

Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. M. Rudert

Genpolymorphismen bei Patienten mit Omarthrose

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Judith Maria Johanna Hewera
aus Duisburg

Würzburg, Januar 2014



Referent: Prof. Dr. med. F. Gohlke

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. T. Blunk

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.2014

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Krankheitsbild der Arthrose	1
1.1.1. Definition.....	1
1.1.2. Epidemiologie	1
1.1.3. Klinik und bildgebende Diagnostik der Omarthrose und Rotatorenmanschettenverletzungen.....	5
1.1.4. Ätiologie und Pathophysiologie	7
1.1.5. Möglichkeiten der Therapie heutzutage	17
1.2. Die Genetik der Arthrose und die untersuchten Gene.....	21
1.2.1. Genetik der Arthrose	21
1.2.2. Die Rolle von IL-1, TNF α und Matrixmetalloproteinasen.....	24
1.3. Fragestellung und Ziel der Studie.....	31
2. Patientenkollektiv, Material und Methoden	39
2.1. Patientenkollektiv.....	39
2.1.1. Probanden	39
2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien	39
2.1.3. Studienablauf.....	40
2.2. Überblick über die verwendeten Klassifikationen	42
2.2.1. Walch-Klassifikation	42
2.2.2. Body Mass Index (BMI)	44
2.2.3. Klassifikation nach Samilson und Prieto (1983)	45
2.3. Material	45
2.3.1. Blutproben	45
2.3.2. Enzyme, Chemikalien und Lösungen	45
2.3.3. Geräte, Hard- und Software	46
2.4. Molekulargenetische Methoden.....	47
2.4.1. DNA-Isolierung und DNA-Quantifizierung	47
2.4.2. PCR (Polymerase-Kettenreaktion) und Gewinnung des gereinigten PCR-Eluats.....	48

2.4.3.	Restriktion.....	49
2.4.4.	Gelelektrophorese	50
2.4.5.	Fragmentanalyse mittels Kapillarelektrophorese.....	52
2.5.	Statistische Methoden	53
3.	Ergebnisse	55
3.1.	Daten zu den untersuchten Polymorphismen und Laborergebnisse	55
3.2.	Statistische Darstellung der drei Studiengruppen.....	58
3.2.1.	Darstellung der soziodemographischen Daten.....	58
3.2.1.1.	Geschlechtsverteilung.....	58
3.2.1.2.	Altersdurchschnitt.....	60
3.2.1.3.	Body Mass Index (BMI).....	62
3.2.2.	Darstellung der Allelverteilungen nach Studiengruppen und Genen....	64
3.2.3.	Statistische Auswertung der Allelverteilung der Gene unter Berücksichtigung der drei Studiengruppen.....	71
3.3.	Statistische Darstellung der Patienten mit primärer Omarthrose unter Berücksichtigung der Walch-Klassifikation	75
3.3.1.	Darstellung der soziodemographischen Daten.....	75
3.3.1.1.	Geschlechtsverteilung.....	76
3.3.1.2.	Altersdurchschnitt.....	77
3.3.1.3.	Body Mass Index (BMI).....	79
3.3.2.	Darstellung der Allelverteilung nach Genen und Typen der Walch- Klassifikation.....	82
3.3.3.	Statistische Auswertung der Allelverteilung der Gene unter Berücksichtigung der Walch-Klassifikation.....	90
4.	Diskussion.....	97
4.1.	Einleitung	97
4.2.	Bewertung des Studienaufbaus.....	98
4.3.	Ergebnisse der soziodemographischen Parameter im Vergleich der drei Studiengruppen	103
4.4.	Auswahl der Polymorphismen und Ergebnisse der Studie unter Berücksichtigung der Allelverteilung der Gene und der drei Studiengruppen	108

4.5. Ergebnisse der Studie unter Berücksichtigung der Allelverteilung der Gene, soziodemographischer Daten und der Walch-Klassifikation.....	114
4.6. Abschließende Bewertung der statistischen Ergebnisse.....	121
5. Zusammenfassung.....	125
6. Abkürzungsverzeichnis	126
7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	127
7.1. Abbildungen.....	127
7.2. Tabellen	130
8. Literaturverzeichnis	132

Danksagung

Lebenslauf

1. Einleitung

1.1. Krankheitsbild der Arthrose

1.1.1. Definition

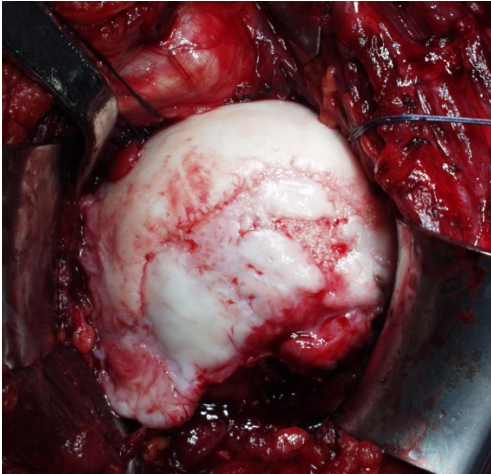


Abb. 1: Intraoperativer Befund eines Humeruskopfes mit Omarthrose aus dem Bildarchiv von Prof. Dr. med. F. Gohlke

Omarthrose ist eine degenerative Erkrankung des Glenohumeralgelenkes, die bei einem Missverhältnis zwischen Beanspruchung und Beschaffenheit bzw. Leistungsfähigkeit der einzelnen Gelenkanteile und -gewebe entsteht. Hierbei wird zwischen der primären Arthrose, bei der eine biologische Minderwertigkeit des Knorpelgewebes unklarer Ursache angenommen wird, und der sekundären Arthrose unterschieden,

die zum Beispiel durch massive Rotatorenmanschettendefekte, synoviale Chondromatose, rheumatische Erkrankungen, mechanische Überlastung, Stoffwechselstörungen, Entzündungen, posttraumatisch oder iatrogen verursacht wird.

1.1.2. Epidemiologie

Bei Ausgrabungen von Skelettfunden eines britischen Dorfes aus der Römerzeit in Großbritannien und einer Kolonisation aus dem 16. Jahrhundert in Mexiko fanden Rheumatologen Hinweise für die Annahme, dass die Arthrose bereits damals ein häufiges und verbreitetes Krankheitsbild war [1, 148]¹. Als 1991 die 5000 Jahre alte Mumie aus dem Gletscher vom Hauslabjoch in den Ötztaler Alpen, der so genannte Ötzi, gefunden wurde, fielen bei anschließenden Untersuchungen Tätowierungen an mehreren Gelenken auf. Die Lage der

¹ Nummerierung bezieht sich auf die im Literaturverzeichnis angegebenen Quellen

Tätowierungen korrespondiert teilweise mit röntgenologisch diagnostizierten, diskreten bis mittleren arthrotischen Veränderungen an den jeweils benachbarten Gelenken. Aus diesem Grund erscheint es aus heutiger Sicht glaubhaft, dass als Motiv für das Anbringen dieser Zeichen vor allem therapeutische Maßnahmen ausschlaggebend waren [141].

Auch heutzutage stellt die Arthrose nicht umsonst die weltweit häufigste Gelenkerkrankung dar und wird häufig als „Volkskrankheit“ bezeichnet. Aus diesem Grund spielt sie somit auch sozialökonomisch eine erhebliche Rolle. Alleine in Deutschland entfielen 1998 laut Zentralinstitut der kassenärztlichen Versorgung rund 600.000 Krankenhausaufenthalte mit etwa zehn Millionen Krankheitstagen auf das Krankheitsbild "Arthropathien und Osteopathien" ohne Berücksichtigung der posttraumatischen Krankheitsbilder. Diese beiden Erkrankungen verursachen 4,4 % aller Krankheitsfälle und 4,9 % aller Krankenhaustage im Jahr 1998.

Im Jahr 2004 nahmen die Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems mit 24,46 Milliarden Euro (10,87 %) nach den Erkrankungen des Kreislaufsystems (2004: 35,27 Milliarden Euro / 15,68 %) und den Erkrankungen des Verdauungssystems (33,27 Milliarden Euro / 14,79 %) den drittgrößten Kostenfaktor für Behandlungen von Erkrankungen in Deutschland ein. Von den Kosten für Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems wurden in Deutschland 6,77 Milliarden Euro (27,68 %) für die Behandlung von Arthrose aufgewandt. Über 96 % der Kosten für die Behandlung von Arthrose 2004 in Deutschland entfielen auf die Personengruppe der Menschen ab 45 Jahren, ca. zwei Drittel (67,83 %) auf Personen ab 65 Jahren [19, 142].

Nicht nur national sondern auch international werden jährlich zur Behandlung von Arthroseerkrankten erhebliche Summen für die Diagnostik und Therapie ausgegeben. So wurden im Jahr 2004 in Italien für Gonarthrose rund 934 Euro pro Patient pro Jahr für Krankenhausaufenthalte, Diagnostik und Therapie aufgewandt. Die indirekten Kosten lagen bei rund 1236 Euro pro Patient und Jahr [70]. Diese Ergebnisse zeigen, dass direkte und indirekte Kosten substantiell sind und das Problem der Arthrose weltweit keineswegs aus

ökonomischer Sicht vernachlässigbar ist. Laut March et al. [82] machten die Kosten aufgrund von Arthrose in den USA, dem United Kingdom, Kanada, Frankreich und Australien 1- 2,5 % des Bruttosozialprodukts aus. Neben den massigen Kosten stellt die Arthrose darüber hinaus auch global einen leitenden Grund für Erwerbsunfähigkeit bei älteren Menschen dar.

Die Datenlage bezüglich Inzidenz und Prävalenz präsentieren sich in der Literatur und den Medien aufgrund der uneinheitlichen Begriffsdefinition sehr unterschiedlich und die Angaben sind deswegen sehr verschieden. Die Prävalenz klinisch symptomatischer Arthrosen am Kniegelenk liegt bei 1,6–9,4 % und am Hüftgelenk bei 0,7–4,4 % [33]. Die Prävalenz der Gonarthrose steigt mit zunehmendem Lebensalter und erreicht bei Frauen über 70 Jahre 36 %. Die primäre Schultergelenkarthrose zeigt eine Prävalenz von ca. 3 %.

Die Inzidenz der primären Omarthrose kann aufgrund des nicht sicher definierbaren Krankheitsbeginns nicht sicher bestimmt werden [48]. Die in der Literatur beschriebene Inzidenz wird bei allen Omarthroseformen bei den über 70ig Jährigen zwischen 5 % und 93 % beschrieben [162], wobei sie bei allen Omarthroseformen mit steigendem Alter zunimmt [165] und die Patienten durchschnittlich jenseits des 60. Lebensjahrs sind [9, 122]. Das weibliche Geschlecht ist mit einem Anteil von 40-60 % häufiger betroffen als das männliche [9, 122]. Bei der primären Omarthrose ist die Rotatorenmanschette meist intakt [162] und sie ist häufig bilateral zu finden [9]. Die klinisch und radiologisch gesicherte Arthrose der großen gewichttragenden Gelenke weist eine Inzidenz von 240 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner für das Knie sowie 88 für die Hüfte auf [48, 144] und liegt damit deutlich höher als beim Schultergelenk.

Zur Sekundärarthrose des Schultergelenkes kommt es unter anderem nach vollständigem Abriss der Rotatorenmanschette. Dies führt im weiteren Verlauf zur Defektarthropathie [95]. Dabei kommt es durch den Deltazug zu einer Kranialisierung des Humeruskopfes bis unter das Acromion und kann so zu einer Neugelenkbildung führen [9]. Bei Rotatorenmanschettenrupturen weisen die Veröffentlichungen hinsichtlich der Häufigkeit ebenfalls eine hohe

Schwankungsbreite auf. In der sonographischen Darstellung konnte die Inzidenz von Rotatorenmanschettendefekten von 25 % bei 50-Jährigen und von bis zu 50 % bei 70-Jährigen nachgewiesen werden [40]. Dabei steigt die Prävalenz bei klinischen und sonographischen Untersuchungen mit dem Alter. Wann eine Rotatorenmanschettenruptur asymptomatisch bzw. symptomatisch ist, konnte bislang nicht geklärt werden [146]. Durch arthroscopische Untersuchungen lässt sich die Prävalenz der Rotatorenmanschettenruptur in der Bevölkerung zwischen 5 und 39 % einordnen [48, 104] und es findet sich hierbei ebenfalls eine Zunahme von pathologischen Veränderungen mit steigendem Alter [168].

Bei Patienten mit Defektarthropathie konnten Tashjian et al. 2009 [145] bezüglich der Prävalenz in ihrer Studie, in der genealogische und medizinische Daten eines Kollektivs in Utah verglichen wurden, eine familiäre Häufung von Patienten mit Defektarthropathien beobachten. Bei 4 % der Patienten mit einer unbehandelten Rotatorenmanschettenmassenruptur entwickelt sich vor allem an der dominanten Schulter und bei vorwiegend weiblichem Geschlecht (80 %) eine Defektarthropathie [48, 95]. Eine Korrelation zwischen klinischem Befund und klinischer Symptomatik findet sich ebenfalls nicht [88].

Heutzutage ist der Anspruch von vielen Menschen an Aktivität und Lebensqualität im Alter besonders hoch, vor allem hinsichtlich von möglichst geringen Schmerzen. Deswegen ist es gerade aus sozioökonomischen und epidemiologischen Gründen erforderlich, die Ursache der Arthrose unter besonderer Berücksichtigung der molekulargenetischen Faktoren weiterhin zu beleuchten und Therapiemöglichkeiten gegen die „Volkskrankheit“ zu entwickeln. Bezüglich der Omarthrose existieren bislang noch keine molekulargenetischen Untersuchungen. Zu Rotatorenmanschettenrupturen sowie Defektarthropathien liegen nur wenige Studien vor.

1.1.3. Klinik und bildgebende Diagnostik der Omarthrose und Rotatorenmanschettenverletzungen

Symptome der primären und sekundären Arthrose sind vor allem Schmerzen, wobei das Beschwerdebild von Morgensteifigkeit und Gelenkschmerz über Ruheschmerz bis hin zu häufig beschriebenen Anlauf- und Belastungsschmerz gehen. Weitere klinische Zeichen der Arthrose sind Funktionseinschränkungen, tastbare osteophytäre Anbauten und Krepitationen. Die aktivierte Arthrose zeichnet sich neben einer akuten Schmerzzunahme durch Schwellung und Ergussbildung aus [121].



Abb. 2: Computertomographische Darstellung einer fortgeschrittenen Omarthrose (Bildarchiv Prof. Dr. med. F. Gohlke)

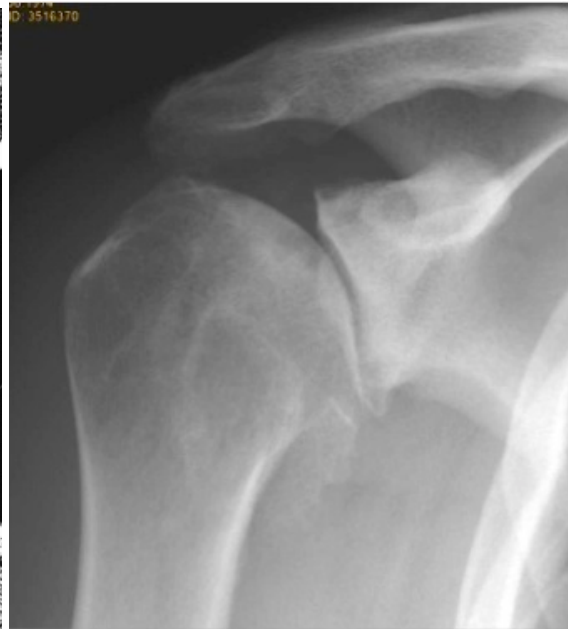


Abb. 3: Radiologische Darstellung einer fortgeschrittenen Omarthrose (Bildarchiv Prof. Dr. med. F. Gohlke)

Konventionell radiologisch manifestiert sich sowohl die primäre als auch die sekundäre Arthrose durch Gelenkspaltverschmälerung, subchondrale Sklerosierung, Geröllzysten und osteophytäre Anbauten, die am Schultergelenk häufig an der inferioren Gelenkfläche des Humeruskopfes aufzufinden sind (siehe Abbildung 2 und 3). Anhand der radiologisch sichtbaren Osteophytenbildung humoral und glenoidal wird der Schweregrad der Omarthrose nach der Klassifikation von Samilson & Prieto [125] angegeben.

Bei der primären Omarthrose kann zusätzlich die Klassifikation nach Walch zur Beurteilung der Glenoidmorphologie herangezogen werden. Hierbei erfolgt nach computertomographischer Darstellung eine Unterteilung der Glenoidformen in die Typen A, B und C [156, 158]. Die jeweils beiden Untertypen der Walch-Typen A und B unterscheiden sich durch einen zentralen und dezentrierten Glenoidabrieb. Beim Walch-Typen C wird von einem dysplastischen Glenoid ausgegangen, das ebenfalls wie beim Walch-Typen B zu einem dezentrierten posterior-inferiorem Glenoidabrieb führt. Bei Patienten mit primärer Omarthrose kann radiologisch häufig ein posterior-inferiorer Abrieb des Glenoids bei intakter Rotatorenmanschette nachgewiesen werden [162].

Die meisten Studien stützen sich bei der Festlegung einer Arthrose auf definierte Veränderungen in der Röntgendiagnostik. Jedoch wird nicht jede radiologisch diagnostizierte Arthrose auch gleichermaßen klinisch symptomatisch [48].

Von der primären kann die sekundäre Omarthrose unterschieden werden. Hierbei sind nicht nur traumatische Verletzungen des Schultergelenkes im Sinne von Frakturen von Bedeutung sondern auch Verletzungen oder Erkrankungen der Rotatorenmanschette [9, 162, 165].

Der massive Sehndefekt führt zu einem Verlust der Zentrierungsfunktion der Rotatorenmanschette als Folge degenerativer, entzündlicher oder traumatischer Einwirkungen. Hierbei klagen die Patienten über Schulterschmerzen im Sinne eines Impingementsyndroms, einer Kraftminderung und vor allem einer Einschränkung der aktiven Schultergelenkbeweglichkeit [121, 166]. Darüber hinaus findet sich häufig längerfristig eine Muskelatrophie und zum Teil eine tastbare Muskellücke. Massendefekte der Rotatorenmanschette sind dafür verantwortlich, dass radiologisch zunächst ein Humeruskopfhochstand und im späteren Verlauf ein superiorer Glenoidabrieb nachweisbar sind [95, 162].

Kommt es aufgrund einer Rotatorenmanschettensmassenruptur zu einer Omarthrose, so spricht man von einer Defektarthropathie (siehe Abbildung 4, S. 7). In der folgenden Studie soll neben der primären Omarthrose ein besonderes

Augenmerk auf die sekundäre Omarthrose im Sinn einer Defektarthropathie gerichtet werden.



Abb. 4: Radiologische Darstellung einer Defektarthropathie (Bildarchiv Prof. Dr. med. F. Gohlke)

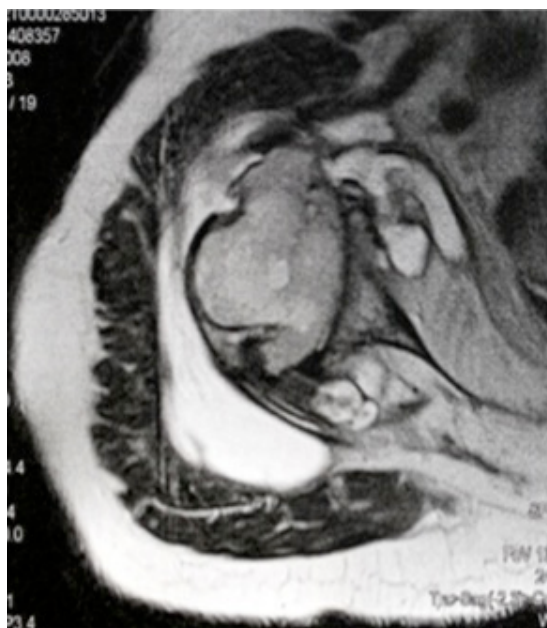


Abb. 5: Kernspintomographische Darstellung einer Defektarthropathie mit fettiger Infiltration der Muskulatur (Bildarchiv Prof. Dr. med. F. Gohlke)

Zur Diagnostik einer Rotatorenmanschettenruptur werden die kernspintomographische und sonographische Darstellung des Schultergelenkes genutzt, in denen vor allem die Sehnen der Rotatorenmanschette gut dargestellt sowie Ausmaß und Lage des Rotatorenmanschettendefektes beurteilt werden können (siehe Abbildung 5). Mit Hilfe der konventionell radiologischen und computertomographischen Darstellung kann eine bessere Aussagekraft hinsichtlich der Knochenstruktur erfolgen [41] und somit eine Defektarthropathie diagnostiziert werden.

1.1.4. Ätiologie und Pathophysiologie

Die Arthrose ist eine irreversible Veränderung des Gelenkknorpelgewebes, das größten Teils aus Wasser, wenigen Chondrozyten und Extrazellulärmatrix besteht. Histomorphologisch sind die unterschiedlichen Arthrostadien nach Otte (Stadium 0 bis 4) bereits lange Zeit bekannt. Im Verlauf des

Arthroseprozesses kommt es durch die Verminderung des Proteoglykangehalts zur Entstehung von zunächst oberflächlichen (Stadium 1) und im weiteren Verlauf zu tiefer reichenden Fissuren (Stadium 2) des Knorpels. Reichen die Fissuren und Defekte des Knorpels bis zum verkalkten Knorpel, so ist das Stadium 3 nach Otte erreicht. Das Endstadium (Stadium 4) ist durch einen kompletten Knorpelverlust mit Eröffnung des subchondralen Markraums gekennzeichnet [113].

Beim histomorphologischen Arthroseprozess entfällt die Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Arthrose. Bei ätiologisch verschiedenen Arthroseformen sind als gemeinsame charakteristische Merkmale der kontinuierliche Knorpelverlust, strukturelle Veränderungen des subchondralen Knochens und die Formation von osteophytären Randanbauten zu finden. Nach einer initialen Knorpelerweichung (Chondromalazie) entstehen Einrisse im Knorpel, die immer tiefer werden. Der kontinuierliche Knorpelabrieb führt im weiteren Verlauf zur so genannten „Knochenglatze“ [113].

In der Pathophysiologie scheinen jedoch bei der Entstehung der primären und sekundären Arthrose Unterschiede vorzuliegen. Während der Pathomechanismus der sekundären Arthrose in großen Zügen geklärt erscheint, tappt man bei der Entstehung der primären Arthrose weitestgehend im Dunkeln. Die Ätiologie der sekundären Arthrose ist vielseitig und reicht von der Humeruskopfnekrose, -fraktur, Schulteroperation bis hin zu einer massiven Rotatorenmanschettenruptur. In Kadavarstudien konnte gezeigt werden, dass die Pathogenese der meisten Rotatorenmanschettenrupturen im Rahmen eines degenerativen Prozesses stattfinden [104]. Es wird angenommen, dass sich 50 % der Supra- und Infraspinatussehnenrupturen auf dem Boden atraumatischer Prozesse ereignen, d. h., dass bei den meisten Patienten bereits degenerative Veränderungen der Rotatorenmanschette vorliegen. Nachdem sie ein akutes Trauma erlitten haben, wird aufgrund des zunehmenden Defektes der Rotatorenmanschette das klinische Bild manifest. Eine weitere Ursache für eine Rotatorenmanschettenruptur kann anlagebedingt die anatomische Formvariante des Os acromiale sein. 2006 postulierten

Nyffeler et al. [99], dass es Unterschiede zwischen dem Schulterindex einer gesunden und dem einer Schulter mit einer massiven Rotatorenmanschettenruptur gebe. Bei Patienten mit einem langen lateralen Acromion bestand ein signifikanter Zusammenhang mit einer Rotatorenmanschettenmassenruptur. Es wurde vermutet, dass umgekehrt bei einem kurzen Acromion eher eine Omarthrose entstehe. Die Studiengruppe um Moor [90] untersuchte rund 300 Patienten, ob ein großes Acromion mit nach oben geneigtem Glenoid am Schultergelenk mit einer degenerativen Rotatorenmanschettenruptur verbunden ist und umgekehrt eine kurze acromiale Überdachung mit der Entstehung einer Omarthrose vergesellschaftet ist. Hierzu wurden drei Studiengruppen mit rund 100 Probanden pro Studiengruppe mit Rotatorenmanschettenruptur und ohne Omarthrose, mit Omarthrose ohne Rotatorenmanschettenruptur sowie ohne Rotatorenmanschettenruptur und ohne Omarthrose rekrutiert. In standardisierten Röntgenbildern wurden der neue Parameter „critical shoulder angle“ (CSA), der eine Kombination von Acromionindex und der Glenoidneigung ist, bestimmt. Es zeigte sich, dass die Probanden mit einer primären Omarthrose deutlich kleinere degenerative Rotatorenmanschettenrupturen mit einem deutlich höheren CSA aufwiesen als Probanden mit asymptomatischen Schultergelenken. Die Studiengruppe schloss aus dem Ergebnis, dass die individuelle Anatomie des Acromions die Biomechanik soweit beeinflussen kann, dass eine besondere Art von degenerativer Gelenkerkrankung entsteht. Das theoretische Konzept, dass mit einem kleinen Acromionindex die Omarthroseentstehung gefördert wird, konnte von Kirchner et al. nicht bestätigt werden [64]. Bewiesen ist jedoch, dass eine kapsuloligamentäre Instabilität zu einer Rotatorenmanschettenverletzung führen kann. Bei Patienten über 50 Jahren werden 63 % Rotatorenmanschettenrupturen nach Luxationsereignis beschrieben [118]. Hingegen werden 70 % der isolierten Subscapularissehnenrupturen durch ein alleiniges adäquates Trauma verursacht [11, 48].

