoff- und der Hyaluronsäuregruppe bestanden.

3.1. Ergebnisse der Sauerstoffinsufflationstherapie

Als erstes untersuchten wir die Daten der Sauerstoffgruppe isoliert. Ziel ist es, eine Aussage zur Wirksamkeit dieser Therapiemethode zu gewinnen. Dazu errechneten wir für alle Untersuchungsmethoden dieser Therapieform jeweils für die einzelnen Untersuchungsmethoden und Nachuntersuchungszeitpunkte die p-Werte mittels des WILCOXON-Testes. Zugrundegelegt wurden die Ergebnisse der base line-Daten im Vergleich zu den Verlaufsdaten.

Die Daten der Patientengruppe mit Knorpelschäden 1. Grades wurden nicht berücksichtigt, da sie nur einen Patienten umfaßte.

p – Werte der SAUERSTOFFGRUPPE (WILCOXON-Test)							
	VAS-Ruhe	VAS-Bela- stung	TEGNER-Akt.- index	LYSHOLM- Score	WOMAC A Schmerz	WOMAC B Gel.steife	WOMAC C Funktion
Gesamt- gruppe							
2 Wochen	0,001	0,001	entfällt	entfällt	<0,001	0,005	0,002
3 Monate	0,001	0,001	0,057	0,005	<0,001	0,001	<0,001
6 Monate	0,004	0,001	0,091	0,001	<0,001	<0,001	<0,001
12 Monate	0,003	0,001	0,940	0,001	<0,001	0,002	<0,001
Kn.schaden 2. Grades							
2 Wochen	0,004	0,017	entfällt	entfällt	<0,001	<0,001	0,027
3 Monate	0,008	0,001	0,188	0,059	0,016	0,005	0,005
6 Monate	0,037	0,006	0,188	0,003	0,013	0,017	0,002
12 Monate	0,002	0,003	0,875	<0,001	0,002	0,009	<0,001

Kn.schaden 3. Grades	VAS-Ruhe	VAS-Bela- stung	TEGNER-Akt.- index	LYSHOLM- Score	WOMAC A Schmerz	WOMAC B Gel.steife	WOMAC C Funktion
2 Wochen	0,003	0,001	entfällt	entfällt	<0,001	0,021	0,007
3 Monate	0,008	0,01	0,094	0,099	0,001	0,018	0,015
6 Monate	0,008	0,101	0,125	0,015	<0,001	0,012	0,012
12 Monate	0,188	0,023	0,938	<0,001	<0,001	0,029	0,003
Kn.schaden 4. Grades							
2 Wochen	0,015	0,417	entfällt	entfällt	0,017	0,151	0,063
3 Monate	0,256	0,225	0,114	0,114	0,072	0,228	0,215
6 Monate	0,316	0,441	0,604	0,011	0,083	0,272	0,344
12 Monate	0,243	0,621	0,356	0,016	0,043	0,498	0,159
mit intraop. Therapie							
2 Wochen	0,016	0,001	entfällt	entfällt	0,002	0,004	0,026
3 Monate	0,016	0,002	0,031	0,053	0,001	0,020	0,025
6 Monate	0,316	0,004	0,094	<0,001	0,003	0,010	0,017
12 Monate	0,243	0,001	0,742	<0,001	0,003	0,025	0,003
ohne intra- op. Therapie							
2 Wochen	0,001	0,018	entfällt	entfällt	<0,001	<0,001	<0,001
3 Monate	0,006	0,001	0,813	0,035	0,003	0,001	0,007
6 Monate	0,072	0,107	0,641	0,005	<0,001	<0,001	0,001
12 Monate	0,022	0,052	0,461,	<0,001	<0,001	<0,001	0,001

Tab.6 : p-Werte für die Ergebnisse der Sauerstofftherapie

In der Tabelle wurden diejenigen Felder, in denen kein statistisch signifikanter Therapieerfolg zu verzeichnen war, zur besseren Übersichtlichkeit hellgrau unterlegt.

Es zeigte sich, daß zu allen Untersuchungszeitpunkten (2 Wochen, 3, 6 und 12 Monate) für die **Gesamtgruppe der Sauerstofftherapie** ein statistisch signifikanter Therapieerfolg bei der Schmerzreduktion (VAS Ruhe- und Belastungsschmerz, WOMAC Teil A), der Verminderung der Gelenksteife (WOMAC Teil B) und der Verbesserung der Gelenkfunktion (LYSHOLM-Score, WOMAC Teil C) für das behandelte Kniegelenk erzielt werden konnte.

Eine Beeinflussung der beruflichen und sportlichen Aktivität (TEGNER-Aktivitätsindex) war mit dieser Therapiemethode nicht möglich. Dies bestätigen auch die p-Werte der Gruppen unterschieden nach dem Grad der Knorpelschädigung (außer Sauerstoffgruppe mit intraoperativer Knorpeltherapie nach 3 Monaten).

In der **Gruppe mit Knorpelschäden 2. Grades** gelang es ebenfalls, eine signifikante Schmerzreduktion (VAS Ruhe und Belastungsschmerz, WOMAC Teil A), eine Verminderung der Gelenksteife (WOMAC Teil B) und eine Verbesserung der Gelenkfunktion (LYSHOLM-Score, WOMAC Teil C) zu bewirken (Ausnahme: LYSHOLM-Score nach 3 Monaten).

In der **Gruppe mit Knorpelschäden 3. Grades** war die Verminderung der nächtlichen Ruheschmerzen (VAS) nur bis 6 Monate nach Therapie statistisch nachweisbar. Beim Belastungsschmerz (VAS) zeigte sich nach 6 Monaten keine statistisch signifikante Reduktion, jedoch wieder nach 12 Monaten. Der WOMAC Teil A (Schmerz) belegte dagegen durchgehend signifikante positive Wirksamkeit. Die Gelenksteifheit und die Gelenkfunktion besserten sich statistisch nachweisbar (außer LYSHOLM-Score nach 3 Monaten).

Die Ergebnisse **der Gruppe mit Knorpelschäden 4. Grades** belegen kaum noch statistisch nachweisbare Therapieerfolge nach der Sauerstoffinjektion. Im WOMAC Teil A (Schmerz) lassen sich nach 2 Wochen und 12 Monaten Signifikanzen nachweisen, jedoch können sie nicht mit den Ergebnissen der VAS-Skalen bestätigt werden (hier nur VAS Ruheschmerz

nach 2 Wochen gebessert). Die Gelenksteife und die Gelenkfunktion im WOMAC-Index sind nicht signifikant geändert. Lediglich Funktionsverbesserungen mittels LYSHOLM-Score waren nach 6 und 12 Monaten feststellbar.

So müssen hier, in der Gruppe mit Knorpelschäden 4. Grades, die therapeutischen Grenzen der Sauerstofftherapie hinsichtlich der Beeinflussung der Kniegelenkschmerzen und der Gelenksteife gesehen werden.

Weiterhin wurde untersucht, ob eine intraartikulär während der Arthroskopie durchgeführte operative Knorpeltherapie differente Untersuchungsergebnisse im Vergleich zur Gruppe ohne diese ergab.

In der Gruppe der mit Sauerstoffinsufflation behandelten Patienten in Kombination **mit einer arthroskopischen intraoperativen Knorpeltherapie** waren signifikante Werte bei der Schmerzreduktion (VAS-Belastungsschmerz und WOMAC Teil A), eine Abnahme der Gelenksteife (WOMAC Teil B) und Funktionsverbesserung des Kniegelenkes (WOMAC Teil C und LYSHOLM-Score außer 3 Monate nach Therapie) nachweisbar. Die Beeinflussung der VAS-Ruheschmerz gelang nur bis 3 Monate nach der erfolgten Behandlung (signifikante Befundverbesserung).

Ähnliche Resultate wurden in der **Gruppe ohne vorgeschaltete intraoperative Knorpeltherapie** verzeichnet. Hier änderte sich der WOMAC in allen 3 Teilen und der LYSHOLM-Score über die Dauer eines Jahres signifikant. Die Schmerzreduktion in der VAS gelang für 3 Monate für den Belastungsschmerz und für 3 Monate und 12 Monate (jedoch nicht nach 6 Monaten) für den Ruheschmerz.

Somit kann festgestellt werden, daß eine Einflußnahme einer arthroskopischen Knorpeltherapie auf die Ergebnisse der alleinigen Behandlung mit Sauerstoffinsufflation zu vernachlässigen ist bzw. nicht zu gravierenden Unterschieden in der Beeinflussung der Ergebnisse der einzelnen Untersuchungsmethoden geführt hat.

3.2. Ergebnisse der Injektiontherapie mit hochvernetzter Hyaluronsäure

Nachfolgend werden die Daten der Hyaluronsäuretherapie bewertet. In der folgenden Tabelle sind die ermittelten p-Werte (WILCOXON-Test) aus dem Vergleich der base line-Daten und der Verlaufsdaten für alle Untersuchungsmethoden und zu allen Untersuchungszeitpunkten aufgeführt.

Auch hier wurden die Daten der Gruppe mit Knorpelschäden 1.Grades nicht berücksichtigt, da sie nur 4 Patienten umfaßte.

p – Werte der HYALURONSÄUREGRUPPE (WILCOXON-Test)							
	VAS-Ruhe	VAS-Belastung	TEGNER-Akt.-index	LYSHOLM-Score	WOMAC A Schmerz	WOMAC B Gel.steife	WOMAC C Funktion
Gesamtgruppe							
2 Wochen	<0,001	<0,001	entfällt	entfällt	<0,001	<0,001	0,001
3 Monate	<0,001	<0,001	0,0359	0,004	<0,001	<0,001	0,002
6 Monate	0,002	<0,001	0,455	<0,001	<0,001	0,087	0,002
12 Monate	<0,001	<0,001	0,626	<0,001	<0,001	0,003	<0,001
Kn.schaden 2. Grades							
2 Wochen	0,169	0,008	entfällt	entfällt	<0,001	0,048	0,024
3 Monate	0,055	0,027	0,438	0,002	0,007	0,032	0,105
6 Monate	0,086	0,003	1	0,004	0,011	0,187	0,123
12 Monate	0,006	<0,001	0,688	0,001	<0,001	0,034	0,017

Kn.schaden 3. Grades	VAS-Ruhe	VAS-Bela- stung	TEGNER-Akt.- index	LYSHOLM- Score	WOMAC A Schmerz	WOMAC B Gel.steife	WOMAC C Funktion
2 Wochen	0,004	0,013	entfällt	entfällt	0,001	0,132	0,012
3 Monate	<0,001	0,029	0,031	0,098	0,005	0,008	0,003
6 Monate	<0,001	0,001	0,219	0,008	<0,001	0,171	0,005
12 Monate	<0,001	0,004	0,219	0,003	<0,001	0,065	0,012
Kn.schaden 4. Grades							
2 Wochen	<0,001	0,04	entfällt	entfällt	0,069	0,105	0,087
3 Monate	0,032	0,048	1	0,295	0,718	0,203	0,415
6 Monate	0,094	0,171	0,5	0,102	0,310	0,277	0,125
12 Monate	0,009	0,144	0,5	0,223	0,434	0,064	0,160
mit intraop. Therapie							
2 Wochen	0,032	0,021	entfällt	entfällt	0,005	0,089	0,008
3 Monate	0,003	0,03	0,547	0,365	0,072	0,002	0,083
6 Monate	0,115	0,003	1	0,047	0,005	0,010	0,140
12 Monate	0,001	<0,001	0,844	0,002	<0,001	0,019	0,079
ohne intra- op. Therapie							
2 Wochen	0,003	<0,001	entfällt	entfällt	<0,001	<0,001	0,002
3 Monate	0,003	0,002	0,578	0,003	<0,001	0,016	0,004
6 Monate	0,01	0,003	0,383	<0,001	<0,001	0,319	0,014
12 Monate	<0,001	0,002	0,383	<0,001	<0,001	0,096	0,004

Tab.7 : p-Werte für die Ergebnisse der Hyaluronsäuretherapie

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die Werte ohne statistische Signifikanz wiederum grau unterlegt.

Die intraartikuläre Injektionstherapie mit hochvernetzter Hyaluronsäure, SYNVISCO®, war in ihrer **Gesamtgruppe** in der Lage, die Gelenkschmerzen (VAS Ruhe- und Belastungsschmerz, WOMAC Teil A), die Gelenksteife (WOMAC Teil B) und die Kniegelenkfunktion (LYSHOLM-Score, WOMAC Teil C) signifikant über den Zeitraum eines Jahres zu verbessern. Lediglich nach 6 Monaten war die Verminderung der Gelenksteife (WOMAC Teil B) nicht signifikant nachweisbar.

Eine Beeinflussung der beruflichen und sportlichen Aktivität (TEGNER-Aktivitätsindex) war mit dieser Therapiemethode nicht möglich (Ausnahme: Gesamtgruppe 3 Monate nach Behandlung) sowohl in ihrer Gesamtgruppe, wie auch in den Gruppen der einzelnen Grade der Knorpelschädigung.

In der **Gruppe mit Knorpelschäden 2. Grades** gelang eine signifikante Verminderung der Belastungsschmerzen des Kniegelenkes (VAS) und des Schmerzes gemessen mit dem WOMAC Teil A sowie eine Verbesserung der Gelenkfunktion im LYSHOLM-Score. Im Unterschied zur Sauerstofftherapie war der Einfluß auf den Ruheschmerz (VAS) erst nach einem Jahr signifikant, die Verminderung der Gelenksteife (WOMAC Teil B) bei 6 Monaten nicht signifikant und eine positive Gelenkfunktionsänderung mit dem WOMAC Teil C nur nach 2 Wochen und 12 Monaten feststellbar.

Anders sah dies bei der **Gruppe mit Knorpelschäden 3. Grades** aus. Hier war die Verminderung der Gelenksteife (WOMAC Teil B) nicht mehr zu belegen im Gegensatz zur Sauerstoffgruppe (außer bei den 3-Monatsergebnissen). Die Schmerzbeeinflussung gelang durchgehend gut (VAS Ruhe- und Belastungsschmerz, WOMAC Teil A) und auch die

Verbesserung der Kniegelenkfunktion (LYSHOLM-Score außer nach 3 Monaten, WOMAC Teil C) war mit dieser Therapiemethode statistisch zu belegen.

Ähnlich wie die Sauerstofftherapie stieß auch die Hyaluronsäuretherapie bei der Behandlung von **Knorpelschäden 4. Grades** an ihre Grenzen. Eine Funktionsbeeinflussung (LYSHOLM, WOMAC/C) und die Verminderung der Kniegelenksteife (WOMAC/B) waren statistisch nicht signifikant. Die Schmerzbeeinflussung war inhomogen. Nach 2 Wochen und 3 Monaten konnte mit der VAS-Skala sowohl für den Ruhe- als auch für den Belastungsschmerz ein Therapieerfolg verzeichnet werden. Im Gegensatz dazu ergaben sich für die WOMAC Teil A-Resultate kein signifikantes Benefit. Wiederum trat keine Verminderung des Ruheschmerzes (VAS) nach einem Jahr ein. So kann im Vergleich zur Sauerstoffinsufflationstherapie, wo die Funktionsverbesserung im Vordergrund stand, hier ein besseres out come bei der Schmerzreduktion registriert werden.

In der **Gruppe ohne intraoperative Knorpeltherapie** können die Therapieerfolge durch Anwendung von hochvernetzter Hyaluronsäure in der VAS für Ruhe- und Belastungsschmerz, mit dem LYSHOLM-Score und dem WOMAC Teil A und C statistisch belegt werden, eine Reduktion der Gelenksteife ist jedoch nur nach 2 Wochen und 3 Monaten (im Gegensatz zur Sauerstofftherapie) festzustellen.

Defizite zeigten sich auch in der **Gruppe mit intraoperativer Knorpeltherapie** bei der Beeinflussung der Gelenkfunktion (LYSHOLM-Score/ 3 Monate, WOMAC Teil C/ 3, 6 und 12 Monate) im Gegensatz zur Sauerstoffgruppe.

Somit kann geschlußfolgert werden, daß eine alleinige Hyaluronsäure-injektionstherapie, ohne vorgeschaltete arthroskopische operative Knorpelbehandlung bessere Therapieergebnisse erzielt und somit den Vorzug erhalten sollte.

3.3 Vergleich der Therapieergebnisse beider Injektionsmittel

In den folgenden Abschnitten werden die Untersuchungsergebnisse der Sauerstoffinsufflationsbehandlung und der Hyaluronsäureinjektionstherapie detailliert gegenübergestellt und verglichen. Dies erfolgt für alle Untersuchungsmethoden und hinsichtlich einer Einflußnahme intraoperativer Knorpeltherapie auf die Ergebnisse der Injektionsbehandlung.

3.3.1. Ergebnisse der Visuellen Analogskala für den Ruheschmerz

Es wurden Punktwerte zwischen 0 und 100 auf einer 10 cm-Skala vergeben. Eine Schmerzreduktion, war an der Abnahme der Werte zu erkennen.

Die beiden folgenden Tabellen zeigen für beide Gruppen die Ergebnisse der Mittelwerte (mean value), Standardabweichung (SD), den Medianwert (median), Minimalwert (min) und Maximalwert (max) der VAS für den Ruheschmerz.

VAS Ruheschmerz für die HYALURONSÄUREGRUPPE					
Ergebnisse	Gesamt- gruppe HA	Knorpelschaden			
		Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
base line					
mean value	29,03	17,00	25,78	39	24,75
SD	30,46	22,61	32,05	35,20	26,32
median	20	6	15	23,5	18,5
min	0	2	0	0	0
max	97	43	97	95	79
2 Wochen					
mean value	18,33	29,00	23,67	10,30	18,38
SD	24,80	25,24	32,70	13,56	27,03
median	6,5	33	4	6,5	6,5
min	0	2	0	0	0
max	97	52	97	42	74

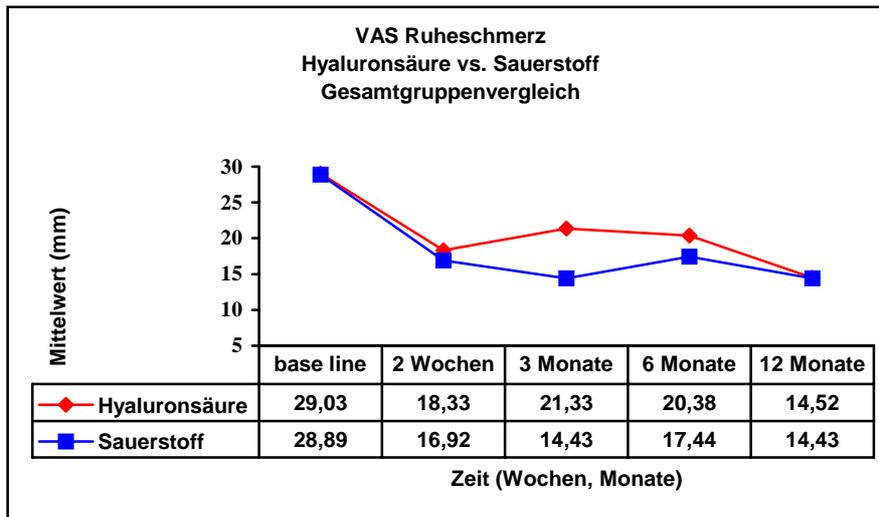
3 Monate					
mean value	21,33	21,00	26,00	20,30	17,50
SD	29,18	18,25	33,20	29,97	31,14
median	9	30	13	9	0
min	0	0	0	0	0
max	97	33	97	95	87
6 Monate					
mean value	20,38	31,33	21,11	13,60	24,43
SD	30,80	38,28	32,67	27,00	35,56
median	4	20	0	2	5
min	0	0	0	0	0
max	95	74	90	87	95
12 Monate					
mean value	14,52	20,00	4,63	13,20	24,00
SD	24,11	26,46	10,54	28,28	27,47
median	0	10	0	0	16
min	0	0	0	0	0
max	90	50	30	90	80

Tab.8: VAS Ruheschmerz/ Hyaluronsäuregruppe und Knorpelschaden 1. bis 4. Grades

VAS Ruheschmerz für die SAUERSTOFFGRUPPE					
Ergebnisse	Gesamt- gruppe O ₂	Knorpelschaden			
		Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
base line					
mean value	28,89	0	23,14	35,83	14,00
SD	28,73	0	26,59	26,68	25,70
median	21,5	0	14	31,50	3
min	0	0	0	0	0
max	100	0	83	80	70
2 Wochen					
mean value	16,92	0	13,64	20,45	10,14
SD	24,42	0	23,03	27,40	11,84
median	6	0	2,5	12,50	6
min	0	0	0	0	0
max	90	0	85	90	20
3 Monate					
mean value	14,43	0	7,18	21,17	12,86
SD	23,95	0	12,53	30,68	23,70
median	0	0	0	5	0
min	0	0	0	0	0
max	100	0	43	100	65
6 Monate					
mean value	17,44	0	11,63	25,50	15,00
SD	27,90	0	19,90	35,71	28,28
median	0	0	0	12,50	6
min	0	0	0	0	0
max	100	0	60	100	65
12 Monate					
mean value	14,43	0	9,31	20,08	16,60
SD	24,47	0	18,81	28,69	32,83
median	0	0	0	10	0
min	0	0	0	0	0
max	87	0	55	87	75

Tab.9: VAS Ruheschmerz/ Sauerstoffgruppe und Knorpelschaden 1. bis 4. Grades

Die graphische Gegenüberstellung der Mittelwerte im Zeitverlauf für die beiden Gesamtgruppen stellt das folgende Diagramm dar:



Diagr.1: VAS Ruheschmerz Gesamtgruppenvergleich O₂ vs.HA

Bei annähernd gleichen Ausgangs- und Endwerten wurde mit beiden Therapiemethoden eine Schmerzreduktion über die Dauer eines Jahres um 14,5 Punkte erreicht. Das entspricht einer Halbierung des Ausgangswertes, somit einer **Schmerzreduktion von 50%** des Ausgangswertes (Diagramm 1). Es zeigt sich, daß bis zu 6 Monate nach Therapiebeginn die Abnahme des nächtlichen Ruheschmerzes mittels Sauerstoffinsufflation besser gelang, jedoch nach 12 Monaten ein annähernd gleiches Ergebnis durch die Hyaluronsäuretherapie zu verzeichnen ist.

2 Wochen :	HA:	-10,7 Punkte = -36,8%	O ₂ :	-12,0 Punkte = -41,5%
3 Monate :	HA:	-7,7 Punkte = -26,5%	O ₂ :	-14,5 Punkte = -50%
6 Monate :	HA:	-8,5 Punkte = -30%	O ₂ :	-11,5 Punkte = -40%
12 Monate :	HA:	-14,4 Punkte = -50%	O ₂ :	-14,5 Punkte = -50%

In den Gruppen mit **Knorpelschaden 2. Grades** wurden folgende Ergebnisse erhoben:

2 Wochen:	HA:	-2 Punkte = -8%	O ₂ :	-9 Punkte = -41%
3 Monate :	HA:	0 Punkte = 0%	O ₂ :	-16 Punkte = -69%
6 Monate :	HA:	-4 Punkte = -18,5%	O ₂ :	-12 Punkte = -48%
12 Monate:	HA:	-21 Punkte = -81%	O ₂ :	-14 Punkte = -60,5%

Mit beiden Therapieformen war eine Schmerzreduktion im Verlauf eines Jahres möglich. Zu den Untersuchungszeitpunkten 2 Wochen, 3 und 6 Monaten schnitt die Sauerstoffgruppe mit einer deutlichen Punktzahlverminderung besser ab. Nach 12 Monaten galt dies für die Hyaluronsäuregruppe.

Für den **Knorpelschaden 3. Grades** zeigten sich folgende Werte im Vergleich:

2 Wochen :	HA:	-29 Punkte = -73,5%	O ₂ :	-15 Punkte = -43%
3 Monate :	HA:	-19 Punkte = -48%	O ₂ :	-14 Punkte = -41%
6 Monate :	HA:	-25 Punkte = -65%	O ₂ :	-10 Punkte = -29%
12 Monate:	HA:	-26 Punkte = -66%	O ₂ :	-16 Punkte = -44,5%

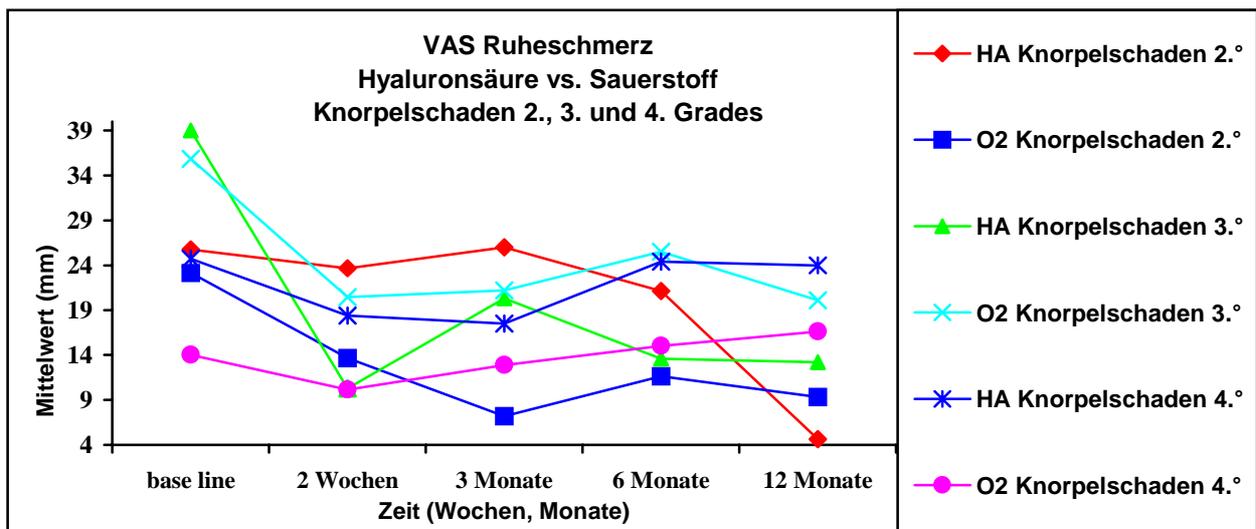
Der nächtliche Ruheschmerz wurde im Untersuchungszeitraum in beiden Gruppen positiv beeinflusst. Im Jahresverlauf war die Verminderung des Nachtschmerzes in der Hyaluronsäuregruppe besser möglich als in der Sauerstoffgruppe

Im Untersuchungszeitraum von einem Jahr zeigte sich in der Gruppe mit **Knorpelschaden 4. Grades** in der Hyaluronsäuregruppe eine minimale Schmerzreduktion von 0,75 Punkten = 3% und in der Sauerstoffgruppe eine Zunahme des nächtlichen Ruheschmerzes um 2,6

Punkte = 18,5 % des Ausgangswertes. Lediglich nach 2 Wochen und 3 Monaten ließen sich eine geringe Regredienz der Ruheschmerzwerte eruieren. Nach 6 Monaten hatte das Schmerzniveau annähernd seinen Ausgangswert vom Zeitpunkt des Therapiebeginns in der Hyaluronsäuregruppe erreicht. Bei der Sauerstoffgruppe trat nach dem gleichen Zeitintervall eine Zunahme der Ruheschmerzen auf.