Stoffwechselerkrankungen wie Gicht, Pseudogicht oder Chondrokalzinose können ebenfalls ursächlich an der Entstehung einer sekundären Omarthrose

beteiligt sein. In Europa beschrieb Lequesne diese Form als „l'arthropathie destructive rapide“, während sie im angloamerikanischen Raum als „Milwaukee-Schulter“ bekannt wurde. Hierbei setzen sich Hydroxylapatitkristalle in Gelenkkapsel, Synovia und Knorpel ab und werden in die Gelenkflüssigkeit abgegeben. Nach Phagozytose durch die Synoviazellen wird über die Synthese von proteolytischen Enzymen die Degradation von interstitiellen Kollagen und der Gelenkfläche angestoßen [41, 83, 89].

Die rheumatoide Arthritis im Schultergelenk kann ebenfalls mit einer Insuffizienz der Rotatorenmanschette sowie einem daraus resultierendem Humeruskopfhochstand einhergehen. Es findet sich häufig ein Einschliff des Humeruskopfes nach medial und kranial in die Glenoidfläche. Je nach Entzündungsaktivität, Erkrankungsdauer und Behandlung lassen sich unterschiedliche Verlaufsformen beobachten. Es scheinen aber auch genetische Aspekte beteiligt zu sein [109].

Weitere Ursachen für die Insuffizienz der Rotatorenmanschette sind proximale Humerusfrakturen oder neurologische Erkrankungen wie M. Parkinson, Syringomyelie, Paresen und das HWS-Engpasssyndrom. Bei der sogenannten „weightbearing shoulder“ kommt es bei langandauernden mechanischen Überlastungen der Schultergelenke wie zum Beispiel durch Armstützen zu Insuffizienzen der Rotatorenmanschette. Chronische Schultergelenkinfektionen können auch zu einer Zerstörung der Rotatorenmanschette und Gelenkfläche führen [41, 48].

Wie bereits zuvor erläutert, kann es bei der sekundären Omarthroseentstehung durch eine massive Rotatorenmanschettenruptur als Folge eines entzündlichen, degenerativen, traumatischen, anlage- oder stoffwechselbedingten Ereignisses zum Verlust der Funktion der Rotatorenmanschette kommen. Diese setzt sich aus dem Musculus supraspinatus, Musculus infraspinatus, Musculus subscapularis und dem Musculus teres minor zusammen und bildet das haubenförmige Dach des Schultergelenkes (siehe Abbildung 6, S. 11).

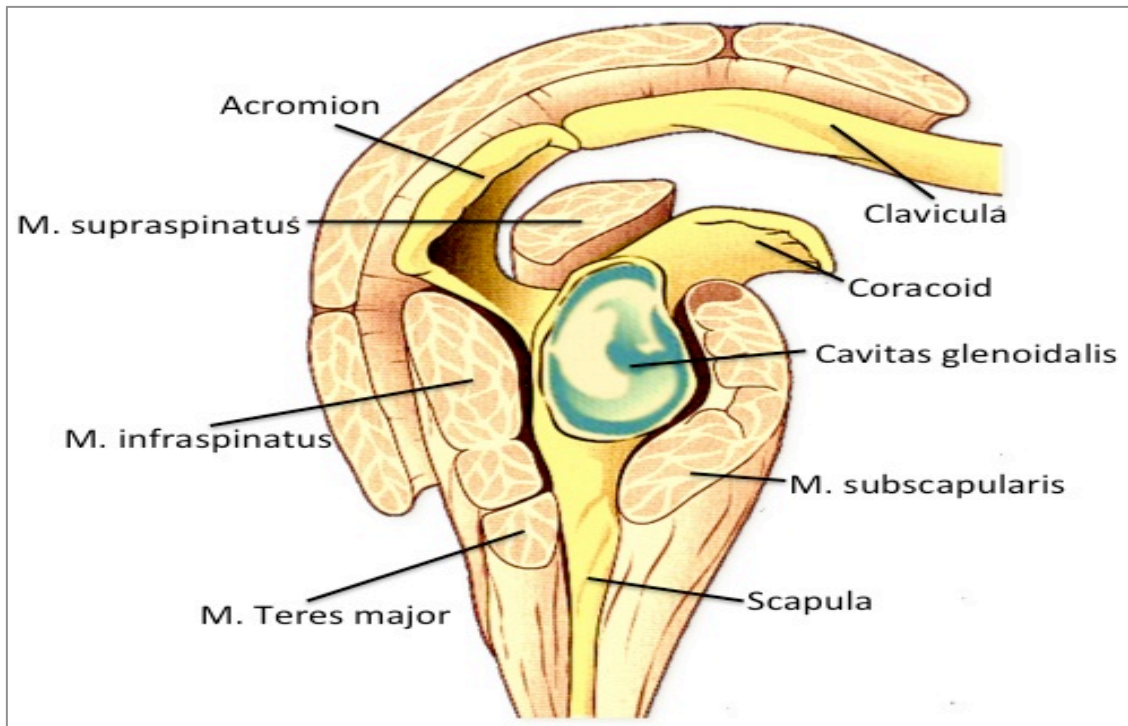


Abb. 6: Schematische Darstellung der Rotatorenmanschette von Prof. Dr. med. F. Gohlke

Liegt ein biomechanisch relevanter, irreparabler Sehnendefekt mit muskulärer Insuffizienz der Rotatorenmanschette vor, kann es im weiteren Verlauf zu arthrotischen Schultergelenksveränderungen im Sinn einer Defektarthropathie kommen.

Aus biomechanischer Sicht bleiben isolierte Defekte der Rotatorenmanschette, insbesondere der Supraspinatussehne lange Zeit kompensiert. Sobald es jedoch zu einem Ungleichgewicht zwischen den vorderen (M. subscapularis) und hinteren (M. infraspinatus und M. teres minor) Anteilen der Rotatorenmanschette kommt, folgt eine Dezentrierung des Drehpunktes und somit die Progression der Arthrose vor allem bei statischer anterior-superioren Dezentrierung [97]. Bei intakter Subscapularissehne sowie hypertrophem M. teres minor scheint der Funktionserhalt günstig beeinflusst sowie das Fortschreiten verlangsamt zu sein.

Der massive Sehnendefekt im Sinne einer Defektarthropathie führt zu einer Fehlbelastung des Gelenkknorpels und zunehmenden Dezentrierung des Humeruskopfes bis hin zur Instabilität des Schultergelenkes. Die kraniale

Migration des Humeruskopfes verursacht ein chronisches subacromiales Impingement, das bis zur Erosion des Acromions und des Schulterergelenkes führen kann. Im Weiteren kann es durch die mangelnde Gelenkzentrierung zu einer chronischen Instabilität bis hin zur Luxation kommen. Darüber hinaus kann ein exzentrischer Abschleiß der Gelenoidfläche sowie ein Anschlagen an das Coracoid hervorgerufen werden. Die radiologisch erkennbare Verminderung des Gelenkspalts sowie eine rapid-destruktive Form der Omarthrose in Kombination mit Rotatorenmanschettendefekten wurde von Lesquesne et al. [72] als erstes beschrieben.

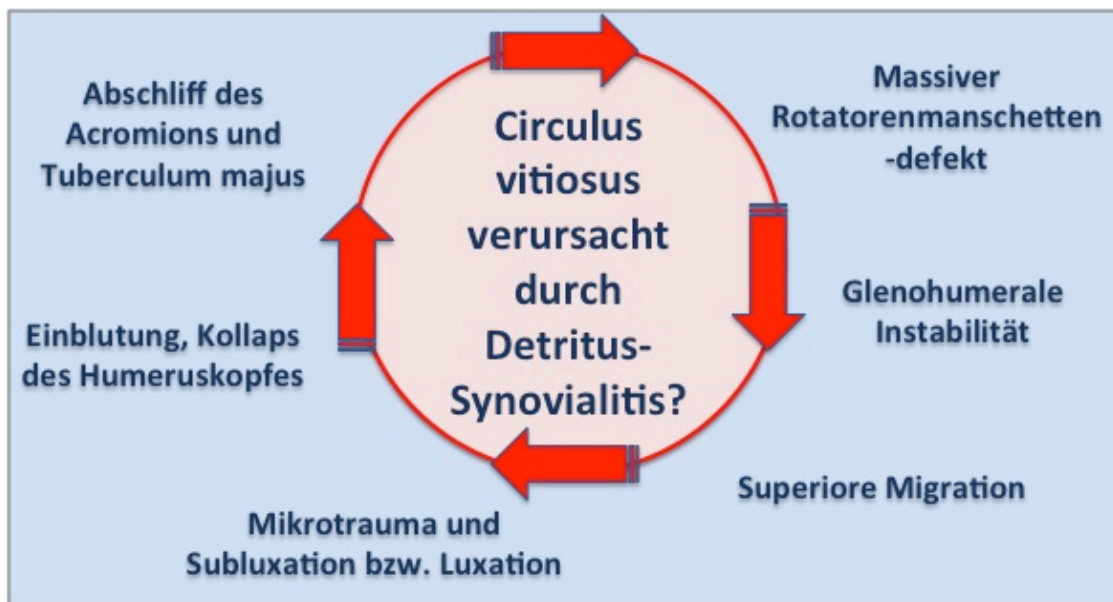


Abb. 7: Schema der Pathogenese der Defektarthropathie modifiziert nach Neer [95]

Anfang der 1980iger Jahren erwähnte Neer erstmals den Begriff der „cuff tear arthropathy“ des Schultergelenkes. Hierbei wird vermutet, dass die Pathophysiologie der Defektarthropathien (siehe Abbildung 7) als inflammatorische Gelenkerkrankungen mit einer primären Synovialitis, der sogenannten „Detritus-synovialitis“, beginnt. Über sekundär verursachte Rotatorenmanschettendefekte von mindestens zwei Sehnen der Rotatorenmanschette entstehen Mikrotraumata, die zur Zerstörung des Gelenkknorpels, zur subchondralen Osteopenie mit gleichzeitiger Kranialisierung des Humeruskopfes und letztendlich zum Kollaps des durch Geröllzysten durchsetzten Humeruskopfes führen [41].

In den letzten Jahren ist die Molekulargenetik mehr und mehr in den Vordergrund der Forschung gerückt. Mehrere neuere Studien stützen die Ansicht, dass bei der Entstehung von Rotatorenmanschettenruptur pathogenetische Mechanismen eine Rolle spielen, die einen primär inflammatorischen Prozess in der Bursa subacromialis und der Rotatorenmanschette des Schultergelenks in Gang setzen [46, 102, 155].

Gerade an der Schulter, einem kraft- und nicht formschlüssigen Gelenk [39], sind zusätzlich weitere genetische Faktoren von Bedeutung, die über Veränderungen der Muskulatur und deren neurogener Steuerung auf die Gelenkmechanik und damit auf den Verschleiß der Gelenkfläche anders einwirken als am Hüft- oder Kniegelenk. So wurden zum Beispiel bei Patienten mit Rotatorenmanschettendefekten mittels RT-PCR eine signifikant erhöhte Expression von fetalen Acetylcholinrezeptoren ähnlich einer Denervierung nachgewiesen [38].

Während man jahrzehntelang hinsichtlich der Entstehung der primären Arthrose davon ausging, dass sie eine reine Verschleißerkrankung sei, wobei die extrazelluläre Matrix durch Reibung zerstört werde, sieht man die Ursache heutzutage in einem pathogenetischen Mechanismus im Gelenkknorpel selbst [103]. Da bei der Arthrose von einem multifaktoriellen Geschehen mit großer genetischer Komponente ausgegangen wird, spielen vermutlich vor allem mechanische aber auch weitere Faktoren mit unklarem Ausmaß an der Beteiligung am Arthroseprozess eine Rolle [28, 162].

Neben dem geschädigten Gelenkknorpel kommt es dann sekundär unter anderem zu Veränderungen von Synovia, subchondralem Knochen, der gelenkumfassenden Muskulatur sowie des Kapsel-Band-Apparates (siehe Abbildung 8, S. 14).

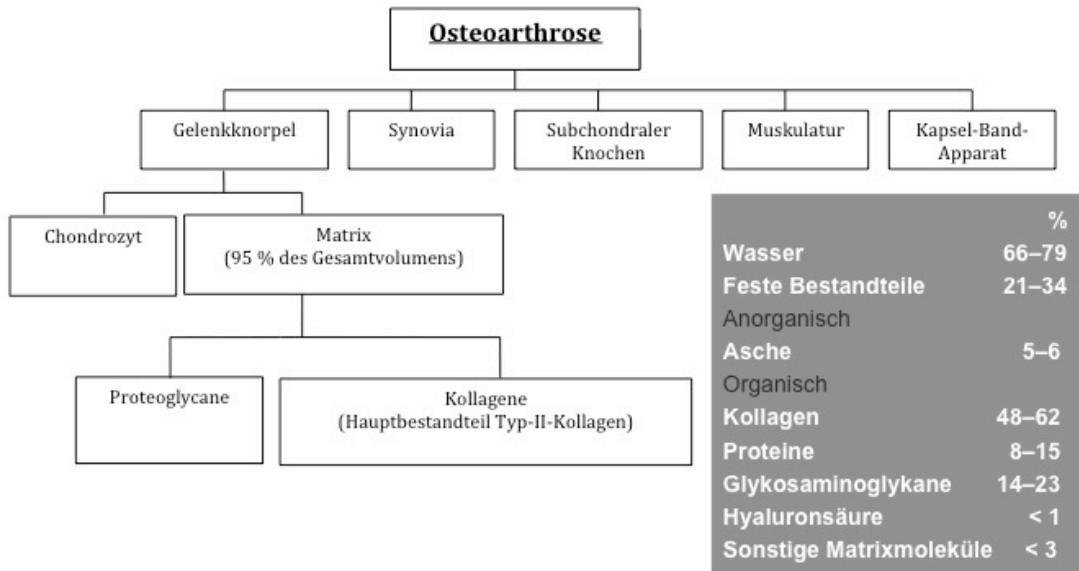


Abb. 8: Schema von pathogenetisch beteiligten Gelenkbestandteilen

Tab. 1: Biochemische Zusammensetzung von Gelenkknorpel modifiziert nach Mankin [113]

Zahlreiche Untersuchungen vor allem an Knie- und Hüftgelenk scheinen ansatzweise Hinweise für diese Annahme zu liefern. Für die Entstehung der Omarthrose finden sich in der Literatur keine Quellen. Dennoch ist davon auszugehen, dass ähnliche Prozesse wie bei der Arthroseentstehung in anderen Gelenken auch im Schultergelenk ablaufen.

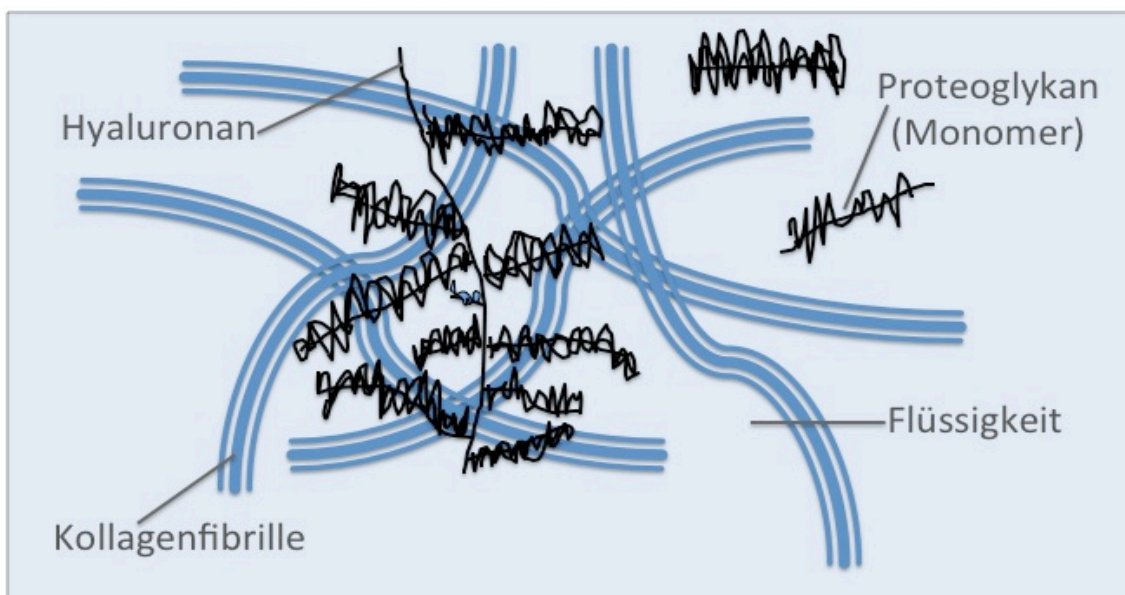


Abb. 9: Konstruktionsprinzip der Matrix: Proteoglykanaggregate im Netzwerk der Kollagenfasern nach Mow 1992 [modifiziert nach 103, S. 80]

Der Gelenkknorpel des Erwachsenen (siehe Tabelle 1, S. 14) besteht unter anderem aus Chondrozyten, denen offensichtlich bei der Entstehung der Arthrose eine entscheidende Rolle zukommt, als zellulärem Bestandteil sowie einer extrazellulären Matrix, die über 95 % des Gesamtvolumens einnimmt. Zur extrazellulären Matrix (siehe Abbildung 9, S. 14) gehören Proteoglykane und Kollagene, hierunter das Typ-II-Kollagen als Hauptbestandteil [103].

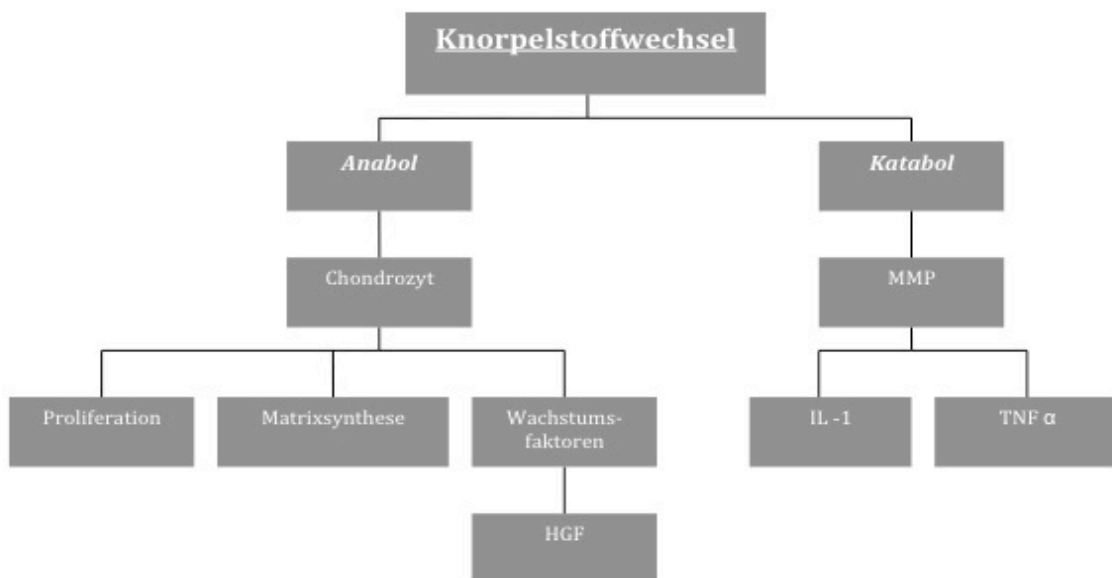


Abb. 10: Hauptbestandteile des Knorpelstoffwechsels

Zum Knorpelabbau kommt es bei gestörter Stoffwechsellage des Gelenkknorpels (siehe Abbildung 10), d. h. einem Ungleichgewicht zugunsten knorpelabbauender kataboler Vorgänge [13].

Die Synovitis entsteht im Gegensatz zur sekundären Arthrose sekundär. Sie ist hauptsächlich an Stellen der Gelenkschleimhaut lokalisiert, die in engem Kontakt mit defektem Gelenkknorpel liegen. Vermutlich induzieren die Chondrozyten die Synovia zur Produktion von Entzündungsmediatoren, die wiederum über die Chondrozyten eine gesteigerte enzymatische Destruktion der Matrix stimulieren.

Offensichtlich ist die klinisch manifeste Arthrose das Endbild eines durch Stress in Gang gesetzten und durch zahlreiche Entzündungsmediatoren unterhaltenen Degradationsprozesses des Matrixgewebes [103]. Dabei kommt es außerdem zu entsprechenden Veränderungen und Anreicherung der Synovia u. a mit T-Lymphozyten [75, 124]. Jedoch findet sich bei beginnender Arthrose in histologischen Untersuchungen von Kniegelenkspräparaten lediglich bei 55 % der untersuchten Patienten eine Synovitis [94].

Es kann zusammenfassend festgehalten werden, dass die Arthroseentstehung multifaktoriell bedingt ist. Vor allem bei der primären Arthrose ist weiterhin eine große genetische Beteiligung vor allem hinsichtlich Veränderungen in der Knorpelbeschaffenheit und bei vor allem Polyarthrose in der Aktivität von Entzündungsmediatoren am Arthroseprozess zu vermuten. Es ist demnach auch davon auszugehen, dass es sich bei der primären Omarthrose ähnlich verhält. Trotzdem unterscheidet sich das Schultergelenk als kraftschlüssiges und nicht formschlüssiges Gelenk biomechanisch wesentlich vom Knie- und Hüftgelenk. Auch vom anatomischen Aufbau stellt das Schultergelenk mit seiner Rotatorenmanschette im Gegensatz zu allen anderen Gelenken eine Besonderheit dar. Während es mechanisch vor allem zu Scherkräften am Schultergelenk kommt, spielen beim Kniegelenk eher axiale Gewichte und die Schwerkraft eine Rolle [39]. Aus diesen Gründen ist davon auszugehen, dass der Knorpel am Schultergelenk völlig anderen Belastungen unterworfen ist und die mechanische Komponente am Arthroseprozess nicht zu vernachlässigen ist.

Bei der Defektarthropathie ist die Imbalance der Muskulatur der Rotatorenmanschette maßgeblich am Arthroseprozess beteiligt [95, 162]. Auch hier ist eine multifaktorielle Genese denkbar, an der unter anderem genetische Faktoren, anatomische Varianten, mechanischer Abrieb, eine Minderwertigkeit des Knorpels oder ein vorliegender Entzündungsprozess beteiligt sein können.

In welchem Ausmaß genetische und weitere prädisponierende Faktoren an der Entstehung der primären Omarthrose und Defektarthropathie beteiligt sind, kann zum heutigen Zeitpunkt nur vermutet werden. Vor allem hinsichtlich der

molekulargenetischen Beleuchtung der primären und sekundären Omarthrose liegen bis zum heutigen Zeitpunkt keine Studien vor. Was für molekulargenetische Mechanismen an der Entstehung der primären Arthrose, Rotatorenmanschettendefekten bzw. Defektarthropathie beteiligt sind und welche Rolle dabei den einzelnen, in dieser Studie untersuchten Zytokinen IL-1, TNF α sowie den Matrixmetalloproteinasen zukommt, wird im Abschnitt der „Genetik der Arthrose und die untersuchten Gene“ näher beleuchtet.

1.1.5. Möglichkeiten der Therapie heutzutage

Die Therapiemöglichkeiten der Arthrose präsentieren sich sehr vielfältig. Ziel einer Arthrosetherapie sind Schmerzreduktion, Erhalt der Mobilität sowie eine Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung. Dazu steht eine Vielzahl therapeutischer Mittel zur Verfügung. Dabei wird die konservative Therapie in pharmakologische und nicht pharmakologische Therapie unterteilt [49].

Bei der nicht pharmakologischen Therapie [65] stehen vor allem physikalische Therapie (Elektro- und Magnetfeldtherapie, Ultraschallbehandlungen, Kryo- und Thermo-therapie) und Physiotherapie, bei der vor allem ein generelles Fitnessstraining und nicht nur Muskelaufbau dienlich sind. Darüber hinaus konnte alleine durch Gewichtsreduktion am Kniegelenk eine Reduktion der Schmerzen erreicht werden [17, 160]. Akupunktur zeigt bei Patienten nachweislich gerade bei Gonarthrose einen positiven Effekt [29, 149]. Zu einer weiteren Verminderung der Schmerzen kann es zum Beispiel bei der Gon- oder Coxarthrose durch den Gebrauch von orthopädischen Hilfsmitteln wie Unterarmgehstützen oder Schuheinlagen kommen.