2 Wochen:	HA:	-6 Punkte = -25%	O ₂ :	-4 Punkte = -27,5%
3 Monate :	HA:	-7 Punkte = -29%	O ₂ :	-1 Punkte = -7%
6 Monate :	HA:	-0,32 Punkte = -1,3%	O ₂ :	+1 Punkte = +7,1%
12 Monate:	HA:	-0,75 Punkte = -3%	O ₂ :	+2,6 Punkte = +18,5%

Das Diagramm zeigt für die Gruppen mit Knorpelschaden 2.-4. Grades die VAS im Vergleich der Behandlungsgruppen.



Diagr.2: VAS Ruheschmerz/ Gruppenvergleich Knorpelschaden 2.- 4.Grades

Die statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse beider Therapieformen mit dem WILCOXON-Test ergab folgende p-Werte:

p-Werte WILCOXON-Test für VAS Ruheschmerz				
	Gesamtgruppen- vergleich	Knorpelschaden		
		Grad 2	Grad 3	Grad 4
p-Wert	0,143	0,139	0,134	0,001

Tab.10: p-Werte WILCOXON Test für den Ruheschmerz

In der Gruppe mit Knorpelschaden 4. Grades konnte ein staistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden. Betrachtet man die Relativwerte, so ist dieser Unterschied eindeutig zugunsten der Hyaluronsäurebehandlung zu werten.

Für alle anderen Gruppen, waren keine statistisch signifikanten Differenzen der Ergebnisse beider Therapieformen für die Visuelle Analogskala des nächtlichen Ruheschmerzes festzustellen.

- Tendenziell bessere Ergebnisse **ohne** signifikanten Unterschied zeigen sich im Vergleich
- der Gesamtgruppen : -nach 2 Wochen,3 und 6 Monaten für die **Sauerstoffgruppe**
- bei Knorpelschaden 2.Grades : -nach 2 Wochen, 3 und 6 Monaten für die **Sauerstoffgruppe**
-nach 12 Monaten für die **Hyaluronsäuregruppe**
- bei Knorpelschaden 3. Grades : -nach 2 Wochen, 3, 6 und 12 Monaten für die **Hyaluronsäuregruppe**

3.3.2. Ergebnisse der Visuellen Analogskala für den Belastungsschmerz

Analog der Visuellen Analogskala für den Ruheschmerz erfolgte die Auswertung für den Belastungsschmerz. Punktzahlen von 0 bis 100 mit Punktzahlabnahme bei Schmerzreduktion wurden ermittelt. Es folgt die tabellarische Auflistung der Ergebnisse im Vergleich der Gesamtgruppen sowie der Gruppen unterteilt nach dem Grad der Knorpelschädigung:

VAS Belastungsschmerz für die HYALURONSÄUREGRUPPE					
Ergebnisse	Gesamt- gruppe HA	Knorpelschaden			
		Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
base line					
mean value	58,57	46,5	57,55	57,75	65,67
SD	28,00	30,03	28,37	27,86	28,85
median	58,5	46	53,5	57,5	72,5
min	0	13	0	0	9
max	100	81	100	100	100
2 Wochen					
mean value	41,57	40,50	41,50	41,05	42,92
SD	30,62	26,76	32,44	32,49	29,13
median	40	46,5	42,5	44	35
min	0	5	0	0	1
max	100	64	100	100	90
3 Monate					
mean value	43	45,25	40,30	43,90	45,25
SD	29,56	36,72	28,01	29,13	34,03
median	45	45	43,5	47	43
min	0	12	0	5	0
max	100	79	97	95	100
6 Monate					
mean value	40,87	42,75	31,00	40,90	55,83
SD	29,41	32,37	25,62	24,63	37,76
median	33	44	28	32,5	60
min	0	10	0	10	0
max	100	73	90	93	100
12 Monate					
mean value	35,23	29	23,56	38,74	49,25
SD	27,87	21,02	21,51	28,64	31,98
median	28	35,5	21	28	45
min	0	0	0	0	0
max	100	45	80	95	100

Tab.11: VAS Belastungsschmerz/ HA (Gesamtgruppe und Knorpelschaden 1. bis 4. Grades)

VAS Belastungsschmerz für die SAUERSTOFFGRUPPE					
Ergebnisse	Gesamt- gruppe O ₂	Knorpelschaden			
		Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
base line					
mean line	47,40	60,00	41,73	56,52	33,43
SD	29,52	-	28,27	31,55	20,33
median	50	60	34	63	40
min	0	60	0	0	0
max	100	60	100	100	53
2 Wochen					
mean line	32,43	58,00	31,59	32,26	32,00
SD	29,93	-	30,49	31,13	29,01
median	30	58	25	30	35
min	0	58	0	0	0
max	100	58	92	100	80

Untersuchungsergebnissen nach 3 Monaten imponierte in der Sauerstoffgruppe eine Schmerzreduktion von 51% im Vergleich zu 30% bei Hyaluronsäure. Bei den übrigen Befunden nach 2 Wochen, 6 und 12 Monaten war die Hyaluronsäuregruppe um 2,3 – 4% der Vergleichsgruppe überlegen. Die prozentualen Daten beziehen sich hierbei auf den Ausgangswert:

2 Wochen:	HA: -16 Punkte = -28%	O ₂ : -10 Punkte = -24%
3 Monate :	HA: -17 Punkte = -30%	O ₂ : -21 Punkte = -51%
6 Monate :	HA: -26 Punkte = -45,5%	O ₂ : -18 Punkte = -43%
12 Monate:	HA: -34 Punkte = -59%	O ₂ : -19,5 Punkte = -46,7%

In der **Gruppe mit Knorpelschaden 3. Grades** wurden zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (base line) annähernd gleiche Ausgangswerte für beide Gruppen erhoben. Im Jahresverlauf konnte eine Verminderung der Punktwerte beim Belastungsschmerz von 19 = **33%** für die hochvernetzte Hyaluronsäure und 21,4 = **37,8%** für gasförmigen Sauerstoff erzielt werden. Somit wurde auch hier die Wirksamkeit beider Verfahren nachgewiesen. Bei 2 Wochen, 3 Monaten und 12 Monaten schnitt die Sauerstoffgruppe besser ab. Nach 6 Monaten zeigte die Hyaluronsäuregruppe günstigere Werte:

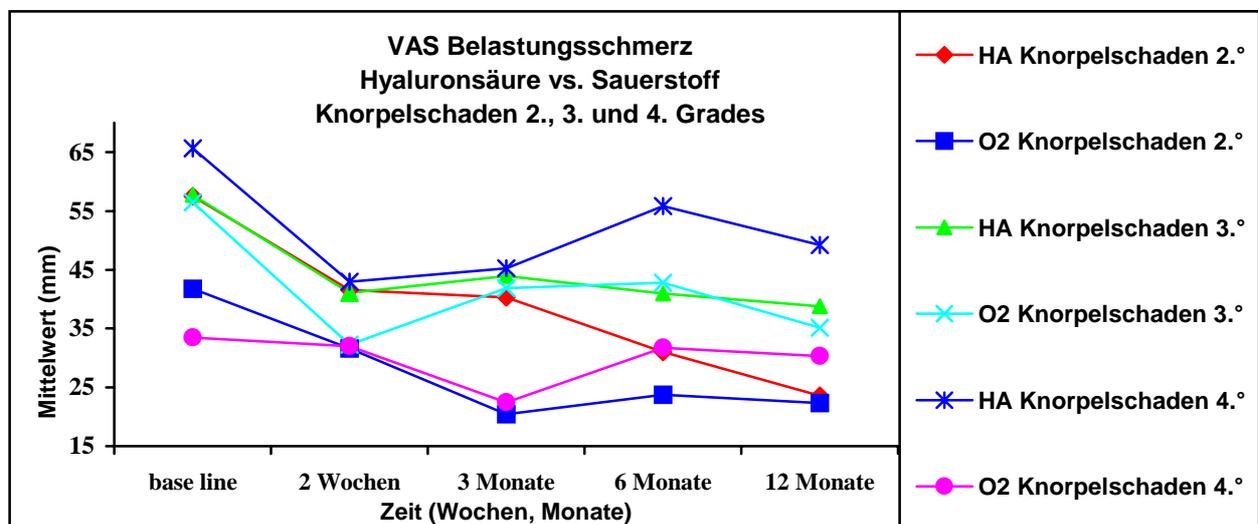
2 Wochen:	HA: -16,7 Punkte = -29%	O ₂ : -24 Punkte = -43%
3 Monate :	HA: -14 Punkte = -24%	O ₂ : -15 Punkte = -26%
6 Monate :	HA: -17 Punkte = -29%	O ₂ : -14 Punkte = -24%
12 Monate:	HA: -19 Punkte = -33%	O ₂ : -21,4 Punkte = -37,8%

Bei **viertgradigem Knorpelschaden** ergaben sich in der Sauerstoffgruppe entgegen allen Erwartungen relativ niedrige Ausgangswerte, ähnlich den Werten bei Knorpelschaden 2. Grades. Warum die Schmerzbeurteilung unter Belastung geringe Werte aufwies, lässt sich nicht erklären. Die Schmerzreduktion gelang mit beiden Therapiemethoden über 1 Jahr. In der Hyaluronsäuregruppe nahm die Punktzahl um 16,4 = **25%** und in der Sauerstoffgruppe um 3,1 Punkte = **9,4 %** ab. Nach 2 Wochen, 6 und 12 Monaten dominierten die Ergebnisse der Hyaluronsäuregruppe, nach 3 Monaten die der Sauerstoffgruppe:

2 Wochen:	HA: -22,7 Punkte = -34,6%	O ₂ : -1,4 Punkte = -4,3%
3 Monate :	HA: -20,4 Punkte = -31%	O ₂ : -11 Punkte = -33%
6 Monate :	HA: -9,8 Punkte = -15%	O ₂ : -1,7 Punkte = -5,1%
12 Monate:	HA: -16,4 Punkte = -25%	O ₂ : -3,1 Punkte = -9,4%

Der Haupteffekt in der Behandlung mit der größten Schmerzreduktion, war 2 Wochen und 3 Monate nach erfolgter Therapie zu verzeichnen.

Das folgende Diagramm zeigt den Gruppenvergleich bei Knorpelschäden 2.- 4.Grades der Visuellen Analogskala des Belastungsschmerzes für beide Therapieformen.



Diagr.4: VAS Belastungsschmerz/ Gruppenvergleich Knorpelschaden 2.-4.Grades

TEGNER-Aktivitätsindex für die HYALURONSÄUREGRUPPE					
Ergebnisse	Gesamt- gruppe HA	Knorpelschaden			
		Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
base line					
mean value	2,46	3,25	2,25	2,80	2,00
SD	1,54	0,95	1,37	1,82	1,41
median	3	3,5	2,5	3	2
min	0	2	0	0	0
max	7	4	4	7	4
3 Monate					
mean value	2,32	2,75	2,45	2,25	2,08
SD	1,32	0,5	1,27	1,51	1,31
median	2,5	3	3	2	2
min	0	2	0	0	0
max	5	4	4	5	4
6 Monate					
mean value	2,38	3,25	2,36	2,35	2,16
SD	1,29	0,95	1,25	1,30	1,46
median	3	3,5	3	2,5	2
min	0	2	0	0	0
max	5	4	4	4	5
12 Monate					
mean value	2,42	3,25	2,55	2,36	2,16
SD	1,35	0,95	1,38	1,34	1,46
median	3	3,5	3	3	2
min	0	2	0	0	0
max	5	4	5	4	5

Tab.14 : Ergebnisse TEGNER-Aktivitätsindex für die Hyaluronsäuregruppe

TEGNER-Aktivitätsindex für die SAUERSTOFFGRUPPE					
Ergebnisse	Gesamt- gruppe O₂	Knorpelschaden			
		Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
base line					
mean value	2,84	2	3,18	2,52	3,0
SD	1,63	-	1,65	1,83	0,57
median	3	2	3	2	3
min	0	2	0	0	2
max	7	2	7	7	4
3 Monate					
mean value	2,52	3	2,77	2,08	3,14
SD	1,53	-	1,57	1,64	0,69
median	3	3	3	2	3
min	0	3	0	0	2
max	7	3	7	6	4
6 Monate					
mean value	2,58	3	2,81	2,18	3,14
SD	1,56	-	1,62	1,70	0,69
median	3	3	3	2	3
min	0	3	0	0	3
max	7	3	7	6	4
12 Monate					
mean value	2,86	3	3,09	2,61	3,28
SD	1,59	-	1,54	1,88	0,75
median	3	3	3	2	3
min	0	3	0	0	3
max	7	3	7	7	4

Tab.15 : Ergebnisse TEGNER-Aktivitätsindex für die Sauerstoffgruppe

Im Gesamtgruppenvergleich kam es in der Hyaluronsäuregruppe zur Abnahme der Mittelwerte im Jahresverlauf, in der Sauerstoffgruppe nahmen diese ebenfalls ab. Lediglich nach 12 Monaten war hier ein leichter Anstieg zu verzeichnen:

3 Monate :	HA:	-0,14 Punkte = -5,7%	O ₂ :	-0,32 Punkte = -11,2%
6 Monate :	HA:	-0,08 Punkte = -3,2%	O ₂ :	-0,26 Punkte = -9,15%
12 Monate:	HA:	-0,04 Punkte = -1,62%	O ₂ :	+0,02 Punkte = +0,7%

Es zeigt sich, daß die Untersuchung der Mittelwerte nicht sinnvoll erscheint, da beim TEGNER-Aktivitätsindex die Einteilung in ganze Gruppen erfolgt. So waren Aussagen über Änderungen der Dezimalstelle ohne Relevanz. Aus diesem Grund beurteilten wir ausschließlich die Mediane.

Eine Änderung des Aktivitätsindexes um eine gesamte Gruppe verzeichneten wir bei:

-Knorpelschaden 3.Grades: nach 3 Monaten für die **Hyaluronsäuregruppe** von Gruppe 3 zu 2

Die Errechnung der p-Werte unter Verwendung des WILCOXON-Testes erbrachte keinen Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschiedes der Ergebnisse beider Gesamtgruppen (**p = 0,219**).

Auch eine statistische Untersuchung der einzelnen Gruppen unterteilt nach dem Grad der Knorpelschädigung zeigte keinen signifikanten Unterschied der beiden Therapieformen (**2.Grades: p = 0,301; 3.Grades: p = 0,625; 4.Grades: p = 0,492**).

Zusammenfassend sagen die Ergebnisse des TEGNER-Aktivitätsindex aus, daß mittels der durchgeführten konservativen Therapie keine Änderung der sportlichen und beruflichen Aktivität der Patienten erzielt werden konnte, weder eine Verschlechterung noch Verbesserung im Untersuchungszeitraum von einem Jahr. Ein statistisch signifikanter Unterschied der Ergebnisse beider Therapiemethoden war nicht erkennbar.

3.3.4. Ergebnisse des LYSHOLM-Scores

Mit dem LYSHOLM-Score erfaßten wir die Kniegelenkfunktion in 8 Fragen.

Die maximal erreichbare Punktzahl, entsprechend der Bewertung eines gesunden Kniegelenkes, beträgt 100 Punkte. Eine Abnahme der Punktzahl bedeutete also eine Verschlechterung der Kniegelenkfunktion.

Analog zum TEGNER-Aktivitätsindex verzichteten wir auf die Erhebung von Untersuchungsergebnissen 2 Wochen nach Therapiebeginn. Hier waren einige Fragen aufgrund der eingeschränkten Belastbarkeit des operierten Beines und der damit verbundenen Benutzung von 2 Unterarmstützen vom Patienten nicht zu beantworten. Deshalb erfolgte die Datenerfassung zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, nach 3, 6 und 12 Monaten:

LYSHOLM-Score für die HYALURONSÄUREGRUPPE					
Ergebnisse	Gesamt- gruppe HA	Knorpelschaden			
		Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
base line					
mean value	40,01	60,5	36,9	38,05	41,66
SD	23,34	17,07	23,04	25,71	20,12
median	40	63	39	33,5	44
min	5	38	5	5	15
max	100	78	93	100	68
3 Monate					
mean value	49,42	43	53,15	48,15	47,5
SD	23,34	17,07	23,04	25,71	20,12
median	49	39,5	50,5	49,5	40,5
min	3	25	12	17	3
max	100	68	100	81	88
6 Monate					
mean value	54,09	53,5	57,47	53,9	49,25
SD	22,7	19,19	24,40	19,01	28,04
median	55	53,5	55	61	38
min	15	35	17	15	17
max	100	72	100	78	100
12 Monate					
mean value	57,16	63,25	62,38	59,10	48,83
SD	23,88	16,83	25,69	18,57	25,87
median	64	68	64	68	45,5
min	2	39	5	25	15
max	100	78	100	88	100

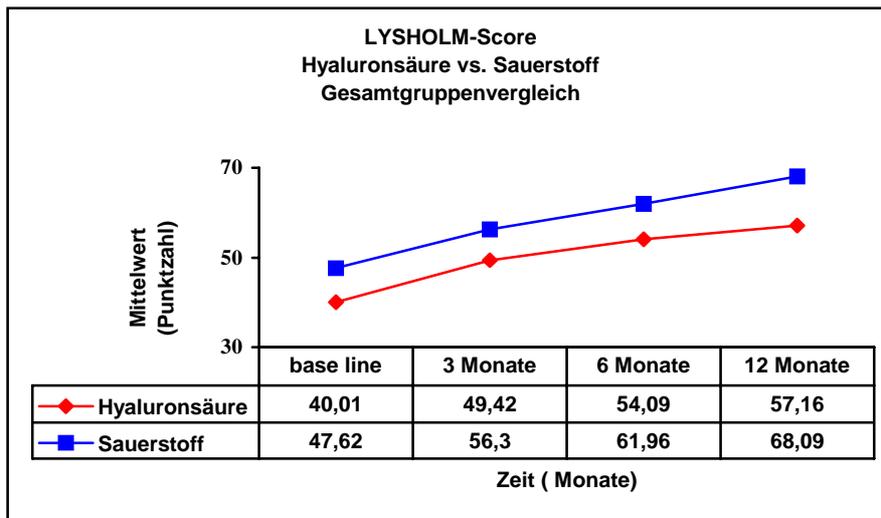
Tab.16 : Ergebnisse LYSHOLM-Score für die Hyaluronsäuregruppe

LYSHOLM-Score für die SAUERSTOFFGRUPPE					
Ergebnisse	Gesamt- gruppe O ₂	Knorpelschaden			
		Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
base line					
mean value	47,62	69	53,59	42,52	42,57
SD	24,62	-	21,91	26,94	24,03
median	48	69	57	40	41
min	5	69	12	6	8
max	95	69	90	95	70
3 Monate					
mean value	56,30	51	63,81	49,73	55
SD	25,92	-	24,03	28,92	18,89
median	55	51	69	51	55
min	5	51	5	5	28
max	100	51	95	100	79
6 Monate					
mean value	61,96	83	69,45	55,09	60,85
SD	24,28	-	21,33	26,48	22,13
median	65	83	71	54	69
min	11	83	25	11	25
max	100	83	94	100	88
12 Monate					
mean value	68,09	88	73,68	65,66	67,57
SD	22,34	-	19,78	21,94	20,43
median	70	88	77	65	68
min	8	88	12	22	40
max	100	88	100	100	100

Tab.17 : Ergebnisse LYSHOLM-Score für die Sauerstoffgruppe

Bei besseren Ausgangswerten in der Sauerstoffgruppe wurde mit beiden Therapiemethoden eine Steigerung der Kniegelenkfunktion über die Dauer eines Jahres von **42,86% für die Hyaluronsäuregruppe** und von **42,98% für die Sauerstoffgruppe** errechnet. Dies kann als guter Therapieerfolg gewertet werden. Zum Untersuchungszeitpunkt 3 und 6 Monate imponierten in der Gruppe der mit hochvernetzter Hyaluronsäure behandelten Patienten besser Werte.

3 Monate : HA: +9,41 Punkte = +23,5% O₂: +8,68 Punkte = +18,22%
 6 Monate : HA: +14,08 Punkte = +35,19% O₂: +14,34 Punkte = +30,11%
 12 Monate: HA: +17,5 Punkte = **+42,86%** O₂: +20,47 Punkte = **+42,98%**



Diagr.5: LYSHOLM-Score/ Gesamtgruppenvergleich O₂ vs. HA

In der **Gruppe mit Knorpelschaden 2. Grades** war die Hyaluronsäuretherapie durchgängig und deutlich der Sauerstofftherapie bei der positiven Beeinflussung der Kniegelenkfunktion überlegen:

3 Monate : HA: +16,25 Punkte = +44,03% O₂: +10,22 Punkte = +19,07%
 6 Monate : HA: +20,57 Punkte = +55,74% O₂: +15,86 Punkte = +29,59%
 12 Monate: HA: +25,48 Punkte = **+69,05%** O₂: +20,09 Punkte = **+37,48%**

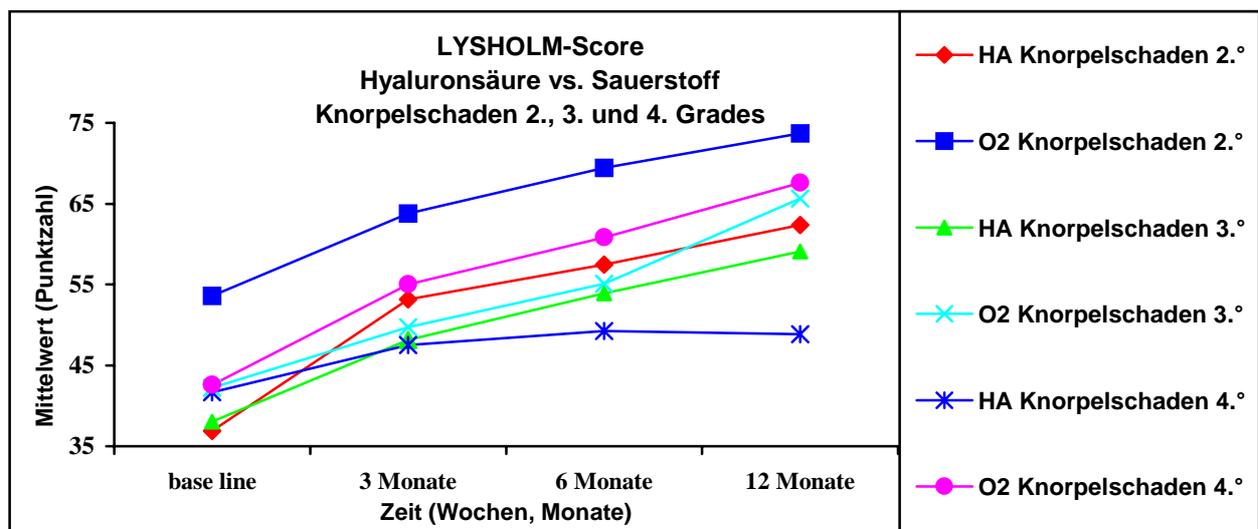
Eine ähnliche Überlegenheit der Hyaluronsäuretherapie zeigte sich auch in der **Gruppe mit Knorpelschaden 3. Grades**. Lediglich nach 12 Monaten konnte die Sauerstoffbehandlung wieder annähernd die gleichen guten Ergebnisse, wie die Hyaluronsäureanwendung erreichen:

3 Monate : HA: +10,1 Punkte = +26,54% O₂: +7,21 Punkte = +16,95%
 6 Monate : HA: +15,85 Punkte = +41,65% O₂: +12,57 Punkte = +29,56%
 12 Monate: HA: +21,05 Punkte = **+55,32%** O₂: +23,14 Punkte = **+54,42%**

Beim Vergleich der **Gruppen mit Knorpelschaden 4. Grades** waren bei annähernd gleichen Ausgangswerten die Therapieergebnisse der Sauerstoffgruppe durchgehend deutlich besser. Auch 1 Jahr nach Therapie konnten hier noch Funktionsverbesserungen des Kniegelenkes nachgewiesen werden:

3 Monate: HA: +5,8 Punkte = +14,01% O₂: +12,43 Punkte = +29,19%
 6 Monate: HA: +7,59 Punkte = +18,21% O₂: +18,28 Punkte = +42,94%
 12 Monate: HA: +7,17 Punkte = **+17,21%** O₂: +25,00 Punkte = **+58,72%**

Das Diagramm stellt die Therapieergebnisse im Vergleich der Gruppen dar:



Diagr.6: LYSHOLM-Score / Vergleich der Gruppen mit Knorpelschaden 2.- 4. Grades

Statistisch signifikante Unterschiede der Ergebnisse beider Therapieformen zeigten sich im Vergleich:

- der Gesamtgruppen Hyaluronsäure und Sauerstoff p = 0,003
- der Gruppen mit Knorpelschaden 2.Grades p = 0,003

Betrachtet man nun die Relativwerte als prozentuale Differenz der Punktwerte vom Ausgangswert (base line – Verlaufswerte in %) zur Klärung der Frage, welche Therapieform bei der Funktionsbeeinflussung der beiden Gesamtgruppen und der Gruppen mit Knorpelschaden 2. Grades die höhere Effizienz besitzt, so ist erkennbar, daß die Hyaluronsäurebehandlung jeweils die besseren Relativwerte aufweist.

Kein statistisch signifikanter Unterschied der Therapieergebnisse war beim Vergleich

- der Gruppen mit Knorpelschaden 3.Grades p = 0,073
- der Gruppen mit Knorpelschaden 4.Grades p = 0,081

nachzuweisen. Tendenziell bessere Ergebnisse waren bei der Betrachtung der Relativwerte beim Knorpelschaden 3. Grades für die Hyaluronsäuregruppe ersichtlich und bei Knorpelschaden 4. Grades für die Sauerstoffgruppe.

3.3.5. Ergebnisse des Western Ontario and McMasters Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)

Dieser reine Arthrosescore setzt sich aus 3 Bereichen (Teil A, B, C) zusammen, mit 5 Fragen zur Schmerzeinschätzung (Teil A), 2 Fragen zur Beurteilung der Gelenksteife (Teil B) und 17 Fragen zu Angaben über die Gelenkfunktion (Teil C).

Dem Patienten standen zur Beantwortung der Fragen die Einschätzungen „einfach“ bis „sehr schwer“ bzw. „keine“ bis „sehr schwer“ zur Auswahl. Dies ergab je Frage eine mögliche Punkteverteilung von 0 bis 4 Punkte. Beim gesunden Kniegelenk waren somit 0 Punkte, bei ausgeprägter Beschwerdesymptomatik 20 Punkte für den Teil A: Schmerzbeurteilung, 8 Punkte für den Abschnitt B: Gelenksteife und 68 Punkte für die Beurteilung der Gelenkfunktion (Teil C) möglich.

Die Erhebung der Daten des Arthroseindex erfolgte zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, nach 2 Wochen, 3, 6 und 12 Monaten.

Die folgenden Tabellen zeigen die Untersuchungsergebnisse (mean value, SD, median, min, max) für alle Erfassungszeitpunkte, unterteilt in Teil A, B und C des WOMAC für die einzelnen Untersuchungsgruppen:

WOMAC für die Hyaluronsäuregruppe															
	Gesamtgruppe			Knorpelschaden Grad											
	HA			1			2			3			4		
Teil	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
base line															
mean value	8,2	2,7	22,5	5,25	1,25	9,75	8,1	2,4	22,3	8,9	3,5	26,6	7,83	2,33	20,2
SD	4,2	1,9	15,0	4,78	1,25	7,67	3,58	1,89	16,1	4,6	1,8	14,6	4,96	1,72	14,3
median	7,5	3,0	19,5	5	1	7	8,0	2,5	21	7,5	3	23,5	7	2	16
min	1	0	0	0	0	4	3	0	0	1	0	7	2	0	4
max	18	6	64	11	3	21	18	5	64	18	6	55	18	6	48
2 Wochen															
mean lvalue	5,3	2,2	17,7	5,75	1,75	15,7	5,2	2,1	17,5	5,6	2,6	19,1	4,75	1,91	16,4
SD	3,7	1,8	13,5	3,77	1,25	10,6	3,58	1,51	14,1	3,9	2,1	13,7	4,13	1,88	14,2
media	5,0	2,0	14,0	6	2	20	5	2,0	14	5,0	2	17,5	3	1	12
min	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2	1	0	4
max	14	6	60	10	3	23	14	4	60	13	6	49	13	6	48
3 Monate															
mean value	5,7	2,3	16,6	5,25	1,25	14,2	5,4	2,1	17,1	5,8	2,5	16,2	6,25	2,58	17,4
SD	4,2	1,8	13,2	1,5	0,95	9,70	3,96	1,63	12,9	4,0	1,7	11,5	5,52	2,39	18,2
median	5,0	2,0	14,0	5	2	15	5	2,0	16	6,0	2	13,5	5	2	12
min	0	0	0	4	0	3	0	0	0	0	0	0	1	0	1
max	20	8	65	7	2	25	16	4	49	15	6	44	20	8	65
6 Monate															
mean value	4,6	2,6	16,7	0,5	2,5	10	5,2	2,4	16,4	4,1	2,8	17,3	5,83	2,91	18,2
SD	4,8	2,0	16,3	4,43	2,38	10,9	5,08	1,92	16,2	4,2	1,9	16,1	5,32	2,53	19,4
median	4,0	2,0	11,0	0	2	9	5	2,0	11	3,0	2	11,5	5	3	12
min	-6	0	0	-4	1	0	0	0	0	-6	0	3	0	0	0
max	18	8	66	6	6	23	17	6	51	15	6	62	18	8	66
12 Monate															
mean value	4,5	2,2	15,1	3,75	2,25	8,5	3,7	1,7	11,9	4,6	2,6	17,9	5,83	2,50	17,4
SD	4,2	1,9	15,8	3,30	1,25	8,96	3,91	1,0	14,4	3,6	2,0	17,3	5,62	2,06	17,2
median	4,0	2,0	9,0	4	2	7	3,5	2,0	7,5	4,0	2	11,0	4	2	14
min	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0
max	17	6	62	8	4	20	17	6	49	14	6	62	17	6	53

Tab.18 : Ergebnisse WOMAC für die Hyaluronsäuregruppe

WOMAC für die Sauerstoffgruppe															
	Gesamtgruppe			Knorpelschaden Grad											
	O ₂			1			2			3			4		
Teil	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
base line															
mean value	6,8	2,7	20,6	4	2	7	5,3	2,2	16,8	8,95	3,17	24,9	6,85	3,14	20,4
SD	4,7	2,3	15,5				4,3	2,3	15,0	4,44	2,34	15,8	5,49	2,19	15,2
median	6	2	16	4	2	7	4,5	2	11,5	10	4	26	8	3	17
min	0	0	0	4	2	7	0	0	0	0	0	0	0	0	4
max	18	8	52	4	2	7	18	8	52	15	8	51	15	6	41
2 Wochen															
mean value	4,0	2,0	14,4	6	0	11	3,9	2,0	14,5	4,3	2,26	15,5	3,14	1,71	11
SD	4,0	2,1	13,8				4,2	2,1	14,4	4,37	2,39	15,1	2,91	1,49	8,3
media	3	2	10	6	0	11	3,0	2	9,5	4	2	10	3	2	15
min	00	0	0	6	0	11	0	0	2	0	0	0	0	0	1
max	16	8	58	6	0	11	16	8	52	14	8	58	7	4	21

3 Monate																
mean value	4,3	1,8	13,8	4	0	11	3,4	1,2	9,4	5,3	2,34	18,1	3,57	1,85	13,4	
SD	3,8	1,8	13,9				2,9	1,3	9,9	4,42	1,96	16,3	4,11	2,34	14,5	
median	4	1	9	4	0	11	2	1	4,5	5	2	13	2	1	9	
min	0	0	0	4	0	11	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
max	13	6	54	4	0	11	10	5	36	13	6	54	12	6	37	
6 Monate																
mean value	4,0	1,7	12,6	3	0	8	3,3	1,3	10,1	4,77	2,09	14,9	3,85	1,85	13,5	
SD	3,9	1,8	13,5				3,8	1,6	12,9	4,12	1,84	13,8	3,89	2,11	16,1	
median	2,5	1,5	7	3	0	8	2	1	5,5	4,5	2	10,5	2	1	6	
min	0	0	0	3	0	8	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
max	14	6	47	3	0	8	14	5	44	13	6	47	10	5	40	
12 Monate																
mean value	3,7	1,7	11,1	1	0	4	3,0	1,3	9,2	4,28	2,04	12,8	4,42	2,42	12,5	
SD	3,9	2,1	14,2				4,0	2,1	14,9	3,82	1,80	13,6	4,39	2,81	15,9	
median	3	1	6	1	0	4	2	0,5	4,5	5	2	10	3	2	8	
min	0	0	0	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
max	15	6	53	1	0	4	15	8	53	12	6	46	13	8	46	

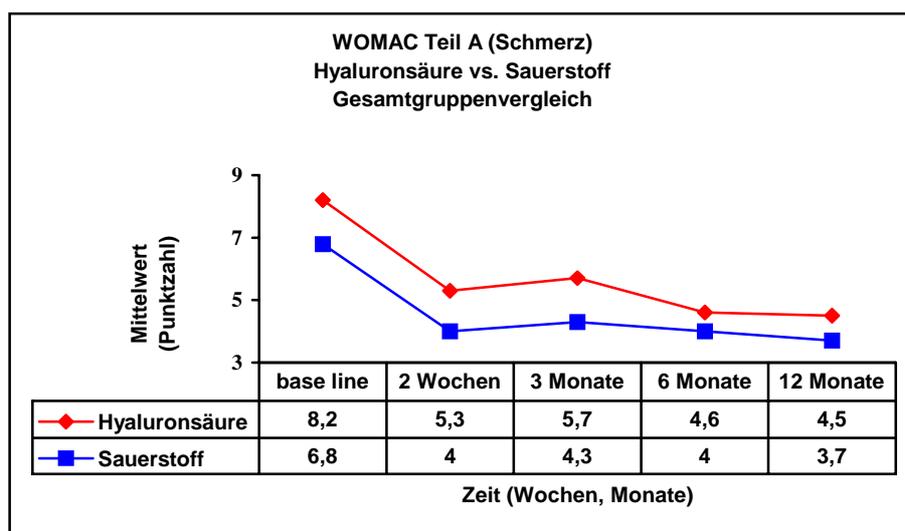
Tab.19 : Ergebnisse WOMAC für die Sauerstoffgruppe

3.3.5.1. WOMAC Teil A (Schmerzbeurteilung)

In dem Vergleich der Gesamtgruppen gelang bei besseren Ausgangswerten in der Sauerstoffgruppe mit beiden Therapiemethoden eine *eindeutige* Schmerzreduktion im Verlauf eines Jahres. Durchgehend war eine Abnahme der Punktzahlen im WOMAC Teil A für die Gesamtgruppen nachweisbar:

2 Wochen:	HA:	-2,9 Punkte = -35,36%	O ₂ :	-2,8 Punkte = -41,17%
3 Monate :	HA:	-2,5 Punkte = -30,48%	O ₂ :	-2,5 Punkte = -36,76%
6 Monate :	HA:	-3,6 Punkte = -43,9%	O ₂ :	-2,8 Punkte = -41,17%
12 Monate:	HA:	-3,7 Punkte = -45,12%	O ₂ :	-3,1 Punkte = -45,58%

Im Diagramm stellen sich die Mittelwertvergleiche folgendermaßen dar:



Diagr. 6: WOMAC Teil A (Schmerz) Gesamtgruppenvergleich O₂ vs. HA

Zu den Untersuchungszeitpunkten 2 Wochen, 3 und 12 Monate war die Sauerstofftherapie der Hyaluronsäuretherapie überlegen. Die Ergebnisse der Hyaluronsäuregruppe lagen 6 Monate nach Therapiebeginn vor denen der Sauerstoffgruppe.

Die Untersuchung der Werte für die **Gruppen mit Knorpelschaden 2. Grades** zeigen bei 2 Wochen und 12 Monaten einen Vorteil für die Hyaluronsäuregruppe, bei 3 und 6 Monaten einen Vorteil für die Sauerstoffgruppe bei guter Schmerzreduktion über ein Jahr :

2 Wochen:	HA:	-2,9 Punkte = -35,80%	O ₂ :	-1,4 Punkte = -26,41%
3 Monate :	HA:	-2,5 Punkte = -33,33%	O ₂ :	-1,9 Punkte = -35,84%
6 Monate :	HA:	-2,9 Punkte = -35,80%	O ₂ :	-2,0 Punkte = -37,73%
12 Monate:	HA:	-4,4 Punkte = -54,32%	O ₂ :	-2,3 Punkte = -43,39%

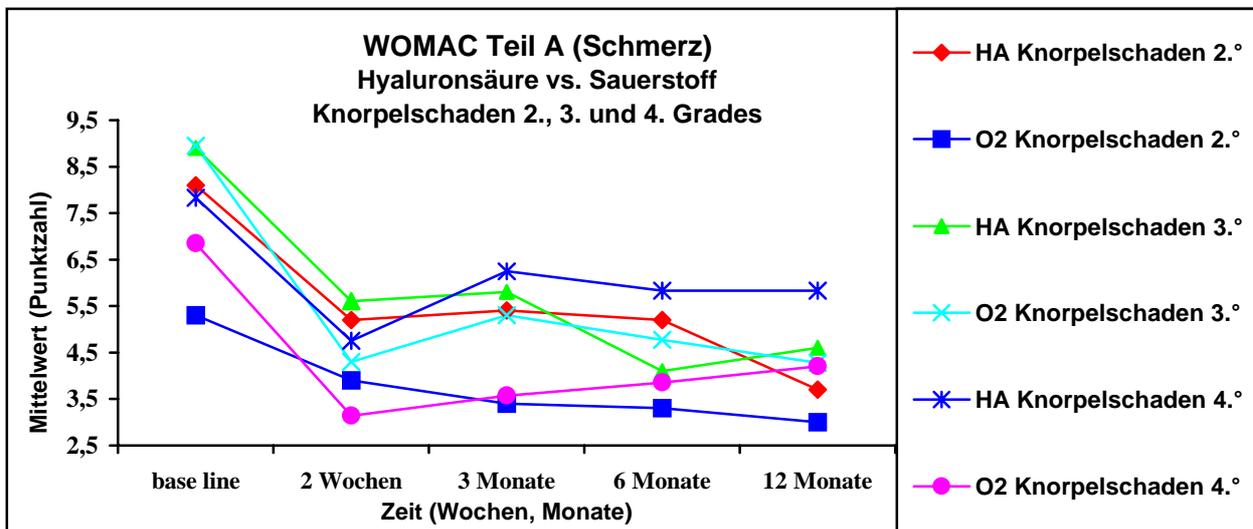
Eine Überlegenheit bei der Schmerzverminderung im WOMAC bewies die Sauerstoffgruppe gegenüber der Hyaluronsäuregruppe bei 2 Wochen, 3 und 12 Monaten beim Vergleich der **Gruppen mit Knorpelschaden 3.Grades**. Bei 6 Monaten überwogen die Werte in der Hyaluronsäuregruppe. Auch hier war im Jahresverlauf ein eindeutiger Therapieerfolg nachweisbar:

2 Wochen:	HA:	-3,3 Punkte = -37,70%	O ₂ :	-4,65 Punkte = -51,95%
3 Monate :	HA:	-3,1 Punkte = -34,83%	O ₂ :	-3,65 Punkte = -40,78%
6 Monate :	HA:	-4,8 Punkte = -53,90%	O ₂ :	-4,18 Punkte = -46,70%
12 Monate:	HA:	-4,3 Punkte = -48,31%	O ₂ :	-4,67 Punkte = -52,17%

Zu allen Untersuchungszeitpunkten zeigten sich bessere Ergebnisse für die Sauerstoffgruppe beim Vergleich der **Gruppen mit Knorpelschaden 4. Grades**. Es konnte noch im Verlauf eines Jahres ein Therapieerfolg mit Punktzahlabnahme für die Schmerzbeurteilung verzeichnet werden :

2 Wochen:	HA:	-3,08 Punkte = -39,33%	O ₂ :	-3,71 Punkte = -54,16%
3 Monate :	HA:	-1,58 Punkte = -20,17%	O ₂ :	-3,28 Punkte = -47,88%
6 Monate :	HA:	-2,00 Punkte = -25,54%	O ₂ :	-2,08 Punkte = -30,36%
12 Monate:	HA:	-2,00 Punkte = -25,54%	O ₂ :	-2,57 Punkte = -37,51%

Das Diagramm stellt den Vergleich der Therapieergebnisse für den WOMAC Teil A dar :



Diagr. 7: WOMAC Teil A (Schmerz) Vergleich der Gruppen Knorpelschaden 2.bis 4. Grades

Ein statistisch signifikanter Unterschied der Ergebnisse beider Therapiemethoden für den WOMAC Teil A (Schmerzbeurteilung) zeigte sich beim Vergleich :

- der Gesamtgruppen Hyaluronsäure und Sauerstoff p = 0,003
- der Gruppen mit Knorpelschaden 2.Grades p = 0,009
- der Gruppen mit Knorpelschaden 4.Grades p = 0,004

Unter Einbeziehung der Relativwerte beider Injektionsmittel, zeigte die Sauerstofftherapie beim Gesamtgruppenvergleich und beim Vergleich der Gruppen

mit Knorpelschaden 4. Grades die deutlichere Schmerzreduktion. Der Hyaluronsäuretherapie gelang dies bei den Gruppen mit Knorpelschaden 2. Grades.

Kein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich im Vergleich

-der Gruppen mit Knorpelschaden 3. Grades

p = 0,428

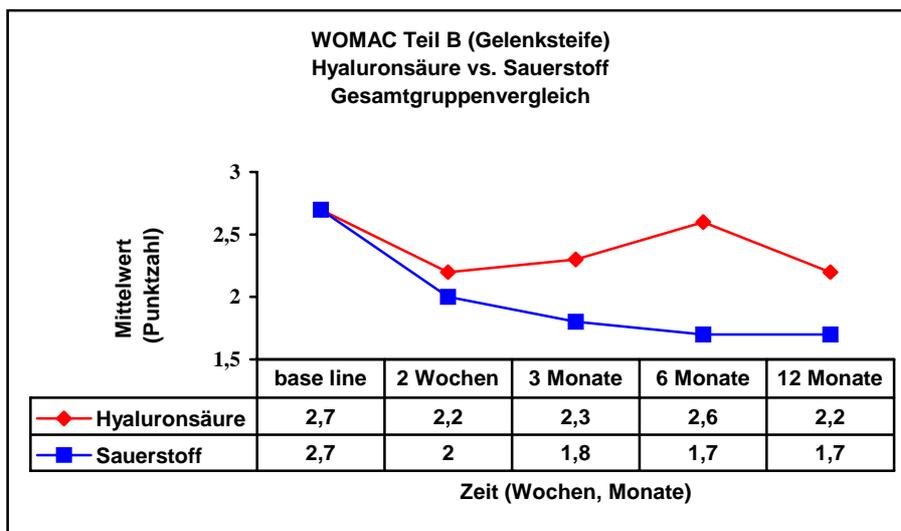
Hier waren in der Sauerstoffgruppe tendenziell bessere Ergebnisse nach 2 Wochen, 3 und 12 Monaten, in der Hyaluronsäuregruppe nach 6 Monaten zu eruieren.

3.3.5.2. WOMAC Teil B (Gelenksteife)

Bei gleichen Ausgangswerten für den Vergleich beider Gesamtgruppen waren die Ergebnisse der Sauerstoff- denen der Hyaluronsäuretherapie deutlich überlegen. Im gesamten Jahresverlauf war eine Reduktion der Gelenksteife jedoch mit beiden Therapiemethoden möglich.

2 Wochen:	HA:	-0,5 Punkte = -18,5%	O ₂ :	-0,7 Punkte = -25,9%
3 Monate :	HA:	-0,4 Punkte = -14,8%	O ₂ :	-0,9 Punkte = -33,3%
6 Monate :	HA:	-0,1 Punkte = -3,7%	O ₂ :	-1 Punkte = -37,0%
12 Monate:	HA:	-0,5 Punkte = -18,5%	O ₂ :	-1 Punkte = -37,0%

Das Diagramm zeigt den Gesamtgruppenvergleich:



Diagr.8: WOMAC Teil B (Gelenksteife) Gesamtgruppenvergleich O₂ vs. HA

In der Gegenüberstellung der Ergebnisse der **Gruppen mit Knorpelschaden 2. Grades** verzeichneteten wir nach 2 Wochen geringgradig bessere Werte für die Hyaluronsäuregruppe. Nach 3, 6 und 12 Monaten reduzierten sich die Werte im WOMAC für die Gelenksteife in der Sauerstoffgruppe um 40 bis 45 %. Dies war mit der Hyaluronsäuretherapie nicht möglich.

2 Wochen:	HA:	-0,3 Punkte = -12,5%	O ₂ :	-0,2 Punkte = -9,1%
3 Monate :	HA:	-0,3 Punkte = -12,5%	O ₂ :	-1 Punkte = -45,4%
6 Monate :	HA:	0 Punkte = 0%	O ₂ :	-0,9 Punkte = -40,9%
12 Monate:	HA:	-0,7 Punkte = -29,1%	O ₂ :	-0,9 Punkte = -40,9%

Knorpelschaden 3.Grades: Bei 2 Wochen, 6 und 12 Monaten verringerte sich die Gelenksteife in der Sauerstoffgruppe deutlicher als in der Vergleichsgruppe. Nach 3 Monaten waren die Ergebnisse der Hyaluronsäuregruppe geringgradig besser.

2 Wochen: HA: -0,9 Punkte = -25,7%
 3 Monate : HA: -1 Punkte = -28,5%
 6 Monate : HA: -0,7 Punkte = -20%
 12 Monate: HA: -0,9 Punkte = **-25,7%**

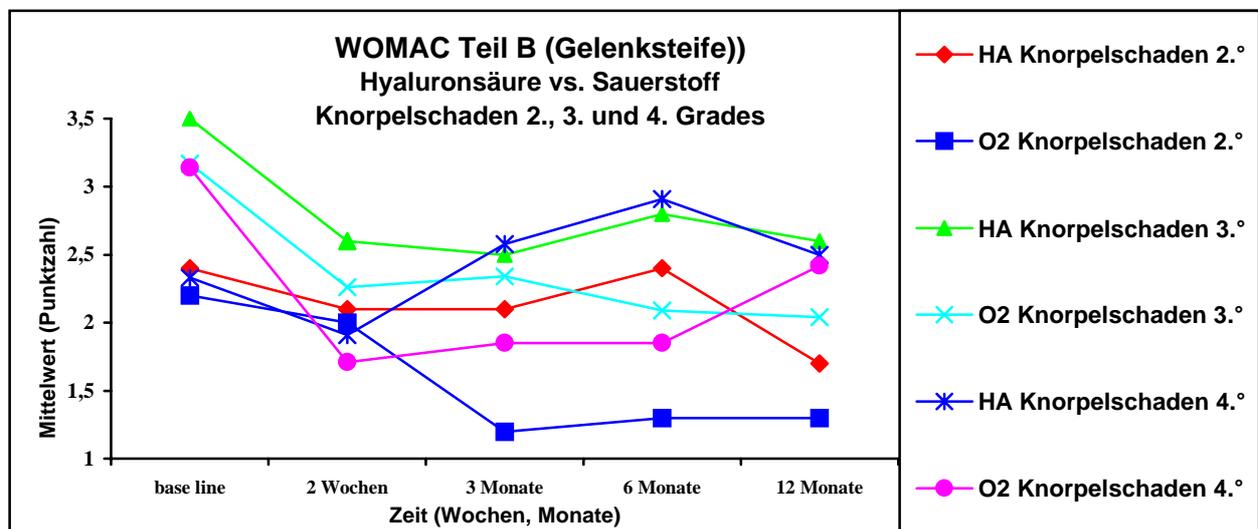
O₂: -0,91 Punkte = -31,5%
 O₂: -0,83 Punkte = -26,2%
 O₂: -1,08 Punkte = -34,0%
 O₂: -1,13 Punkte = **-35,6%**

Beim Gruppenvergleich für **Knorpelschäden 4.Grades** gelang nur mit der Sauerstoffinsufflation durchgehend eine Verringerung der Gelenksteife, wobei dies nach 2 Wochen, 3 und 6 Monaten bis über 40% möglich war. Nach 12 Monaten reduzierte sich die Punktabnahme. In der Hyaluronsäuregruppe konnte nur kurzzeitig, d.h. lediglich nach Therapieende (2 Wochen) ein Behandlungserfolg registriert werden. Danach nahm die Gelenksteifigkeit wieder zu.

2 Wochen: HA: -0,42 Punkte = -18%
 3 Monate : HA: +0,25 Punkte = +10,7%
 6 Monate : HA: +0,58 Punkte = +24,9%
 12 Monate: HA: +0,17 Punkte = **+7,3%**

O₂: -1,43 Punkte = -45,5%
 O₂: -1,29 Punkte = -41%
 O₂: -1,29 Punkte = -41%
 O₂: -0,72 Punkte = **-22,9%**

Das folgende Diagramm stellt den Gruppenvergleich für den WOMAC Teil B dar:



Diagr. 9: WOMAC Teil B (Gelenksteife)Vergleich der Gruppen Knorpelschaden 2.- 4. Grades

Die statistische Untersuchung der Ergebnisse der einzelnen Gruppen für den WOMAC Teil B (Gelenksteife) unter Benutzung des WILCOXON-Testes zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied beim Vergleich :

-der Gruppen mit Knorpelschaden 3.Grades **p = 0,012**

Diese Signifikanz wurde zu Gunsten der Sauerstoffinsufflationstherapie erzielt.