Im Rahmen der pharmakologischen Therapie [49, 58, 143] unterscheiden sich Analgetika mit und ohne antiinflammatorischen Effekt, die symptomatisch wirken, sowie Substanzen mit länger anhaltendem Effekt wie zum Beispiel Kortikosteroide. Diese versuchen regulativ in den Stoffwechselprozess des Gelenkknorpels einzugreifen, um so Struktur und Morphologie des Knorpels und den Verlauf der Arthrose zu beeinflussen. So konnten Sasaki et al. [126]

eine signifikant höhere Schmerzreduktion in einem Patientenkollektiv mit Gonarthrose finden, welches kombiniert mit Einlagenversorgung und NSAR behandelt wurde, im Vergleich zur Gruppe, die einzig mit NSAR behandelt wurde.

Als letzte Option bei starken Schmerzen, hohem Leidensdruck und deutlich reduzierter Lebensqualität kommen die operativen Therapiemöglichkeiten in Betracht. Hierbei wird zwischen gelenkerhaltender Operation und Endoprothetik unterschieden. Unter den gelenkerhaltenden Operationen ist die arthroskopische Chirurgie vor allem des Knie- und Schultergelenks am verbreitetsten. Hierbei können Gelenkdebridement, Lavage sowie Methoden (Anbohrungen, Mikrofrakturierung und Abrasionsarthroplastik) zur Schaffung eines sogenannten „Ersatzknorpelgewebes“ durchgeführt werden [129]. Bei initialer Defektarthropathie ist die arthroskopische oder offene Rotatorenmanschettenrekonstruktion durchführbar.

Als ultima ratio in der Therapie des Arthroseschmerzes gilt die Endoprothetik, welche sowohl im Bereich des Hüft- und Kniegelenkes als auch im Schultergelenk mit sehr guten klinischen Ergebnissen und langen Prothesenstandzeiten durchgeführt werden kann. Die Indikation zu einem endoprothetischen Gelenkersatz besteht dann, wenn der Patient aufgrund fortschreitender Beschwerdesymptomatik und frustraner, konservativer Therapiemethoden eine definitive Therapie sucht und aufgrund des klinischen und radiologischen Befundes gelenkerhaltende Operationen nicht mehr erfolgversprechend sind. Abhängig von Glenoidmorphologie, Status der Rotatorenmanschette, Indikation, Prognose, Alter und Aktivitätsanspruch des Patienten erfolgt die Wahl eines Oberflächenersatzes, einer Schulterhemiendo- oder –totalendoprothese mit oder ohne Glenoidersatz. Dabei sind vor allem für jeden Patienten mit fortgeschrittener Omarthrose individuelle Abwägungen hinsichtlich prognostischer Faktoren, chirurgischer Technik und Implantattypenauswahl entscheidend [42].

In den letzten Jahren wird die Walch-Klassifikation insbesondere hinsichtlich der Planung der Schulterprothesenimplantation genutzt. Vor allem der

exzentrische Glenoidabrieb der Walch-Typen B2 und C sind komplikationsträchtig mit hohen Revisionsraten [50]. Nicht zu unterschätzen ist die Problematik der Glenoiderosion und die Lockerung des Glenoidersatzes im Verlauf [119, 139].

Insbesondere der Walch-Typ C ist bei jungen Patienten problematisch, da eine Schulter-HEP oft zu unbefriedigenden Ergebnissen führt und es bei der Schulter-TEP häufig zu frühzeitigen Lockerungen kommt [140]. Im Fall der primären Omarthrose mit Glenoiddysplasie kann häufig Zeit durch einen Oberflächenersatz gewonnen werden. Im Lauf der Zeit muss meist aufgrund von Schmerzen zu einer Schulter-TEP gewechselt werden. Hier sollte vor allem bei den Walch-Typen B2 und C rechtzeitig an die Möglichkeit eines Glenoidaufbaus gedacht werden, da es ansonsten zu vorzeitigen Glenoidlockerungen kommen kann [37, 51, 66].

Dafür ist vermutlich der sogenannte „horizontal rocking-horse effect“ verantwortlich. Dabei kommt es zu einer asymmetrischen Belastung des Glenoids, die sowohl in der Vertikal- als auch Horizontalebene auftreten kann [52].

Bei der Wahl des Prothesentyps sollte bei Omarthrosepatienten mit exzentrischem Glenoidabrieb und rheumatoider Arthritis, erosiver Polyarthrose bzw. Glenoiddysplasie der hochgradige Glenoidverbrauch in die Überlegung einbezogen werden. Der Walch-Typ B2 ist vor allem mit einer posterioren Instabilität, Lockerung und PE-Abrieb bei der endoprothetischen Versorgung assoziiert [50].

Vor allem bei jungen Patienten unter 50 Jahren sollte zunächst bei einer fortgeschrittenen Omarthrose die Schulterhemiprothese in Erwägung gezogen werden. Dieser Prothesentyp kann auch bei insuffizienter Rotatorenmanschette implantiert werden und das Risiko einer Glenoidlockerung wird vermieden. Allerdings zeigt sich nach durchschnittlich 10 Jahren häufig eine zunehmende, schmerzhaftes Glenoiderosion [139].

Bei exzentrischem Glenoidabschliff ist ein späterer Wechsel auf eine Schulter-TEP problemlos möglich. Im Vergleich der Schulter-HEP zur -TEP zeigt sich bei Omarthrosepatienten trotzdem eine etwas verlängerte Überlebensrate bei der Schulter-TEP nach 10 und 20 Jahren [119, 139]. In der Aequalis Multicenter Studie [50] konnte in diesem Fall eine doppelt so hohe Revisionsrate bei annähernd gleicher Komplikationsrate bei Schulter-TEPs im Vergleich zu Schulter-HEPs aufgezeigt werden.

Soll die Funktion der Schultererelevation bei Defektarthropathien verbessert werden, wird die inverse Endoprothese implantiert (siehe Abbildungen 11-13). Bei dieser speziellen Form sind die Gelenkflächen vertauscht und es ist somit eine Elevation mit Hilfe des Musculus deltoideus möglich.



Abb. 11: Radiologische Darstellung einer Defektarthropathie (Bildarchiv Prof. Dr. med. F. Gohlke)



Abb. 12: Präoperatives klinisches Bild der Patientin (Bildarchiv Prof. Dr. med. F. Gohlke)



Abb. 13: Darstellung der postoperativen Versorgung mit Reverser Endoprothese (Bildarchiv Prof. Dr. med. F. Gohlke)

Die letzte Versorgungsform ist die bipolare Endoprothese, die heutzutage lediglich als Rückzugform beziehungsweise in Ausnahmefällen verwendet wird. Bei vorbestehender Pseudoparalyse ist lediglich mit einer Schmerzreduktion ohne wesentlichen Funktionsgewinn zu rechnen.

Vor allem die Standzeiten der Schulterendoprothesen konnten deutlich verbessert werden. Langzeitstudien wiesen in den letzten Jahren sehr zufrieden stellende Ergebnisse auf und bieten auch in der Zukunft gute Anwendungsmöglichkeiten [25, 48, 133, 157].

1.2. Die Genetik der Arthrose und die untersuchten Gene

1.2.1. Genetik der Arthrose

In den letzten Jahren legten zahlreiche Zwillingsstudien und Genanalysen die Vermutung nahe, dass es sich bei der Arthrose genauso wie bei der Osteoporose, um eine komplexe Erkrankung mit erheblicher genetischer Komponente handelt [59, 78, 111, 130, 136].

Die Ursache einer Krankheitsentstehung ist bei vielen Erkrankungen neben den Prädispositionsfaktoren vor allem in der genetischen Veranlagung eines Individuums zu suchen. Sie stellt sich häufig als komplexe Natur dar, das heißt, dass sich die Ursache der Krankheitsentstehung nicht auf ein Ereignis beschränkt, das als Folge einen Stoffwechselweg oder eine Signalkette (sogenannte „Pathways“) auslöst. Häufig führen mehrere genetische Varianten zur Auslösung eines gemeinsamen „Pathway“, der in der Folge ein Symptom einer Krankheit auslöst [3].

Von besonderem Interesse sind gerade im Hinblick auf die Entschlüsselung der Arthroseentstehung Kandidatengene, die bei der Krankheitsentstehung eine Schlüsselfunktion einnehmen [3, 113]. Sie kodieren ein beteiligtes Gen bzw. Genprodukt, das für die Krankheitsentstehung oder den -verlauf eine Rolle spielen kann. Dabei sind vor allem das Auftreten von einer oder mehrerer DNA-Genvarianten bzw. DNA-Sequenzvariationen in der Bevölkerung interessant. Sind bestimmte Genvarianten bei unter 1 % der Bevölkerung nachweisbar, so spricht man von Mutationen. Treten bestimmte Sequenzvariationen bei über 1 % der Bevölkerung auf, so bezeichnet man sie als Polymorphismen. Von

besonderem Interesse sind Polymorphismen, wenn sie wichtige Abschnitte wie zum Beispiel den Promotor oder ein Exon kodieren und dadurch die Synthese von Zellprodukten entscheidend beeinflussen können. Hierdurch können entscheidende Veränderungen bezüglich eines Allels oder Individuums in der Bevölkerung resultieren. So kann beispielsweise eine bestimmte Sequenzvariation in einer Population zu einer schwerwiegenden phänotypischen Änderung führen. Dies kann wiederum entscheidend für die Entstehung einer Krankheit oder den Schutz vor einer Erkrankung sein.

Eine besondere Stellung nehmen die Single Nucleotid Polymorphism (SNPs) ein, die als „erfolgreiche Punktmutationen“ bezeichnet werden. Diese daraus resultierende genetische Veränderung besteht zumeist aus einer Base und hat auf den Genpool einer Population lediglich eine minimale Auswirkung. Die Änderungen haben geringfügigen Einfluss auf die Reproduktionsfähigkeit eines Individuums. Dennoch können sie auf die Entwicklung von Krankheiten einen Einfluss haben, indem sie in wichtigen Genabschnitten (wie zum Beispiel der Promotorregion eines Gens) vorkommen und so die Transkription und Transduktion verändert werden, die die Vervielfältigung und Synthese von lebensnotwendigen Zellprodukten gewährleisten. Es entsteht ein völlig anderes Genprodukt oder andere Konzentrationen eines Genproduktes, die wiederum Einfluss auf eine Krankheitsentstehung oder –progression haben können. Bezieht man dies zum Beispiel auf die Funktion eines Chondrozyten, bedeutet dies, dass durch eine veränderte Expression eines Produktes das Gleichgewicht zwischen anabolen und katabolen Prozessen nicht mehr gegeben ist. In diesem Fall kann es durch eine vermehrte Expression eines Gens zu einer vermehrten Produktion eines Zellproduktes wie zum Beispiel eines Zytokins kommen, das im Verlauf durch eine inflammatorische Reaktion für die Knorpeldestruktion verantwortlich ist. Bei komplexen Krankheiten könnten SNPs als Marker zur Diagnostik, Verlaufabschätzung oder individuellen Therapieentwicklung beitragen [93, 116]. Im Mittelpunkt der Arthrose-Forschung standen bislang vor allem das Knie- und Hüftgelenk sowie die Hand. Hier gibt es in der Literatur in letzter Zeit einige Hinweise auf SNPs bei der Arthrose und rheumatoiden Arthritis [55, 153, 154, 171].

Während hinsichtlich der Osteoporose bereits einige Kandidatengene mit zugehörigen Polymorphismen dokumentiert sind, konnten bislang noch keine Kandidatengene für die Arthroseentstehung ausgemacht werden. Hinsichtlich Defekarthropathien und primärer Omarthrose sind bislang keine dieser Schlüsselgene in der Literatur vermerkt. Allerdings hat man in den letzten Jahren einige Veränderungen des Expressionsausmaßes bei einer Reihe von Genprodukten beobachtet. Dazu gehören unter anderem bei der Arthrose im Knie- und Hüftgelenk sowie bei Rotatorenmanschettenrupturen in der Rotatorenmanschette und der Bursa subacromialis eine verstärkte Expression unter anderem der in dieser Studie untersuchten Zytokinen IL-1 und TNF α sowie den Matrixmetalloproteinasen [102, 112, 123, 155].

Bei der rheumatoiden Arthritis wurden die Polymorphismen TNF α und IL-1 vermehrt bei schweren Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis gefunden [109]. Schon lange ist bekannt, dass die Akute-Phase-Proteine TNF α , IL-1 α und β bei der Knorpeldestruktion der rheumatoiden Arthritis eine führende Rolle spielen. Bestrebungen herauszufinden, ob IL-1 einen prädiktiven Wert bei der Vorhersage von rheumatoider Arthritis in der Chirurgie hat, konnten nicht bestätigt werden [22].

In immunhistologischen Untersuchungen konnte bei Patienten mit Rotatorenmanschettenrupturen und degenerativen Veränderungen der langen Bicepssehne nachgewiesen werden, dass eine Überexpression an MMP-9 und -1 sowie eine verminderte Expression von MMP-3 an der Degeneration der Bicepssehne beteiligt sind. Des Weiteren konnte auf die Größe und Lokalisation der Rotatorenmanschettenruptur anhand der Genexpression geschlossen werden. Mittels Genexpression konnte aber nicht zwischen Rotatorenmanschettenruptur, Rotatorenmanschettenmassenruptur und Defekarthropathie unterschieden werden [69]. Weitere molekulargenetische Untersuchungen bezüglich Defekarthropathien und der primären Omarthrose sind in der Literatur bisher nicht verzeichnet. Auch bei der Entstehung der Omarthrose wird ein multifaktorielles Geschehen diskutiert, bei dem sowohl genetische als auch mechanische Aspekte eine Rolle spielen [162].

1.2.2. Die Rolle von IL-1, TNF α und Matrixmetalloproteinasen

In der Synovialmembran von Arthrosepatienten konnte unabhängig vom Grad der Arthrose eine gesteigerte Zytokinproduktion von Interleukin-1 α (IL-1 α), Interleukin-1 β (IL-1 β), Tumornekrosefaktor α (TNF α), Matrixmetalloproteinasen und Interleukin-1-Rezeptoragonisten nachgewiesen werden.

Die Entzündung der Gelenkschleimhaut entsteht durch die Aufnahme der im katabolen Stoffwechselprozess des Knorpels entstehenden Matrixbestandteile und Freisetzung von Entzündungsmediatoren (siehe Abbildung 14). Diese Zytokinproduktion mag also einerseits für ein Fortschreiten der Arthrose, andererseits für die Schmerzentstehung eine wichtige Rolle spielen. So besitzen die Zytokine eine entscheidende Bedeutung bei der Pathogenese der Gelenkerkrankungen.

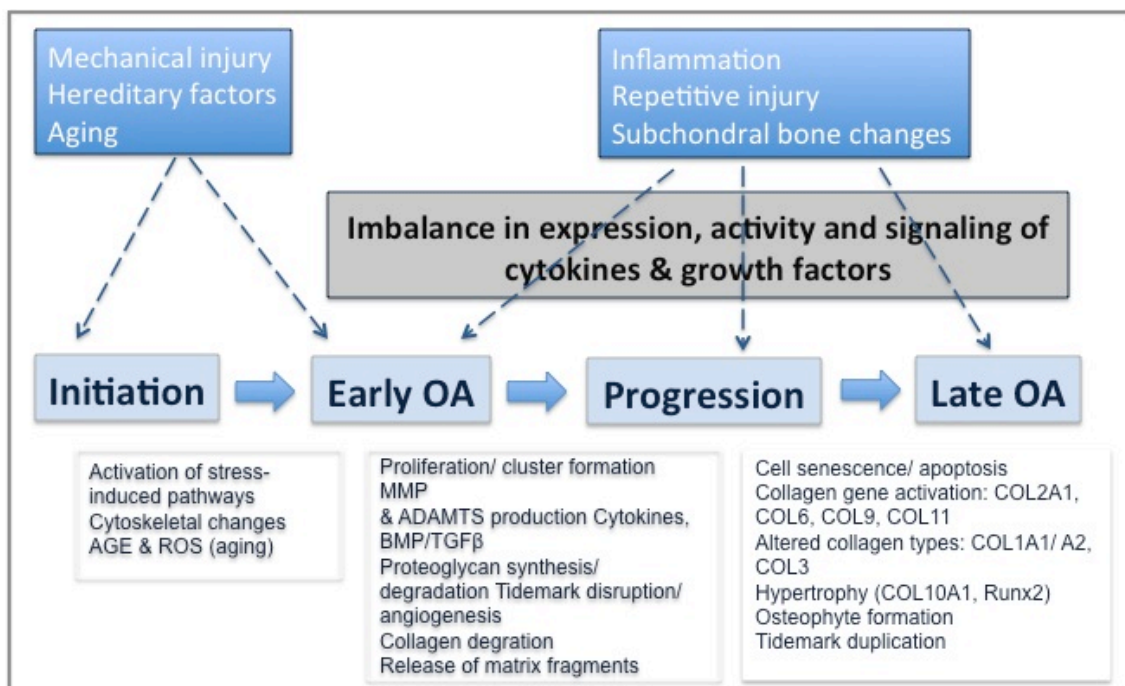


Abb. 14: Schema zu Ereignissen zur Induktion der Arthroseentstehung [modifiziert nach 44]

Zytokine sind sogenannte „nonstructurale proteins“ oder Glykoproteine, die intrazelluläre Vorgänge regulieren. Im Stoffwechsel der Arthrose können sie ein

„Geweberemodelling“ und Reparationsvorgänge unterstützen. Auf der anderen Seite spielen die Zytokine eine wichtige Rolle als Entzündungsmediatoren bezüglich kataboler Stoffwechselfvorgänge (siehe Tabelle 2).

Dabei arbeiten zumeist mehrere Zytokine ähnlich einem Computernetzwerk zusammen. Zum Beispiel hemmen IL-1, TNF α , Oncostatin M, IL-17 und IL-18 die Fähigkeit der Chondrozyten zur Synthese der extrazellulären Matrix. IGF-1, TGF- β und BMPs haben wichtige regulatorische Bedeutung im anabolen Stoffwechsel (siehe Tabelle 2).

Katabol	Inhibitorisch	Anabol
IL-1 β	IL-4	IGF-1
TNF α	IL-10	TGF β
IL-17	IL-13	BMPs
IL-18	IL-1ra	
OSM		

Tab. 2: Zytokineinfluss im kartilaginären Stoffwechsel modifiziert nach S.R. und M.B. Goldring

Eine wichtige Rolle sowohl beim Arthroseprozess spielt das Interleukin-1, das zu den proinflammatorischen Zytokinen zählt und bei vielen entzündlichen Erkrankungen erhöht nachgewiesen werden kann. Hierbei unterscheidet man die α - und die β -Form, wobei die letztere mengenmäßig vermehrt vertreten ist. Beide Formen wirken am selben Rezeptor und aktivieren die Matrixmetalloproteinase (siehe Abbildung 15, S. 26), die wiederum Kollagen II, IX und Proteoglykane spalten kann. Interleukin-1 zählt zu den wichtigsten katabolen Zytokinen, das die Synthese von einer Anzahl von knorpeldestruierenden Proteinase stimuliert [116].

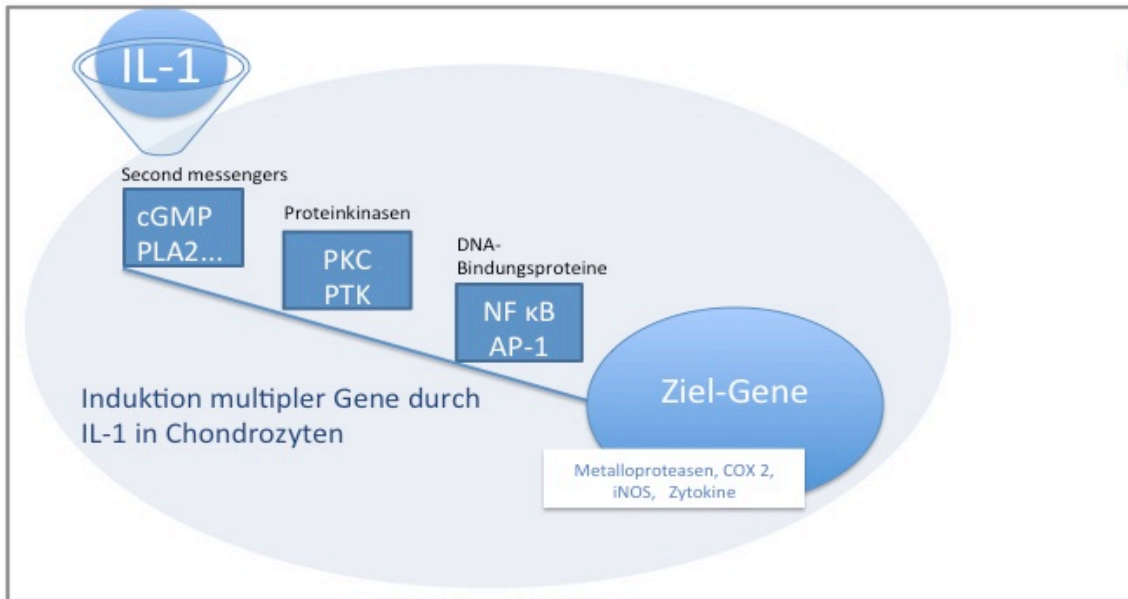


Abb. 15: Einige Signalwege vom IL-1-Rezeptor zur Ebene der Genexpression nach Lotz u.a. 1995 [modifiziert nach 103, S. 133]

Ebenfalls findet sich zum Beispiel IL-1 β bei Rotatorenmanschettendefekten in der Bursa subacromialis erhöht [10, 155]. Es finden sich auch Hinweise, dass IL-1 β und MMP-13 biochemische Marker für Rotatorenmanschettentrupuren sein könnten [102].

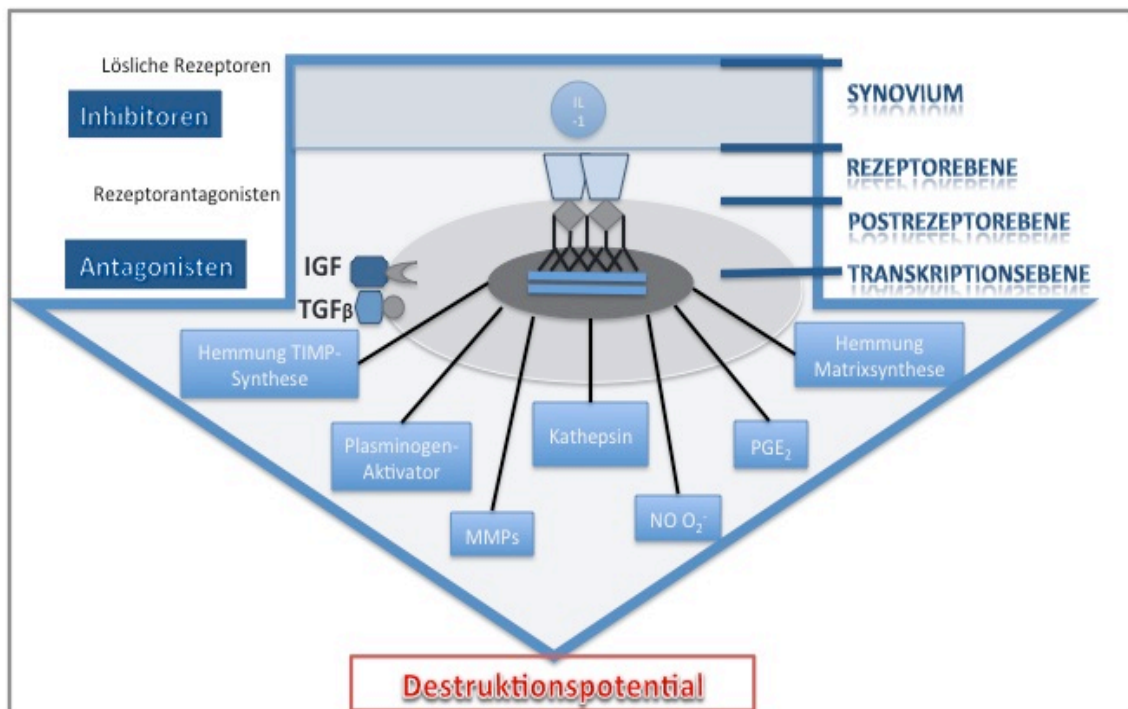


Abb. 16: Übersicht der Interleukin-1-Effekte und Parameter auf dem Weg zur Induktion des Destruktionspotentials [modifiziert nach 103, S. 122]

Bei der Arthroseentstehung vermag eine Induktionskette ausgehend vom IL-1-Rezeptor in der Synovia über die Transkription im Chondrozytenzellkern eine vermehrte Synthese von Enzymen zu veranlassen, die durch ihre katabole Wirkung knorpeldestruierend wirken (siehe Abbildung 16, S. 26). Dieser Effekt wird als Interleukin-1-Effekt bezeichnet [103]. Mit Hilfe des Deltaeffektes, der an einen aufgliederten Flusslauf erinnern soll, wird das Prinzip der pluripotenten Zytokinwirkung am Rezeptor beschrieben.

Erfolgt eine Zytokin-Rezeptor-Bindung wird eine kaskadenförmige Reaktion ausgelöst, die eine Ausrichtung der Abläufe in eine Richtung, das sogenannte „downstream“ auslöst. Gleichzeitig kommt es zu einer Verzweigung des Signals, sodass eine Produktvielfalt entsteht (siehe Abbildung 17).

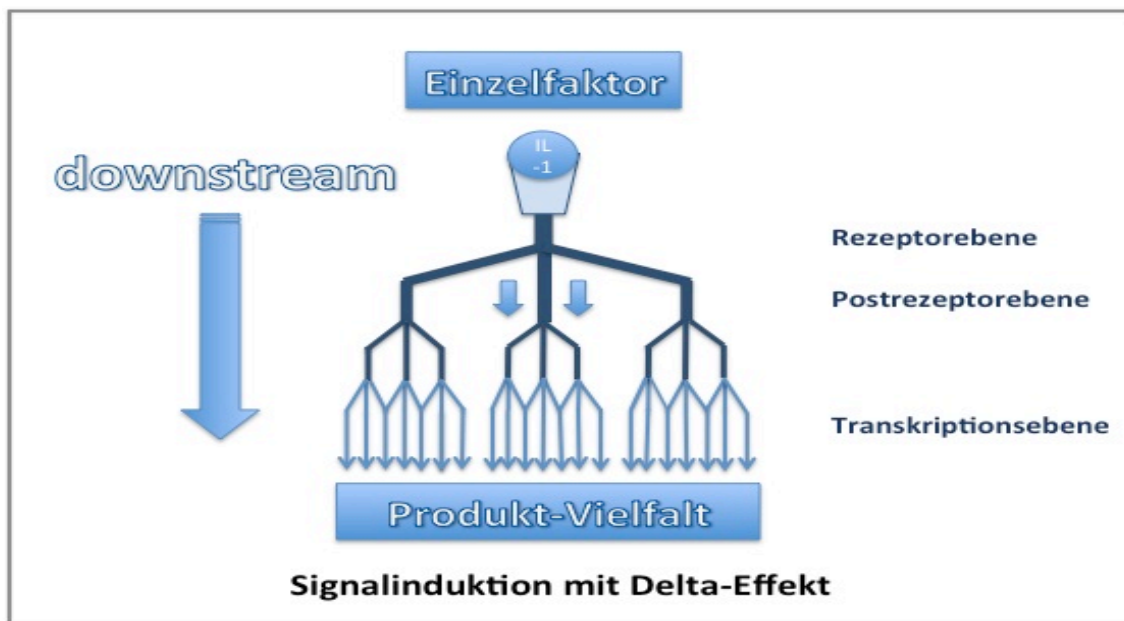


Abb. 17: Schematische Darstellung des Delta-Effekts [modifiziert nach 103, S. 123]

Ein therapeutischer Eingriff mit Blockade oder Stimulation nur eines dieser Zytokine zeigt daher meist nicht den gewünschten Erfolg und macht dahingehende Überlegungen für einen therapeutischen Ansatz umso schwieriger [44].

In Laborversuchen konnte zwischenzeitlich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen IL-1 und TNF α sowie der Knorpel­destruk­tion hergestellt werden.

Nach Kontakt von IL-1 mit intaktem Knorpel kam es im weiteren Verlauf zu einer ausgeprägten Destruktion [107]. In Tierversuchen an Hunden und Kaninchen konnte nach intraartikulärer Injektion von Zytokinen, die die Expression von IL-1 und TNF α inhibieren, der Arthroseprozess gestoppt werden. Dieses Phänomen ist sicherlich in der näheren Zukunft vielleicht auch therapeutisch nutzbar [8, 34, 57].

Eine ähnliche Wirkung wie IL-1, nur wesentlich niedrigpotenter, hat das Zytokin TNF α . Neben IL-1 spielt es bei vielen entzündlichen Prozessen im Körper eine Rolle. Smith et al. [134] konnte mittels verbesserter molekulargenetischer Techniken die Produktion der Zytokine IL-1 und TNF α in den „lining cells“ der Synovialmembran darstellen und quantitativ bestimmen. Erwartungsgemäß korrelierte die Dichte der IL-1- und TNF α -positiven Zellen mit dem Schweregrad der Gonarthrose. Überraschend war jedoch, dass die Aktivität auch bei beginnender Arthrose („early OA“) des Gelenkknorpels bzw. bei arthroskopisch normalen Gelenken eine basale Expression der Zytokine nachgewiesen werden konnte.

Ebenso wie IL-1 ist TNF α in der Lage, durch eine Rezeptorenbindung die Transkription von knorpeldestruierenden Enzymen zu steigern und somit den Arthroseprozess zu beeinflussen. Bei der rheumatoiden Arthritis konnte eine deutlich erhöhte Aktivität von TNF α in der Gelenkflüssigkeit des Kniegelenkes nachgewiesen werden [96]. Hierbei konnte bei der rheumatoiden Arthritis ein Zusammenhang mit dem Beginn der Inflammation hergestellt werden. Eine Aktivitätssteigerung von TNF α führt zu einer gesteigerten Transduktion von Enzymen, die am Fortschreiten des Arthroseprozesses beteiligt sind. Umgekehrt sind TNF α -Antikörper in der Lage, den Ausbruch der Arthrose zu verzögern. Eine bereits fortgeschrittene Arthrose kann auf diesem Weg nicht gestoppt werden [43].

In Chondrozyten werden IL-1 und TNF α produziert, die wiederum fähig sind, über eine erhöhte Expression von Prostaglandin E und eine Aktivierung der Cyclooxygenase-2 (COX-2) die Schmerz- und Entzündungsphänomene im Synovium auszulösen (siehe Abbildung 18, S. 29).

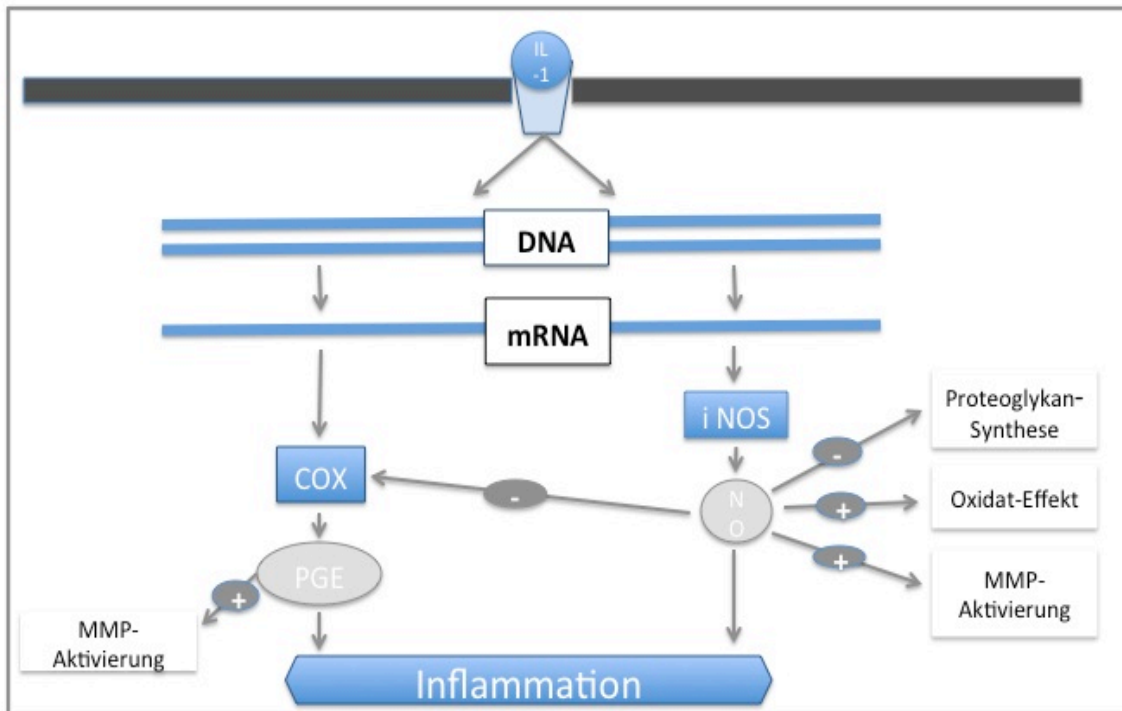


Abb. 18: Stickoxid (NO) als Mediator einiger IL-1-Effekte in Chondrozyten nach Clancy et al. 1998 [modifiziert nach 103, S. 151]

Neben der Aktivierung der MMP über das Prostaglandin E wird im Chondrozyten über einen Stickoxid-(NO)-Effekt (siehe Abbildung 19) ebenfalls die MMP-Aktivierung stimuliert [44, 103].

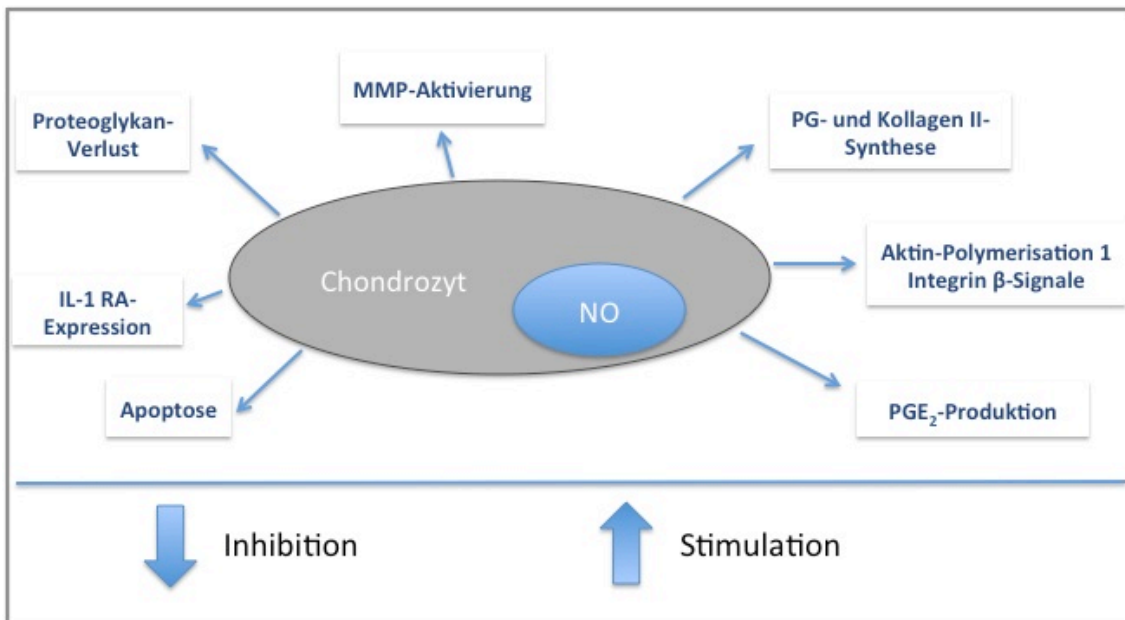


Abb. 19: Stickoxid (NO) als Mediator einiger IL-1-Effekte in Chondrozyten nach Clancy et al. 1998 [modifiziert nach 103, S. 151]

Matrixmetalloproteinasen (MMPs) sind zink- und calciumhaltige Enzyme, von denen bislang 25 MMPs bekannt sind. Die für den Arthroseprozess wichtigsten MMPs sind die Kollagenasen (MMP-1, MMP-8 und MMP-13), die Stromyelysine (MMP-3, MMP-10, MMP-11), die Gelatinasen (MMP-2, MMP-9), die Matrilysine und die Membrantype-MMPs (MT-MMPs) [92, 93].

Nach Plasminaktivierung werden Matrixbestandteile von ihnen sehr spezifisch gespalten (siehe Abbildung 20). Das in dieser Studie untersuchte Stromyelysin spaltet Gelatin, Fibrinektin, Laminin, Aggrecan sowie die Kollagene III, IV, IX und X. Lediglich Kollagen II wird nicht angegriffen, das im Knorpel den Hauptbestandteil des Kollagens ausmacht und unter anderem von den Kollagenasen gespalten wird [36]. Im weiteren Verlauf werden die entstandenen Kollagenfragmente des Kollagen II mit Hilfe der Gelatinasen (MMP-2 und -9) durch erneute Spaltung abgebaut. Inhibiert wird der Prozess durch die Tissue Inhibitor of Metallo Proteases (TIMP), die im Knorpelgewebe der Hauptgegenspieler der MMPs sind.

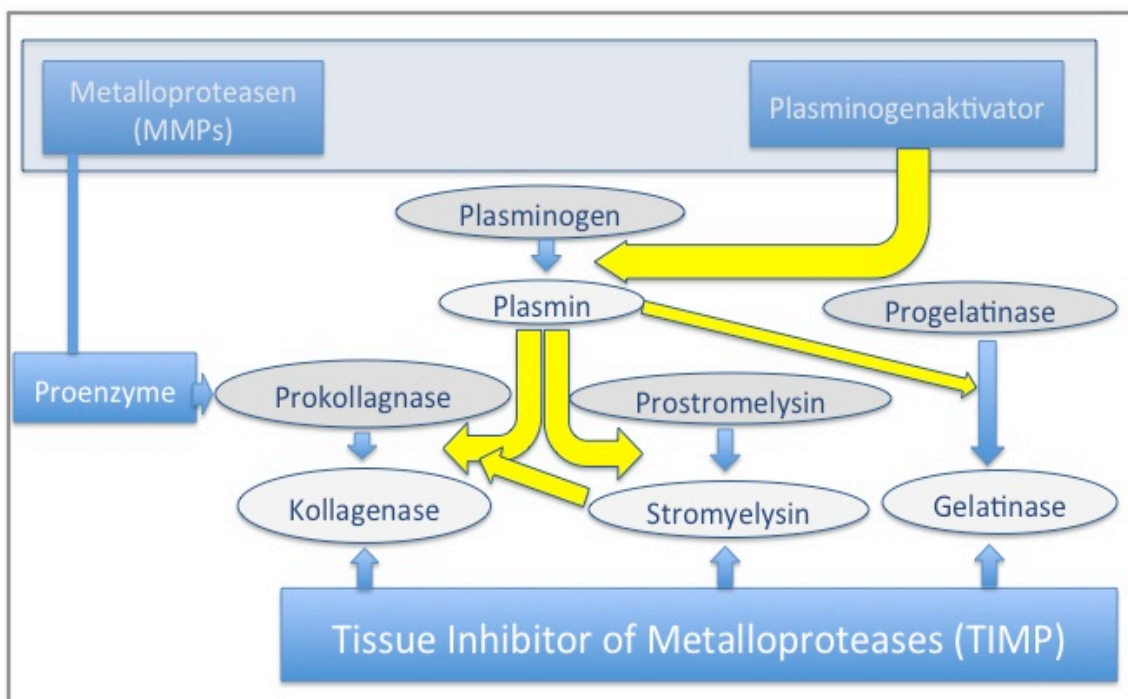


Abb. 20: Kern des Enzymsystems im Destruktionspotential der Chondrozyten mit Regulation durch enzymatische Aktivierung der Proenzyme und Hemmung durch TIMP und modifiziert nach Mow u.a. 1999 [modifiziert nach 103, S. 145]

Kommt es im Knorpelgewebe zu einer Verschiebung des Gleichgewichts zwischen katabolen und anabolen Prozessen, kann dieses Ungleichgewicht zu einem pathologischen Prozess führen. So konnte in der Gelenkflüssigkeit von entzündlich veränderten Kniegelenken im Verhältnis TIMP zu MMP-3 eine erhöhte Konzentration von MMP-3 festgestellt werden. Das unterstützt die Vermutung, dass eine MMP-3-Erhöhung in der Gelenkflüssigkeit ein Unterscheidungsmerkmal zwischen einem gesunden und erkrankten Kniegelenk ist [76].

Bei immunhistochemischen Untersuchungen zeigte sich hinsichtlich IL-1 β , TNF α und sechs verschiedenen MMPs unter anderem MMP-3 bei degenerativ verändertem humanem Knorpel im Sinn von Arthrose eine Anreicherung in Zellen, die mit Hilfe von Immunfarbstoffen markiert wurden. Es fand sich hierbei im Zusammenhang mit degenerativen Veränderungen eine Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine und Matrixmetalloproteinasen [147].

1.3. Fragestellung und Ziel der Studie

Mit Hilfe der neueren molekulargenetischen Methoden konnten in den letzten Jahren immer weitere Faktoren entdeckt werden, die beim Prozess der Arthroseentstehung eine Rolle spielen. Dennoch ist der Mechanismus der Arthroseentstehung immer noch nicht im Ganzen sondern nur fragmentweise geklärt. Ein noch besseres Verständnis dieses Prozesses ist gerade hinsichtlich der Entwicklung von weiteren Therapieoptionen oder einer Prophylaxe der „Volkskrankheit Arthrose“ unabdingbar.

Im Mittelpunkt der Arthrose-Forschung der letzten Jahre standen vor allem das Knie- und Hüftgelenk. Während bei einigen Patienten bei der primären Arthrose eine Koinzidenz an mehreren Gelenklokalisationen auffällig war, trat beim Schultergelenk die Mehrzahl isoliert an der Schulter und häufig bilateral auf [9]. Eine weitere Besonderheit sowie eindeutiger Unterschied zu den anderen Gelenken sind die einzigartige anatomische Beschaffenheit des Glenohumeralgelenkes mit der Rotatorenmanschette und der von anderen

Gelenken abweichenden Biomechanik. Das Schultergelenk als kraft- und nicht formschlüssiges Gelenk ist im Gegensatz zum Knie- und Hüftgelenk vor allem vermehrten Scherkräften und weniger axialem Gewicht bzw. Schwerkraft unterworfen [39]. Bei der Arthroseentstehung wird bei der multifaktoriellen Genese neben der genetischen Komponente auch von einer mechanischen Komponente ausgegangen [162]. Vor allem bei der unteren Extremität ist sie nicht zu unterschätzen [28]. Wie stark mechanische Faktoren am Prozess der Arthroseentstehung beteiligt sind, kann bei multifaktorieller Genese nur schwer beurteilt werden. Diese Beobachtungen untermauern die Vermutung, dass sich das Schultergelenk nicht nur biomechanisch sondern auch genetisch von allen anderen Gelenken unterscheidet. In der Literatur sind zahlreiche molekulargenetische Untersuchungen zur Arthrose in den verschiedensten Gelenken verzeichnet. Molekulargenetische Untersuchungen zur Omarthrose sind bis zum heutigen Tag in der Literatur nicht zu finden.

Außerdem findet sich anders als beim Knie- und Hüftgelenk ein vermehrt exzentrischer Abrieb bei Defektarthropathie und primärer Omarthrose [39, 95, 162]. Aufgrund der multifaktoriellen Genese der Arthrose mit starker genetischer Komponente liegt die Vermutung nahe, dass neben weniger schwerwiegenden mechanischen Faktoren vor allem die genetische Komponente Einfluss auf den glenohumeralen Abrieb hat und dadurch bei der Defektarthropathie vermehrt ein kranialer und bei der primären Omarthrose ein zentraler bzw. posterior-inferiorer Abrieb zu finden ist. Hinsichtlich des glenohumeralen Abriebs bei der primären Omarthrose und Defektarthropathie finden sich keine genetischen Studien. Aber gerade dieser Sachverhalt ist vor allem in Hinblick auf Prognose, Wahl des Endoprothesenmaterials und zur Fragestellung des Glenoidersatzes bei Schulter-TEPs interessant, da abhängig vom vorliegenden Krankheitsbild unterschiedliche Probleme im Verlauf auf Arzt und Patienten zukommen können.

Aus Nachuntersuchungen von 518 Patienten mit einer Schultergelenkendoprothese nach primärer Omarthrose ist bekannt, dass eine sekundäre Rotatorenmanschettendysfunktion nach Implantation einer

anatomischen Schultergelenkendoprothese mit zementiertem, kielförmigem Glenoidersatz im Laufe der Jahre zunimmt. Fünf Jahre nach Implantation konnte bei keinem Probanden eine sekundäre Dysfunktion der Rotatorenmanschette nachgewiesen werden. 10 Jahre später zeigten 84 % und nach 15 Jahren lediglich 45 % der Probanden klinisch und radiologisch keine Hinweise für eine sekundäre Rotatorenmanschettendysfunktion. Es fand sich ein Zusammenhang zwischen sekundärer Rotatorenmanschettendysfunktion und einem postoperativ unbefriedigendem klinischen Ergebnis. Als prognostische Faktoren für ein höheres Risiko für die Entstehung einer sekundären Dysfunktion der Rotatorenmanschette gelten unter anderem die präoperative fettige Infiltration des M. infraspinatus und die Implantation eines Glenoidersatzes mit superiorem Tilt [170]. Es könnte vermutlich durch eine frühzeitige Detektion der Patienten mit primärer Omarthrose und Neigung zur sekundären Rotatorenmanschettendysfunktion nach endoprothetischem Ersatz häufiger ein postoperativ zufriedenstellenderes klinisches Ergebnis erreicht werden.

Eine weitere Einschätzung nach Identifizierung der Risikopatienten mit Defektarthropathie wäre ebenfalls von großem Vorteil. Es wird dabei davon ausgegangen, dass es bei der Defektarthropathie durch genetische Veranlagung, mechanischen Abrieb, Knorpelminderwertigkeit oder Entzündungen zu einer Imbalance der Rotatorenmanschettenmuskulatur kommt und sekundär die Arthrose ausgelöst wird. Im Gegensatz dazu wird bei der primären Omarthrose vor allem eine im Vordergrund stehende genetische Komponente vermutet. Sollte dies zutreffen, dann wird ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit primärer Omarthrose bzw. Defektarthropathie und der Vergleichsgruppe evident.

Unklar ist außerdem, warum in vielen Fällen der primären Omarthrose ein bevorzugter Abrieb und Knochenverlust des posterior-inferioren Glenoidanteils auftritt, der nach der Walch-Klassifikation zu den Typen B2 und C führt [156, 158]. Moor et al. [90] untersuchten den Zusammenhang der acromialen Überdachung und der Entstehung der primären Omarthrose und

Rotatorenmanschettenruptur. Es bestätigte sich, dass die Probanden mit primärer Omarthrose deutlich kleinere degenerative Rotatorenmanschettenrupturen mit einem deutlich höheren CSA aufwiesen als Probanden mit asymptomatischen Schultergelenken. Aus diesem Grund schloss die Studiengruppe aus dem Ergebnis, dass die individuelle Anatomie des Acromions die Biomechanik des Schultergelenkes soweit beeinflussen kann, dass unterschiedliche Formen von degenerativen Gelenkerkrankung entstehen können. Beim Typen C liegt eine Glenoiddysplasie vor, sodass in diesem Fall neben der genetischen Komponente auch von einer vermehrt mechanisch bedingten Komponente bei der Omarthroseentstehung ausgegangen werden muss. Ähnlich verhält es sich mit dem Walch-Typen B2, bei dem es durch verschiedene Faktoren wie mechanische Imbalance und Beanspruchung vermutlich ebenfalls zu einer vermehrten mechanischen Komponente neben der genetischen Komponente kommt. Diese beiden Typen weisen darüber hinaus ein signifikant schlechteres funktionelles Ergebnis und eine vorzeitige Lockerung der Glenoidkomponente nach Implantation einer Schultergelenktotalendoprothese auf [48, 162]. Derzeit stehen weder eine Früherkennung dieser Risikogruppe noch eine Therapiemöglichkeit zur Verfügung, da die Patienten häufig klinisch zu spät auffällig werden. Hierbei könnte ebenfalls die Möglichkeit einer genetischen Risikokonstellation von großer Bedeutung sein, sodass eine frühzeitige Identifizierung und ggf. langfristig eine weitere Therapieoption entwickelt werden kann, die unter Umständen gerade hier ansetzt. Sollten die untersuchten Polymorphismen an der Entstehung der Walch-Typen beteiligt sein, so würde ein statistisch signifikanter Unterschied in der Allelverteilung der Walch-Typen nachweisbar werden. Da bei Walch-Typ C eine Glenoiddysplasie mit vermutlich mechanischer Komponente vorliegt, gilt Walch-Typ C als Vergleichsgruppe. Es wird demnach ein größt möglicher Unterschied zwischen Walch-Typen C und den übrigen Walch-Typen erwartet.

Patienten mit Polyarthrose und -arthritis scheinen aus der Gruppe der Patienten mit primärer Omarthrose und Defektarthropathie herauszustechen. Der Krankheitsverlauf zieht sich vor allem bei Polyarthritispatienten meist über

Jahre hin. Patienten mit Polyarthritiden oder Polyarthrose zeigen häufig radiologisch eine noch nicht endgradig fortgeschrittene Omarthrose und klagen trotzdem über sehr starke Schmerzen. Hierbei steht wahrscheinlich die ausgeprägte Entzündungsreaktion der entsprechenden Gelenke im Vordergrund. Eine Beteiligung von weiteren Prädispositionsfaktoren ist gerade in diesem Patientenkollektiv wahrscheinlich.