Kein statistisch signifikanter Unterschied wurde festgestellt imVergleich:

-der Gesamtgruppen **p = 0,052**
 -der Gruppen mit Knorpelschaden 2.Grades **p = 0,051**
 -der Gruppen mit Knorpelschaden 4.Grades **p = 0,438**

Tendenzen können im Vergleich der beiden Therapien wie folgt aufgezeigt werden:

-Gesamtgruppe: nach 2 Wochen, 3, 6 und 12 Monaten für die **Sauerstoffgruppe**
 -Knorpelschaden 2.Grades: nach 2 Wochen für die **Hyaluronsäuregruppe**
 nach 3, 6 und 12 Monaten für die **Sauerstoffgruppe**

-Knorpelschaden 4.Grades: nach 2 Wochen, 3, 6 und 12 Monaten für die **Sauerstoffgruppe**

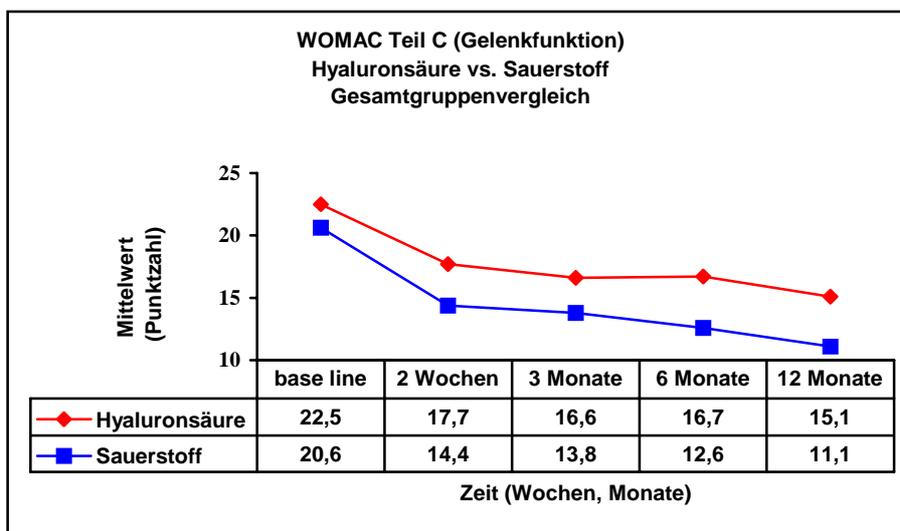
Damit ist die Beeinflussung der Kniegelenksteife mit der Sauerstoffbehandlung besser möglich.

3.3.5.3. WOMAC Teil C (Gelenkfunktion)

Bei besseren Ausgangswerten für die Sauerstoffgruppe zeigte sich beim Vergleich der **Gesamtgruppen** für den WOMAC Teil C im gesamten Jahresverlauf eine Abnahme der Punktwerte und somit eine Verbesserung der Gelenkfunktion. Dabei war jedoch die Sauerstoffgruppe mit ihren Ergebnissen zu allen Untersuchungszeitpunkten der Hyaluronsäuregruppe überlegen.

2 Wochen:	HA:	-4,8 Punkte = -21,3%	O ₂ :	-6,2 Punkte = -30,1%
3 Monate :	HA:	-5,9 Punkte = -26,2%	O ₂ :	-6,8 Punkte = -33,0%
6 Monate :	HA:	-5,8 Punkte = -25,7%	O ₂ :	-8 Punkte = -38,8%
12 Monate:	HA:	-7,4 Punkte = -32,8%	O ₂ :	-9,5 Punkte = -46,1%

Darstellung des Gesamtgruppenvergleiches im Diagramm:



Diagr.10: WOMAC Teil C (Gelenkfunktion) Gesamtgruppenvergleich O₂ vs. HA

Eine Funktionsverbesserung im WOMAC Teil C zeigte sich beim Vergleich der Gruppen mit **Knorpelschaden 2. Grades** im Ablauf eines Jahres zu allen Untersuchungszeitpunkten. Dabei waren die Ergebnisse der Hyaluronsäuregruppe nach 2 Wochen und 12 Monaten besser als die der Sauerstoffgruppe. Nach 3 und 6 Monaten überwogen die Therapieerfolge der Sauerstoffgruppe.

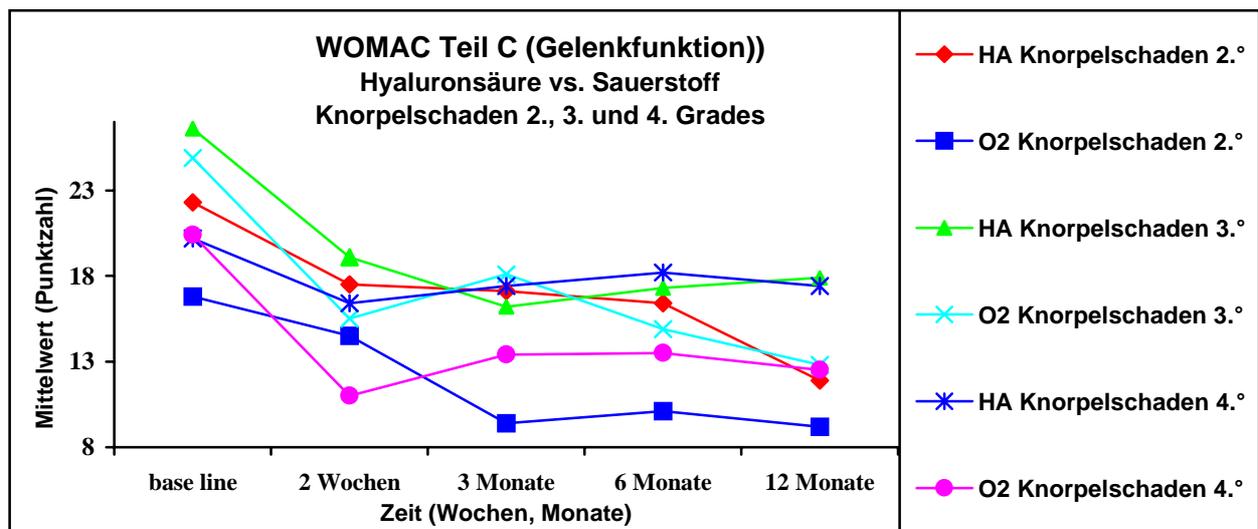
2 Wochen:	HA:	-4,8 Punkte = -21,5%	O ₂ :	-2,3 Punkte = -13,6%
3 Monate :	HA:	-5,2 Punkte = -23,3%	O ₂ :	-7,4 Punkte = -44,9%
6 Monate :	HA:	-5,9 Punkte = -26,4%	O ₂ :	-6,7 Punkte = -39,8%
12 Monate:	HA:	-10,4 Punkte = -46,6%	O ₂ :	-7,6 Punkte = -45,2%

In der Gruppe mit **Knorpelschaden 3.Grades** war bei beiden Therapieformen eine Punktzahlabnahme im Nachuntersuchungszeitraum zu verzeichnen. Dabei imponierten in der Sauerstoffgruppe nach 2 Wochen, 6 Monaten und 1 Jahr niedrigere Punktwerte. Das bedeutete eine Verbesserung der Gelenkfunktion im Vergleich zur Hyaluronsäuregruppe, welche nach 3 Monaten besser abschnitt.

2 Wochen:	HA:	-7,5 Punkte = -28,2%	O ₂ :	-9,4 Punkte = -37,7%
3 Monate :	HA:	-10,4 Punkte = -39,1%	O ₂ :	-6,8 Punkte = -27,3%
6 Monate :	HA:	-9,3 Punkte = -34,9%	O ₂ :	-10 Punkte = -40,16%
12 Monate:	HA:	-8,7 Punkte = -32,7%	O ₂ :	-12,1 Punkte = -48,5%

Durchgehend überlegen war die Sauerstoffgruppe beim Vergleich der Gruppen mit **Knorpelschaden 4.Grades**. Hier zeigten sich nach 2 Wochen, 3, 6 und 12 Monaten die günstigeren Therapieergebnisse.

2 Wochen:	HA:	-3,8 Punkte = -18,8%	O ₂ :	-9,4 Punkte = -46,0%
3 Monate :	HA:	-2,8 Punkte = -13,8%	O ₂ :	-7 Punkte = -34,3%
6 Monate :	HA:	-2 Punkte = -9,9%	O ₂ :	-6,9 Punkte = -33,8%
12 Monate:	HA:	-2,8 Punkte = -13,8%	O ₂ :	-7,9 Punkte = -38,7%



Diagr. 11: WOMAC Teil C (Gelenkfunktion)/ Gruppenvergleich Knorpelschaden 2.- 4. Grades

Die statistische Untersuchung der Ergebnisse der einzelnen Gruppen für den WOMAC Teil C (Gelenkfunktion) unter Benutzung des WILCOXON-Testes zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied beim Vergleich :

- der Gesamtgruppen p = 0,001
- der Gruppen mit Knorpelschaden 2.Grades p = 0,006
- der Gruppen mit Knorpelschaden 4.Grades p = 0,021

Die Betrachtung der Relativwerte ergibt für alle ermittelten Signifikanzen ein Überwiegen der Funktionsverbesserung des Kniegelenkes unter der O₂-Therapie.

Kein statistisch signifikanter Unterschied wurde im Vergleich

- der Gruppen mit Knorpelschaden 3.Grades p = 0,136

festgestellt. Hier war tendenziell die Sauerstoffgruppe bei 2 Wochen, 6 und 12 Monaten überlegen, die Hyaluronsäuregruppe dagegen nach 3 Monaten.

So kann zusammengefaßt werden, daß die Sauerstoffinsufflationstherapie der Hyaluronsäuretherapie überlegen ist bei der Beeinflussung der Kniegelenkfunktion.

3.3.6. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse aus dem Vergleich beider Therapiemethoden

Die folgende Tabelle zeigt eine Zusammenfassung der p-Werte (WILCOXON-Test), die für die Vergleiche der beiden Therapieformen für die verschiedenen Untersuchungsmethoden errechnet wurden. Zur besseren Übersichtlichkeit sind die statistisch *nicht* signifikanten p-Werte hellgrau unterlegt.

p – Werte (WILCOXON-Test) Gruppenvergleich Sauerstoff- vs.Hyaluronsäuretherapie				
Untersuchungs- methode	Gesamtgruppe	Knorpelschaden		
		Grad 2	Grad 3	Grad 4
VAS Ruhe	0,143	0,139	0,134	0,001
VAS Belastung	0,001	0,029	0,190	0,003
TEGNER-Akt.index	0,219	0,301	0,625	0,492
LYSHOLM-Score	0,003	0,003	0,073	0,081
WOMAC Teil A	0,003	0,009	0,428	0,004
WOMAC Teil B	0,052	0,051	0,012	0,438
WOMAC Teil C	0,001	0,006	0,136	0,021

Tab.20: Vergleich der Therapieergebnisse O₂ vs. HA im Gruppenvergleich (p-Werte)

Nachfolgend wird die Tabelle 20 nochmals aufgelistet mit dem Vermerk, welches Injektionsmittel bei statistisch signifikanten Differenzen der Untersuchungsergebnisse die besseren Relativwerte (base line – Verlaufswerte) im Jahresverlauf nachweisen konnte und somit im statistischen Vergleich überlegen ist. Die Felder, in denen die p-Werte > 0,05 betragen, wurden grau unterlegt. Die Therapiemethode mit den tendenziell günstigeren Relativwerten wird aufgeführt.

Der TEGNER-Aktivitätsindex wird bei dieser Betrachtung nicht berücksichtigt, da keine tendenziellen bzw. signifikanten Veränderungen der sportlichen und beruflichen Aktivität durch beide Verfahren erzielt werden konnten.

Auflistung des überlegenen Injektionsmittels aus dem Gruppenvergleich O ₂ vs. HA				
Untersuchungs- methode	Gesamtgruppe	Knorpelschaden		
		Grad 2	Grad 3	Grad 4
VAS Ruhe	O ₂	O ₂	HA	HA
VAS Belastung	HA	O ₂	O ₂	HA
LYSHOLM-Score	HA	HA	HA	O ₂
WOMAC Teil A	O ₂	HA	O ₂	O ₂
WOMAC Teil B	O ₂	O ₂	O ₂	O ₂
WOMAC Teil C	O ₂	O ₂	O ₂	O ₂

Tabl. 21: Nachweis des überlegenen Injektionsmittels aus dem Gruppenvergleichen

Es sind folgende Aussagen möglich:

1. Beim **Vergleich der Gesamtgruppen** zeigt sich für die Hyaluronsäureinjektionstherapie eine signifikante Reduktion der Belastungsschmerzen (VAS-Belastungsschmerz) und Verbesserung der Kniegelenkfunktion (LYSHOLM-Score) beim Vergleich der Therapieergebnisse eines Jahres.
Die Beeinflussung der Untersuchungsbefunde des Arthroscores (WOMAC Teil A, B und C) gelingt mit der Sauerstoffinsufflationsbehandlung sowohl für die Schmerzreduktion und Verminderung der Gelenksteifheit (nicht signifikant) als auch bei der Zunahme der Gelenkfunktion besser als mit dem Vergleichstherapeutikum. Dies gilt auch für die tendenziell günstigere Beeinflussung des Ruheschmerzes (VAS-Ruheschmerz).
2. In der **Gruppe mit Knorpelschäden 2. Grades** dominiert die Sauerstofftherapie bei der Schmerzreduktion gemessen mit der VAS sowohl für den Ruhe- als auch für den

- Belastungsschmerz (signifikant) und bei der Verbesserung der Gelenksteife und Kniegelenkfunktion (signifikant) gemessen mit dem Arthroscore WOMAC (Teil B und C). Die Hyaluronsäuretherapie veränderte die Schmerzen (WOMAC Teil A) und die Gelenkfunktion (LYSHOLM-Score) signifikant im Vergleich zum Kontrollmittel.
3. Beim **Therapiegruppenvergleich mit Knorpelschäden 3. Grades** ist das Outcome der Sauerstoffgruppe für die Ergebnisse des WOMAC für alle Bestandteile durchgehend besser sowie bei der Reduktion des Belastungsschmerzes. Eine tendenziell höhere Effektivität zeigte die Hyaluronsäure bei der Verbesserung des nächtlichen Ruheschmerzes (VAS) und der Beeinflussung der Kniegelenkfunktion im LYSHOLM-Score. Es gelingt mit der O₂-Therapie, die Gelenksteife signifikant zu reduzieren.
 4. Die subjektive Schmerzverminderung in Ruhe- und Belastung über die Dauer eines Jahres bei **Knorpelschäden 4. Grades** gelang mit der Hyaluronsäureinjektionstherapie signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Verbesserung der Ergebnisse des Arthroscores WOMAC (Teil A signifikant) und des LYSHOLM-Score konnte auch bei hochgradigen Knorpelschäden mit der Sauerstoffinsufflationstherapie im Verlaufe eines Jahres belegt werden.
 5. Beim Vergleich der Gesamtgruppen und bei niedriggradigen Knorpelschäden (2. Grades) ist es mit beiden Methoden möglich, sowohl eine Schmerzreduktion (VAS Ruhe- und Belastungsschmerz, WOMAC Teil A) als auch eine Funktionsverbesserung (LYSHOLM-Score und WOMAC Teil C) des Kniegelenkes zu erzielen.
 6. Die Beeinflussung der Kniegelenkschmerzen bei Gonarthrose gelingt bei höhergradigen Knorpelschäden mit der intraartikulären Therapie mit hochvernetzter Hyaluronsäure für den Untersuchungszeitraum eines Jahres günstiger.
 7. Die Vorteile der Sauerstoffinsufflationstherapie liegen in der Verbesserung der Gelenkfunktion und Gelenksteife (LYSHOLM-Score, WOMAC Teil A, B, C) im Jahresverlauf auch bei höhergradiger Gonarthrose.

Wie können wir nun das indikationsgerechte Einsetzen der beiden Injektionsmittel hinsichtlich ihrer Wirkungen bei der Unterscheidung nach dem Grad der Knorpelschädigung praktikabel zusammenfassen und die Entscheidung für ein Verfahren vereinfachen ?

Dazu haben wir ihre Wirksamkeit auf die Beeinflussung der Arthroseschmerzen sowie der Kniegelenkfunktion reduziert. Für den Kniegelenkschmerz faßten wir die Aussagen der VAS-Skalen für den Ruhe- und den Belastungsschmerz sowie den WOMAC Teil A (Schmerz) zusammen. Zur Beurteilung der Kniegelenkfunktion zogen wir die Ergebnisse des LYSHOLM-Score und des WOMAC Teil C (Kniefunktion) heran. Mit diesen Untersuchungsmethoden wurden in beiden Therapiegruppen statistisch belegte Verbesserungen der Untersuchungsergebnisse nachgewiesen, welche in den Tabellen 6 und 7 bereits aufgeführt sind.

Betrachten wir nun die Wirksamkeit der Präparate in den Gruppen der Grade der Knorpelschädigung hinsichtlich der Schmerz- und Funktionsbeeinflussung. Die nachfolgende Tabelle soll die zeitlichen Unterschiede veranschaulichen und somit dem Behandler einen schnellen Überblick geben.

Legende zur Erklärung der Zeichen:

++	- Wirksamkeit durch alle Tests zur Feststellung der Schmerzreduktion (VAS Ruhe- und Belastungsschmerz, WOMAC Teil A) und Kniegelenkfunktion (LYSHOLM-Score, WOMAC Teil C) statistisch belegte
+	- Wirksamkeit nicht durch alle Tests der Schmerzreduktion bzw. Funktionsverbesserung statistisch bestätigt
-	- kein statistisch signifikanter Therapieerfolg
3, 6, 12	- Monatsangabe der Nachuntersuchung

Therapieerfolg für Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung O ₂ - und HA-Therapie												
Gruppen mit Knorpelschaden	Schmerzreduktion						Funktionsverbesserung					
	O ₂ -Therapie			HA-Therapie			O ₂ -Therapie			HA-Therapie		
	3	6	12	3	6	12	3	6	12	3	6	12
Grad 2	++	++	++	+	+	++	+	++	++	+	+	++
Grad 3	++	+	+	++	++	++	+	++	++	+	++	++
Grad 4	-	-	+	+	-	+	-	+	+	-	-	-

Tab.22: Zusammenfassung der Therapieerfolge der O₂- und HA-Therapie entsprechend dem Grad der Knorpelschädigung

Vergleicht man die Wirkung beider Injektionsmittel auf den jeweiligen Grad der Knorpelschädigung, kann zusammengefaßt werden:

1. Bei Knorpelschäden 2. Grades ist im Jahresverlauf eine günstigere Schmerzreduktion und Verbesserung der Kniegelenkfunktion mit der Sauerstoffinsufflation möglich.
2. Bei Knorpelschäden 3. Grades gelingt die Schmerzreduktion mit Hyaluronsäureinjektionen besser. Die Gelenkfunktion wird durch beide Methoden in gleicher Weise positiv beeinflusst.
3. Bei Knorpelschäden 4. Grades ist die Schmerzreduktion mit Hyaluronsäureinjektionen, die Verbesserung der Kniegelenkfunktion aber mit Sauerstoffinjektionen besser möglich.

3.4. Untersuchung der Therapiegruppen unterteilt nach intraoperativ durchgeführter Knorpeltherapie und ohne diese

Während der Arthroskopie wurde bei 19 Patienten der Sauerstoffgruppe und 23 der Hyaluronsäuregruppe eine intraoperative Therapie des Knorpelschadens vorgenommen. Hierzu zählte die Glättung von deutlich abgehobenen und aus dem Matrixverbund herausgelösten Knorpelanteilen, die PRIDIE-Bohrungen bei Knorpeldefekten sowie das tangentielle, retrograde Anbohren von isolierten Knorpelschäden. Im Folgenden soll bei beiden Therapiemethoden geprüft werden, ob signifikante Unterschiede der Untersuchungsergebnisse bei gleichzeitiger intraoperativer Knorpeltherapie und intraartikulären Injektionen bzw. alleiniger Injektionsbehandlung vorliegen. Hierzu wurden jeweils die Gesamtgruppen mit und ohne intraartikulär durchgeführter Knorpeltherapie mit den 5 Untersuchungsmethoden und zu den Nachuntersuchungszeitpunkten verglichen.

3.4.1. Visuelle Analogskala für den Ruheschmerz

In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, Minimal- und Maximalwerte beider Therapiegruppen mit und ohne intraoperativ durchgeführter Knorpeltherapie (intraop. Th.) aufgeführt.

VAS Ruheschmerz				
Ergebnisse	Hyaluronsäuregruppe		Sauerstoffgruppe	
	mit intraop. Th.	ohne intraop. Th.	mit intraop. Th.	ohne intraop. Th.
base line				
mean value	33,33	26,17	27,58	29,62
SD	31,53	30,30	25,14	30,88
median	25	17,5	31,5	14
min	0	0	0	0
max	95	97	77	100
2 Wochen				

mean value	19,33	17,67	15,05	17,97
SD	19,21	28,45	22,45	25,72
median	14	3,5	5,5	8
min	0	0	0	0
max	52	97	85	90
3 Monate				
mean value	25,5	18,56	10,0	16,91
SD	33,12	26,87	23,07	24,42
median	15	5	1,5	0
min	0	0	0	0
max	95	97	100	80
6 Monate				
mean value	28,92	14,35	10,5	21,86
SD	36,86	25,14	20,82	31,25
median	10	0	0	5
min	0	0	0	0
max	95	90	75	100
12 Monate				
mean value	23,92	7,88	10,64	16,95
SD	33,14	12,20	20,82	26,82
median	5	0	0	0
min	0	0	0	0
max	90	37	68	87

Tab. 23: Vergleich Sauerstoff- und Hyaluronsäuregruppe mit und ohne intraop. Therapie

Die Gegenüberstellung der Therapieergebnisse (Differenz: base line –Verlaufswerte in P. = Punkte und %) zu den Nachuntersuchungszeitpunkten unterschieden nach durchgeführter und nicht durchgeführter intraoperativer Knorpeltherapie zeigt die folgende Tabelle:

VAS Ruheschmerz				
	Hyaluronsäuregruppe		Sauerstoffgruppe	
Ergebnisse	mit intraop. Th.	ohne intraop. Th.	mit intraop. Th.	ohne intraop. Th.
2 Wochen	-14,01 P.= -42,0%	-8,52 P.= -32,4%	-12,53 P.= -45,4%	-11,65 P.= -39,3%
3 Monate	-7,83 P.= -23,4%	-7,61 P.= -29,0%	-17,58 P.= -63,7%	-12,71 P.= -42,9%
6 Monate	-4,41 P.= -13,2%	-11,8 P.= -45,1%	-17,08 P.= -61,9%	-7,76 P.= -26,1%
12 Monate	- 9,41 P.= -28,2%	-18,29 P.= -69,8%	-16,94 P.= -61,4%	-12,67 P.= -42,7%

Tab. 24: Ergebnisse der Vergleichsgruppen im Zeitverlauf mit und ohne intraop. Therapie

Hierbei wurden deutliche Differenzen in den einzelnen Gruppen sichtbar.

Vergleichen wir die Ausgangswerte, so sind diese in der Gruppe „Hyaluronsäure ohne intraoperative Therapie“ am niedrigsten, gefolgt von den Gruppen „Sauerstoff mit intraoperativer Therapie“, „Sauerstoff ohne intraoperative Therapie“ und „Hyaluronsäure mit intraoperativer Therapie“.

Die Gegenüberstellung der beiden Therapiegruppen **„mit intraoperativer Therapie“** zeigte durchgehend eine deutliche Überlegenheit der Sauerstoffgruppe.

Bei der Gegenüberstellung der beiden Gruppen **„ohne intraoperative Therapie“** kam es zu einer besseren Schmerzreduktion in Ruhe in der Sauerstoffgruppe bei 2 Wochen und 3 Monaten und in der Hyaluronsäuregruppe nach 6 und 12 Monaten.

Innerhalb der Hyaluronsäuregruppe konnte die Gruppe „ohne intraoperative Therapie“ (außer nach 2 Wochen) bessere Ergebnisse verzeichnen.

In der Sauerstoffgruppe waren die Verhältnisse umgekehrt. Hier dominierten dauerhaft die Ergebnisse der Gruppe „mit intraoperativer Therapie“.

Im Gesamtvergleich aller 4 Gruppen zeigte die Gruppe „Sauerstoff mit intraoperativer Therapie“ bei 2 Wochen, 3 und 6 Monaten die beste Schmerzreduktion, nach 12 Monaten gelang dies der Gruppe „Hyaluronsäure ohne intraoperative Therapie“ am deutlichsten.

Die statistische Untersuchung der Gruppen mittels des WILCOXON-Testes zeigte statistisch signifikante Unterschiede beim Vergleich der Gruppen:

- Hyaluronsäure **mit** und **ohne** intraop. Therapie p = 0,025
- Sauerstoff **mit** und **ohne** intraop. Therapie p = 0,023
- Sauerstoff und Hyaluronsäure **mit** intraop. Therapie p = 0,014
- Hyaluronsäure **mit** und Sauerstoff **ohne** intraop. Therapie p = 0,014

Kein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich im Vergleich der Gruppen:

- Sauerstoff und Hyaluronsäure **ohne** intraop. Therapie p = 0,142
- Hyaluronsäure **ohne** und Sauerstoff **mit** intraop. Therapie p = 0,341

Zusammenfassend war die Sauerstofftherapie in Kombination mit der intraoperativen Knorpeltherapie besser in der Lage, eine Schmerzreduktion in Ruhe zu erzielen. Bei der Hyaluronsäuretherapie sind mit der alleinigen Anwendung ohne gleichzeitige intraoperative Therapie bessere Resultate nachweisbar.

3.4.2 Visuelle Analogskala für den Belastungsschmerz

Analog zu Punkt 3.4.1. werden die Daten für die VAS-Belastungsschmerz aufgeführt:

VAS Belastungsschmerz				
Ergebnisse	Hyaluronsäuregruppe		Sauerstoffgruppe	
	mit intraop. Th.	ohne intraop. Th.	mit intraop. Th.	ohne intraop. Th.
base line				
mean value	66,30	53,18	50,68	45,56
SD	29,03	26,37	29,33	29,90
median	70	51	55	40
min	0	0	0	0
max	100	100	95	100
2 Wochen				
mean value	46,30	38,27	24,95	36,62
SD	31,39	30,11	24,86	31,99
median	58	35	15	31
min	0	0	0	0
max	100	100	77	100
3 Monate				
mean value	48,43	39,21	28,89	30,88
SD	29,93	29,85	26,23	29,81
median	48	32	21	20,5
min	0	0	0	0
max	95	100	100	94
6 Monate				
mean value	46,48	36,84	26,68	36,39
SD	31,39	27,70	25,50	30,37
median	45	27,5	20	28
min	0	0	0	0
max	100	100	75	100
12 Monate				
mean value	38,30	32,87	21,32	33,09
SD	29,11	27,15	23,17	28,30
median	42	23,5	15	25,5
min	0	0	0	0
max	88	100	67	100

Tab. 25: Vergleich Sauerstoff- und Hyaluronsäuregruppe mit und ohne intraop. Therapie

Die folgende Tabelle führt die Therapieergebnisse der 2 Behandlungsmethoden unterschieden nach durchgeführter oder nicht durchgeführter intraoperativer Knorpeltherapie auf (Differenz: base line – Verlaufswerte) :

VAS Belastungsschmerz				
Ergebnisse	Hyaluronsäuregruppe		Sauerstoffgruppe	
	mit intraop. Th.	ohne intraop. Th.	mit intraop. Th.	ohne intraop. Th.
2 Wochen	-20,00 P.= -30,1%	-14,91 P.= -28,0%	-25,73 P.= -50,7%	-8,94 P.= -19,6%
3 Monate	-17,87 P.= -26,9%	-13,97 P.= -26,2%	-21,79 P.= -42,9%	-14,68 P.= -32,2%
6 Monate	-19,82 P.= -29,9%	-16,34 P.= -30,7%	-24,00 P.= -47,3%	-9,17 P.= -20,1%
12 Monate	-28,00 P.= -42,2%	-20,3 P.= -38,2%	-29,36 P.= -57,9%	-12,47 P.= -27,3%

Tab. 26: Ergebnisse der Vergleichsgruppen im Zeitverlauf mit und ohne intraop. Therapie

Bei der Gegenüberstellung beider Therapiegruppen **mit** intraoperativer Knorpeltherapie dominierte die Sauerstoffgruppe im gesamten Zeitverlauf.