Bekannterweise kann das *Propionibacterium acnes* ebenso zu einer erosiven Arthritis führen [74]. Es zeigte sich ein vermehrter Nachweis des Bakteriums in synovialer Flüssigkeit bei Patienten mit Oligoarthritiden. Andere Studien untermauern die Vermutung, dass das *Propionibacterium acnes* die arthritische Entzündungsreaktion triggert. Aus dem hohen intraoperativen Infektionsnachweis schloss die Studiengruppe um Levy, dass möglicherweise, ähnlich der Beteiligung des Bakteriums *Helicobacter pylori* an der Entstehung von Gastritis und gastroduodenalen Ulcera, *Propionibacterium acnes* durch die Triggerung eines inflammatorischen Prozesses an der Pathogenese der Arthrose oder Defektarthropathie beteiligt sein könnte. Außerdem wurde vermutet, dass die Schwankung von Schmerz und Aktivität im Arthroseprozess möglicherweise auf unterschiedlichen Entzündungsaktivitäten von *Propionibacterium acnes* im Gelenk beruhen. Es ist denkbar, dass der gleiche oder ein ähnlicher Prozess für das starke Schmerzempfinden vieler Polyarthritiden- bzw. Polyarthrosepatienten verantwortlich ist. Genauso gut kann aber auch ein genetischer Unterschied in der Allelverteilung für das verschiedene Schmerzempfinden bei Patienten mit zum Beispiel nur Omarthrose und Patienten mit Omarthrose und Polyarthrose bzw. Polyarthritiden verantwortlich sein.

Die Vermutung der Studiengruppe Levy et al. [74], dass das *Propionibacterium acnes* durch immunologische Prozesse die Pathogenese der Arthrose beeinflussen kann, ist ebenfalls interessant. Die Arthrose wurde bislang traditionell zu den nicht entzündlichen Arthritiden eingeordnet. Eine Fülle von neueren Forschungsergebnissen hinsichtlich des Prozesses der Immunantwort in Gelenken und Synovia bei der Arthrose führen allerdings in letzter Zeit

aufgrund der Gegensätzlichkeit zwischen einer entzündlichen und degenerativen Arthritis zu einer zunehmenden Unklarheit und bilden einen Gegensatz zu der bisherigen Meinung. Die Synovitis galt lange Zeit als charakteristisches Symptom für eine klassisch entzündliche Arthritis wie zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis oder chronischen Polyarthrit. Es konnten allerdings ein beträchtlicher Anteil an Synovitis und Gelenkentzündungen bei der Pathogenese der primären Arthrose beobachtet werden. Demnach könnte es sich bei dem klinischen Bild der Arthrose genauso gut um keine Krankheit sondern um eine gemeinsame Endstrecke („Pathway“) handeln, bei der weitere prädisponierende Faktoren wie Alter, Gelenktrauma, veränderte Biomechanik und Adipositas eine Rolle spielen. Vermutlich hat die Aktivierung des Immunsystems einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung und Progression der Arthrose [135]. Es ist durchaus denkbar, dass der gleiche oder ein ähnlicher „Pathway“ beim Vorliegen einer primären Omarthrose und Defektarthropathie mit einer bestimmten Immunantwort ausgelöst wird. Sollte dies der Fall sein, dann wird ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen und der Vergleichsgruppe erwartet, da hier am ehesten von einer Arthroseentstehung ausgegangen wird, die am wenigsten genetisch bedingt ist.

Eine molekulargenetische Untersuchung hinsichtlich Polyarthrose- und Polyarthritispatienten mit primärer Omarthrose im Vergleich zu Patienten mit primärer Omarthrose ohne Polyarthrose oder -itis und mit Defektarthropathie findet sich in der Literatur nicht. Fest steht aber, dass es vor allem bei der Polyarthrit zu einer massiven Knorpeldestruktion kommt und die Akute-Phase-Proteine TNF α , IL-1 α und β daran beteiligt sind. Außerdem sind die Polymorphismen TNF α , IL-1 α und β bei aggressiveren Verläufen der rheumatoiden Arthritis häufiger zu finden [109]. Bei Untersuchungen von Patienten mit rheumatoider Arthritis der großen Gelenke und Gelenkersatz konnten die Polymorphismen IL-1 α nicht sicher als prädiktiver Wert in der Chirurgie bestätigt werden [22].

Vor allem bei Polyarthrose- und Polyarthritispatienten mit primärer Omarthrose könnte eine noch unbekannte, vermehrte Komponente bei der bestehenden

Entzündungsreaktion ursächlich für die verstärkte Schmerzsymptomatik sein. Zu den Patienten mit Polyarthrose bzw. Polyarthrititis mit primärer Omarthrose und Defektarthropathie bilden die Patienten mit nur Defektarthropathie bzw. primärer Omarthrose das Vergleichskollektiv. Es wird vermutet, dass möglicherweise ein statistisch signifikanter Unterschied in der Allelverteilung zwischen den Patienten mit nur primärer Omarthrose bzw. Defektarthropathie und den Patienten mit zusätzlich Polyarthrose bzw. Polyarthrititis nachweisbar wird. Ein Unterschied in der Allelverteilung könnte bei Patienten nur mit Omarthrose und Patienten mit Omarthrose und Polyarthrose bzw. Polyarthrititis unterschiedliche Erkrankungen bestätigen. Eine weitere Beleuchtung dieser Problematik gerade im Hinblick auf den Anteil der genetischen Komponente und die beteiligten Polymorphismen bzw. Kandidatengene wären für Polyarthrose- und Polyarthritispatienten bei der Therapieplanung und bei der frühzeitigen Identifizierung dieser Gruppe sehr nützlich.

Außerdem wird häufiger bei Polyarthrosepatienten mit primärer Omarthrose der Walch-Typen A2 mit einem zentralen Glenoidabrieb beobachtet. In diesem Fall kann vermutet, dass bei der Polyarthrose vor allem endogene Faktoren den zentralen Abrieb des Glenoids verursachen. Darüber hinaus ist es bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen einer Polyarthrititis und primären Omarthrose interessant, ob es zu einem bevorzugten Glenoidabriebtypen der Walch-Klassifikation oder zu einem anderen als bei der Polyarthrose kommt. Hierzu existieren ebenfalls bislang keine Untersuchungsergebnisse in der Literatur.

Aus den vorangegangenen Ausführungen zeigt sich, dass Untersuchungen zum besseren Verständnis der Arthroseentstehung bei den untersuchten Polymorphismen unbedingt erforderlich sind, um ein klinisches Risikoprofil individuell für die Patienten zu erstellen. Langfristig ist es ein Ziel, eine genetische Risikokonstellation mit Kandidatengenen für Patienten mit primärer Omarthrose und Defektarthropathie zu erstellen, um frühzeitig Risikopatienten zu selektieren und die geeignete Therapie vor allem hinsichtlich der Endoprothesentypen zu wählen. Das gleiche gilt für die Polyarthrititis und Polyarthrose.

Der Studienaufbau wurde in folgender Weise geplant:

- Rekrutierung von Patienten mit primärer Omarthrose (Gruppe 1), Defektarthropathie (Gruppe 2) und sekundärer Omarthrose mit eindeutig exogener Ursache (Gruppe 3), z. B. posttraumatisch als Vergleichsgruppe unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit Polyarthrose und bzw. oder Polyarthrit
- Auswahl der Polymorphismen MMP-3, TNF α , IL-1 α und β anhand der bisher bekannten Daten aus der Literatur
- Analyse der Polymorphismen MMP-3, TNF α , IL-1 α und β aus der DNA, gewonnen aus Blutproben der Probanden der Studiengruppen
- Statistische Auswertung und graphische Darstellung

2. Patientenkollektiv, Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

2.1.1. Probanden

In der Schultersprechstunde von Prof. Dr. med. F. Gohlke an der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus in Würzburg wurden die Probanden rekrutiert. Dabei handelte es sich um Patienten, die sich mit einer fortgeschrittenen Omarthrose Grad 3 nach Samilson und Prieto [125] ambulant oder stationär in der Behandlung befanden und bei denen die Indikation einer Implantation einer Schultergelenkendoprothese bei Omarthrose gestellt wurde. Darüber hinaus konnten Patienten während des stationären Aufenthaltes im König-Ludwig-Haus zur Implantation einer Schulterendoprothese rekrutiert werden. Zusätzlich wurden Polyarthrose- und Polyarthritispatienten mit entsprechender Angabe der betroffenen Gelenklokalisationen in dem Probandenkollektiv erfasst. Der Studienzeitraum erstreckt sich vom Anfang 2004 bis Ende 2005.

2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einer primären oder sekundären Omarthrose, bei denen die Indikation zur Implantation einer Schulterendoprothese gestellt wurde und die nach individuellem und schriftlichem Einverständnis mit den Untersuchungen einverstanden waren. Falls unter den Patienten eine Polyarthrose oder Polyarthritis bekannt waren, wurden diese zusätzlich gesondert erfasst und die bekannten Gelenklokalisationen festgehalten. Ausschlusskriterium für die Untersuchung stellten nachgewiesene Stoffwechselerkrankungen der Probanden wie Diabetes mellitus, Gicht und Niereninsuffizienz sowie Tumor- und Infektionserkrankungen wie Hepatitis und HIV dar.

2.1.3. Studienablauf

Nach Diagnose- und Indikationsstellung sowie individuellem und schriftlichem Einverständnis der Probanden erfolgte zur Datengewinnung und Gruppeneinteilung eine Befragung der Studienteilnehmer betreffend Vorerkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Ausschlusskriterien und bezüglich der näheren Umstände ihrer Lebensweise. Außerdem wurden soziodemographische Daten wie Geburtsdatum, Geschlecht sowie zusätzlich bei Polyarthrosepatienten die Lokalisation der betreffenden Gelenke erfragt. Polyarthritispatienten wurden gesondert erhoben. Der Body Mass Index ermittelt aus Größe und Gewicht sowie das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Omarthrose mit Indikation zur Schulter-TEP wurden berechnet. Im Anschluss wurde das zur genetischen Analyse notwendige Blut in einem EDTA-Röhrchen durch eine periphere Venenpunktion gewonnen und umgehend bis zur DNA-Extraktion gekühlt.

Gemäß klinischem, radiologischem und intraoperativem Befund wurde die Einteilung der Probanden in drei Gruppen vorgenommen. Dabei wurde zunächst zwischen primärer und sekundärer Omarthrose unterschieden. Die Gruppe der sekundären Omarthrose wurde zusätzlich unterteilt in die Hauptgruppe der Defektarthropathien, bei der die Omarthroseentstehung auf eine Defektbildung der Rotatorenmanschette zurückzuführen ist, und die Hauptgruppe der sekundären Omarthrosen, die eine eindeutige exogene Ursache aufwiesen wie zum Beispiel Frakturen, einen traumatischen Abriss der Rotatorenmanschette, Nekrosen oder Infekte. Daraus ergaben sich folgende drei Gruppen, die aus mindestens 100 Probanden pro Gruppe bestehen sollten:

1. Patienten mit **primärer Omarthrose**
2. Patienten mit **Defektarthropathie** (sekundäre Omarthrose nach Defektbildung der Rotatorenmanschette)
3. Patienten mit **sekundärer Omarthrose mit eindeutig exogener Ursache** (wie Fraktur, traumatische Rotatorenmanschettenruptur, Nekrose und Infekt)

Die Patientenzahl, die erreicht wurde, betrug 98 für die erste Gruppe, 88 für die zweite Gruppe und 117 für die dritte Gruppe.

Die Patienten mit primärer Omarthrose (Gruppe 1) wurden zusätzlich mittels MRT- oder CT-Diagnostik, radiologischem sowie intraoperativem Befund nach der Klassifikation nach Walch durch Prof. Dr. med. F. Gohlke in die 5 Glenoidtypen eingeteilt.

		Primäre Omarthrose (Gruppe 1)	Defektarthropathie (Gruppe 2)	Vergleichsgruppe (Gruppe 3)
Polyarthrose	Kleine Gelenke	1	2	0
	Große Gelenke	28	27	39
	Kleine und große Gelenke	2	2	0
Polyarthritits		5	3	18

Tab. 3: Anzahl der Studienteilnehmer mit Polyarthritits bzw. mit Polyarthrose und deren Gelenklokalisationen

Dabei wiesen 31 Patienten eine Polyarthrose in der Gruppe der Omarthrosepatienten auf. Davon waren bei 28 Patienten große Gelenke, bei einem Patienten kleine Gelenke und bei 2 Patienten in der Kombination große und kleine Gelenke betroffen (siehe Tabelle 3). Bei insgesamt 13 Polyarthrotikern konnte ein Walch-Typ A2 mit zentralem Abrieb und bei 9 Polyarthrotikern ein Walch Typ B2 gefunden werden. Bei 5 Patienten mit primärer Omarthrose war zusätzlich eine Polyarthritits bekannt.

Bei den Patienten mit Defektarthropathie (Gruppe 2) konnte Polyarthrose bei 27 Patienten mit einer Beteiligung der großen Gelenke, bei 2 Patienten eine der kleinen Gelenke und bei 2 Patienten eine Beteiligung der großen und kleinen

Gelenke aufgezeigt werden. Bei 3 Patienten war eine Polyarthritits bekannt (siehe Tabelle 3, S. 41).

Im Kollektiv der Vergleichgruppe (Gruppe 3) wiesen insgesamt 39 Patienten Polyarthrose auf. Hierbei wurde lediglich eine Beteiligung der großen Gelenke bei allen Patienten ermittelt. Insgesamt wiesen 18 Patienten der dritten Gruppe Polyarthritits auf (siehe Tabelle 3, S. 41).

Nach Rekrutierung, Blutgewinnung und Zuordnung der Probanden in Gruppen erfolgte die molekulargenetische Untersuchung der Blutproben und im Anschluss die statistische Auswertung. Aufgrund der extrem niedrigen Anzahl der Patienten mit Polyarthrose bzw. Polyarthritits wurde auf die zuvor geplante weitere statistische Auswertung dieser Daten verzichtet, da für ein repräsentatives Ergebnis mindestens eine drei- wenn nicht vierstellige Patientenanzahl notwendig ist und diese bei weitem nicht erreicht werden konnte.

Bei der statistischen Auswertung stellte die dritte Gruppe, deren Omarthroseentstehung nicht auf genetische sondern auf exogene Faktoren zurückzuführen war, das Vergleichskollektiv dar und bildete zu den anderen Kollektiven einen größtmöglichen Kontrast. Hier wurde im Vergleich zu den anderen Gruppen der größte genetische Unterschied bei den untersuchten, arthroserelevanten Genen (TNF α , MMP-3, IL-1 α und β) erwartet. Zusätzlich erfolgte die Auswertung der Daten aus der Gruppe der primären Omarthrose (Gruppe 1) nach den 5 Typen der Walch-Klassifikation und Unterschieden in der Allelverteilung der untersuchten, arthroserelevanten Genen (TNF α , MMP-3, IL-1 α und β).

2.2. Überblick über die verwendeten Klassifikationen

2.2.1. Walch-Klassifikation

Diese Einteilung der Glenoidmorphologie erfolgte nach klinischen und computertomographischen Untersuchungen von Schultergelenken. Dabei wird

mittels eines Index, der sich aus der Position des Humeruskopfes sowie des Glenoids zusammensetzt, die Retroposition des Humeruskopfes bestimmt [156, 158].

Der Subluxationsindex von 0 % bezeichnet eine anteriore Dislokation des Humeruskopfes im Verhältnis zum Glenoid, 100 % gibt eine posteriore Dislokation an und der Index zwischen 45 und 55 % repräsentiert einen zentrierten Humeruskopf.

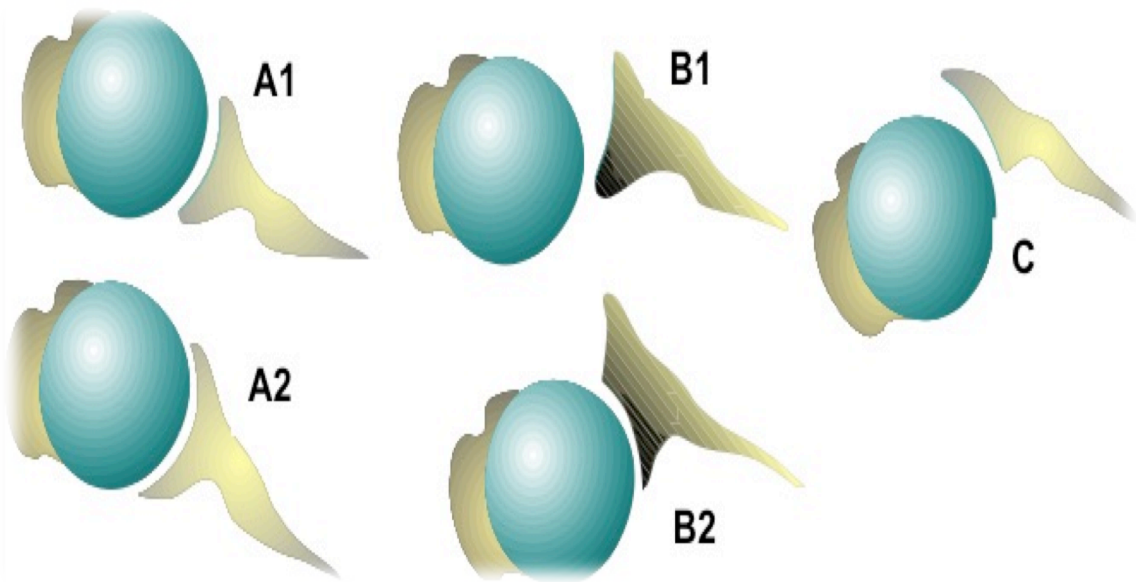


Abb. 21: Walch-Klassifikation [modifiziert nach 158]

Nach Walch werden drei Typen der Glenoidmorphologie bei der primären Omarthrose [48] unterschieden (siehe Abbildung 21):

Typ A: Humeruskopf glenoidal zentriert (53,5 %)

A1: geringer zentraler Pfannenverbrauch

A2: zentral protrudierter Kopf mit konkaver Pfannenvertiefung

Typ B: Humeruskopf nach posterior subluxiert (39,5 %)

B1: posteriorer Pfannenverbrauch mit Abflachung und subchondraler Sklerosezone

B2: bikonkave posteriore Pfannendeformität

Typ C: primär dysplastisches Glenoid mit Retroversion > 25° (etwa 5 %)

2.2.2. Body Mass Index (BMI)

Der Body Mass Index ist eine Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichts des Menschen, die sich aus dem Quotienten aus Körpergewicht in Kilogramm und der Größe in Metern im Quadrat errechnet. Nach dem auf diese Weise ermittelten BMI wird die Zuordnung in drei Kategorien vorgenommen, die sich wie folgt darstellen (siehe Tabelle 4):

Kategorie		BMI (kg/m ²)	
Untergewicht	(BMI < 18,50)	Starkes Untergewicht	< 16,00
		Mäßiges Untergewicht	16,00 – 16,99
		Leichtes Untergewicht	17,00 – 18,49
Normalgewicht	(BMI 18,50 – 24,99)		
Übergewicht	(BMI > 25)	Präadipositas	25,00 – 29,99
		Adipositas Grad I	30,00 – 34,99
		Adipositas Grad II	35,00 – 39,99
		Adipositas Grad III	≥ 40,00

Tab. 4: Gewichtsklassifikation beim Erwachsenen anhand des BMI modifiziert nach WHO (Stand 2008) [163]

2.2.3. Klassifikation nach Samilson und Prieto (1983)

Zur Gradeinteilung der Arthrose am Schultergelenk ist die Klassifikation nach Samilson und Prieto [125] empfehlenswert (siehe Abbildung 22 und 23). Anhand der glenoidalen und humeralen Osteophyten erfolgt die Einteilung in drei Schweregrade:

<p>Grad 1 (mild): Kaudaler Osteophyt 0-3 mm</p> <p>Grad 2 (moderat): Kaudaler Osteophyt 3-6 mm</p> <p>Grad 3 (massiv): Kaudaler Osteophyt > 6 mm</p>
--



Abb. 22: Klassifikation nach Samilson und Prieto [125]

Abb. 23: Radiologischer Befund einer Omarthrose Grad 3 nach Samilson und Prieto (Bildarchiv Prof. Dr. med. F. Gohlke)

2.3. Material

2.3.1. Blutproben

Die Gewinnung der Blutproben erfolgte durch eine peripher venöse Blutentnahme der Probanden in zwei EDTA-Röhrchen. Im Anschluss wurde bis zur DNA-Extraktion umgehend die Aufbewahrung der Proben im Kühlschrank vorgenommen.

2.3.2. Enzyme, Chemikalien und Lösungen

- **Restriktionsenzyme:** NcoI (10 U/μl; Gibco), Taq1 (20 U/μl)
- **Puffer:** AL-Puffer (QIAmp® Blood Kit), AWI-Puffer (QIAmp® Blood Kit), PCR-Puffer (10 mM Tris (pH 8,4), 50 mM KCl, 1,5 mM MgCl₂), NE-Puffer

(Restriktion), TE-Puffer (1 ml Tris Cl, 0,2 ml EDTA, Aqua dest.), TBE-Puffer (10,8 g/l Tris, 5,5 g/l Borsäure, 10 mM EDTA), DNA-Probenpuffer (TBE, 60 % Glycerol, 0,4 % Xylen Cyanol)

- **Chemikalien:** Ethanol, Ethidiumbromid
- **Sonstiges:** EDTA-Monovetten (Sarstedt), QIAmp® Blood Kit (QIAGEN), Auto Seq™ G-50 von Amersham Bioscience, Primer (MWG Biotech-AG), dNTP-Mixture (TaKaRa Bio. Inc.), TAQ-Polymerase (Clone-TAQ-DNS-Polymerase 5 un/µl von Amersham), Big Dye Terminator Cycle Ready Reaction Kit mit Ampli TAQ FS von ABI Prism, DNS-Leiter plus von pep Gold, Template Suppression Reagent (ABI Prism), Fragmentanalysen-Standard (Tamra Gene Scan ABI Prism Size Standard 401 733)

2.3.3. Geräte, Hard- und Software

- Vortex-Genie 2 Scientific Industries
- Metallblock-Thermostate Grant Boekel
- Brutschrank Heraeus
- Labor-Zentrifuge „Biofuge pico“ Heraeus
- BioPhotometer 6131 Eppendorf
- PCR-Maschine „Multi-Cycler PTC 200“ Biozym Diagnostik GmbH
- Laborwaage „EW 6000-1M“ Kern & Sohn GmbH
- Gelelektrophorese (Consort 300 V; 500 mA E 835; Mode B2 Owl Separation Systems class II Rated 0-150 V; 0-100 mA; Mitsubishi Printer P 91)
- Densitometer LFT-Labortechnik
- Densitometer-Software Bio-ID
- Bio-Profil-Software
- Kamera Polaroid
- Fragmentanalyse mittels „ABI-Prism 310 Genetic Analyser“
- Statistikprogramm SPSS

2.4. Molekulargenetische Methoden

2.4.1. DNA-Isolierung und DNA-Quantifizierung

Die zur genetischen Analyse notwendige DNA wurde mit Hilfe des Testsystems QIAmp®Blood Kit von QIAGEN aus Granulozyten des Blutes von Patienten mit Omarthrose gewonnen, denen zuvor venöses Blut in 9 ml EDTA-Monovetten abgenommen und im Kühlschrank bei 4°C oder im Eisschrank bei -20°C gelagert worden waren.

Zunächst wurden zur DNA-Isolierung 20 µl QIAGEN-Protease in ein 1,5 ml Mikrozentrifugenröhrchen pipettiert und mit 200 µl der Vollblutprobe und 200 µl des AL-Puffers versetzt. Im Anschluss wurde das Mikrozentrifugenröhrchen für 15 Sekunden gevortext und für 10 Minuten im Metallblock-Thermostate bei 56°C inkubiert. Zur Entfernung der Blasen folgte ein kurzes Zentrifugieren. Anschließend wurden 200 µl Ethanol (96-100 %) dem Mikrozentrifugenröhrchen zugefügt, erneut für 15 Sekunden gevortext und dann zur Blasenentfernung kurz zentrifugiert. Nach vorsichtigem, ohne den Rand zu befeuchtenden Aufpipettieren der Mischung möglichst in die Mitte einer QIAmp spin-Säule mit Sammelröhrchen, wurde die Säule verschlossen und für eine Minute bei 8000 rpm (6000 x g) zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen.

In die geöffnete QIAmp spin Säule wurden nun 500 µl AWI-Puffer wieder möglichst mittig und ohne den Rand zu befeuchten dazugegeben, die Säule verschlossen und bei 8000 rpm (6000 x g) für eine Minute zentrifugiert. Die QIAmp spin Säule wurde im Anschluß in ein sauberes 2 ml Sammelröhrchen eingesetzt, das alte wurde inklusive Filtrat verworfen.

Nach dem erneuten Öffnen der QIAmp spin Säule wurden nochmals 500 µl AWI-Puffer möglichst in die Mitte und ohne Befeuchtung des Randes dazupipettiert, die Säule abermals verschlossen und bei 13000 rpm für 3 Minuten zentrifugiert. Danach wurde die QIAmp spin Säule in ein sauberes 1,5 ml Mikrozentrifugationsröhrchen gestellt und das Sammelröhrchen samt Filtrat verworfen. Abschließend wurden der geöffneten QIAmp spin Säule 200 µl

destilliertes Wasser hinzugefügt, bei Raumtemperatur für eine Minute inkubiert und dann für eine Minute bei 8000 rpm (6000 x g) zentrifugiert.