Der Vergleich der Gruppen **ohne** intraoperative Knorpeltherapie zeigt eine Überlegenheit der Hyaluronsäuretherapie nach 2 Wochen, 6 und 12 Monaten. Zum Nachuntersuchungszeitpunkt 3 Monate gilt dies für die Sauerstofftherapie.

In der Hyaluronsäuregruppe sind die Ergebnisse der Gruppe „Hyaluronsäure mit intraoperativer Therapie“ nach 2 Wochen, 3 und 12 Monaten besser, nach 6 Monaten die Gruppe „Hyaluronsäure ohne intraoperative Therapie“.

Bei der Sauerstoffgruppe finden sich durchgehend günstigere Untersuchungswerte in der Gruppe

„Sauerstoff mit intraoperativer Therapie“.

Beim Vergleich aller 4 Gruppen imponiert im Jahresverlauf ein deutlicher Vorteil zu gunsten der „Sauerstoffgruppe mit intraoperativer Therapie“.

Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte beim Vergleich folgender Gruppen festgestellt werden:

-Hyaluronsäure mit und ohne intraop. Therapie	p = 0,002
-Sauerstoff mit und ohne intraop. Therapie	p = 0,0014
-Sauerstoff und Hyaluronsäure mit intraop. Therapie	p = < 0,001
-Hyaluronsäure mit und Sauerstoff ohne intraop. Therapie	p = 0,011
-Hyaluronsäure ohne und Sauerstoff mit intraop. Therapie	p = 0,037

Kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich in der Gruppe:

-Sauerstoff und Hyaluronsäure ohne intraop. Therapie	p = 0,123
---	------------------

Zusammenfassend ist es der Sauerstofftherapie mit intraoperativer Knorpeltherapie am besten gelungen, die Schmerzen unter Belastung zu mindern.

3.4.3. Der TEGNER-Aktivitätsindex

Die Auflistung der erhobenen Werte zeigt die folgende Tabelle:

TEGNER-Aktivitätsindex				
Ergebnisse	Hyaluronsäuregruppe		Sauerstoffgruppe	
	mit intraop. Th.	ohne intraop. Th.	mit intraop. Th.	ohne intraop. Th.
base line				
mean value	2,65	2,33	3,36	2,55
SD	1,82	1,33	1,94	1,37
median	3	2	3	2,5
min	0	0	0	0
max	7	5	7	7
3 Monate				
mean value	2,47	2,21	2,63	2,47
SD	1,50	1,19	1,83	1,37
median	3	2	3	2
min	0	0	0	0
max	5	4	6	7
6 Monate				
mean value	2,65	2,18	2,84	2,45
SD	1,40	1,20	1,74	1,48
median	3	2	3	2
min	0	0	0	0
max	5	4	6	7
12 Monate				
mean value	2,73	2,23	3,26	2,70
SD	1,48	1,22	1,82	1,44
median	3	2	3	3
min	0	0	0	0
max	5	4	7	7

Tab. 27: Vergleich Sauerstoff- und Hyaluronsäuregruppe mit und ohne intraop. Therapie

Da auch hier die Einteilung des Aktivitätsgrades in ganzen Gruppen, also ohne Berücksichtigung der Dezimalstellen, erfolgte, wurden zum Vergleich der Therapieergebnisse die Mediane herangezogen.

Dabei zeigte sich „daß lediglich in der Gruppe „Sauerstoff ohne intraoperative Therapie“ eine Änderung des Aktivitätsgrades um eine ganze Gruppe, nämlich nach 12 Monaten von 2 auf 3 stattfand.

Es konnte somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den 4 Untersuchungsgruppen ermittelt werden.

Das bedeutet, daß durch die durchgeführte Injektionsbehandlung in Kombination mit intraoperativer Knorpeltherapie oder ohne diese, keine Änderung der beruflichen und sportlichen Aktivität der Patienten erzielt werden konnte.

3.4.4. Der LYSHOLM-Score

Die Untersuchungsergebnisse für den LYSHOLM-Score der 4 zu vergleichenden Gruppen sind in der folgenden Tabelle aufgelistet.

Zunehmende Punktzahlen geben eine Zunahme der Gelenkfunktion an.

LYSHOLM-Score				
	Hyaluronsäuregruppe		Sauerstoffgruppe	
Ergebnisse	mit intraop. Th.	ohne intraop. Th.	mit intraop. Th.	ohne intraop. Th.
base line				
mean value	42,47	38,30	44,73	49,23
SD	25,98	21,56	25,72	24,23
median	45	35	48	49,5
min	5	5	5	6
max	100	90	95	95
3 Monate				
mean value	47,13	51,03	53,31	57,97
SD	25,98	21,56	28,21	24,83
median	48	53	53	59,5
min	3	15	5	18
max	95	95	100	95
6 Monate				
mean value	53,95	54,18	63,42	61,93
SD	22,79	23,01	24,53	24,41
median	52	60,5	65	68
min	15	17	12	11
max	100	100	100	95
12 Monate				
mean value	61,00	56,06	74,00	67,34
SD	22,41	23,31	17,24	22,38
median	64	60	78	69
min	25	5	40	12
max	100	100	100	100

Tab. 28: Vergleich Sauerstoff- und Hyaluronsäuregruppe mit und ohne intraop. Therapie

Die Therapieerfolge im Gruppenvergleich mit intraoperativer Knorpeltherapie und ohne diese sehen folgendermaßen aus (Differenz: base line – Verlaufswerte) :

LYSHOLM-Score				
	Hyaluronsäuregruppe		Sauerstoffgruppe	
Ergebnisse	mit intraop. Th.	ohne intraop. Th.	mit intraop. Th.	ohne intraop. Th.
3 Monate	+4,66 P.= +10,9%	+12,73 P.= +33,2%	+8,58 P.= +19,1%	+8,74 P.= +17,7%
6 Monate	+11,48 P.= +27,0%	+15,88 P.= +41,4%	+18,69 P.= +41,7%	+12,70 P.= +25,7%
12 Monate	+18,53 P.= +43,6%	+17,76 P.= +46,3%	+29,27 P.= +65,4%	+18,11 P.= +36,7%

Tab. 29: Ergebnisse der Vergleichsgruppen im Zeitverlauf mit und ohne intraop. Therapie

Die höchsten Punktzahlen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (base line) und somit die besten Ausgangswerte verzeichneten wir in der Gruppe „Sauerstoff ohne intraoperative Therapie“, gefolgt von „Sauerstoff mit intraoperativer Therapie“, „Hyaluronsäure mit intraoperativer Therapie“ und „Hyaluronsäure ohne intraoperative Therapie“.

Beim Gruppenvergleich Hyaluronsäure und Sauerstoff **mit** intraoperativer Therapie sind die Ergebnisse der Sauerstoffgruppe im Jahresverlauf deutlich besser.

Ohne intraoperative Therapie zeigt sich durchgehend in der Hyaluronsäuregruppe der deutlichere Zuwachs an Punkten.

Innerhalb der Hyaluronsäuregruppe schneiden die Ergebnisse der Gruppe „ohne intraoperative Therapie“ besser ab.

Innerhalb der Sauerstoffgruppe trifft dies für die Gruppe „mit intraoperativer Knorpeltherapie“ zu.

Der Vergleich aller 4 Gruppen ergibt nach 3 Monaten die höchsten Werte für die Kniegelenkfunktion in der Gruppe „Hyaluronsäure ohne intraoperative Therapie“, nach 6 und 12 Monaten für die Gruppe „Sauerstoff mit intraoperativer Therapie“.

Die statistische Auswertung der Daten mittels des WILCOXON-Testes ergibt statistisch signifikante Unterschied im Vergleich folgender Gruppen:

- Sauerstoff und Hyaluronsäure **mit** intraop. Therapie p = 0,043
- Sauerstoff und Hyaluronsäure **ohne** intraop. Therapie p = 0,004
- Hyaluronsäure **mit** und Sauerstoff **ohne** intraop. Therapie p = 0,004

Keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigt der Gruppenvergleich bei:

- Hyaluronsäure **mit** und **ohne** intraop. Therapie p = 0,382
- Sauerstoff **mit** und **ohne** intraop. Therapie p = 0,289
- Hyaluronsäure **ohne** und Sauerstoff **mit** intraop. Therapie p = 0,073

Somit erzielte die Gruppe „Sauerstoff mit intraoperativer Knorpeltherapie“ die deutlichste Funktionsverbesserung für das Kniegelenk über ein Jahr hinweg.

3.4.5. WOMAC Teil A / B / C

Für alle 4 Vergleichsgruppen werden in der folgenden Tabelle die Untersuchungswerte aufgelistet und jeweils in die Teile des WOMAC (A = Schmerzen/ B = Gelenksteife/ C = Gelenkfunktion) entsprechend dem Nachuntersuchungszeitraum gegliedert.

WOMAC Gruppevergleich												
	Hyaluronsäuregruppe						Sauerstoffgruppe					
	mit intraop. Th.			ohne intraop. Th.			mit intraop. Th.			ohne intraop. Th.		
Teil	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
base line												
mean value	8,8	2,3	22,6	7,8	2,9	22,3	6,3	3,0	21,7	7,1	2,6	20,0
SD	4,6	1,7	16,5	3,9	1,9	14,1	4,4	2,1	15,1	4,8	2,4	15,9
median	8	2	20	7	3	19	7	4	19	6	2	14,5
min	2	0	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0
max	18	6	64	18	6	55	13	8	45	18	8	52
2 Wochen												
mean value	6,0	2,2	19,9	4,7	2,2	16,1	3,6	2,1	15,0	4,2	2,0	14,1
SD	4,0	2,0	15,1	3,4	1,6	12,1	3,2	1,9	12,0	4,4	2,3	14,9
media	5	2	14	5	2	14	4	2	13	3	1,5	10
min	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
max	14	6	60	13	6	49	13	8	44	16	8	58
3 Monate												
mean value	6,6	2,0	18,0	5,0	2,4	15,7	3,6	1,7	14,0	4,6	1,7	13,6
SD	4,7	2,1	15,1	3,6	1,5	11,9	3,1	1,7	13,0	4,2	1,9	14,5
median	6	2	15	5	2	13	2	2	10	4	1	8
min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
max	20	8	65	16	6	49	10	6	47	13	6	54
6 Monate												
mean value	4,1	2,7	17,8	4,9	2,5	15,8	3,2	1,5	8,7	4,4	1,8	13,2
SD	5,7	2,3	19,0	4,2	1,8	14,3	3,1	1,8	11,4	4,3	1,8	13,7
median	2	2	12	4,0	2	11	2	2	5	3	1	7
min	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
max	18	8	66	17	6	51	11	6	45	14	6	44
12 Monate												
mean value	4,4	1,9	15,3	4,6	2,5	14,9	2,8	1,5	8,7	4,1	1,8	12,4
SD	4,4	2,0	17,8	4,1	1,8	14,3	3,2	1,7	11,4	4,3	2,3	15,7
median	4	1	9	4	2	11	2	1	5	3,5	1	7
min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
max	17	6	62	17	6	49	12	6	45	15	8	53

Tab. 30: Vergleich Sauerstoff- und Hyaluronsäuregruppe mit und ohne intraop. Therapie

Die Änderung der Punktwerte (= P.) vom Ausgangswert werden in der folgenden Tabelle für den WOMAC Teil A (Schmerzen) für die 4 verglichenen Gruppen aufgeführt (Differenz: base line – Verlaufswerte) .

WOMAC Teil A (Schmerz)				
	Hyaluronsäuregruppe		Sauerstoffgruppe	
Ergebnisse	mit intraop. Th.	ohne intraop. Th.	mit intraop. Th.	ohne intraop. Th.
2 Wochen	-2,8 P.= -31%	-3,1 P.= -39%	-2,7 P.= -43%	-2,9 P.= -41%
3 Monate	-2,2 P.= -25%	-2,8 P.= -36%	-2,7 P.= -43%	-2,5 P.= -35%
6 Monate	-4,7 P.= -53%	-2,9 P.= -37%	-3,1 P.= -49%	-2,7 P.= -38%
12 Monate	-4,4 P.= -50%	-3,2 P.= -41%	-3,5 P.= -55%	-3,0 P.= -42%

Tab. 31: Ergebnisse der Vergleichsgruppen im Zeitverlauf mit und ohne intraop. Therapie

Der Vergleich der Gruppen **mit** intraoperativer Knorpeltherapie ergibt für die Sauerstoffgruppe die bessere Schmerzreduktion nach 2 Wochen, 3 und 12 Monaten, für die Hyaluronsäuregruppe nach 6 Monaten.

Beim Gruppenvergleich **ohne** intraoperative Therapie ist die Sauerstofftherapie 2 Wochen, 6 und 12 Monate nach Behandlung der Hyaluronsäuregruppe überlegen. Nach 3 Monaten gelingt dies der Hyaluronsäuregruppe.

Innerhalb der Hyaluronsäuregruppe ist die Verteilung ebenfalls inhomogen, nach 2 Wochen und 3 Monaten ergeben sich in der „Hyaluronsäuregruppe ohne intraoperative Therapie“. 6 und 12 Monate nach der Behandlung in der Gruppe „Hyaluronsäuretherapie mit intraoperativer Therapie“ günstigere Ergebnisse.

Im Vergleich der Sauerstoffgruppen unterliegt durchgehend die Gruppe „Sauerstoff ohne intraoperative Therapie“.

Der Gesamtgruppenvergleich zeigt eine Überlegenheit der Gruppe „Sauerstoff mit intraoperativer Therapie“ nach 2 Wochen, 3 und 12 Monaten. Der „Hyaluronsäuregruppe mit intraoperativer Therapie“ gelingt dies nach 6 Monaten.

Die Untersuchung der Daten mittels des WILCOXON-Testes ergibt statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich folgender Gruppen:

-Sauerstoff mit und ohne intraop. Therapie	p = 0,002
-Sauerstoff und Hyaluronsäure mit intraop. Therapie	p = 0,005
-Sauerstoff und Hyaluronsäure ohne intraop. Therapie	p = 0,022
-Hyaluronsäure ohne und Sauerstoff mit intraop. Therapie	p = < 0,001

Keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigt der Gruppenvergleich bei:

-Hyaluronsäure mit intraop. Therapie und ohne	p = 0,277
-Hyaluronsäure mit und Sauerstoff ohne intraop. Therapie	p = 0,076

Die Ergebnisse für den WOMAC Teil B (Gelenksteife) beim Vergleich aller 4 Gruppe gibt die folgende Tabelle (Differenz: base line – Verlaufswerte) wieder:

WOMAC Teil B (Gelenksteife)				
	Hyaluronsäuregruppe		Sauerstoffgruppe	
Ergebnisse	mit intraop. Th.	ohne intraop. Th.	mit intraop. Th.	ohne intraop. Th.
2 Wochen	-0,1 P.= -4,3%	-0,7 P.= -24%	-0,9 P.= -30%	-0,6 P.= -23%
3 Monate	-0,3 P.= -13%	-0,5 P.= -17%	-1,3 P.= -43%	-0,9 P.= -34%
6 Monate	+0,4 P.= +17%	-0,4 P.= -13%	-1,5 P.= -50%	-0,8 P.= -31%
12 Monate	-0,4 P.= -17%	-0,4 P.= -13%	-1,5 P.= -50%	-0,8 P.= -31%

Tab. 32: Ergebnisse der Vergleichsgruppen im Zeitverlauf mit und ohne intraop. Therapie

Im Vergleich der Gruppen **mit** intraoperativer Therapie unterliegt die Hyaluronsäuregruppe. Bei 6 Monaten kam es sogar zu einer Zunahme der Werte für die Gelenksteife.

Die Sauerstoffinsufflation **ohne** intraoperative Knorpeltherapie ist der „Hyaluronsäuregruppe ohne Therapie“ zum Untersuchungszeitpunkt 3, 6 und 12 Monate überlegen.

In der Hyaluronsäuregruppe sind die Werte in der Gruppe ohne intraoperative Therapie bis 6 Monate besser.

Der Gruppenvergleich in der Sauerstoffgruppe fällt durchgehend zu Gunsten der „Sauerstofftherapie mit intraoperativer Therapie“ aus.

Im Vergleich aller 4 Gruppen war die „Sauerstofftherapie mit intraoperativer Therapie“ im gesamten Jahresverlauf überlegen.

Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich für den WOMAC Teil B mit Reduktion der Gelenksteife im Vergleich folgender Gruppen:

-Sauerstoff und Hyaluronsäure **ohne** intraop. Therapie **p = 0,028**

Keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte der Gruppenvergleich bei:

-Sauerstoff **mit** und **ohne** intraop. Therapie **p = 0,160**

-Sauerstoff und Hyaluronsäure **mit** intraop. Therapie **p = 0,441**

-Hyaluronsäure **ohne** und Sauerstoff **mit** intraop. Therapie **p = 0,078**

-Hyaluronsäure **mit** und **ohne** intraop. Therapie **p = 0,160**

-Hyaluronsäure **mit** und Sauerstoff **ohne** intraop. Therapie **p = 0,284**

Es folgen nun die Ergebnisse für den WOMAC Teil C (Gelenkfunktion) für alle 4 Gruppen (Differenz: base line – Verlaufswerte) .

WOMAC Teil C (Gelenkfunktion)				
	Hyaluronsäuregruppe		Sauerstoffgruppe	
Ergebnisse	mit intraop. Th.	ohne intraop. Th.	mit intraop. Th.	ohne intraop. Th.
2 Wochen	-2,7 P.= -12%	-6,2 P.= -26%	-6,7 P.= -30%	-5,9 P.= -29%
3 Monate	-4,6 P.= -20%	-6,6 P.= -30%	-7,7 P.= -35%	-6,4 P.= -32%
6 Monate	-4,8 P.= -21%	-6,5 P.= -29%	-10,2 P.= -47%	-6,8 P.= -34%
12 Monate	-7,4 P.= -32%	-7,4 P.= -33%	-13,0 P.= -60%	-7,6 P.= -38%

Tab. 33: Ergebnisse der Vergleichsgruppen im Zeitverlauf mit und ohne intraop. Therapie

Die Werte der „Sauerstoffgruppe **mit** intraoperativer Therapie“ sind durchgehend besser, als die der „Hyaluronsäuregruppe mit intraoperativer Therapie“.

Ohne intraoperative Therapie zeigt ebenfalls die Sauerstoffgruppe im Vergleich zur Hyaluronsäuregruppe die günstigeren Ergebnisse.

Innerhalb der Hyaluronsäuregruppe gelingt es durchgehend bei der „Gruppe mit intraoperativer Therapie“, die Gelenkfunktion zu verbessern.

In der Sauerstoffgruppe war die Kombination mit intraoperativer Therapie im gesamten Jahresverlauf überlegen.

Den Vergleich aller 4 Gruppen entschieden die Ergebnisse der Gruppe „Sauerstoff mit intraoperativer Therapie“ für sich.

Die Untersuchung der Daten mittels des WILCOXON-Testes ergibt statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich folgender Gruppen:

-Sauerstoff **mit** und **ohne** intraop. Therapie **p = 0,034**

-Sauerstoff und Hyaluronsäure **mit** intraop. Therapie **p = 0,011**

-Sauerstoff und Hyaluronsäure **ohne** intraop. Therapie **p = 0,022**

-Hyaluronsäure **mit** und Sauerstoff **ohne** intraop. Therapie **p = 0,024**

-Hyaluronsäure **ohne** und Sauerstoff **mit** intraop. Therapie **p = 0,006**

Keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte der Gruppenvergleich bei:

-Hyaluronsäure **mit** und **ohne** intraop. Therapie

p = 0,051

Zusammenfassend sind die Ergebnisse des WOMAC für den Vergleich der Gruppen mit und ohne intraop. Therapie für beide Injektionsmittel wie folgt zu werten:

Die Schmerzreduktion (WOMAC Teil A) gelingt in der Gruppe „Sauerstoff mit intraoperativer Therapie“ am nachhaltigsten. Analog trifft dies für die Reduktion der Gelenksteifheit (WOMAC Teil B) und die Verbesserung der Kniegelenkfunktion (WOMAC Teil C) zu, hier sogar für den gesamten Untersuchungszeitraum zugunsten der Behandlung „Sauerstoff mit intraoperativer Therapie“.

Innerhalb der Sauerstoffgruppe ist das Konzept „Sauerstoff mit intraoperativer Therapie“ in allen 3 Anteilen des WOMAC dominierend.

In der Hyaluronsäuregruppe überwiegen beim WOMAC Teil A (Schmerz) die Ergebnisse der Gruppe „Hyaluronsäure mit intraoperative Therapie“, im WOMAC Teil B (Gelenksteife) und Teil C (Gelenkfunktion) die Ergebnisse der Gruppe „Hyaluronsäure ohne intraoperative Therapie“.

3.4.6. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse aus dem Vergleich beider Therapiemethoden mit und ohne intraop. Therapie

Fassen wir die Ergebnisse der Vergleiche der Gruppen mit intraoperativer Knorpeltherapie während der vorgeschalteten Arthroskopie und ohne diese zusammen, so ergeben sich für die Untersuchungsmethoden folgende in der Tabelle 43 aufgelisteten p-Werte. Aus Platzgründen in der Beschriftung der Tabelle wurden die Gruppen „mit intraoperativer Therapie“ und „ohne intraoperative Therapie“ abgekürzt mit O₂ bzw. HA für das jeweilige Injektionsmittel und „mit Th.“ und „ohne Th.“. Die p-Werte ohne statistisch signifikante Änderung der Therapieergebnisse wurden zur besseren Veranschaulichung hellgrau unterlegt.

Auflistung der p-Werte aus dem Gruppenvergleich O ₂ vs. HA mit und ohne intraop. Therapie						
Untersuchungs- methode	O ₂ mit Th. / O ₂ ohne Th.	HA mit Th. / HA ohne Th.	O ₂ mit Th. / HA mit Th.	O ₂ ohne Th./ HA ohne Th.	O ₂ mit Th. / HA ohne Th.	O ₂ ohne Th./ HA mit Th.
VAS Ruhe	0,023	0,025	0,014	0,142	0,341	0,014
VAS Belastung	0,0014	0,002	<0,001	0,123	0,037	0,011
TEGNER-Akt.index	0,380	0,698	0,298	0,055	0,550	0,250
LYSHOLM-Score	0,289	0,382	0,043	0,004	0,073	0,004
WOMAC Teil A	0,002	0,277	0,005	0,022	<0,001	0,076
WOMAC Teil B	0,160	0,160	0,441	0,028	0,078	0,284
WOMAC Teil C	0,034	0,051	0,011	0,022	0,006	0,024

Tabl. 34: Auflistung der p-Werte aus dem Gruppenvergleich O₂ vs. HA mit und ohne intraop. Therapie

Betrachtet man die gleiche Tabelle dahingehend, welche der beiden Gruppen die besseren Relativwerte aufweist, also die Differenz der Verlaufswerte zu den Ausgangswerten günstiger im Jahresverlauf ausfielen als in der Vergleichsgruppe, so kann die favorisierte Gruppe in der folgenden Tabelle wie folgt aufgeführt werden. Die Felder, in denen die p-Werte < 0,05 betragen, sind hellgrau unterlegt. So kann einfacher zwischen signifikanten Unterschieden der Therapieergebnisse und Tendenzen unterschieden werden. Da mit dem TEGNER-Aktivitätsindex keine signifikanten Änderungen der beruflichen und sportlichen Aktivität auch in diesem Gruppenvergleich erzielt werden konnte, erfolgt keine Wertung dieser Ergebnisse.

Auflistung der überlegenen Vergleichsgruppe O ₂ vs. HA mit und ohne intraop. Therapie						
Untersuchungs- methode	O ₂ mit Th. / O ₂ ohne Th.	HA mit Th. / HA ohne Th.	O ₂ mit Th. / HA mit Th.	O ₂ ohne Th./ HA ohne Th.	O ₂ mit Th. / HA ohne Th.	O ₂ ohne Th./ HA mit Th.
VAS Ruhe	O ₂ mit Th.	HA ohne Th.	O ₂ mit Th.	HA ohne Th.	O ₂ mit Th.	O ₂ ohne Th.
VAS Belastung	O ₂ mit Th.	HA mit Th.	O ₂ mit Th.	HA ohne Th.	O ₂ mit Th.	HA mit Th.
LYSHOLM-Score	O ₂ mit Th.	HA ohne Th.	O ₂ mit Th.	HA ohne Th.	O ₂ mit Th.	HA mit Th.
WOMAC Teil A	O ₂ mit Th.	HA mit Th.	O ₂ mit Th.	O ₂ ohne Th.	O ₂ mit Th.	HA mit Th.
WOMAC Teil B	O ₂ mit Th.	HA ohne Th.	O ₂ mit Th.	O ₂ ohne Th.	O ₂ mit Th.	O ₂ ohne Th.
WOMAC Teil C	O ₂ mit Th.	HA ohne Th.	O ₂ mit Th.	O ₂ ohne Th.	O ₂ mit Th.	O ₂ ohne Th.