Mittels photometrischer Messung im Eppendorf Photometer wurde die gewonnene DNA-Menge quantifiziert. Hierzu wurden 5 µl der DNA-haltigen Lösung mit 500 µl Aqua ad inject. versetzt und die DNA-Konzentration bei 260 nm im UV-Spektroskop bestimmt. Eine Extinktion von 1 entsprach hierbei einer Konzentration von 50 µg/ml.

2.4.2. PCR (Polymerase-Kettenreaktion) und Gewinnung des gereinigten PCR-Eluats

Zur Amplifikation einzelner Genabschnitte, in denen der Polymorphismus erwartet wurde, wurde die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) durchgeführt. Das verwendete Pipettierschema sah wie folgt aus (siehe Tabelle 5):

1	µl	dNTP-Mix (2,5 mM je Base von TaKaRa)
1	µl	Primer (Sense)
1	µl	Primer (Anti-Sense)
0,3	µl	TAQ-Polymerase (Clone-TAQ-DNS-Polymerase 5 un/µl von Amersham)
3	µl	Puffer (10mM Tris (pH 8,5), 50mM KCl, 1,5 mM MgCl ²)
18,7-x	µl	Aqua dest.
X	µl	50 ng DNA
25	µl	Gesamt

Tab. 5: PCR-Pipettierschema

In der PCR-Maschine wurde entsprechend jedem Polymorphismus ein eigenes Programm mit den vom Polymorphismus abhängigen PCR-Bedingungen (siehe Kapitel 3.1., Tabelle 9, S. 55) erstellt. Das PCR-Programm zur Amplifikation der Gene sah wie folgt aus (siehe Tabelle 6, S. 49):

Schritt	Reaktion	Temperatur (C°)	Zeit (Min.)	
1	Denaturierung	94	3	
2	Denaturierung	94	0,5	Wiederholung von 35 Zyklen
3	Annealing	Annealing-Temperatur siehe Tab. 9 (S. 55)	1	
4	Synthese	72	1	
5	Finale Synthese	72	5	

Tab. 6: PCR-Programm zur Amplifikation der Gene

Nach der Amplifikation erfolgte die Reinigung der PCR-Produkte. Hierbei wurde pro Produkt eine Auto-Seq G50-Säule von Amersham kurz gevortext und das bereits vorgestanzte Ende abgebrochen. Im Anschluss wurde die Säule in jeweils ein Tube gestellt und mit 8000 rpm für 3 Minuten zentrifugiert. Die Tubes wurden mit der entstandenen Flüssigkeit verworfen und die nun vorbereiteten Säulen in ein Epi-Cap gestellt. Nun wurde vorsichtig das PCR-Produkt auf die Säule pipettiert. Nach Befestigung der Deckel auf der Säule wurde erneut eine Zentrifugation mit 8000 rpm für 3 Minuten durchgeführt. Anschließend konnten die Säulen entfernt und das gereinigte PCR-Produkt in den beschrifteten Epi-Caps bis zur Weiterverarbeitung im Kühlschrank oder der Gefriertruhe aufbewahrt werden.

2.4.3. Restriktion

Die PCR-Produkte von TNF α , IL-1 α und β wurden jeweils einem speziellen Restriktionsverfahren unterzogen. Hierzu wurde folgendes Pipettierschema für die Restriktion angewandt (siehe Tabelle 7, S. 50):

0,5	µl	Restriktionsenzym siehe Tab. 9 (Seite 52)
1,5	µl	Puffer
6	µl	Aqua dest.
7	µl	gereinigtes PCR-Produkt
15	µl	Gesamt

Tab. 7: Restriktionspipettierschema für TNF α , IL-1 α und β

Die verschlossenen Röhrcen wurden bei unterschiedlichen und vom Polymorphismus abhängigen Restriktionsbedingungen (siehe Kapitel 3.1., S. 56, Tabelle 10) für eine Stunde in den Brutschrank oder den erwärmten Metallblock gestellt.

Bei der Restriktion schneiden die Restriktionsenzyme die DNA an der Stelle des entsprechenden Polymorphismus. Hierbei wird nur eines der beiden im diploiden Chromosomensatz vorkommenden Allele geschnitten und es ergeben sich verschiedene Genvarianten, deren Ergebnisse und Darstellungen im Kapitel 3.1. näher erläutert werden.

2.4.4. Gelelektrophorese

Zur Auftrennung der Restriktionsprodukte wurde bei TNF α , IL-1 α und β die Gelelektrophorese angewendet. Bei MMP-3 wurde die Gelelektrophorese zur Verifizierung der PCR-Produkte nach der Reinigung der PCR-Produkte und vor der Fragmentanalyse durchgeführt. Hierbei wurde darauf Wert gelegt, dass besonders kleine bis mittelkleine DNA-Fragmente gut dargestellt werden konnten.

Nach Herstellung einer 1,5 % Pufferlösung in TBE wurden in einen 500 ml Erlenmeyerkolben 2,3 g Agarose-Pulver gegeben und dieses gut in ca. 150 ml der zuvor hergestellten Pufferlösung gelöst. Im Anschluss wurde die Agaroselösung vorsichtig auf ca. 60°C erwärmt. Nachdem das Gemisch fast wieder auf Raumtemperatur abgekühlt worden war, wurde es mit 1 µl Ethidiumbromid pro 100 ml Agarosegemisch versetzt und erneut gut

durchmischt. Dann erfolgte das Gießen des Gels in einer Gelkammer, in der in einem Abstand von 0,7 bis 1 cm vom Rand ein Kamm befestigt war, dessen Zacken im erhärteten Gel die Vertiefungen für die Proben bildeten. Nach vollständigem Abkühlen der Agaroselösung wurde aus dem nun fertigen Gel der Kamm vorsichtig entfernt. Nach sorgfältiger Befüllung der Kammer und vollständiger Überdeckung des Gels mit TBE-Pufferlösung konnte im Abschluss die vorsichtige Befüllung der Gelvertiefungen erfolgen. Hierbei wurden zuvor 10 µl eines entsprechenden Restriktionsproduktes einer Probe mit 2 µl 10 x LD-Puffer versetzt, gut gevortext und zum Sammeln des kompletten Materials kurz zentrifugiert. Dieses Gemisch wurde nun unter sorgfältiger Dokumentation und Nummerierung der Proben vorsichtig mittels einer Pipette in die Gelvertiefungen gefüllt, ohne dass die angrenzenden Vertiefungen verunreinigt wurden.

Im Anschluss wurde eine Spannung mit 150 V angelegt. Dabei befand sich die Kathode auf der Seite der mit Proben befüllten Vertiefungen, die Anode auf der gegenüberliegenden Seite. Mit dieser Anordnung von Kathode und Anode wandert der negativ geladene Phosphatrest der DNA unter Anlage einer Spannung zur gegenüberliegenden Anode. Hierbei bewegen sich kleine DNA-Fragmente schneller als größere durch das Gel fort. Da die DNA während des Prozesses nicht sichtbar ist, erfolgte in einer Vertiefung des Gels das Auftragen von 5 µl eines 100 Basenpaaren-Markers. Dieser wurde nach dem gleichen oben beschriebenen Prinzip aufgetrennt. Dabei markierte er farblich die unterschiedlichen Höhen der Auftrennung der Produkte durch eine Bande. Bildete sich auf einer bestimmten Höhe bei den übrigen Proben der DNA eine Bande, die nur unter UV-Licht dargestellt werden kann, konnte mit Hilfe des Markers eine Zuordnung erfolgen und die Auftrennung nach Durchwanderung des Markers durch das komplette Gel abgebrochen werden.

Anschließend wurde das Gel aus der Pufferlösung genommen und unter einer UV-Lampe betrachtet. Hierbei konnten mit Hilfe des 100 Basenpaaren-Markers auf bestimmten Höhen DNA-Banden nachgewiesen werden. Das zuvor zugegebene Ethidiumbromid hatte sich in der DNA eingelagert und kennzeichnete nun im ultravioletten Licht die Banden. Mit Hilfe dieser

Darstellung wurde nun die Zuordnung in die unterschiedlichen Varianten der Schnittprodukte vorgenommen.

2.4.5. Fragmentanalyse mittels Kapillarelektrophorese

Zur Darstellung der in der PCR entstandenen Produkte des Repeat-Polymorphismuses MMP-3 wurde die noch genauer auftrennende und sensitivere Kapillarelektrophorese gewählt, da bei diesem Genpolymorphismus die Anzahl der Repeats entscheidend ist.

Die PCR wurde nach dem gleichen, unter Punkt 2.4.2 beschriebenem Mechanismus angesetzt. Die einzige Ausnahme hierbei bildete die Verwendung eines fluoreszenzmarkierten Sense-Primers, mit dessen Hilfe es möglich ist, die Anzahl der Repeats in der Fragmentanalyse zu identifizieren. Grundsätzlich werden bei der Fragmentanalyse Fragmente nach dem Prinzip einer Elektrophorese, die in einer kleinen Kapillare stattfindet, aufgetrennt. Durch die dadurch entstehenden Kurven ist im Verlauf eine Zuordnung der Häufigkeit der MMP-3-Repeats in einer Probe möglich, wobei sich die Anzahl der Repeats beim Menschen unterscheiden können.

Das amplifizierte PCR-Produkt wurde durch eine Gelelektrophorese verifiziert (siehe Kapitel 2.4.4) und daraufhin nach folgendem Pipettierschema in 2 ml Röhrchen gefüllt (siehe Tabelle 8):

13	µl	TSR
1	µl	PCR-Eluat (gereinigt über einen Auto-Seq G50-Säule von Amersham)
1	µl	Standard (Gene Scan Abiprism Size Standard 401733)
15	µl	Gesamt

Tab. 8: Pipettierschema für die Fragmentanalyse von MMP-3

Im Anschluss erfolgten die Denaturierung der Probe im Heizblock bei 94°C für 5 Minuten und die Abkühlung auf Eis. Nach erneuter kurzer Zentrifugierung mit 8000 rpm wurde nun das speziell dafür vorgesehene Sequenzer-Röhrchen mit der Probe gefüllt und die Fragmentanalyse im ABI-Prism 310 Genetic Analyser gestartet. Nach durchgeführter Fragmentanalyse erfolgte die Auswertung der Genvarianten.

2.5. Statistische Methoden

Nach Auswertung der Patientenakten sowie Erhalt der Laborparameter wurden die Daten zur Analyse in das Statistikprogramm SPSS Version 12.0 eingegeben. Zur Ermittlung von Unterschieden bei den soziodemographischen Parametern zwischen den einzelnen Gruppen sowie zum Vergleich der Allelverteilung zwischen den einzelnen Gruppen wurden verschiedene statistische Tests angewandt und ein p-Wert ermittelt. Ein p-Wert < 0,05 wurde hier als Signifikanzniveau festgelegt. P-Werte \leq 0,001 galten als hochsignifikant.

Bei normalverteilten, stetigen, unverbundenen Daten wie den soziodemographischen Parametern Alter und BMI wurden nach Ermittlung der Mittelwerte innerhalb der drei Studiengruppen bzw. der fünf Glenoidtypen nach Walch-Klassifikation durch die univariate Varianzanalyse mit Zwischensubjekteffekt und Paarweisem Vergleich Unterschiede ermittelt. Hierbei wurde die geschätzte Varianz innerhalb der Gruppen und der geschätzten Varianz zwischen den Gruppen unterschieden. Aufgrund der drei Studiengruppen und fünf verschiedenen Glenoidvarianten der Walch-Klassifikation wurde das Signifikanzniveau nach Bonferoni angepasst.

Zur Ermittlung signifikanter Unterschiede wurde beim Geschlecht der χ^2 -Test im Vierfelderschema bei der Gruppenunterscheidung und beim direkten Vergleich der Gruppen angewandt. Der Exakte Test nach Fisher wurde im Vierfelderschema für jede Zelle der Matrix verwendet, deren Wert kleiner als 5 war. Die soziodemographischen Parameter (Alter, BMI, Geschlecht) wurden bei

Normalverteilung im Folgenden als Mittelwert angegeben. Die graphische Darstellung der Daten erfolgte mittels Balken- und Kreisdiagrammen.

Im Fall der Allelverteilung der Gene der untersuchten Polymorphismen (ordinale Daten) und deren Verteilung auf die drei Studiengruppen bzw. den fünf Glenoidtypen nach Walch-Klassifikation wurde zur Ermittlung von Unterschieden zu allen drei oder vier bzw. fünf Gruppen ein χ^2 -Test durchgeführt. Zum direkten Vergleich von jeweils zwei der drei bzw. zwei der fünf Gruppen erfolgte der Exakte Test nach Fisher.

Die graphische Darstellung der Allelverteilung im Vergleich der drei Studiengruppen bzw. der fünf Walch-Glenoidtypen erfolgte in Balkendiagrammen.

3. Ergebnisse

3.1. Daten zu den untersuchten Polymorphismen und Laborergebnisse

Hinsichtlich der ausgewählten Polymorphismen MMP-3, TNF α , IL-1 α und β erfolgte zur Amplifizierung der Gene folgende Primer-Auswahl mit entsprechenden Labordaten zu den Primern und Annealing-Temperaturen (siehe Tabelle 9):

	Variante/ Ort	Primer-Sense	Primer-Anti-Sense	Größe (bp)	Annealing-Temperatur (°C)
TNF α	G-308A/ Promotor	CAA AAG AAA TGG AGG CAA TAG GTT TTG AGG	AGG GCG GGG AAA GAA AGA ATC ATT CAA CCA GCG G	ca. 300	60
IL-1 α	G-889T/ Promotor	GGG GGC TTC ACT ATG TTG CCC ACA CTG GAC TAA	GAA GGC ATG GAT TTT TAC ATA TGA CCT TCC ATG	300	58
IL-1 β	C+3954T/ Exon 5	CTG AGG TGT CCT CGA AGA AAT CAA	GCT TTT TTG CTG TGA GTC CCG	194	58
MMP-3	5A/6A	ACT AGT ATT CTA TGG TTC TCC	GCC ACC ACT CTG TTC TCC	132	60

Tab. 9: Gensequenzen und ihre PCR-Bedingungen [modifiziert nach 26]

Zur Darstellung der Polymorphismen TNF α , IL-1 α und β wurde zunächst die Restriktion durchgeführt. Hierzu wurden folgende Restriktionsenzyme, Puffer und Inkubationsbedingungen verwendet (siehe Tabelle 10, S. 56):

Polymorphismus	TNF α	IL-1 α	IL-1 β
Restriktionsenzym	NcoI; 193 S 10,000 U/ml	NcoI; 193 S	Taq I; R0149 S; 20,000 U/ml
	Lot: 25	Lot: 25	Lot: 45A
Puffer	10 x NEBuffer 4	10 x NEBuffer 4	10 NEBuffer Taq I; 100 x BSA
Inkubations- temperatur (°C)	37	37	65

Tab. 10: Restriktionsbedingungen TNF α , IL-1 α und β [modifiziert nach 26]

Nachdem die PCR-Produkte von TNF α , IL-1 α und β jeweils einem speziellen Restriktionsverfahren unterzogen worden waren, erfolgte die Darstellung und Dokumentation nach durchgeführter Gelelektrophorese mittels Fotoprints (siehe Abbildung 24):

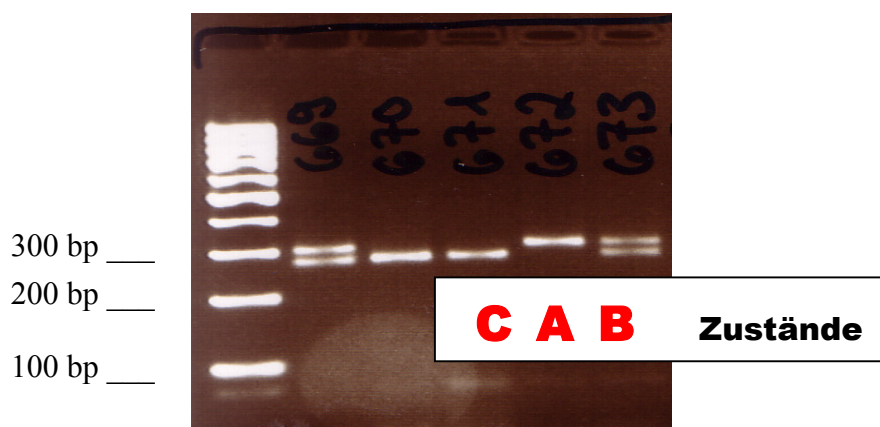


Abb. 24: Beispiele für Ergebnisse der Gelelektrophorese anhand von IL-1 α

Bei der Restriktion schneidet das Restriktionsenzym die DNA an der Stelle des entsprechenden Polymorphismus. Hierbei wird nur eines der beiden im diploiden Chromosomensatz vorkommenden Allele geschnitten. Daraus ergeben sich drei mögliche Varianten der Schnittprodukte:

1. **homozygot ungeschnitten (Zustand A)**
(eine Bande in der Gelelektrophorese; größeres Produkt)
2. **heterozygot geschnitten (Zustand B)**
(zwei Banden in der Gelelektrophorese entsprechend dem größeren und kleineren Produkt)
3. **homozygot geschnitten (Zustand C)**
(eine Bande in der Gelelektrophorese; kleineres Produkt)

Bezüglich MMP-3 konnte diese Methode und Darstellung nicht angewandt werden, da aufgrund der Repeatanzahl eine noch feinere Auftrennung notwendig war. Aus diesem Grund wurde die Fragmentanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse wurden folgendermaßen dargestellt (siehe Abbildung 25):

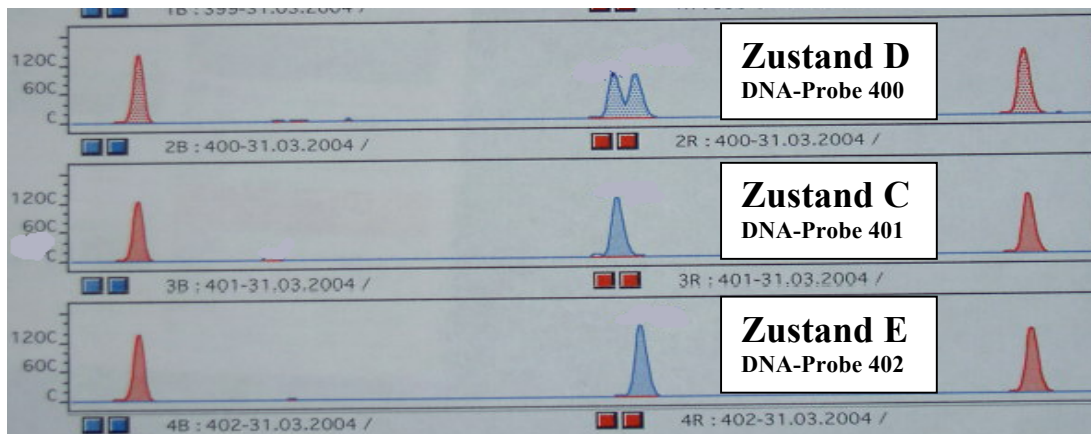


Abb. 25: Beispiele für Ergebnisse der Fragmentanalyse (MMP-3)

Hierbei zeigten sich fünf verschiedene Zustände:

1. **homozygot 4A (Zustand A)**
2. **heterozygot 4A/ 5A (Zustand B)**
3. **homozygot 5A (Zustand C)**
4. **heterozygot 5A/ 6A (Zustand D)**
5. **homozygot 6A (Zustand E)**

3.2. Statistische Darstellung der drei Studiengruppen

Untersucht wurde die Verteilung der Allele der unterschiedlichen Polymorphismen (MMP-3, TNF α , IL-1 α und β) nach den drei Studiengruppen. Darüber hinaus wurden die Gruppen hinsichtlich Unterschiede im Geschlecht, Alter zur Diagnosestellung mit Operationsindikation und BMI untersucht. Bei Unterschieden im Vergleich der Gruppen mit den untersuchten Faktoren bzw. der Allelverteilung sollten Rückschlüsse auf den Krankheitsprozess der Arthrose und Defektarthropathie gezogen werden.

3.2.1. Darstellung der soziodemographischen Daten

Hierbei wurden 303 Patienten den Studiengruppen zugeteilt (siehe Abb. 26):

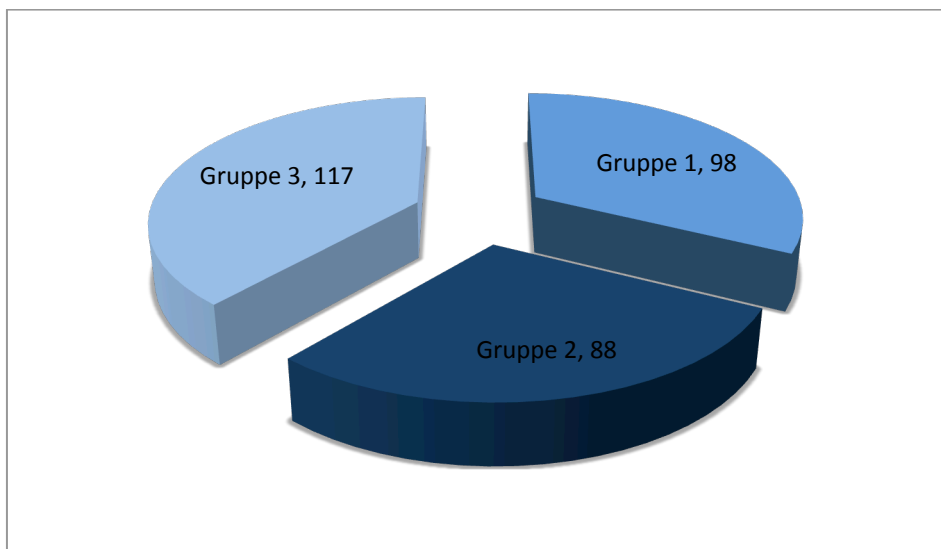


Abb. 26: Drei Studiengruppen nach Patientenzahl aufgeschlüsselt

3.2.1.1. Geschlechtsverteilung

Es zeigte sich im χ^2 -Test nach Pearson ein hochsignifikanter (Werte $p < 0,001$ sind hochsignifikant, Werte $p < 0,05$ sind signifikant) Unterschied zwischen den drei Gruppen bezüglich der Geschlechtsverteilung mit einem Wert von

$$p = 0,001.$$

Im Exakten Test nach Fisher zeigte sich im Hinblick auf die Geschlechtsverteilung ein signifikanter Unterschied der Gruppen 2 und 3 sowie ein hochsignifikanter Unterschied der Gruppen 1 und 2 (siehe Tabelle 11).

	<i>Gr. 1 vs. Gr. 2</i>	<i>Gr.1 vs. Gr. 3</i>	<i>Gr. 2 vs. Gr. 3</i>
Exakter Test nach Fisher*(p)	0,001*	0,216	0,010*

* Werte $p < 0,001$ sind hochsignifikant, Werte $p < 0,05$ sind signifikant, Werte sind tendenziell signifikant $0,092 \geq p < 0,05$

Tab. 11: Exakter Test nach Fisher (Geschlechterverteilung)

Im Vergleich der Gruppen 1 und 3 konnte kein signifikantes Ergebnis festgestellt werden.

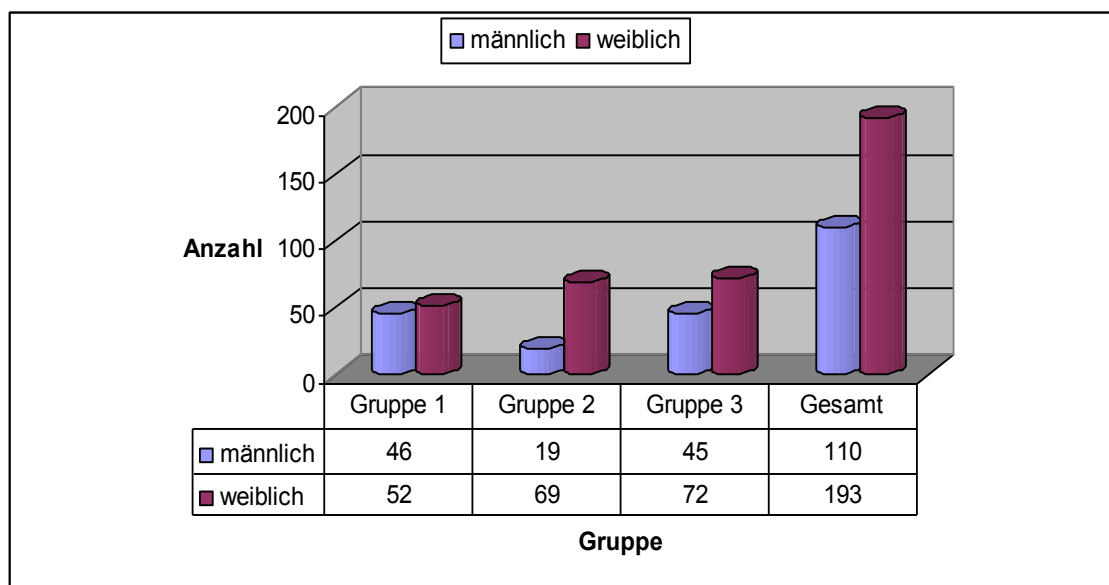


Abb. 27: Geschlechtsverteilung aufgeschlüsselt nach Studiengruppen und Gesamtgeschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung zeigt im Verhältnis weiblich zu männlich in Gruppe 2 und 3 sowie Gruppe 1 und 2 ein deutliches Minderverhältnis von Männern in Gruppe 2 im Vergleich zu Gruppe 1 und 3. In Gruppe 1 (Primäre Omarthrose) liegt im selben Vergleich ein nahezu gleiches Verhältnis von Männern und Frauen vor. Insgesamt sind im Vergleich nahezu um die Hälfte mehr Frauen als Männer von der Omarthrose betroffen.