Tabl. 35: Auflistung der überlegenen Vergleichsgruppe O₂ vs. HA mit und ohne intraop. Therapie

Die Gruppe „Sauerstofftherapie mit intraoperativer Knorpeltherapie“ war in allen ihren Gruppenvergleichen, die mit den besseren Relativwerten. Es konnten eine signifikante Reduktion der Schmerzen in Ruhe und Belastung (VAS Ruhe-, Belastungsschmerz, WOMAC Teil A), eine Verbesserung der Kniegelenkfunktion (LYSHOLM-Score, WOMAC Teil C) und eine tendenzielle Verbesserung der Gelenksteife (WOMAC Teil B) nachgewiesen werden. So muß geschlußfolgert werden, daß Patienten mit arthrosebedingten Beschwerden des Kniegelenkes durch eine Kombination von arthroskopischer Knorpeltherapie und nachfolgender Sauerstoffinsufflationstherapie ein besseres Benefit über den Beobachtungszeitraum eines Jahres aufweisen im Vergleich zur Injektionsbehandlung mit Hyaluronsäure bzw. ohne eine vorgeschaltete arthroskopische Therapie.

Die alleinige Injektionsbehandlung mit hochvernetzter Hyaluronsäure vermochte, eine Verbesserung der Kniegelenkfunktion (LYSHOLM-Score, WOMAC Teil C) und eine Reduktion des Ruheschmerzes (VAS) zu erzielen.

Die alleinige Sauerstoffinsufflationstherapie ist der Hyaluronsäuretherapie ohne intraartikuläre Knorpeltherapie bei der Beeinflussung des Arthrosscores signifikant überlegen.

4. Diskussion

4.1. Allgemeine Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, zwei konservative Therapieverfahren zur Behandlung der Gonarthrose auf ihre Wirksamkeit zu prüfen und zu untersuchen, ob Unterschiede im Therapieeffekt zwischen beiden Methoden festzustellen waren.

Im Zeitraum von April bis August 1999 wurden 111 Patienten mit arthroskopisch diagnostiziertem Knorpelschaden des Kniegelenkes nach den beschriebenen konservativen Therapiemethoden behandelt. 109 Patienten wurden in 2 Gruppen über 1 Jahr erfaßt, 53 Patienten mit Sauerstoffinsufflation und 56 mit Injektion mit hochvernetzter Hyaluronsäure, SYNVISC[®].

5 Patienten fielen im Verlauf der Untersuchung heraus, 4 wegen der Implantation einer Kniegelenktotalendoprothese. 1 Patient verstarb.

Die Therapieergebnisse wurden mit 4 verschiedenen Untersuchungsmethoden erfaßt. Die Datenerhebung erfolgte zu 5 Untersuchungszeitpunkten.

4.2. Methodenkritik

4.2.1. Wahl des Stichprobenumfangs

Wir ermittelten für unsere prospektive randomisierte Studie den optimalen Stichprobenumfang für die statistische Untersuchung zweier abhängiger Stichproben gemäß Brocai et al. (1998) mit 53 Patienten je Gruppe. Das entspricht der Anzahl der erfaßten Kniegelenke in der Sauerstoffgruppe. Notwendig war dies, um tatsächlich vorhandene Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen durch einen Test zur Bestimmung der statistischen Signifikanz abzusichern und um im Falle eines nicht-signifikanten Testergebnisses, von der gleichen Wirksamkeit der untersuchten Therapiemethoden ausgehen zu können (Neugebauer et al. 1989, Windeler und Trampisch 1992, Trampisch und Windeler 1997, Brocai et al. 1998). Im Vergleich der Literatur (siehe Tab.1 Metaanalyse) schwankten die Patientenzahlen (bzw. die Anzahl der behandelten Kniegelenke) in Studien zum Wirkungsnachweis von Hyaluronsäureinjektionen am Kniegelenk zwischen 16 (Weiss et al. 1981 zit. bei Peyron 1993) und 495 (Altmann et al. 1998).

Bei der statistischen Untersuchung der Ergebnisse der Gesamtgruppen (O₂: 53 Patienten, HA: 56 Patienten) erfüllten wir somit die Anforderungen an den Stichprobenumfang. Dies gelang jedoch nicht bei den statistischen Tests in den Gruppen der einzelnen Grade der Knorpelschädigung und den Gruppen mit intraoperativer Therapie und ohne diese (siehe Tab.3). Daß auch andere Autoren ähnliche Stichprobenumfänge verwendeten, zeigt die Literatur (Weiss et al. 1981 zit. bei Peyron 1993, Leardini et al. 1987 zit. bei Kirwan 1997, Leardini et al. 1991 zit. bei Kirwan 1997, Dahlberg et al. 1994 zit. bei Adams 2000, Roman et al. 2000).

4.2.2. Wahl des Nachuntersuchungszeitraumes

Nur in einer Arbeit (Roman et al. 2000) wurde ein follow up von über 4 Jahren beschrieben, gefolgt von Lussier et al. (1996) mit 2,5 Jahren. Die meisten zitierten Studien berücksichtigen ein follow up von 4 Wochen (Sohima 1983 zit. bei Peyron 1993, Honma 1989 zit. bei Peyron 1993), weitere über 14 Wochen (Puhl et al. 1993 zit. bei Stöve et al. 1999, Puhl et al. 1993 zit. bei Adams 2000) bis hin zu einem Halbjahreszeitraum (Adams et al. 1993, Scale et al. 1994, Adams et al. 1995, Altmann et al. 1998, Frizziero et al. 1998, Wobig et al. 1998, Huskisson et al. 1999, Graf et al. 1993 zit. bei Stöve et al. 1999, Jones et al. 1995 zit. bei Stöve et al. 1999, Goorman et al. 2000). 5 Studien hatten einen Nachuntersuchungszeitraum von 1 Jahr (Dougados et al. 1993, Leardini et al. 1987 zit. bei

Kirwan et al. 1997, Listrat et al. 1997, Kotz et al 1999, Dahlberg et al. 1994 zit. bei Adams 2000). Im deutschsprachigen Raum veröffentlichte bis heute nur Kotz (1999) von der Orthopädischen Universitätsklinik Wien 1 Jahres-Ergebnisse zur intraartikulären Anwendung von Hyaluronsäure, wobei hier ein anders Hyaluronsäurepräparat (HYALGAN[®]) Anwendung fand. Aus diesem Grund stellten wir uns das Ziel, erstmals in Deutschland 1-Jahres-Untersuchungsergebnisse über die Anwendung von SYNVIS[®] bei Gonarthrose vorzulegen.

4.2.3 Wahl der Injektionsmittel

Über die **intraartikuläre Insufflation von gasförmigem Sauerstoff** zur Therapie von Knorpelschäden des Kniegelenkes wurde erstmals 1980 von Jungmichel berichtet. Die 1987 veröffentlichten Ergebnisse einer Multizenterstudie (Jungmichel et al. 1987) unter Verwendung von Sauerstoff zur intraartikulären Therapie enthielt keine Informationen zur Menge und Häufigkeit der Injektionen, lediglich Angaben über den zeitlichen Abstand („in 3 tägigem Abstand“). Andere Literaturangaben zu Menge, Häufigkeit, Injektionsintervall usw., bzw. weitere Studien zur intraartikulären Anwendung von Sauerstoff liegen nicht vor. Deshalb nutzten wir für unsere Studie den im Waldkrankenhaus Bad Dübren, einem Fachkrankenhaus für Orthopädie, nach langjähriger Anwendung empirisch festgelegten Behandlungsmodus mit 5 Injektionen a 50 ml montags, mittwochs und freitags.

Über die Anwendung von **Hyaluronsäure zur intraartikulären Therapie** der Gonarthrose existiert eine Fülle von Studien und Veröffentlichungen (siehe Tab.1: Metaanalyse von 41 Studien).

Die Wahl von hochvernetzter Hyaluronsäure (Präparat SYNVIS[®]) trafen wir aufgrund des hohen Molekulargewichtes von 6 Megadalton (MD) (zum Vergleich: HYA-JECT[®] = 1,2 MD, OSTENIL[®] = 1,2 MD, ORTHOVISC[®] = 1 MD, ARZTAL[®] = 0,73 MD, HYALART[®] = 0,5 MD aus Wohlrab et al. 2000), welches der natürlichen Hyaluronsäure gesunder Synovia entspricht (Brandt et al.2000). Assoziiert mit der Höhe des Molekulargewichtes sind die Qualität der viskoelastischen Eigenschaften sowie die Wirkdauer des Produktes (Balazs und Denlinger 1993, Pelletier und Martel-Pelletier 1993, Peyron 1993, Stöve und Puhl 1999).

Die Anzahl der Injektionen für Hylan G-F 20 (SYNVIS[®]) schwankt in der Literatur zwischen 2 Injektionen (Wobig et al.1998), 2-3 Injektionen (Adams et al.1993, Scale et al. 1994) und 3 Injektionen (Adams et al. 1995, Lussier et al. 1996, Goorman et al. 2000). Wir entschlossen uns, den vom Hersteller (Firma BIOMATRIX) angegebenen Behandlungsempfehlungen von 3 Injektionen, jeweils eine im wöchentlichen Abstand, zu folgen. Aus den Dosisfindungsstudien von Carrabba et al. (1995) sowie Scali (1995) ergaben sich die gleichen Empfehlungen.

4.2.4. Verträglichkeit der Injektionsmittel

Jungmichel (1987) beschrieb eine gute Verträglichkeit der **Sauerstoffinsufflation** in das Kniegelenk sowie eine gute Toleranz des Injektionsvolumens durch die Patienten.

Er verzeichnete unter der O₂-Therapie die größte Rückbildungstendenz für Kapselschwellungen des Kniegelenkes im Vergleich zu den Kontrollpräparaten (ARTEPARON[®] und wiederholte Gelenklavage).

Wir sahen regelmäßig bei der ersten O₂-Injektion eine gewisse Schmerzhaftigkeit, bedingt durch das Injektionsvolumen von 50 ml, welche jedoch nach wenigen Bewegungsabläufen (Streckung und Beugung des Kniegelenkes) und der damit erreichten Verteilung des Gases im Kniegelenk rasch rückläufig war. Ein Abbruch der Therapie resultierte daraus in keinem Fall, auch war eine vorgeschaltete Lokalanästhesie nicht erforderlich.

Lokale Reizungen an der Injektionsstelle traten nicht auf. Bei lege artis durchgeführten intraartikulären Injektionen waren subcutane oder intramuskuläre Applikationen von gasförmigem Sauerstoff ausgeschlossen. Ein Fall von Verursachung einer Luftembolie liegt auch nach ca. 20jähriger Anwendung der Therapie in unserer Klinik nicht vor.

Das in Hahnenkämmen vorkommende Hyaluronan dient als Ausgangssubstanz für die Herstellung von **hochvernetzter Hyaluronsäure, SYNVISIC®**. Der Hersteller gibt an, daß allergische, anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen nach intraartikulären SYNVISIC®-Injektionen bisher nicht beobachtet wurden. Dem können wir uns anschließen. Die weiteren Hinweise des Beipackzettels über gelegentliches Auftreten von lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerz, Schwellung und/oder einen Gelenkerguß) können wir aus eigenen Beobachtungen ebenfalls bestätigen (7 Patienten). In diesen Fällen ließ sich aber durch laborchemische Kontrollen eine systemische Entzündungsreaktion auszuschließen. In keinem Fall war ein Abbruch der Therapie erforderlich.

Lussier et al.(1996) verwiesen darauf, daß ein signifikanter Unterschied zwischen Infektionsrate und Lokalisation der Punktionsstelle am Kniegelenk bei HA-Präparaten besteht (5,2% bei medialer Punktion am gebeugten Knie, 2,4% bei medialer Punktion am gestreckten Knie und 1,5% bei lateraler Punktion am gestreckten Knie). Wir richteten uns bei der Injektionstechnik nach den Leitlinien der DGOT und des BVO (1999).

Kroesen et al.(2000) beschrieb die Induktion einer akuten Calcium-Pyrophosphate-Dihydrate-Arthritis nach intraartikulärer Injektion mit SYNVISIC®.

Roman et al.(2000) berichtete in einer vergleichenden Studie darüber, daß biotechnisch hergestellte HA (ADANT®: MW 0,9 MD) im Vergleich zu HA, gewonnen aus tierischen Produkten, Hahnenkamm, (HYALGAN®: MW 0,8 MD) nur halb so oft lokale Reizungen an der Injektionsstelle verursacht. Wir schätzen die Verträglichkeit des Präparates insgesamt als gut ein.

4.2.5. Patientenkollektiv

Das **durchschnittliche Patientenalter** (Mittelwert) der beiden Gesamtgruppen (HA, O₂) betrug 46,5 Jahre (O₂) und 48,0 Jahre (HA). Bei vergleichbaren Studien in der Literatur lag das Alter der therapierten Patienten deutlich höher (67 Jahre bei Dougados et al. 1993, 64 Jahre bei Adams et al 1995, 65 Jahre bei Lussier et al. 1996, 65,8 Jahre bei Huskisson and Donnelly 1999).

Über den intraartikulären Einsatz von HA bei jüngeren Patienten (z.B. bei Chondropathia patellae) oder frühen Stadien einer Arthrose liegen keine klinischen Studien vor (Stöve und Puhl 1999). Das relativ niedrige Durchschnittsalter (Min./Max.: HA: 17/78 Jahre, O₂: 18/80 Jahre) resultierte daher, daß die Zuweisung der Patienten über ambulant tätige Orthopäden zur *Arthroskopie* des Kniegelenkes erfolgte. Dem gingen ambulante Therapieversuche mit Persistenz von Knieschmerzen (Henche 1993) voraus. Da nach arthroskopisch diagnostiziertem Knorpelschaden *jedem* Patienten die Durchführung einer konservativen stationären Therapie des Knorpelschadens empfohlen wurde und es keine Ausschlußkriterien entsprechend des Patientenalters gab, resultierte so ein relativ geringes Durchschnittsalter.

Das zeigt auch einen weiteren Unterschied unserer Studie zu anderen auf. Die Beurteilung des Knorpelschadens nahmen wir anhand des arthroskopischen Befundes (Gradeinteilung nach OUTERBRIDGE 1989) vor, ähnlich wie bei Listrat et al.(1997) und Frizziero et al. (1998), die zur Verifizierung eines möglichen strukturmodifizierenden Effektes durch HA sogar vor und nach der Injektionsbehandlung arthroskopierten. Der überwiegende Teil der klinischen Studien (Tab.1) richtete sich jedoch bei der Einteilung des Schweregrades der Knorpelschädigung nach der von Kellgren und Lawrence (1957) inaugurierten Stadieneinteilung der Osteoarthrose, die auf radiologischen Veränderungen des Kniegelenkes beruht. Zwischen dem intraoperativ erhobenen Grad der Knorpelschädigung und den Stadien entsprechend den röntgenologischen strukturellen Veränderungen des Gelenkskelettes bestehen unserer Ansicht nach Differenzen.

Die Geschlechtsverteilung der Patienten unserer Studie (Frauen/Männer: HA: 29/27, O₂: 27/26) ist als homogen anzusehen. Studien zur Prävalenz und Inzidenz der Osteoarthrose

(Sun et al.1997, Günther et al. 1998) geben jedoch ein Überwiegen des weiblichen Geschlechtes bei der Gonarthrose an.

Das Körpergewicht der Patienten unserer Studie wurde nach der Formel von BROCA (Normalgewicht = Körpergröße – 100) berechnet. Die so berechnete Differenz entsprach dem Normalgewicht nach BROCA. Wir stellten ein Überschreiten des Normalgewichtes von 16,4% in der O₂-Gruppe und 16,8% in der HA-Gruppe fest. Auch dies lag unter den Körpergewichtsangaben anderer Studien in der Literatur (30% bei Altman und Moskowitz 1998, 33% bei Goorman et al. 2000, ca. 35% bei Brandt et al. 2001). Die Lastübertragung des Körpergewichtes bewirkt bei Übergewicht eine statische Überforderung der Gelenke und damit eine vorzeitige Destruktion (Otte 2000).

4.2.6. spezielle Methodenkritik

Die Methode der Studie war prospektiv und randomisiert im Sinne einer Therapiekontrollstudie.

Eine Verblindung der Studie erfolgte nicht. Ursächlich dafür waren die differenten Injektionsmengen von 2 ml für HA und 50 ml für O₂.

Eine Kontrollgruppe ohne Injektionsbehandlung gab es nicht. Testungen von Hyaluronsäurepräparaten gegen Placebo (z.B. physiologische Kochsalzlösung) erfolgten im Rahmen der Zulassungsstudien (siehe Tab.1 Metaanalyse), womit die therapeutische Wirkung des Präparates eindeutig belegt werden konnte. In Deutschland ist SYNVISCO[®] ein anerkanntes Medizinprodukt. Eine Behandlung einer möglichen Kontrollgruppe mit der Arthroskopie des Kniegelenkes und einer stationär durchgeführten konservativen Therapie (physikalische und physiotherapeutische Maßnahmen) ohne intraartikuläre Injektionen im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie, also zum gleichen Zeitpunkt einer definierten Patientengruppe Injektionen vorzuenthalten und andere Patienten dieser Behandlung zu unterziehen, lehnten wir ab. Zum einen der ausgewogenen Leistungserbringungspflicht gegenüber den zuweisenden Kollegen, zum anderen der einheitlichen Erfüllung unseres Versorgungsauftrages den Patienten und den Kostenträgern gegenüber, entschlossen wir uns, auf eine derartige Kontrollgruppe zu verzichten. Den Vorwurf den therapeutischen Effekt der Arthroskopie und der physikalischen und physiotherapeutischen Behandlung in den Therapieergebnissen von den Behandlungserfolgen der Injektionstherapie nicht abgrenzen zu können, müssen wir uns somit gefallen lassen !

Die Wirkung des arthroskopischen Spüheffektes auf die arthrosebedingten Kniegelenksbeschwerden wurde mehrfach in der Literatur diskutiert. Jungmichel et al. (1987) stellten fest, daß die alleinige Therapie der Gonarthrose mittels Gelenklavage schlechtere Ergebnisse erzielte als die mit ARTEPARON[®] bzw. Sauerstoffinsufflation. Grifka (1993) beschrieb lediglich eine temporäre Beschwerdereduktion nach Lavage des Kniegelenkes im Rahmen der Arthroskopie bei bestehendem Knorpelschaden.

Die Therapie der Patienten während des stationären Aufenthaltes konnte als einheitlich und definiert eingeschätzt werden. Keinen Einfluß hatten wir auf die ambulante Weiterbehandlung durch niedergelassene Orthopäden. Ob hier ambulante physikalische, physiotherapeutische oder medikamentöse Behandlungen erfolgten, entzog sich unserem Einfluß. Brandt et al (2001) wies ebenfalls auf diesen Umstand in der Diskussion seiner Studienergebnisse hin und belegte, daß nur 15 % der Patienten mit Gonarthrose ein nichtsteroidales Antiphlogistikum länger als ein Jahr einnehmen.

4.3. Diskussion der Untersuchungsergebnisse

4.3.1. Untersuchungsergebnisse der Sauerstoffgruppe

An Hand der durchgeführten prospektiven randomisierten Studie konnte statistisch belegt werden, daß in der Gruppe der mit Sauerstoffinsufflationstherapie behandelten Patienten zu allen Untersuchungszeitpunkten (2 Wochen, 3, 6 und 12 Monaten) eine Schmerzreduktion (VAS Ruhe- und Belastungsschmerz, WOMAC Teil A), eine Verminderung der Gelenksteife (WOMAC Teil B) und eine Verbesserung der Kniegelenkfunktion (LYSHOLM-Score, WOMAC Teil C) für das behandelte Kniegelenk mit arthroskopisch nachgewiesenem Knorpelschaden erzielt werden konnte. Eine Veränderung des Grades der beruflichen und sportlichen Aktivität war mit dieser Therapiemethode nicht möglich. In der 1987 von Junglichel et al. veröffentlichten Multizenterstudie war es ebenfalls möglich, den Ruhe- und Belastungsschmerz, die Gehstrecke und Gelenkbeweglichkeit als Maß für die Kniegelenkfunktion sowie die Gelenkergußhäufigkeit und den Grad der Kapselschwellung zu optimieren. Statistisch signifikante Therapieerfolge wurden jedoch in dieser Studie nicht erzielt. Die deutlich positiven Tendenzen des Verlaufes der Untersuchungsbefunde wurden aufgezeigt. Zudem konnte in dieser Arbeit laborchemisch die Verbesserung des Sauerstoffpartialdruckes nach erfolgter Therapie belegt werden. Krzok (1983) und Jessen (1989) wiesen durch pO_2 -Messungen bei radiologisch diagnostizierter Gonarthrose eine deutliche synoviale Hypoxie des Kniegelenkes nach, so daß geschlossen werden kann, daß der Erfolg der O_2 -Therapie auf einer Normalisierung des O_2 -Bedarfes beruht. Schneider und Mildner (1996) konnten ebenfalls mittels pO_2 -Messungen unter Verwendung einer flexiblen Mikrokathetersonde im Kniegelenk die direkte Korrelation zwischen dem pO_2 und der Durchblutung des Kniegelenkes unter verschiedenen funktionellen Bedingungen aufzeigen. Zudem stellten sie fest, daß die Restitutionsfähigkeit eines Gewebes, insbesondere bei degenerativen Gelenkprozessen in erheblichem Maß von der lokalen Durchblutung abhängig ist und bei der Gonarthrose signifikant niedrigere pO_2 -Werte nachweisbar waren im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Sie führten dies auf die vorliegende Synovialmembranverdickung zurück. Die erzielte signifikante Reduktion der Gelenksteife führen wir auf den Dehneffekt der Gelenkkapsel durch das große Injektionsvolumen von 50 ml gasförmigem Sauerstoff zurück.

Angaben zu Therapieerfolgen der Sauerstoffinjektionen im Verhältnis zum Grad der Knorpelschädigung konnten aus der Literatur nicht erhoben werden. In der vorliegenden Studie konnte demonstriert werden, daß bei niedriggradiger Knorpelschädigung (Grad 2 nach OUTERBRIDGE) alle drei Komponenten der Untersuchung (Schmerz, Gelenksteife und Gelenkfunktion) signifikant gebessert werden konnten.

Bei Knorpelschäden 3. Grades imponierten die signifikante Reduktion der Gelenksteife und die Verbesserung der Kniegelenkfunktion, wobei die Beeinflussung der Schmerzen nicht mehr zu allen Untersuchungszeitpunkten bzw. mit allen Untersuchungsmethoden nachweisbar waren. Bei hochgradigen Knorpelschäden (Grad 4 nach OUTERBRIDGE) ließen sich noch Funktionsverbesserungen mit dem LYSHOLM-Score nach 6 und 12 Monaten statistisch belegen. Es müssen hier jedoch vor allem bei der Schmerz- und Gelenksteifebeeinflussung die Grenzen dieser Therapiemethode gesehen werden.

Die Einflußnahme einer der Injektionsbehandlung vorgeschalteten intraartikulären arthroskopischen Knorpeltherapie auf das outcome wurde statistisch belegt. Die Gruppe „Sauerstoff mit intraoperativer Knorpeltherapie“ wies im Vergleich zur Kontrollgruppe „Sauerstoff ohne intraoperative Knorpeltherapie“ statistisch signifikante Therapieerfolge für alle Bestandteile der durchgeführten Untersuchungen auf. Otte (2000) beschrieb, daß es durch den Quelldruck der Knorpelmatrix bei Gelenkbewegung über eine reversible kompressive Deformierung zu einer Sauerstoffanreicherung in den basalen Knorpelschichten kommt und somit die Wirkung des verabreichten Sauerstoff auch dort zu erklären ist. Daß der Gelenkknorpel nicht nur rein anaerob seine Syntheseleistungen realisiert, zeigten elektronenmikroskopisch nachgewiesene reichliche Glykogenspeicher in den Chondrozyten (aerober Stoffwechselfvorgang, Jessen 1989). In wieweit eine intraoperative Knorpeltherapie

die Penetration des Sauerstoffes in die Knorpelmatrix begünstigt und somit die besseren Therapieergebnisse begründen kann, bleibt Vermutung.

4.3.2. Untersuchungsergebnisse der Hyaluronsäuregruppe

Die intraartikuläre Injektionstherapie mit hochvernetzter Hyaluronsäure, SYNVISIC®; war bei arthroskopisch nachgewiesenen Knorpelschäden des Kniegelenkes in der Lage, die Gelenkschmerzen (VAS Ruhe- und Belastungsschmerz, WOMAC Teil A), die Gelenksteife (WOMAC Teil B) und die Kniegelenkfunktion (LYSHOLM-Score, WOMAC Teil C) signifikant über den Zeitraum eines Jahres zu verbessern.

Lediglich nach 6 Monaten war die Verminderung der Gelenksteife (WOMAC Teil B) nicht signifikant. Damit decken sich unsere Ergebnisse mit denen anderer Studien zur Anwendung von SYNVISIC® (Adams et al. 1993, Scale et al. 1994, Adams et al. 1995, Lussier et al. 1996, Wobig et al. 1998, Goorman et al. 2000).

Adams et al. (1993) zeigten in 4 prospektiven, doppelblinden Multizenterstudien im Untersuchungszeitraum von 6 Monaten, daß eine Verbesserung des Ruhe- und Belastungsschmerzes, eine Verminderung der Gelenksteife und Reduktion der Aktivität der Arthrose gemessen mit Visuellen Analogskalen signifikant zur Placebogruppe (Kochsalzlösung) gelang. Zudem konnte er nachweisen, daß der Behandlungsmodus mit 3 Hyaluronsäureinjektionen der Therapie mit 2 Injektionen überlegen war. 1995 veröffentlichte er (Adams et al. 1995) die Ergebnisse einer prospektiven, kontrollierten, doppelblinden Multizenterstudie, in der er nachwies, daß SYNVISIC®-Injektionen der Gabe von NSAR und Gelenkpunktion nach 26 Wochen bei der Beeinflussung der Kniegelenkschmerzen und der Kniegelenkfunktion signifikant überlegen war.

Lussier et al. benutzten 1996 eine retrospektive Multizentertudie, um das gute klinische Benefit nach SYNVISIC®-Injektionen im Vergleich zur Therapie mit NSAR und Gelenkpunktion herauszuarbeiten. Er konnte im Gegensatz zu uns zeigen, daß sich der Aktivitätsgrad der Patienten bei 76% durch die Injektionsbehandlung gebessert hatte, wobei hier keine Unterscheidung in berufliche, sportliche oder allgemeine Aktivität erfolgte. Uns war es nicht möglich, eine Beeinflussung der beruflichen und sportlichen Aktivität (TEGNER-Aktivitätsindex) mit dieser Therapiemethode (Ausnahme: Gesamtgruppe 3 Monate nach Behandlung) nachzuweisen.

In einer deutschen multizentrischen, doppelblinden Studie von Wobig et al. (1998) wurden mittels VAS-Skalen die Schmerzreduktion in Ruhe und Belastung, die Schmerzverminderung während der am schmerzhaftesten imponierenden Bewegung und der allgemeine Therapieerfolg von SYNVISIC®-Injektionen im Vergleich zu Placeboinjektionen mit Kochsalzlösung im Verlauf von 26 Wochen bei über 60 jährigen untersucht. 82 % der mit SYNVISIC® behandelten Patienten waren fast oder vollständig schmerzfrei im Vergleich zu 39% in der Placebogruppe (primäre Osteoarthrose des Kniegelenkes mit radiologischem Grad 1-3 nach Larsen). Scale et al. (1994) wiesen ebenfalls in einer doppelblinden, randomisierten 6 monatigen deutschen Studie den günstigeren Behandlungsmodus mit 3 Injektionen im Vergleich zu 2 Injektionen nach, sowie die Überlegenheit des Therapeutikums gegenüber Placeboinjektionen mit Kochsalzlösung (therapeutischer Effekt, VAS Ruhe- und Belastungsschmerz, Änderung der Alltagsaktivität, Veränderung der Intensität der schmerzhaftesten Bewegung) bei der Therapie der degenerativen Osteoarthrose des Kniegelenkes.

Goorman et al. 2000 setzten im Rahmen einer prospektiven Studie „The ST-36 Health Survey“, ein Arthroseerfassungssystem mit 8 funktionellen Kategorien, ein, um über 6 Monate eine statistisch signifikante Verbesserung der Kniegelenkfunktion, der Gelenkbeweglichkeit, der Schmerzen, der sozialen Funktion und der emotionalen Einschätzung der Beschwerden nach SYNVISIC®-Injektionen nachzuweisen. Hier gab es jedoch keine Kontrollgruppe. Seines Erachtens lag der Vorteil des Präparates im Vergleich zu Studien von Lohmander et al. (1996) und Frizziero et al. (1998), die mit 5 wöchentlichen Injektionen mit HYALURONAN® arbeiteten, in der nur 3 maligen erforderlichen Gabe von SYNVISIC®. Zurückzuführen ist dies laut Goorman, auf das große Molekulargewicht und die

hohe Vernetzung sowie der damit verbundenen langen Retentionszeit von SYNVISCO® in der Synovia und den besseren rheologischen Eigenschaften.

Die Therapie der Arthrose mit intraartikulär applizierter HA wird unter der Vorstellung angewendet, daß sie der im Rahmen arthrotischer Vorgänge sowohl in Konzentration wie in Molekülgröße reduzierten Synovia, Hyaluronsäure substituiert als Viskosupplementation (Balazs und Denlinger 1989 und 1993, Punzi et al. 1989, McCarty et al. 2000).

Die Angaben des Grades der Knorpelschädigung erfolgten außer bei Listrat et al. (1997) und Frizziero et al. (1998, arthroskopische Untersuchung) in den aufgeführten Studien (siehe Metaanalyse Tab. 1) an Hand radiologischer Einschätzung. Eine Unterscheidung der Ergebnisse entsprechend dem Grad der Knorpelschädigung wurde in der untersuchten Literatur nicht vorgenommen.

Wir konnten zeigen, daß bei niedriggradigen Knorpelschäden (Grad 2 nach OUTERBRIDGE) eine signifikante Verminderung der Belastungsschmerzen des Kniegelenkes (VAS) und des Schmerzes gemessen mit dem WOMAC Teil A sowie eine Verbesserung der Gelenkfunktion im LYSHOLM-Score gelang. Im Unterschied zur Sauerstofftherapie war der Einfluß auf den Ruheschmerz (VAS) erst nach einem Jahr signifikant, die Verminderung der Gelenksteife (WOMAC Teil B) bei 6 Monaten nicht signifikant und die positive Gelenkfunktionsänderung mit dem WOMAC Teil C nur nach 2 Wochen und 12 Monaten feststellbar.

Anders sah dies bei der Gruppe mit Knorpelschäden 3. Grades aus. Hier war die Verminderung der Gelenksteife (WOMAC Teil B), nicht mehr zu belegen, im Gegensatz zur Sauerstoffgruppe (außer bei den 3-Monatsergebnissen). Die Schmerzbeeinflussung gelang durchgehend gut (VAS Ruhe- und Belastungsschmerz, WOMAC Teil A) und auch die Verbesserung der Kniegelenkfunktion, (LYSHOLM-Score außer nach 3 Monaten, WOMAC Teil C) war mit dieser Therapiemethode statistisch zu belegen.

Ähnlich wie die Sauerstofftherapie, stieß auch die Hyaluronsäuretherapie bei der Behandlung von Knorpelschäden 4. Grades an ihre Grenzen. Eine Funktionsbeeinflussung (LYSHOLM, WOMAC/C) und die Verminderung der Kniegelenksteife (WOMAC/B) waren statistisch nicht signifikant. Die Schmerzbeeinflussung war inhomogen. Nach 2 Wochen und 3 Monaten konnte mit der VAS-Skala sowohl für den Ruhe- als auch für den Belastungsschmerz ein Therapieerfolg verzeichnet werden. Im Gegensatz dazu waren die WOMAC Teil A-Resultate hier ohne signifikantes Benefit. Dagegen war eine Reduktion des Ruheschmerzes (VAS) noch 1 Jahr nach durchgeführter Therapie sichtbar. Dougados et al. (1993) erhielten für den Ruheschmerz bei einem Nachuntersuchungszeitraum von 52 Wochen ähnliche Ergebnisse (VAS $p = 0,03$) für HYALGAN® /HYALECTIN® genau wie Dixon et al. (1998) für HYALGAN®, hier jedoch bei einem Nachuntersuchungszeitraum von nur 48 Wochen

In der „Gruppe ohne intraoperative Knorpeltherapie“ der Hyaluronsäuregruppe waren die Therapieerfolge in der VAS für den Ruhe- und Belastungsschmerz, mit dem LYSHOLM-Score und dem WOMAC Teil A und C statistisch belegt, die Reduktion der Gelenksteife jedoch nur nach 2 Wochen und 3 Monaten (im Gegensatz zur Sauerstofftherapie) feststellbar. Defizite zeigten sich auch in der „Gruppe mit intraoperativer Knorpeltherapie“ bei der Beeinflussung der Gelenkfunktion (LYSHOLM-Score/ 3 Monate, WOMAC Teil C/ 3, 6 und 12 Monate) im Gegensatz zur Sauerstoffgruppe.

4.3.3. Untersuchungsergebnisse aus dem Gruppenvergleich beider Injektionsmittel

1. Beim **Vergleich der Gesamtgruppen** zeigt sich für die Hyaluronsäureinjektionstherapie eine signifikante Reduktion der Belastungsschmerzen (VAS-Belastungsschmerz) und Verbesserung der Kniegelenkfunktion (LYSHOLM-Score) der Therapieergebnisse eines Jahres.

Die Beeinflussung der Untersuchungsbefunde des Arthroscores (WOMAC Teil A, B und C) gelingt mit der Sauerstoffinsufflationsbehandlung sowohl bei der Schmerzreduktion und Verminderung der Gelenksteife als auch bei der Anhebung der Gelenkfunktion signifikant besser als mit dem Vergleichstherapeutikum. Dies gilt auch für die tendenziell günstigere Beeinflussung des Ruheschmerzes (VAS-Ruheschmerz).

2. In der **Gruppe mit Knorpelschäden 2. Grades** dominiert die Sauerstofftherapie bei der Schmerzreduktion gemessen mit der VAS sowohl für den Ruhe- als auch für den Belastungsschmerz und bei der Verbesserung der Gelenksteife und Kniegelenkfunktion gemessen mit dem Arthrosescore WOMAC (Teil B und C). Die Hyaluronsäuretherapie veränderte die Schmerzen (WOMAC Teil A) und die Gelenkfunktion (LYSHOLM-Score) signifikant im Vergleich zum Kontrollmittel.
3. Beim **Therapiegruppenvergleich mit Knorpelschäden 3. Grades** ist das Outcome der Sauerstoffgruppe für die Ergebnisse des WOMAC für alle Bestandteile durchgehend besser sowie bei der Reduktion des Belastungsschmerzes. Tendenziell positivere Werte zeigte die Hyaluronsäuregruppe bei der Verbesserung des nächtlichen Ruheschmerzes (VAS) und der Beeinflussung der Kniegelenkfunktion im LYSHOLM-Score. Es gelingt mit der Sauerstofftherapie, die Gelenksteife signifikant zu reduzieren.
4. Die subjektive Schmerzverminderung in Ruhe- und Belastung über die Dauer eines Jahres bei **Knorpelschäden 4. Grades** gelang mit der Hyaluronsäureinjektionstherapie signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Verbesserung der Ergebnisse des Arthrosescores WOMAC und des LYSHOLM-Score konnte auch bei hochgradigen Knorpelschäden mit der Sauerstoffinsufflationstherapie im Verlaufe eines Jahres belegt werden.
5. Beim Vergleich der Gesamtgruppen und bei niedriggradigen Knorpelschäden (2. Grades) ist es mit beiden Methoden möglich, sowohl eine Schmerzreduktion (VAS Ruhe- und Belastungsschmerz, WOMAC Teil A) als auch eine Funktionsverbesserung (LYSHOLM-Score und WOMAC Teil C) des Kniegelenkes zu erzielen.
6. Die Beeinflussung der Kniegelenkschmerzen bei Gonarthrose gelingt bei höhergradigen Knorpelschäden mit der intraartikulären Therapie mit hochvernetzter Hyaluronsäure für den Untersuchungszeitraum eines Jahres günstiger.
7. Die Vorteile der Sauerstoffinsufflationstherapie liegen in der Verbesserung der Gelenkfunktion und Gelenksteife (LYSHOLM-Score, WOMAC Teil A, B, C) im Jahresverlauf auch bei höhergradiger Gonarthrose.

4.4. Praktische Relevanz der Untersuchungsergebnisse

Mit beiden Injektionsmethoden kombiniert mit physikalischen und physiotherapeutischen Maßnahmen ist es möglich, eine Schmerzreduktion, eine Verminderung der Gelenksteifigkeit und eine Verbesserung der Kniegelenkfunktion bei arthroskopisch nachgewiesenen Knorpelschäden des Kniegelenkes für die Dauer eines Jahres zu erzielen (siehe Ergebnisse des Gesamtgruppenvergleiches O₂ vs. HA). Damit hat der Behandler zwei suffiziente konservative Therapiemethoden der Gonarthrose zur Verfügung, bei denen bis zu einem Jahr nach Therapiebeginn ein Behandlungserfolg statistisch belegt ist.

Beide Methoden sind nicht geeignet, die berufliche und sportliche Aktivität der Behandelten signifikant zu ändern. So ist aus volkswirtschaftlicher Sicht damit der Einfluß auf Arbeitsausfall, Frührente, Invalidität ect., wie ihn Grifka (1994) von einer suffizienten Arthrosetherapie fordert, nicht eindeutig zu belegen.

Die Sicherheit, Verträglichkeit und Praktikabilität der Injektionsmethoden konnte durch die erzielten Ergebnisse untermauert werden. Die Sauerstoffinsufflationstherapie setzt das Vorhandensein einer Sauerstoffanlage zur Nutzung medizinischer Gase entsprechend DIN EN 10204/23 voraus. Dies favorisiert und erleichtert die Anwendung dieser Therapiemethode unter stationären Bedingungen. Die Kosten der Therapie reduzieren sich damit auf die notwendigen Utensilien zur Durchführung der Injektion. Die Anwendung dieser Methode unter ambulanten Bedingungen beinhaltet die Anschaffung der Sauerstoffanlage bzw. – flasche sowie ihre regelmäßige Wartung zur Gewährleistung der notwendigen Keimfreiheit.

Die Therapie mit hochvernetzter Hyaluronsäure, SYNVISIC[®], wird durch die Darreichung in Form von Fertigspritzen praktikabel und einfach sowohl unter stationären als auch unter ambulanten Bedingungen. Limitierend für die Wahl dieses Injektionsmittels sind die Kosten, die für das Medizinprodukt durch den Patienten getragen werden müssen. Während der Studie entstanden den von uns behandelten Patienten keine Präparatekosten, die eventuell

eine Einflußnahme auf die subjektive Einschätzung der Therapieergebnisse (erhöhte Erwartungshaltung) bewirkt hätten. Dies wiederum könnte unter ambulant durchgeführter, für den Patienten kostenpflichtiger Therapie eine Beeinflussungsgröße des out comes darstellen.

Die signifikanten Unterschiede der Ergebnisse zugunsten der Gruppe „Sauerstoffinjektion mit intraoperativer Knorpeltherapie“ für die VAS/Belastungsschmerz, WOMAC Teil A, B und C (Schmerz, Gelenksteife, Gelenkfunktion) favorisieren die Sauerstoffinsufflationstherapie in Kombination mit einer intraoperativen arthroskopisch durchgeführten Knorpeltherapie. Dies erleichtert die Wahl des Injektionsmittels für operativ tätige Kollegen. Zu betonen ist jedoch, daß die Sauerstofftherapie auch bisher schon erfolgreich von ambulant tätigen Orthopäden praktiziert wird, die uns als Zuweiser für arthroskopische Eingriffe in unsere Klinik bekannt sind.

Die Beeinflussung des reinen Ruheschmerzes (VAS/Ruheschmerz) gelang mit der alleinigen SYNVISIC-Injektion (ohne zusätzliche intraoperative Knorpeltherapie) statistisch belegt am besten, was wiederum die Praktikabilität der Behandlung in der ambulanten Praxis unterstreicht.

Es kann abschließend gefolgert werden, daß die Schmerzreduktion bei Gonarthrose mit der Injektionsbehandlung mit hochvernetzter Hyaluronsäure, SYNVISIC[®], günstiger als mit der Sauerstoffinjektion gelingt und die Verbesserung der Kniegelenkfunktion und der Gelenksteifheit besser mit der Sauerstoffinsufflation als mit der Hyaluronsäureinjektion bei der Osteoarthrose des Kniegelenkes möglich ist.

5. Zusammenfassung

Aufgrund der hohen Inzidenz und Prävalenz der Gonarthrose in der Bevölkerung, stellt die suffiziente Therapie dieser Erkrankung eine erforderliche Notwendigkeit und eine Herausforderung an den Behandler dar.

Wir untersuchten aus diesem Grund zwei Injektionsmittel, gasförmigen Sauerstoff und hochvernetzte Hyaluronsäure, SYNVISIC[®], auf ihre Wirksamkeit bei der konservativen Therapie der Gonarthrose im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie über den Verlauf eines Jahres.

Die Einteilung des Grades der Knorpelschädigung des Kniegelenkes erfolgte arthroskopisch. Die konservative Behandlung wurde durch standardisierte physikalische und physiotherapeutische Maßnahmen unter stationären Bedingungen unterstützt.

Im Zeitraum von April 1999 bis August 1999 wurden 111 Patienten auf diese Weise im Waldkrankenhaus Bad Döberitz, einem Fachkrankenhaus für Orthopädie, therapiert und über den Zeitraum eines Jahres die Behandlungsergebnisse von 109 Patienten erfaßt. 5 Patienten fielen 6 bis 12 Monate nach der Behandlung aus der Nachuntersuchung heraus (4 x Implantation einer KG-TEP, 1 Pat. verstarb). Die Gruppe der mit Sauerstoff therapierten Patienten umfaßte 53, die der mit hochvernetzter Hyaluronsäure Behandelten 56 Patienten.

Die Wirksamkeit der Therapie wurde mit der Visuellen Analogskala für den Ruhe- und für den Belastungsschmerz, dem TEGNER-Aktivitätsindex, dem LYSHOLM-Score sowie dem Western Ontario and McMasters Universities Osteoarthritis Index = WOMAC (Teil A: Schmerz, Teil B: Gelenksteife und Teil C: Gelenkfunktion) erfaßt.

Die Datenerhebung erfolgte zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (base line), nach Entlassung aus der stationären Therapie (14 Tage), nach 3, 6 und 12 Monaten.

Die statistische Untersuchung wurde mit dem WILCOXON-Test vorgenommen, wobei die Wirkung beider Injektionsmittel auf die Ergebnisse

- der Gesamtgruppe Sauerstoffinsufflation und Gesamtgruppe Hyaluronsäureinjektion
 - der Gruppen in Abhängigkeit vom Grad der Knorpelschädigung
 - der Gruppe mit intraoperativ (arthroskopisch) durchgeführter Knorpeltherapie sowie
 - der Gruppe ohne intraoperativ (arthroskopisch) durchgeführte Knorpeltherapie
- überprüft wurden.

Ursächlich für die Wirkung der Sauerstoffinsufflation in das Kniegelenk bei Gonarthrose wurde die Verminderung der synovialen Hypoxie, die Dehnung der verdickten Gelenkkapsel und die Bereitstellung eines ausreichenden hohen pO_2 für reparative Gelenkprozesse angenommen.

Die Therapie mit hochvernetzter Hyaluronsäure stellt eine Viskosupplementation der arthrotisch veränderten Synovialis dar und verbessert ihre rheologischen und viskoelastischen Eigenschaften. Die Reparaturfähigkeit der Chondrozyten für die extrazelluläre Matrix (Druckabsorption) wird positiv beeinflusst.

Die Injektionsbehandlung mit gasförmigem Sauerstoff wurde mit einem Volumen von 50 ml insgesamt 5 mal an 3 Tagen der Woche (Montag, Mittwoch, Freitag) durchgeführt, die Hyaluronsäureinjektionen erfolgten 3 mal im wöchentlichen Abstand mit 2 ml-Fertigspritzen.

Für beide Therapiemethoden einzeln betrachtet, konnte für die **Gesamtgruppen** eine statistisch signifikante Schmerzreduktion (VAS Ruhe- und Belastungsschmerz, WOMAC Teil A), eine Verbesserung der Kniegelenkfunktion (LYSHOLM-Score, WOMAC Teil C) und eine Verminderung der Gelenksteife (außer nach 6 Monaten in der Hyaluronsäuregruppe) nachgewiesen werden.

In den **Gruppen mit Knorpelschäden 2. Grades** zeigten alle Untersuchungsmethoden unter der Sauerstofftherapie (außer LYSHOLM-Score nach 3 Monaten) einen statistisch belegten Therapieerfolg. In der Hyaluronsäuregruppe konnte die Beeinflussung des Ruheschmerzes (VAS Ruheschmerz nach 2 Wochen, 3 und 6 Monaten), der Gelenksteife nach 6 Monaten (WOMAC Teil B) und eine Funktionsverbesserung mit dem WOMAC Teil C nach 3 und 6 Monaten nicht statistisch bestätigt werden. Signifikanzen waren hier bei der Verminderung der Gelenkschmerzen (VAS Belastungsschmerz, WOMAC Teil A) und der Funktionsverbesserung im LYSHOLM-Score nachweisbar.

Die **Gruppen mit Knorpelschäden 3. Grades** zeigten unter der Sauerstoffinsufflationstherapie signifikante Änderungen der Bewertung des WOMAC Teil A, B und C, des LYSHOLM-Score (außer nach 3 Monaten), des Belastungsschmerzes (VAS Belastungsschmerz, außer nach 6 Monaten) und des Ruheschmerzes (VAS Ruheschmerz, außer nach 12 Monaten). Mit der Injektionsbehandlung mit hochvernetzter Hyaluronsäure, SYNVIS[®]; war hier im Gegensatz zur O_2 -Therapie eine Beeinflussung der Gelenksteifheit (WOMAC Teil B, außer nach 3 Monaten) nicht mehr nachweisbar. Dafür gelang es, zu allen Untersuchungszeitpunkten den Kniegelenkschmerz (VAS Ruhe- und Belastungsschmerz, WOMAC Teil A) suffizient zu reduzieren.

In den **Gruppen mit Knorpelschäden 4. Grades** konnte mit der Sauerstofftherapie eine Funktionsverbesserung des Kniegelenkes mit dem LYSHOLM-Score nach 6 und 12 Monaten statistisch nachgewiesen werden sowie eine Schmerzreduktion mit dem WOMAC Teil A nach 12 Monaten. Mit der Hyaluronsäuretherapie gelang es nicht, eine Funktionsverbesserung bei dieser Gruppe zu erzielen, jedoch war die Schmerzreduktion im Vergleich zur Sauerstoffgruppe hier in Ruhe (VAS Ruheschmerz) nach 3 und 12 Monaten und unter Belastung (VAS Belastungsschmerz) nach 3 Monaten noch signifikant möglich. Die Gelenksteifheit konnte mit beiden Methoden nicht mehr vermindert werden.

Statistisch signifikante Unterschiede beider Verfahren zeigten sich im **Vergleich der Gesamtgruppen** bei der Beurteilung der Visuellen Analogskala für den Belastungsschmerz und dem LYSHOLM-Score zugunsten der Hyaluronsäureinjektionstherapie beim Vergleich der Therapiergebnisse eines Jahres. Die Beeinflussung der Untersuchungsbefunde des Arthroscores (WOMAC Teil A, B und C) gelingt mit der Sauerstoffinsufflationsbehandlung sowohl bei der Schmerzreduktion und Verminderung der Gelenksteifheit als auch bei der Besserung der Gelenkfunktion signifikant besser als mit dem Vergleichstherapeutikum. Dies gilt auch für die tendenziell günstigere Beeinflussung des Ruheschmerzes (VAS-Ruheschmerz).

Eine Beeinflussung der beruflichen und sportlichen Aktivität der Patienten (TEGNER-Aktivitätsindex) war mit beiden Therapiemethoden (sowohl Gesamtgruppenvergleich als auch Gruppen entsprechend dem Grad der Knorpelschädigung) nicht möglich.

Die statistische Untersuchung der Sauerstoff- und Hyaluronsäuretherapie unterteilt nach dem Grad der Knorpelschädigung erbrachte folgende Ergebnisse:

-Bei **Knorpelschäden 2. Grades** ist im Jahresverlauf eine günstigere Schmerzreduktion unter Belastung (signifikant) und Ruhe (tendentiell), eine Verbesserung der Kniegelenkfunktion (WOMAC Teil C, signifikant) und Verminderung der Gelenksteife (WOMAC Teil B, tendenziell) mit der O₂-Therapie möglich. Die HA-Therapie beeinflusst die Schmerzen im WOMAC Teil A und die Gelenkfunktion im LYSHOLM-Score signifikant zur Kontrollgruppe besser.

-Bei **Knorpelschäden 3. Grades** ist es mit der Sauerstoffinsufflationstherapie signifikant möglich, eine Reduktion der Gelenksteife zu erzielen. Die Unterscheidung der Ergebnisse bei der Schmerzreduktion und der Verbesserung der Kniegelenkfunktion gelingt nicht mit statistischer Signifikanz. Tendenziell bessere Ergebnisse zeigt die Hyaluronsäuregruppe bei der Veränderung des nächtlichen Ruheschmerzes (VAS) und der Kniegelenkfunktion im LYSHOLM-Score, die Sauerstoffgruppe für alle Bestandteile des WOMAC sowie die Reduktion des Belastungsschmerzes.

-Bei **Knorpelschäden 4. Grades** ist die Schmerzreduktion mit Hyaluronsäureinjektionen besser möglich (VAS Ruhe- und Belastungsschmerz statistisch signifikant), bei günstigerer Beeinflussung der Kniegelenkfunktion mit Sauerstoffinjektionen (WOMAC Teil C stat. signifikant).

Um eine Einflußnahme der intraoperativ, während der Arthroskopie des Kniegelenkes, durchgeführten Knorpeltherapie auf die Ergebnisse der Sauerstoffinsufflation bzw. der Hyaluronsäureinjektion zu evaluieren, wurden die Gesamtgruppen daraufhin für alle Untersuchungsmethoden statistisch kontrolliert.

Der Ruheschmerz (VAS Ruheschmerz) konnte *ohne* intraoperativ stattgehabte Knorpeltherapie nur mit der Injektionsbehandlung statistisch signifikant besser beeinflusst werden.

Die Schmerzreduktion unter Belastung (VAS Belastungsschmerz) war statistisch signifikant möglich mit der Kombination von Injektionsbehandlung *mit* intraoperativer Knorpeltherapie.

Der WOMAC Teil A (Schmerzreduktion) konnte mit der Kombination von „Sauerstoff mit intraoperativer Therapie“ signifikante beeinflusst werden im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Die positive Beeinflussung der Kniegelenkfunktion (WOMAC Teil C) erbrachte bei signifikantem Unterschied jeweils für die Sauerstoffgruppe ein besseres out come.

Daraus ergibt sich für die Paraxis eine einfache und kostengünstige Behandlungsmöglichkeit der Gonarthrose mit der Sauerstoffinsufflationstherapie bei vorgeschalteter Arthroskopie und Vorhandensein einer Sauerstoffanlage, was vor allem unter stationären Bedingungen von Vorteil ist. Über die Dauer eines Jahres sind damit auch bei fortgeschrittenen Knorpelschäden eine gute Funktionsverbesserung des Kniegelenkes sowie eine Reduktion der Gelenksteife möglich.