Es bestand ein hochsignifikanter Zusammenhang hinsichtlich der Geschlechtsverteilung der Patienten aus allen drei Gruppen. Bei der Geschlechtsverteilung unterschieden sich die Patienten mit primärer Omarthrose hochsignifikant und die Patienten der Vergleichsgruppe mit Frakturen signifikant von den Patienten mit Defektarthropathien. Diese Gruppe wies im Verhältnis zu den anderen beiden Gruppen einen deutlich geringeren Männer- als Frauenanteil auf (siehe Abbildung 27, S. 59).

3.2.1.2. Altersdurchschnitt

In der ersten Gruppe (primäre Omarthrotiker) der insgesamt drei Gruppen ergab sich entsprechend der initialen Gruppeneinteilung ein Altersdurchschnitt von 66,16 Jahren. Die zweite Gruppe, die die Patienten mit einer Defektarthropathie enthielt, stellte mit 68,55 Jahren das älteste Kollektiv dar. Die dritte Gruppe bildete mit einem Altersdurchschnitt von 63,35 Jahren das jüngste Kollektiv. Der Altersdurchschnitt von allen drei Gruppen lag bei durchschnittlich 65,77 Jahren (siehe Abbildung 28).

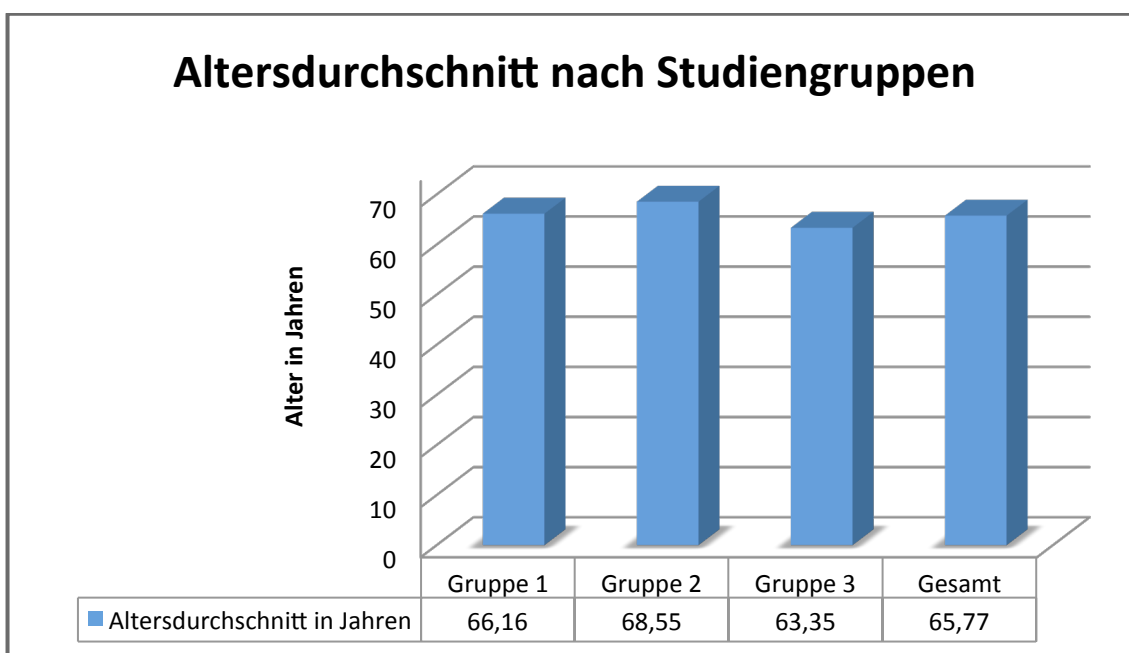


Abb. 28: Altersdurchschnitt nach drei Studiengruppen und Gesamtaltersdurchschnitt (in Jahren)

Es ergibt sich für Gruppe 2 ein Durchschnittsalter von 68,55 Jahren und für die Patienten aus Gruppe 3 ein Altersdurchschnitt von 63,35 Jahren. Somit bildet das Kollektiv der Gruppe 3 durchschnittlich die jüngste Gruppe und das Kollektiv der Gruppe 2 das älteste. Der Gesamaltersdurchschnitt lag bei 65,77 Jahren.

Im Rahmen der univariaten Varianzanalyse (siehe Tabelle 12) wurde im Test des Zwischensubjekteffekts bezüglich Unterschiede in der Altersverteilung der drei Studiengruppen zunächst die geschätzte Varianz innerhalb der drei Gruppen berechnet. Hier zeigte sich ein signifikantes Ergebnis (Werte $p < 0,001$ sind hochsignifikant, Werte $p < 0,05$ sind signifikant) mit

$$p = 0,003.$$

	Alter				p
	Mittelwert (Jahre)	Standardabweichung	Obergrenze (Jahre)	Untergrenze (Jahre)	
Gruppe 1	66,16	± 10,913	63,985	68,345	0,003
Gruppe 2	68,55	± 6,945	66,257	70,834	
Gruppe 3	63,35	± 13,118	61,366	65,335	

Tab. 12: Univariate Varianzanalyse der Altersverteilung

Im Paarweisen Vergleich wurde die geschätzte Varianz zwischen den Gruppen anhand einer Unterscheidung der Mittelwerte verglichen. Hier zeigte sich eine größere Varianz zwischen den Gruppen im Vergleich zur Varianz innerhalb der Gruppen.

	Gr. 1 vs. Gr. 2	Gr.1 vs. Gr. 3	Gr. 2 vs. Gr. 3
Paarweiser Vergleich ** (p)	0,418	0,184	0,003 *

* Werte $p < 0,001$ sind hochsignifikant, Werte $p < 0,05$ sind signifikant, Werte sind tendenziell signifikant $0,092 \geq p < 0,05$

** nach Anpassung für Mehrfachvergleiche durch Bonferoni

Tab. 13: Paarweiser Vergleich (Altersverteilung)

Im Paarweisen Vergleich (siehe Tabelle 13, S. 61) lagen Unterschiede im Vergleich der drei Studiengruppen und im Vergleich der Gruppe 2 und 3 bei der Altersverteilung vor. Im Vergleich der Gruppen 1 und 2 sowie 1 und 3 konnten statistisch keine signifikanten Zusammenhänge nachgewiesen werden.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass ein statistisch signifikanter Unterschied in der Altersverteilung vorlag. Die Patienten mit Defektarthropathien waren durchschnittlich signifikant älter als die Patienten aus der Vergleichsgruppe (Gruppe 3).

3.2.1.3. Body Mass Index (BMI)

Der Body Mass Index konnte in Gruppe 1 durchschnittlich bei 29,095 kg/m², in Gruppe 2 bei 28,772 kg/m² und in Gruppe 3 bei 28,222 kg/m² ermittelt werden. Der durchschnittliche BMI von allen drei Gruppen liegt bei 28,665 kg/m² (siehe Abbildung 29).

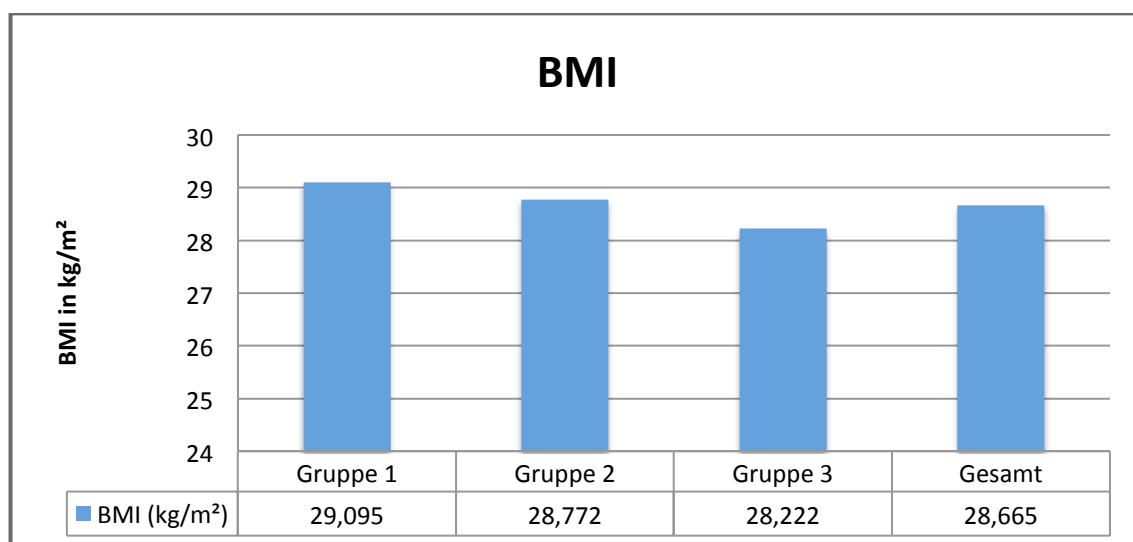


Abb. 29: Darstellung der durchschnittlichen BMI der drei Studiengruppen und des Gesamt-BMI

Gruppe 1 weist mit einem BMI-Durchschnitt von 29,095 kg/m² den höchsten Wert auf, Gruppe 3 mit durchschnittlich 28,222 kg/m² den niedrigsten. Alle Gruppen haben einen durchschnittlich erhöhten BMI.

In der durchgeführten univariaten Varianzanalyse (siehe Tabelle 14) wurde im Test des Zwischensubjekteffekts zunächst die geschätzte Varianz innerhalb der drei Gruppen bezüglich des BMIs berechnet. Hier zeigte sich kein signifikantes Ergebnis (Werte $p < 0,05$ sind signifikant) mit

$$p = 0,507.$$

	BMI				p
	Mittelwert (kg/m ²)	Standardabweichung	Obergrenze (kg/m ²)	Untergrenze (kg/m ²)	
Gruppe 1	29,095	± 4,9877	27,991	30,198	0,507
Gruppe 2	28,772	± 6,8096	27,613	29,931	
Gruppe 3	28,222	± 4,7194	27,210	29,235	

Tab. 14: Univariate Varianzanalyse des BMI

Im Paarweisen Vergleich (siehe Tabelle 15) wurde die geschätzte Varianz zwischen den Gruppen anhand einer Unterscheidung der Mittelwerte verglichen. Hier zeigte sich ebenfalls keine größere Varianz zwischen den Gruppen im Vergleich zur Varianz innerhalb der Gruppen.

	<i>Gr. 1 vs. Gr. 2</i>	<i>Gr.1 vs. Gr. 3</i>	<i>Gr. 2 vs. Gr. 3</i>
Paarweiser Vergleich ** (p)	1,000	0,758	1,000

Werte $p < 0,001$ sind hochsignifikant, Werte $p < 0,05$ sind signifikant,

Werte sind tendenziell signifikant $0,092 \geq p < 0,05$

** nach Anpassung für Mehrfachvergleiche durch Bonferoni

Tab. 15: Paarweiser Vergleich (Verteilung des BMI)

Im Vergleich der Gruppen 2 und 3, 1 und 2 sowie 1 und 3 konnte hinsichtlich der Verteilung des BMI kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden und es zeigt sich, dass kein Unterschied zwischen den drei Studiengruppen besteht.

3.2.2. Darstellung der Allelverteilungen nach Studiengruppen und Genen

Es ergaben sich nach Aufteilung gemäß Polymorphismen, Studiengruppen und Allelverteilungen folgende Ergebnisse, die in Kreuztabellen und Diagrammen dargestellt werden.

Für den Polymorphismus TNF α (siehe Tabelle 16) wurden 97 Patienten mit primärer Omarthrose, 87 Patienten mit Defektarthropathie und 117 Patienten als Vergleichsgruppe mit eindeutig exogener Ursache der Omarthrose berücksichtigt. Zwei Proben konnten hinsichtlich TNF α nicht ausgewertet werden.

In der Studiengruppe der primären Omarthrose konnte ein Patient der Allelverteilung homozygot ungeschnitten (A), 24 Patienten der Allelverteilung heterozygot geschnitten (B) und 72 Patienten der Allelverteilung homozygot geschnitten (C) zugeordnet werden.

Die Studiengruppe der Patienten mit Defektarthropathie wiesen bei diesem Polymorphismus 19-mal den Zustand heterozygot geschnitten (B) und 68-mal den Zustand homozygot geschnitten (C) auf.

		Gruppen						Gesamt	
		Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3			
		Anzahl	% von Gruppe	Anzahl	% von Gruppe	Anzahl	% von Gruppe	Anzahl	% von Gruppe
TNF α	A	1	1,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1	0,3 %
	B	24	24,7 %	19	21,8 %	29	24,8 %	72	23,9 %
	C	72	74,2 %	68	78,2 %	88	75,2 %	228	75,7 %
Gesamt		97	100,0%	87	100,0%	117	100,0%	301	100,0%

Tab. 16: TNF α Kreuztabelle

Die Allelverteilung homozygot ungeschnitten (A) konnte in der Studiengruppe der Patienten mit Defektarthropathie und der Vergleichsgruppe nicht ermittelt werden. Bei den Patienten mit eindeutig exogener Ursache der Omarthrose wurden 29 Patienten der Allelverteilung heterozygot (B) und 88 Patienten der Allelverteilung homozygot geschnitten (C) zugeordnet.

In der Zusammenschau der drei Studiengruppen fanden sich für den Polymorphismus TNF α einmal die Allelverteilung homozygot ungeschnitten (A), 72-mal die Allelverteilung heterozygot geschnitten (B) sowie 228-mal die Allelverteilung homozygot geschnitten (C).

In der graphischen Darstellung ergibt sich demnach für den Polymorphismus TNF α folgende Allelverteilung (siehe Abbildung 30):

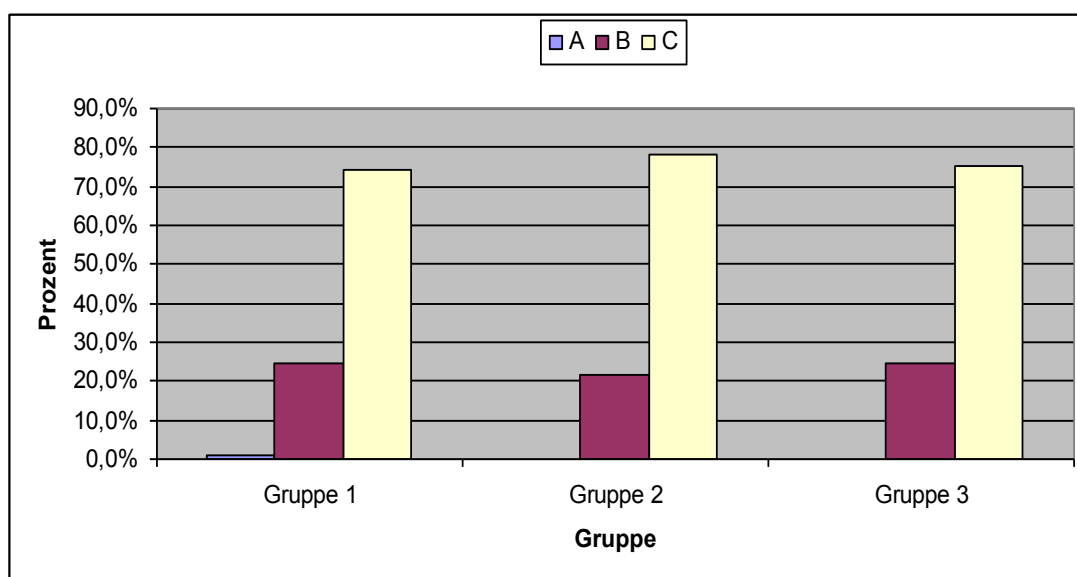


Abb. 30: Allelverteilung TNF α nach Studiengruppen

Abgesehen von einer deutlichen Reduktion des Zustands A in Gruppe 1 und eines Fehlens in den Gruppen 2 und 3 zeigen sich bei den Allelverteilungen im Vergleich der Gruppen keine wesentlichen Unterschiede.

Hinsichtlich des Polymorphismus IL-1 α (siehe Tabelle 17, S. 66) wurden 98 Patienten mit primärer Omarthrose, 88 Patienten mit Defektarthropathie und 117 Patienten als Vergleichsgruppe mit eindeutig exogener Ursache der

Omarthrose berücksichtigt. In der Studiengruppe der primären Omarthrose konnten 10 Patienten der Allelverteilung homozygot ungeschnitten (A), 42 Patienten der Allelverteilung heterozygot geschnitten (B) und 46 Patienten der Allelverteilung homozygot geschnitten (C) zugeordnet werden. Die Studiengruppe der Patienten mit Defektarthropathie wiesen bei diesem Polymorphismus 10-mal den Zustand homozygot ungeschnitten (A), 36-mal den Zustand heterozygot geschnitten (B) und 42-mal den Zustand homozygot geschnitten (C) auf. Bei den Patienten mit eindeutig exogener Ursache der Omarthrose wurden 11 Patienten der Allelverteilung homozygot ungeschnitten (A), 47 Patienten der Allelverteilung heterozygot geschnitten (B) und 59 Patienten der Allelverteilung homozygot geschnitten (C) zugeordnet.

Insgesamt konnten für den Polymorphismus IL-1 α 31-mal die Allelverteilung homozygot ungeschnitten, 125-mal heterozygot geschnitten (B) sowie 147-mal die Allelverteilung homozygot geschnitten (C) beschrieben werden.

		Gruppen						Gesamt	
		Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3			
		Anzahl	% von Gruppe	Anzahl	% von Gruppe	Anzahl	% von Gruppe	Anzahl	% von Gruppe
IL-1 α	A	10	10,2%	10	11,4%	11	9,4%	31	10,2%
	B	42	42,9%	36	40,9%	47	40,2%	125	41,3%
	C	46	46,9%	42	47,7%	59	50,4%	147	48,5%
Gesamt		98	100,0%	88	100,0%	117	100,0%	303	100,0%

Tab. 17: IL-1 α Kreuztabelle

Die oben genannte Tabelle 17 lässt sich für die Allelverteilung des Polymorphismus IL-1 α folgendermaßen graphisch darstellen (siehe Abbildung 31, S. 67):

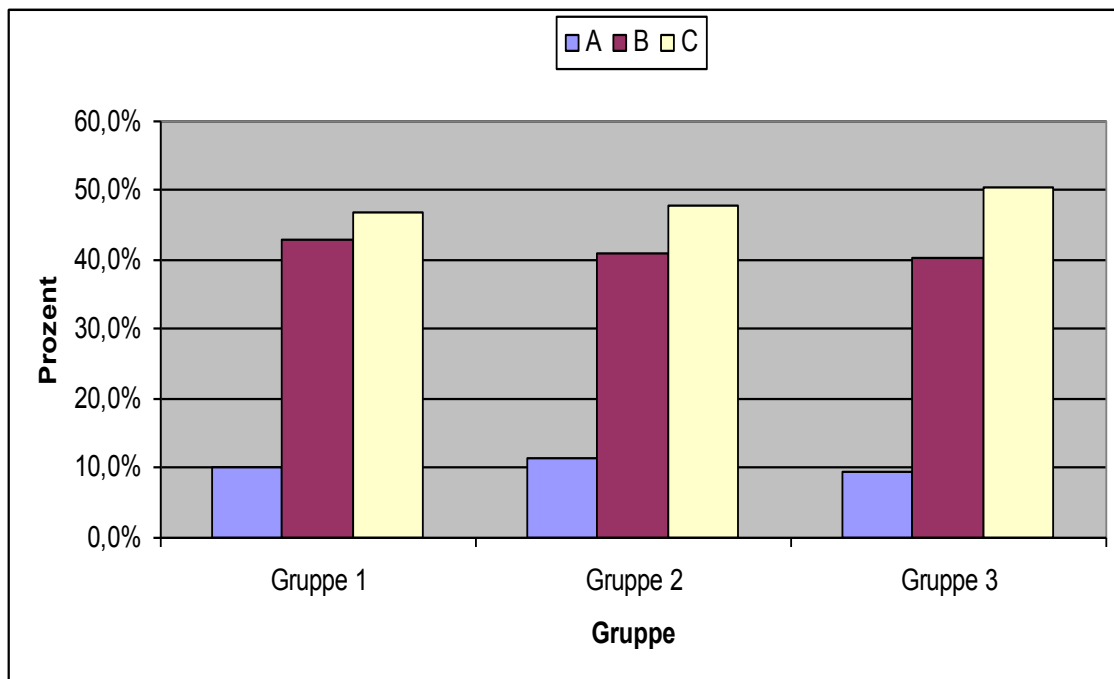


Abb. 31: Allelverteilung IL-1 α nach Studiengruppen

Bei den Allelverteilungen zeigen sich im Vergleich der Gruppen keine wesentlichen Unterschiede. Hier ist ebenfalls der Zustand A am seltensten und der Zustand C am häufigsten nachweisbar.

Bezüglich des Polymorphismus IL-1 β (siehe Tabelle 18, S. 68) wurden 98 Patienten mit primärer Omarthrose, 87 Patienten mit Defektarthropathie und 117 Patienten als Vergleichsgruppe mit eindeutig exogener Ursache der Omarthrose berücksichtigt. Eine Patientenprobe aus der Studiengruppe der Patienten mit Defektarthropathie konnte nicht ausgewertet werden. In dieser Studiengruppe konnte bei diesem Polymorphismus 8-mal der Zustand homozygot ungeschnitten (A), 28-mal der Zustand heterozygot geschnitten (B) und 51-mal der Zustand homozygot geschnitten (C) aufgewiesen werden. Bei den Patienten mit primärer Omarthrose konnten 8 Patienten der Allelverteilung homozygot ungeschnitten (A), 38 Patienten der Allelverteilung heterozygot geschnitten (B) und 52 Patienten der Allelverteilung homozygot geschnitten (C) zugeordnet werden.

		Gruppen						Gesamt	
		Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3			
		Anzahl	% von Gruppe	Anzahl	% von Gruppe	Anzahl	% von Gruppe	Anzahl	% von Gruppe
IL-1 β	A	8	8,2%	8	9,2%	11	9,4%	27	8,9%
	B	38	38,8%	28	32,2%	38	32,5%	104	34,4%
	C	52	53,1%	51	58,6%	68	58,1%	171	56,6%
Gesamt		98	100,0%	87	100,0%	117	100,0%	302	100,0%

Tab. 18: IL-1 β Kreuztabelle

Bei den Patienten mit eindeutig exogener Ursache der Omarthrose wurden 11 Patienten der Allelverteilung homozygot ungeschnitten (A), 38 Patienten der Allelverteilung heterozygot geschnitten (B) und 68 Patienten der Allelverteilung homozygot geschnitten (C) zugeordnet. Insgesamt konnten für den Polymorphismus IL-1 β 27-mal die Allelverteilung homozygot ungeschnitten, 104-mal heterozygot geschnitten (B) sowie 171-mal die Allelverteilung homozygot geschnitten (C) ermittelt werden.

Graphisch werden die Ergebnisse für die Allelverteilung für den Polymorphismus IL-1 β folgendermaßen dargestellt (siehe Abbildung 32):

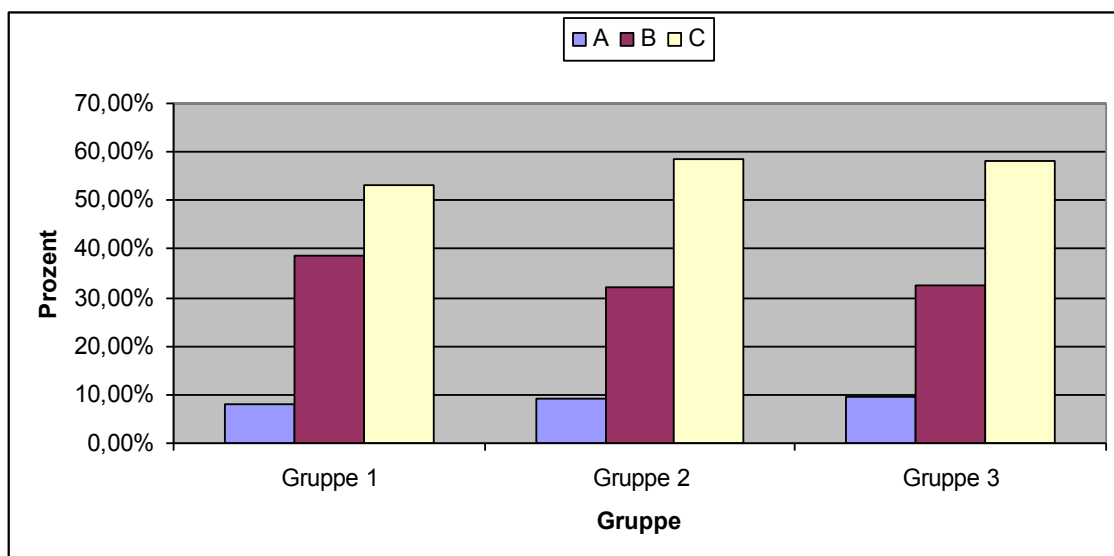


Abb. 32: Allelverteilung IL-1 β nach Studiengruppen

Bei den Allelverteilungen zeigen sich im Vergleich der Gruppen keine wesentlichen Unterschiede. Hier ist ebenfalls der Zustand A am seltensten und der Zustand C am häufigsten zu finden.