Die Injektionsbehandlung mit hochvernetzter Hyaluronsäure, SYNVISIC[®], bietet für die ambulante Anwendung durch die Darreichung in Form von Fertigspritzen eine praktikable Therapiemethode der Osteoarthrose des Kniegelenkes mit guter Schmerzreduktion in Ruhe und bei Belastung für die nachgewiesene Dauer eines Jahres. Hier ist vor allem die gute analgetische Wirksamkeit des Präparates auch bei der Therapie höhergradiger Knorpelschäden hervorzuheben.

Weiterhin konnte belegt werden, daß bei niedriggradigen Schädigungen des Knorpels mit beiden Injektionsmitteln gute Behandlungsmethoden in Verbindung mit physikalischen und physiotherapeutischen Maßnahmen zur Verfügung stehen, um eine Schmerzreduktion, Verminderung der Kniegelenksteife und Verbesserung der Kniegelenkfunktion zu erzielen.

Beide Injektionsmittel sind als suffiziente Therapeutika bei der Behandlung arthrosebedingter Beschwerden des Kniegelenkes einzuschätzen und zu empfehlen.

6. Literaturverzeichnis

Adams, M. E. (1993a): Viscosupplementation: A treatment for osteoarthritis. *J Rheumatol* 20, 2.

Adams, M. E. (1993b): An analysis of clinical studies of the use of crosslinked hyaluronan, hylan, in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 20, 16-18.

Adams, M. E., Atkinson, M. H., Lussier, A. J., Schulz, J. I., Siminovitch, K. A., Wade, J. P. and Zummer, M. (1995): The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis and Cartilage* 3, 213-226.

Adams, M. E., Lussier, A. J. and Peyron, J. G. (2000): A risk-benefit assessment of injections of hyaluronan and its derivatives in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Drug Safety* 23, 115-130.

Altman, R. D. (1995): A placebo and Naproxen controlled study of intraarticular (IA) Hyaluronate (HA) in osteoarthritis (OA) of the knee (University of Miami, USA). *Arthritis Rheumatism* 38 (9), 240.

Altman, R. D. (1996): Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 4, 217-243.

Altman, R. D. and 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.

Altmann, R. D. and Moskowitz, R. (1999). A randomized clinical trial of intra-articular sodium hyaluronate in patients with osteoarthritis of the knee: a summary. *The American journal of orthopedics* 28 Suppl 11, 3-4

Balazs, E. A. and Denlinger, J. L. (1989): Clinical uses of hyaluronan. In: *The biology of hyaluronan*. (Ciba Foundation Symposium 143). Wiley, Chichester, 265-280.

Balazs, E. A. and Denlinger, J. L. (1993): Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 20, 3-9.

Barr, S., Bellamy, N., Buchanan, W. W., Chalmers, A., Ford, P. M., Kean, W. F., Kraag, G. R., Gerecz-Simon, E. and Campbell, J. (1994): A comparative study of signal versus aggregate methods of outcome measurement based on the WOMAC Osteoarthritis Index. *J Rheumatol* 21, 2106-2112.

Bayliss, M. T., Howat, S., Davidson, C. and Dudhia, J. (2000): The organization of aggrecan in human articular cartilage. *J Biol Chem* 275, 6321-6327.

Bellamy, N., Buchanan, W. W., Goldsmith, C. H., Campbell, J. and Stitt, L. W. (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.

Bellamy, N., Goldsmith, C. H., Buchanan, W. W., Campbell, J. and Duku, E. (1991): Prior score availability: Observations using the WOMAC osteoarthritis index. *Br J Rheumatol* 30, 150-151.

- Bellamy, N. (1995): WOMAC Osteoarthritis Index. A user's guide. University of Western Ontario, London, Ontario, Canada.
- Bellamy, N., Campbell, J., Stevens, J., Pilch, L., Stewart, C. and 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.
- Bengtsson, J., Möllborg, J. and Werner, S. (1996): A study for testing the sensitivity and reliability of the Lysholm knee scoring scale. *Knee Surg, Sports Traumatol, Arthroscopy* 4, 27-31.
- Bernau, A., Heeg, P., Rompe, G. und Rudolph, H. (1999): Intraartikuläre Punktionen und Injektionen. In: Jani, L. (eds). *Leitlinien der Orthopädie*. Deutscher Ärzte-Verlag, 135-139.
- Brandt, K. D., Smith, G. N. and Simon, L. S. (2000): Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism* 43, 1192-1203.
- Brandt, K. D., Block, J. A., Michalski, J. P., Moreland, L. W., Caldwell, J. R., Lavin, P. T. and the ORTHOVISC Study Group (2001): Efficacy and safety of intraarticular Sodium Hyaluronate in knee osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 385, 130-143.
- Brighton, C. T., Lane, J. M. and Koh, J. K. (1974): In vitro rabbit articular cartilage organ model II. 35S incorporation in various oxygen tensions. *Arthritis Rheum* 17, 245-253.
- Brocai, D. R. C., Lukoschek, M., Hartmann, M. und Loew, M. (1998): Biometrische Planung klinisch-orthopädischer Studien. Der optimale Stichprobenumfang. *Orthopäde* 27, 301-304.
- Buckwalter, J. A., Stanish, W. D., Rosier, R. N., Scgenk, R. C., Dennis, D. A. and Coutts, R. D. (2001): The increasing need for nonoperative treatment of patients with osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 385, 36-45.
- Bühl, A. und Zöfel, P. (2000): Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. in : *SPSS Version 10*. Addison Wesley Verlag, München.
- Carrabba, M., Paresce, E., Angelini, M., Torchiana, E. E. M. and Perbellini, A. (1995): The safety and efficacy of different dose schedules of hyaluronic acid in the treatment of painful osteoarthritis of the knee with joint effusion. *European Journal of Rheumatology and Inflammation* 15: 25-31
- Clark, L. C. (1956): Monitor and control of blood and tissue oxygen tensions. *Transaction American Society for Artificial Internal Organs*, 41-45.
- Cordes, J. C. (1986): *Physiotherapie, Hydro- und Elektrotherapie*. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin.
- Cordes, J. C. (1990): *Physiotherapie*. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin.
- Creamer, P., Lethbridge-Cejku, M. and Hochberg, M. C. (1999): Determinants of pain severity in knee osteoarthritis: Effect of demographic and psychosocial variables using 3 pain measures. *J Rheumatol* 26, 1785-1792.
- Dequeker, J. and Rasker, J.J. (2000): Rheumatology and the bone and joint decade 2000-2010 ILAR UMER 2000 project. *Clin Rheumatol* 19, 79-81.
- Dt. Ges. f. Orthopädie und Traumatologie und Berufsverb. d. Ärzte f. Orthopädie (Hrsg.) (1999): *Leitlinien der Orthopädie*. Dt. Ärzte-Verlag, Köln, 135 ff.

- Dougados, M., Nguyen, M., Lustrat, V. and Amor, B. (1993): High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1 year placebo-controlled trial. *Osteoarthritis and Cartilage* 1, 97-103.
- Edel, H. (1983): *Fibel der Elektodiagnostik und Elektrotherapie*. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin.
- Fassbender, H.-G. (1991): Pathogenetische Aspekte der Arthrose und ihre therapeutischen Aspekte. *Z Rheumatol* 50, 65-68.
- Flandry, F., Hunt, J. P., Terry, G. C. and Hughston, J. C. (1991): Analysis of subjective knee complaints using visual analog scales. *Am J Sports Med* 19, 112-118.
- Formiguera sala, S. and Esteve de Miguel, R. (1995): Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: A short term study. *European Journal of Rheumatology and Inflammation* 15, 33-38.
- Förster, A. (2001): Dr. med. Dieter Jungmichel zum 70. Geburtstag. *Ärzteblatt Sachsen* 7, 335.
- Fraser, R. E., Kimpton, W. G. and Pierscionek, B. K. (1993): The kinetics of hyaluronan in normal and acutely inflamed synovial joints: Observations with experimental arthritis in sheep. *Semin Arthritis Rheum* 22, 9-17.
- Frizziero, L., Govoni, E. and Bacchini, P. (1998): Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: Clinical and morphological study. *Clin Exp Rheumatol* 16, 441-449.
- Fuchs, S. und Friedrich, M. (2000): Beeinflussungsmöglichkeiten von Kniegelenkscores. *Unfallchirurg* 103, 44-50.
- Geiler, G. (1987): Pathologie des primär entzündlich und primär degenerativ veränderten Gelenkes. *Z gesamte inn Med* 42, 409-413.
- George, E. (1998): Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 57, 637-640.
- Goorman, S. D., Watanabe, T. K., Miller, E. H. and Perry, C. (2000): Functional outcome in knee osteoarthritis after treatment with Hylan G-F 20: A prospective study. *Arch Phys Med Rehabil* 81, 479-483.
- Grifka, J. (1993): Arthroskopische Therapie der Gonarthrose in Abhängigkeit vom Grad der Chondromalazie. *Arthroskopie* 6, 201-211.
- Günther, K. P., Stürmer, T., Sauerland, S., Zeissig, I., Sun, Y., Kessler, S., Scharf, H. P., Brenner, H. und Puhl, W. (1998): Prevalence of generalised osteoarthritis in patients with advanced hip and knee osteoarthritis: The Ulm osteoarthritis study. *Ann Rheum Dis* 57, 717-723.
- Heine, J. und Karbowski, A. (1989): Behandlung der Arthrosen mit Hyaluronsäure. *Rheuma-Journal* 3, 10-12.
- Henche, H. R. (1993): Der Schmerz als Leitsymptom der Kniegelenkerkrankung. *Z Orthop* 131, 187-191.

- Henderson, E. B., Grootveld, M., Farrell, A., Smith, E. C., Thompson, P. W. and Blake, D. R. (1991): A pathological role for damaged hyaluronan in synovitis. *Ann Rheum Dis* 50, 196-200.
- Henderson, E. B., Smith, E. C., Pegley, F. and Blake, D. R. (1994): Intra-articular injections of 750 kD 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, 529-534.
- Hoc, S. (1999): Sport und Schmerz: Eine (un)heilvolle Beziehung. *Deutsches Ärzteblatt* 96, C-1106-C-1107.
- van den Hoogen, B. M., van de Lest, C. H. A., van Weeren, P. R., Lefeber, F. P. J. G., Lopes-Cardozo, M., van Golde, L. M. and Barneveld, A. (1998): Loading-induced changes in synovial fluid affect cartilage metabolism. *British Journal of Rheumatology* 37, 671-676.
- Huskisson, E. C. (1974): Measurement of pain. *Lancet* 9, 1127-1131.
- Huskisson, E. C. and Donnelly, S. (1999): Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 38, 602-607.
- Jessen, N. (1989): Die in vivo-Messung des intraartikulären Sauerstoffpartialdrucks der Synovia als diagnostischer Parameter chondrosynovialer Aktivierung humaner Kniegelenke. Medizinische Dissertation. Berlin.
- Jungmichel, D. (1980): Diagnostik und Therapie der Chondropathia patellae. *Beitr Orthop u Traumatol* 27, 193-200.
- Jungmichel, D., Gatzsche, L., Neumann, W., Nuschenpickel, H. und Weber, H. (1987): Untersuchungsergebnisse über die Wirkung chondroprotektiver Behandlung mit Sauerstoff, Artepargon und Gelenkdialyse bei Osteoarthrose am Kniegelenk - eine multizentrische Studie. *Wiss Z Ernst-Moritz-Arndt-Univ Greifswald, Med. Reihe* 36, 9-81.
- Kellgren, J. H. and Lawrence, J. S. (1957): Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 16, 494-502.
- Kirwan, J. R. and Rankin, E. (1997): Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 11, 769-794.
- Knauth, K., Reiners, B. und Huhn, R. (1981): *Physiotherapeutisches Rezeptierbuch*. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin.
- Kotz, R. and Kolarz, G. (1999): Intra-articular hyaluronic acid: Duration of effect and results of repeated treatment cycles. *The American journal of orthopedics* 28, 5-7.
- Krämer; Maichl (1996): *Scores, Bewertungsschemata und Klassifikationen in der Orthopädie und Traumatologie*. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag.
- Krämer, K. L. (1999): *Orthopädie-Enzyklopädie (Computerdatei)*. Köln (Info Care data base)
- Kolarz, G., Kotz, R., Bröll, H., Dunky, A., Landsiedl, F., Mayrhofer, F., Rainer, F., Ramach, W., Singer, F. and Metz, M. (1995): Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee joint: Interim results of a comparative clinical study. *European Journal of Rheumatology and Inflammation* 15, 39-45.

- Kroesen, S., Schmid, W. and Theiler, R. (2000): Induction of an acute attack of calcium pyrophosphate dihydrate arthritis by intra-articular injection of hylan G-F 20 (Synvisc®). *Clin Rheumatol* 19, 147-149.
- Krzok, G., Franz, R. und Fengler, H. (1983): Intraartikuläre Sauerstoffpartialdruckmessungen am belasteten und unbelasteten Kaninchen-Kniegelenk mit pO₂-Stichelektroden. *Beitr Orthop u Traumatol* 30, 654-662.
- Larsen, N. E., Lombard, K. M., Parent, E. G. and Balasz, E. A. (1992): Effect of hylan on cartilage and chondrocyte cultures. *J Orthop Res* 10, 23-32.
- Laurent, T. C., Laurent, U. B. G. and Fraser, J. R. E. (1996): The structure and function of hyaluronan: An overview. *Immunology and Cell Biology* 74, A1-A7.
- Listrat, V., Ayrat, X., Patarnello, F., Bonvarlet, J.-P., Simonnet, J., Amor, B. and Dougados, M. (1997): Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (HYALGAN®) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage* 5, 153-160.
- Lohmander, L. S., Dalen, N., Englund, G., Hämäläinen, M., Jensen, E. M., Karlsson, K., Odensten, M., Ryd, L., Sernbo, I., Suomalainen, O. and Tegnander, A. (1996): Intra-articular hyaluronan injections of the knee: A randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial. *Ann Rheum Dis* 55, 424-431.
- Lussier, A., Cividino, A. A., McFarlane, C. A., Olszynski, W. P., Potashner, W. J. and de Medicis, R. (1996): Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: Findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol* 23, 1579-1585.
- Lysholm, J. and Gillquist, J. (1982): Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. *Am J Sport Med* 10, 150-154.
- Marshall, K. W. (1997): The current status of hylan therapy for the treatment of osteoarthritis. *Today's Therapeutic Trends* 15, 99-108.
- Marshall, K. W. (1998): Viscosupplementation for osteoarthritis: Current status, unresolved issues, and future directions. *J Rheumatol* 25, 2056-2058.
- Marshall, K. W., Manolopoulos, V., Mancer, K., Staples, J. and Damyanovich, A. (2000): Amelioration of disease severity by intraarticular Hylan therapie in bilateral canine osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research* 18, 416-425.
- McCarty, M. F., Russell, A. L. and Seed, M. P. (2000): Sulfated glycosaminoglycans and glucosamine may synergize in promoting synovial hyaluronic acid synthesis. *Medical Hypotheses* 54, 798-802.
- Myers, S. L., Brandt, K. D. and Albrecht, M. E. (2000): Synovial fluid glycosaminoglycan concentration does correlate with severity of chondropathy or predict progression of osteoarthritis in a canine cruciate deficiency model. *J Rheumatol* 27, 753-763.
- Neugebauer, E., Rothmund, M. und Lorenz, W. (1989): Konzept, Stuktur und Praxis prospektiver klinischer Studien. *Chirurg* 60, 203-213.
- Otte, P. (2000): Chondrale Strukturen. in : *Der Arthrose-Prozeß, Gelenkerhaltung-Gefährdung-Destruktion*. Novartis Pharma Verlag, Nürnberg, Rheumatologie Orthopädie 11.

- Outerbridge, R. E. (1989): The etiology of chondromalacia patellae. *J Bone Joint Surg Br* 71, 554-559.
- Panula, H. E., Hyttinen, M. M., Arokoski, J. P. A., Langsjö, T. K., Pelttari, A., Kiviranta, I. und Helminen, H. J. (1998): Articular cartilage superficial zone collagen birefringence reduced and cartilage thickness increased before surface fibrillation in experimental osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 57, 237-245.
- Pelletier, J.-P. and Martel-Pelletier, J. (1993): The pathophysiology of osteoarthritis and the implication of the use of hyaluronan and hylan as therapeutic agents in viscosupplementation. *J Rheumatol* 20, 19-23.
- Peyron, J. G. (1993): Intraarticular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis: State-of-the-art review. *J Rheumatol* 20, 10-15.
- Pietrogrande, V., Melanotte, P. L., DiAgnolo, B. D., Uliri, M., Benigni, G. A., Turchetto, L., Pierfederici, P. and Perbellini, A. (1991): Hyaluronic acid versus Methylprednisolone intra-articularly injected for treatment of osteoarthritis of the knee. *Current Therapeutic Research* 50, 691-701.
- Pozo, M. A., Balazs, E. A. and Belmonte, C. (1997): Reduction of sensory responses to passive movements of inflamed knee joints by hylan, a hyaluronan derivate. *Exp Brain Res* 116, 3-9
- Punzi, L., Schiavon, F., Cavasin, F., Ramonda, R., Gambari, P. F. and Todesco, S. (1989): The influence of intra-articular hyaluronic acid on PGE2 and cAMP of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol* 7, 247-250.
- Roman, J. A., Chismol, J., Morales, M. and Donderis, J. L. (2000): Intra-articular treatment with hyaluronic acid. Comparative study of Hyalgan and Adant. *Clin Rheumatol* 19, 204-206.
- Rosenberg, L. G., Choi, H. and Johnson, T., et al. (1985): Structural changes in proteoglycans in aging articular cartilages. In: Peyron, J. G: (ed): *Osteoarthritis: current clinical and fundamental problems*. Ciba Geigy, Paris, 179-191.
- Rudert, M. und Wirth, C. J. (1998): Knorpelregeneration und Knorpelersatz. *Der Orthopäde* 5, 309-321.
- Sawesa, P. S., Ibragimow, C. J. (1973): Der Einfluß insufflierten Sauerstoffs auf den Zustand der Synovialmembran und des Gelenkknorpels des Kniegelenkes bei Kontusionen mit Hämarthrosbildung. *Orthopäd Traumatol (Moskau)*, 51-53.
- Scale, D., Wobig, M. and Wolpert, W. (1994): Viscosupplementation of osteoarthritic knee with hylan: A treatment schedule study. *Current Therapeutic Research* 55, 220-232.
- Scali, J. J. (1995): Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: A long term study. *European Journal of Rheumatology and Inflammation* 15, 57-62.
- Scherer, M. A., Metak, G., Haas, B., Hammerschmid, E. und von Gumpfenberg, St. (1998): Glykosaminoglykane als Marker für die posttraumatische Gonarthrose ? *Chirurg* 69, 82-90.
- Schneider, U., Miltner, O., Thomsen, M., Graf, J. und Niethard, F. U. (1996): Intraartikuläre Sauerstoffpartialdruckmessungen unter funktionellen Bedingungen. *Z Orthop* 134, 422-425.
- Schneider, U., Miltner, O., Graf, J., Thomsen, M. und Niethard, F. U. (1997): Wirkungsweise von Hyaluronsäure bei Gonarthrose beider Kniegelenke im Rechts/Links-Vergleich.

Untersuchung mit Dynamometrie, Sauerstoffpartialdruck, Temperatur und Lequesne-Score. Z Orthop 135, 341-347.

Setton, L. A., Elliott, D. M. and Mow, V. C. (1999): Altered mechanics of cartilage with osteoarthritis: human osteoarthritis and an experimental model of joint degeneration. Osteoarthritis and Cartilage 7, 2-14.

Stöve, J. und Puhl, W. (1999):Übersicht über die klinische und experimentelle Anwendung der Hyaluronsäure bei Gonarthrose. Z Orthop 137, 393-399.

Strobel, M. (1998): Arthroskopische Chirurgie. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag,1998.

Stucki, G., Meier, D., Stucki, S., Michel, B. A., Tyndall, A. G., Dick, W. und Theiler, R. (1996): Evaluation einer deutschen Version des WOMAC (Western Ontario und McMaster Universities) Arthroseindex. Z Rheumatol 55, 40-49.

Sun, Y., Stürmer, T., Günther, K. P. und Brenner, H. (1997): Inzidenz und Prävalenz der Cox- und Gonarthrose in der Allgemeinbevölkerung. Z Orthop 135, 184-192.

Tegner, Y. and Lysholm, J. (1985): Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. Clin Orthop 198, 43-49.

Tegner, Y., Lysholm, J., Odensten, M. and Gillquist, J. (1988): Evaluation of cruciate ligament injuries. Acta Orthop Scand 59, 336-341.

Trampisch, H. J., Windeler, J., Ehle, B. und Lange, St. (1997): Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.

Uibe, P.(1959): Über die Erfahrungen mit der Anwendung von gasförmigem Sauerstoff bei Durchblutungsstörungen, Sudeckscher Dystrophie usw..In: Loeffler, F. und Scheel, P. F. Beiträge aus dem gesamten Arbeitsbereich der Orthopädie und chirurgisch-medizinischen Technik.Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit, 292-295.

Vetter, C. (1998): Standard und Optionen für die Therapie der Arthrose. Deutsches Ärzteblatt 95, C-2048-C-2050.

Weiss, C. and Band, P. (1995): Musculoskeletal applications of hyaluronan and hylan. Clinics in Podiatric Medicine and Surgery 12, 479-517.

Windeler, J. und Trampisch, H. J. (1992): Methoden medizinischer Forschung. Arthroskopie 5, 146-156.

Wirth, C. J. und Kohn D. (1999): Gelenkchirurgie.Stuttgart: Thieme-Verlag, 171-175.

Wirth, C. J., Rudert, M. und Frischalowski, T. (2000): Endogene und exogene Beeinflussung von Geweben und deren Heilungseigenschaften. Der Orthopäde 4, 356-368.

Wobig, M., Dickhut, A., Maier, R. and Vetter, G. (1998):Viscosupplementation with hylan G-F 20: A 26-week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritic knee.Clinical Therapeutics 20, 410-423.

Wohlrab, D., Lebek, S., Krüger, T., Reichel, H. und Hein, W. (2000): Unterschiede in der Reaktion humaner Chondrozyten auf verschiedene Hyaluronsäurepräparate. hylan news 2, 2-5.

Wolfe, F. and Kong, S. X. (1999): Rasch analysis of the Western Ontario McMaster Questionnaire (WOMAC) in 2205 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 58, 563-568.

Wülker, N., Kohn, D., Siebert, W. E. und Wirth, C. J. (1991): Die Bedeutung des Aktivitätsscores bei der Bewertung von Kniebandrekonstruktionen. *Sportverletzung Sportschaden* 5, 130-134.

7. Anhang

7.1. Abkürzungen

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratcentimeter
D	Dalton
d.h.	das heißt
Diagr.	Diagramm
ect.	et cetera
EMS	Elektromyostimulation
et al.	et alii
evtl.	eventuell
FSA	Stiftung zur Förderung der Arthroskopie
ggf.	gegebenenfalls
HA	Hyaluronsäure
intraop.	intraoperativ
max	Maximalwert
MD	Megadalton
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minimalwert
min.	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MW	Molekulargewicht
NaCl-Lsg.	Natrium-Chlorid-Lösung
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
o.g.	oben genannte/r
O ₂	Sauerstoff / Sauerstoffgruppe
Pat.	Patient
P	Placebo
S.	Seite
s	Sekunde
s.	siehe
sog.	sogenannte/r
Tbl.	Tabelle
Th.	Therapie
u.	und
VAS	Visuelle Analogskala
vgl.	vergleiche
vs	versus
WOMAC	Western Ontario and McMasters Universities Osteoarthritis Index
°	Grad

%	Prozent
<	kleiner als
>	größer als
®	eingetragenes Warenzeichen

8. Danksagung

Für die Überlassung des Themas zu dieser Arbeit, für die Möglichkeit zur Durchführung sowie für die fachlichen Ratschläge, die mir bei der Erarbeitung zuteil wurden, möchte ich mich bei Herrn Chefarzt Prof. Dr. Melzer herzlich bedanken.

Desweiteren gilt mein Dank Herrn Dr. rer. nat. U. Faude von der Firma BIOMATRIX® für die Beratung und Anleitung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

9. Lebenslauf

	Persönliche Angaben:
Name:	Babett Auerbach
Geburtsdatum:	24. Februar 1970
Geburtsort:	Zittau
Eltern:	Dr.med. Hans-Jörg Auerbach Facharzt für Arbeitsmedizin, Facharzt für Sozialhygiene Dr.med. Dorrit Auerbach Fachärztin für Allgemeinmedizin
	Ausbildung:
1976-1986	Allgemeinbildende Polytechnische Oberschule, Abschluß der 10.Klasse
1986-1988	Erweiterte Oberschule, Abschluß mit Abitur
	Studium:
1988-1989	Praktisches Jahr in Vorbereitung des Humanmedizinstudiums Armeekrankenhaus Leipzig/Wiederitzsch, Abteilung Traumatologie
1989-1995	Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
	beruflicher Werdegang:
1995-1997	Ärztin im Praktikum im Waldkrankenhaus Bad Dübener Fachkrankenhaus für Orthopädie, Chefarzt: Dr.med.D. Jungmichel
1997	Approbation als Arzt Fachkunde Rettungsdienst
1997-2000	Assistenzärztin im Waldkrankenhaus Bad Dübener Fachkrankenhaus für Orthopädie Chefarzt: Dr.med.D.Jungmichel (bis 1998) Chefarzt: Prof. Dr.med.C.Melzer (ab 1999)
1999	Zusatzbezeichnung Sportmedizin
4/2000-4/2001	Assistenzärztin am Universitätsklinikum Leipzig, Zentrum für Chirurgie Chirurgische Klinik und Poliklinik III, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie Direktor: Prof. Dr.med.Ch.Josten
2/2001	Abschluß Chirotherapie
seit 4/2001	Assistenzärztin im Waldkrankenhaus Bad Dübener Fachkrankenhaus für Orthopädie Chefarzt: Prof. Dr.med.C.Melzer
23.10.2001	Fachärztin für Orthopädie
24.10.2002	Schwerpunkt Rheumatologie