Für den Polymorphismus MMP-3 (siehe Tabelle 19) wurden 97 Patienten mit primärer Omarthrose, 86 Patienten mit Defektarthropathie und 117 Patienten als Vergleichsgruppe mit eindeutig exogener Ursache der Omarthrose berücksichtigt. Drei Proben konnten hinsichtlich MMP-3 nicht ausgewertet werden. Nach durchgeführter Fragmentanalyse konnten 5 verschiedene Allelverteilungen (A, B, C, D, E) nachgewiesen werden.

		Gruppen						Gesamt	
		Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3			
		Anzahl	% von Gruppe	Anzahl	% von Gruppe	Anzahl	% von Gruppe	Anzahl	% von Gruppe
MMP-3	A	1	1,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,3%
	B	27	27,8%	23	26,8%	27	23,1%	77	25,7%
	C	46	47,5%	42	48,8%	59	50,3%	147	49,0%
	D	23	23,7%	21	24,4%	30	25,7%	74	24,7%
	E	0	0,0%	0	0,0%	1	0,9%	1	0,3%
Gesamt		97	100,0%	86	100,0%	117	100,0%	300	100,0%

Tab. 19: MMP-3 Kreuztabelle

In der Studiengruppe der primären Omarthrose konnten ein Patient der Allelverteilung homozygot 4A geschnitten (A), 27 Patienten der Allelverteilung heterozygot 4A/5A geschnitten (B), 46 Patienten der Allelverteilung homozygot 5A geschnitten (C) und 23 Patienten der Allelverteilung heterozygot 5A/6A geschnitten (D) zugeordnet werden. Die der Allelverteilung homozygot 6A geschnitten (E) konnte in der ersten Gruppe bei keinem Patienten nachgewiesen werden. Die Studiengruppe der Patienten mit Defektarthropathie wiesen bei diesem Polymorphismus 23-mal den Zustand heterozygot 4A/5A

(B), 42-mal den Zustand homozygot 5A (C) und 21-mal den Zustand heterozygot 5A/6A (D) auf. Die Zustände homozygot 4A (A) und 6A (E) konnten in der zweiten Studiengruppe nicht bestimmt werden.

Bei den Patienten mit eindeutig exogener Ursache der Omarthrose wurden 27 Patienten der Allelverteilung heterozygot 4A/5A geschnitten (B), 59 Patienten der Allelverteilung homozygot 5A geschnitten (C), 30 Patienten der Allelverteilung heterozygot 5A/6A geschnitten (D) und ein Patient der Allelverteilung homozygot 6A geschnitten (E) zugeordnet. Die Allelverteilung homozygot 4A (A) konnte in der dritten Studiengruppe nicht nachgewiesen werden.

Für den Polymorphismus MMP-3 kann festgehalten werden, dass einmal die Allelverteilung homozygot 4A (A), 77-mal die Allelverteilung heterozygot 4A/5A geschnitten (B), 147-mal die Allelverteilung homozygot 5A geschnitten (C), 74-mal die Allelverteilung heterozygot 5A/6A geschnitten (D) und einmal homozygot 6A geschnitten (E) gefunden wurden.

In der graphischen Darstellung ergeben sich demnach für den Polymorphismus MMP-3 folgende Allelverteilungen (siehe Abbildung 33):

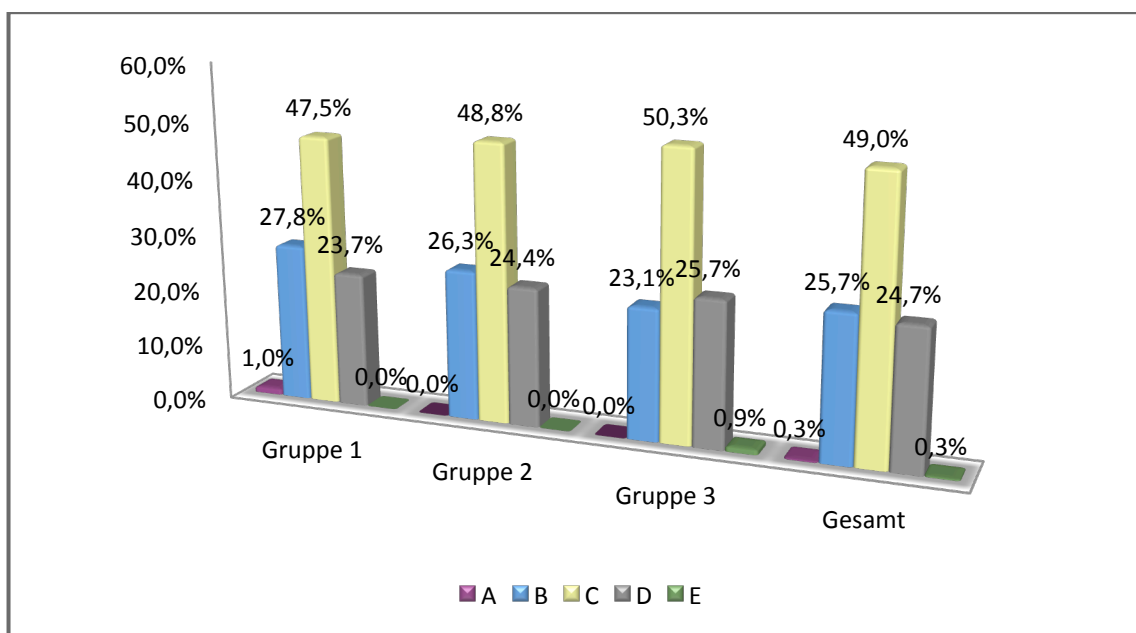


Abb. 33: Allelverteilung MMP-3 nach Studiengruppen

Bei den Allelverteilungen zeigen sich im Vergleich der drei Gruppen keine wesentlichen Unterschiede. Der Zustand C ist in allen drei Gruppen am häufigsten zu finden. Des Weiteren können Zustand E nur in Gruppe 3 und Zustand A lediglich in Gruppe 1 nachgewiesen werden.

3.2.3. Statistische Auswertung der Allelverteilung der Gene unter Berücksichtigung der drei Studiengruppen

Es sollte ermittelt werden, ob in der Allelverteilung zwischen den einzelnen Gruppen Unterschiede bestehen, sodass von einem Polymorphismus eines Gens auf den Krankheitsprozess der Arthrose geschlossen werden kann. Das hieße, dass der Zustand C beispielsweise häufiger bei Omarthrotikern (Gruppe 1) zu finden ist als bei der Vergleichsgruppe 3. Sollte dies der Fall sein, kann dies auf ein Risiko- oder protektives Allel hindeuten. Somit wäre ein Rückschluss vom Genotyp auf den Krankheitsprozess der Arthrose möglich.

Im χ^2 -Test nach Pearson waren bei den Polymorphismen TNF α , IL-1 α und β (siehe Tabelle 20) im Vergleich der Gesamallelverteilung bzw. jeweils zweier Allelzustände mit den drei Studiengruppen keine statistisch signifikanten bzw. tendenziell signifikanten Zusammenhänge zu finden.

	AB	AC	BC	ABC
TNF α	0,378	0,342	0,854	0,658
IL-1 α	0,930	0,875	0,894	0,979
IL-1 β	0,799	0,995	0,575	0,875

Werte $p < 0,001$ sind hochsignifikant, Werte $p < 0,05$ sind signifikant, Werte sind tendenziell signifikant $0,092 \geq p < 0,05$

Tab. 20: χ^2 -Test nach Pearson für TNF α , IL-1 α und β

Im Vergleich der Gesamallelverteilung (siehe Tabelle 21, S. 72) und jeweils zwei der drei Studiengruppen konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter bzw. tendenziell signifikanter Unterschied bei den Polymorphismen TNF α , IL-1 α und β nachgewiesen werden.

	ABC Gr. 1 vs. Gr. 2	ABC Gr. 1 vs. Gr. 3	ABC Gr. 2 vs. Gr. 3
TNF α	0,561	0,545	0,624
IL-1 α	0,948	0,878	0,874
IL-1 β	0,646	0,626	0,997

Werte $p < 0,001$ sind hochsignifikant, Werte $p < 0,05$ sind signifikant, Werte sind tendenziell signifikant $0,092 \geq p < 0,05$

Tab. 21: χ^2 -Test nach Pearson für die Gesamallelverteilung ABC im Vergleich zu jeweils zwei Studiengruppen für TNF α , IL-1 α und β

Auch im Exakten Test nach Fisher (siehe Tabelle 22) zeigte sich bezüglich der Polymorphismen TNF α , IL-1 α und β weder ein signifikanter noch ein tendenziell signifikanter Unterschied im Vergleich von zwei der drei Studiengruppen zu jeweils zwei Zuständen.

	AC Gr. 1 vs. Gr. 2	AC Gr. 1 vs. Gr. 3	AC Gr. 2 vs. Gr. 3	BC Gr. 1 vs. Gr. 3	BC Gr. 1 vs. Gr. 2	BC Gr. 2 vs. Gr. 3	AB Gr. 1 vs. Gr. 2	AB Gr. 1 vs. Gr. 3	AB Gr. 2 vs. Gr. 3
TNF α	1,000	0,453	-*	1,000	0,727	0,739	1,000	0,463	-*
IL-1 α	1,000	0,812	0,635	0,666	0,877	0,881	0,806	1,000	0,808
IL-1 β	1,000	1,000	1	0,381	0,430	1,000	0,589	0,613	1,000

Werte $p < 0,001$ sind hochsignifikant, Werte $p < 0,05$ sind signifikant, Werte sind tendenziell signifikant $0,092 \geq p < 0,05$

Tab. 22: Exakter Test nach Fisher für TNF α , IL-1 α und β

Hinsichtlich MMP-3 (siehe Tabelle 23, S. 73) konnte im Vergleich von allen drei Studiengruppen zu allen Zuständemöglichkeiten (ABCDE) bzw. zu jeweils zwei der zehn möglichen Allelverteilungen kein signifikanter bzw. tendenziell signifikanter Unterschied in der statistischen Berechnung nachgewiesen werden.

	AB	AC	AD	AE	BC	BD	BE	CD	CE	DE	ABCDE
MMP-3	0,405	0,478	0,487	0,487	0,405	0,339	0,341	0,745	0,775	0,998	0,724

Werte $p < 0,001$ sind hochsignifikant, Werte $p < 0,05$ sind signifikant, Werte sind tendenziell signifikant $0,092 \geq p < 0,05$

Tab. 23: χ^2 -Test nach Pearson für MMP-3

Der χ^2 -Test nach Pearson (siehe Tabelle 24) wies bei MMP-3 in der statistischen Berechnung im Vergleich von zwei der drei Gruppen keine statistische Signifikanz bzw. tendenzielle Signifikanz bei den Gesamttellerverteilungen (A, B, C, D, E) auf.

	ABCDE	ABCDE	ABCDE
	Gr. 1 vs. Gr. 2	Gr. 1 vs. Gr. 3	Gr. 2 vs. Gr. 3
MMP-3	0,817	0,611	0,787

Werte $p < 0,001$ sind hochsignifikant, Werte $p < 0,05$ sind signifikant, Werte sind tendenziell signifikant $0,092 \geq p < 0,05$

Tab. 24: χ^2 -Test nach Pearson für die Gesamttellerverteilung ABCDE im Vergleich zu jeweils zwei Studiengruppen für MMP-3

Im Exakten Test nach Fisher (siehe Tabelle 25, S. 74) ließ sich weder ein signifikanter noch ein tendenziell signifikanter Unterschied bei der Allelverteilung im Vergleich zweier Zustände mit jeweils zwei Studiengruppen nachweisen.

		Gr. 1 vs. Gr. 2	Gr. 1 vs. Gr. 3	Gr. 2 vs. Gr. 3
Genotyp	AB	1,000	1,000	- *
	AC	1,000	0,443	- *
	AD	1,000	0,444	- *
	AE	- *	1,000	- *
	BC	0,861	0,504	0,727
	BD	1,000	0,563	0,690
	BE	- *	1,000	1,000
	CD	1,000	1,000	1,000
	CE	- *	1,000	1,000
	DE	- *	1,000	1,000

Werte $p < 0,001$ sind hochsignifikant, Werte $p < 0,05$ sind signifikant, Werte sind tendenziell signifikant $0,092 \geq p < 0,05$

- * entfällt, da Allelkombination im entsprechenden Gruppenvergleich aufgrund des Fehlens von E in Gruppen 1 und 2 sowie A in Gruppen 2 und 3 nicht zu finden

Tab. 25: Exakter Test nach Fisher für MMP-3

Zusammenfassend konnte man aus den vorangegangenen Tabellen entnehmen, dass kein signifikanter bzw. tendenziell signifikanter statistischer Zusammenhang zwischen den drei Studiengruppen und den Allelverteilungen für die Polymorphismen MMP-3, TNF α , IL-1 α und β nachgewiesen werden konnte.

3.3. Statistische Darstellung der Patienten mit primärer Omarthrose unter Berücksichtigung der Walch-Klassifikation

Untersucht wurde die Verteilung der Allele der unterschiedlichen Polymorphismen (MMP-3, TNF α , IL-1 α und β) nach den fünf Glenoidtypen der Walch-Klassifikation. Darüber hinaus wurden die Gruppen hinsichtlich der Unterschiede von Geschlecht, Alter und BMI untersucht. Durch den Vergleich der Gruppen mit den untersuchten Faktoren bzw. der Allelverteilung sollten Rückschlüsse auf den Krankheitsverlauf der primären Omarthrose möglich werden. So sollte nachgewiesen werden, dass ein bestimmter Allelzustand bzw. eine Kombination von Allelen der untersuchten Genpolymorphismen für die Entstehung eines Glenoidtypen verantwortlich ist. Darüber hinaus war Ziel der Untersuchung, einen Zusammenhang zwischen den fünf Glenoidtypen und Geschlecht, Alter, BMI und Allelverteilung bei den Polymorphismen MMP-3, TNF α , IL-1 α und β nachzuweisen.

3.3.1. Darstellung der soziodemographischen Daten

Die primären Omarthrotiker (Studiengruppe 1) wurden zusätzlich in die fünf Walch-Typen eingeteilt. Hierbei ergab sich folgende Verteilung der Patienten aus der ersten Studiengruppe (siehe Tabelle 26):

Typ nach Walch-Klassifikation	A1	A2	B1	B2	C
Anzahl der Patienten	8	43	5	33	9

Tab. 26: Anzahl der Patienten mit primärer Omarthrose (Studiengruppe 1) aufgeteilt auf die fünf Walch-Typen

Dieses Ergebnis konnte folgendermaßen graphisch dargestellt werden (siehe Abbildung 34, S. 76):

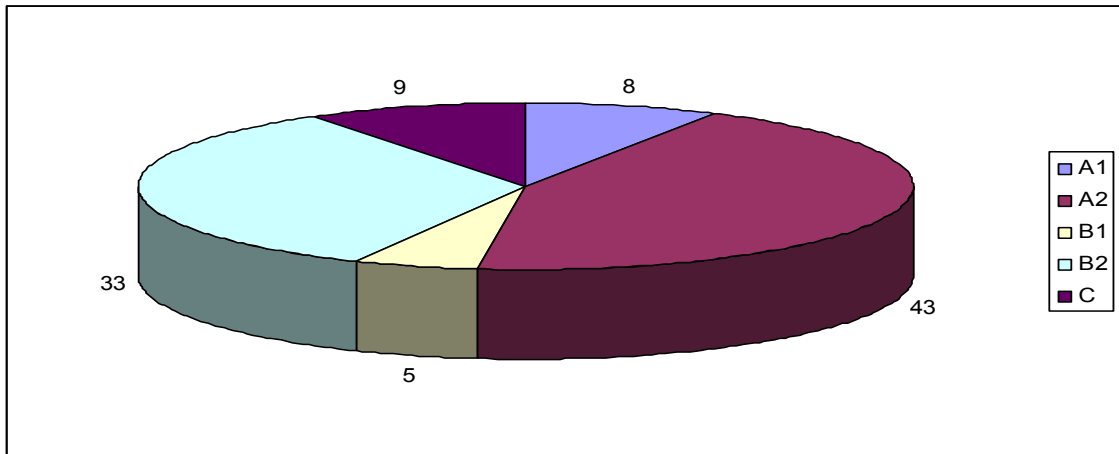


Abb. 34: Typen nach Walch-Klassifikation aufgeschlüsselt nach Patientenanzahl

Die Gruppen A2 und B2 haben im Vergleich der Walch-Glenoidtypen den größten Anteil mit 43 und 33 Patienten.

3.3.1.1. Geschlechtsverteilung

Die Darstellung der männlichen und weiblichen Patienten ergibt folgendes Bild für die fünf Glenoidtypen der Walch-Klassifikation (siehe Abbildung 35):

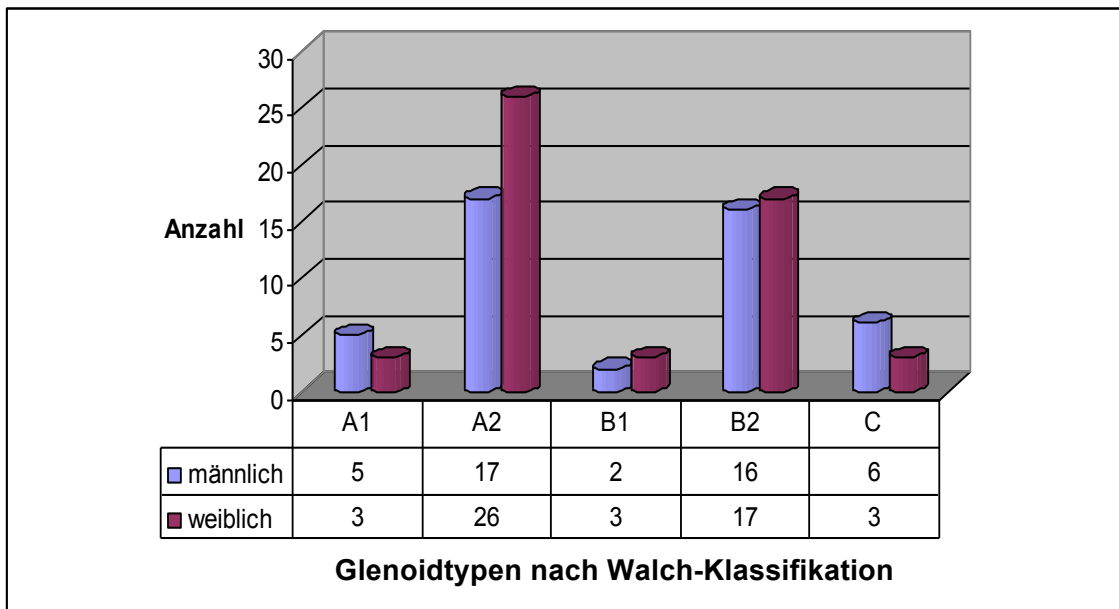


Abb. 35: Typen der Walch-Klassifikation aufgeschlüsselt nach Geschlechtsverteilung

Im Geschlechtervergleich männlich vs. weiblich zeigt sich in den Glenoidtypen A1 und C eine Überzahl an Männern.

Der χ^2 -Test nach Pearson ergab beim Vergleich der fünf Walch-Typen und der Aufteilung nach dem Geschlecht einen Wert von

$$p = 0,515,$$

dass kein signifikantes Ergebnis darstellt (Werte $p < 0,001$ sind hochsignifikant, Werte $p < 0,05$ sind signifikant, Werte sind tendenziell signifikant $0,092 \geq p < 0,05$). Somit zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Geschlechtsverteilung und den fünf Walch-Typen.

3.3.1.2. Altersdurchschnitt

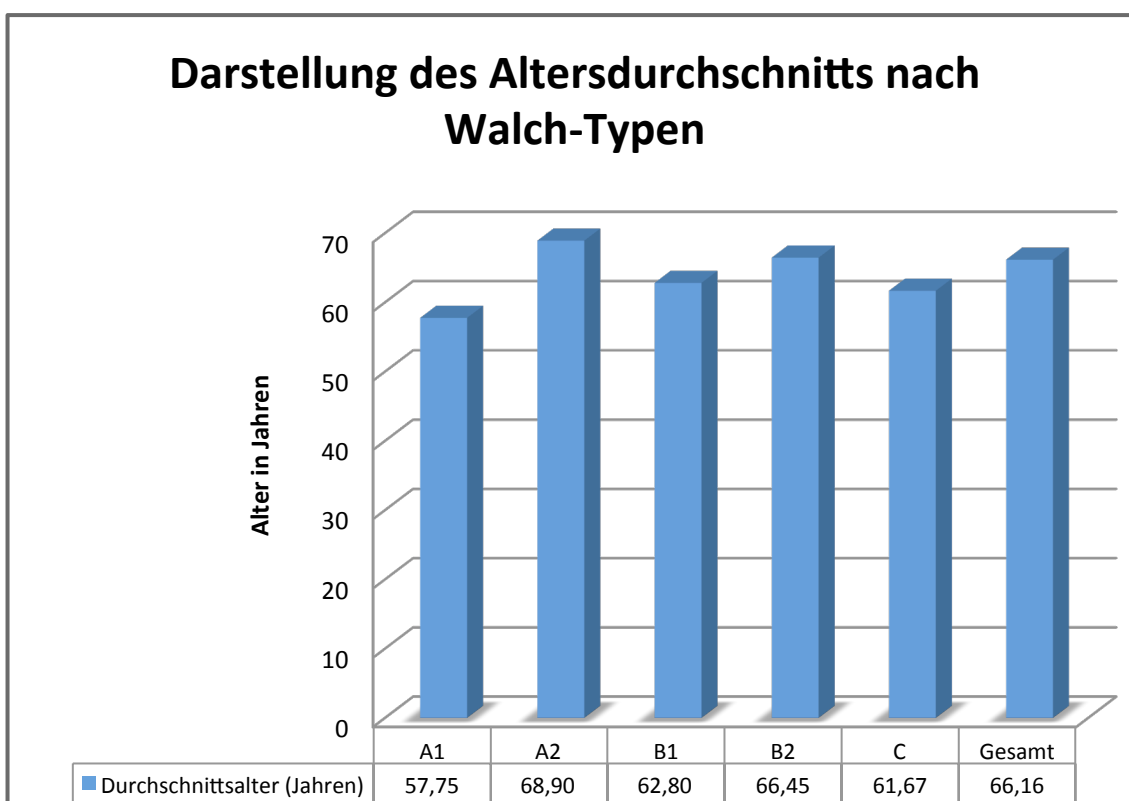


Abb. 36: Typen der Walch-Klassifikation und Altersdurchschnitt

Beim Vergleich der Walch-Glenoidtypen mit dem durchschnittlichen Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt fällt auf, dass die Patienten, die dem Walch-Typen A1 angehören, das jüngste und die Patienten, die dem Walch-Typen A2 zugeordnet werden, das älteste Kollektiv darstellen. Beim Vergleich der Glenoidtypen der Untergruppe B sind die Patienten, die dem Typen B2 angehören, älter als die Patienten, die dem Typen B1 zugeordnet wurden.

Die Patienten der ersten Gruppe, die dem Typen nach Walch A1 zugeordnet worden waren, hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit Indikation zur Implantation einer Schulter-TEP ein durchschnittliches Alter von 57,75 Jahren (siehe Abbildung 36, S. 77). Die Patienten, die dem Typen A2 zugeordnet worden waren, wiesen einen Durchschnitt von 68,90 Jahren auf. Der Altersdurchschnitt bei den Patienten des Typen B1 lag bei 62,80 Jahren, bei dem des Typen B2 bei 66,45 Jahren und bei den Patienten des Glenoidtypen C bei 61,67 Jahren.

		Alter				p
		Mittelwert (Jahre)	Standardabweichung	Obergrenze (Jahre)	Untergrenze (Jahre)	
Walch-Typen	A1	57,750	± 19,092	50,317	65,183	0,047
	A2	68,905	± 9,471	65,661	72,149	
	B1	62,800	± 8,526	53,397	72,203	
	B2	66,455	± 8,566	62,795	70,115	
	C	61,667	± 13,426	54,658	68,675	

Tab. 27: Univariate Varianzanalyse des Altersdurchschnitts

In der univariaten Varianzanalyse (siehe Tabelle 27) wurde beim Test auf Zwischensubjekteffekte beim Vergleich der fünf Glenoidtypen nach Walch-Klassifikation und dem Alter der Patienten ein signifikanter Unterschied (Werte $p < 0,001$ sind hochsignifikant, Werte $p < 0,05$ sind signifikant) mit

$$p = 0,047$$

festgestellt.

	A1 vs. A2	A1 vs. B1	A1 vs. B2	A1 vs. C	A2 vs. B1	A2 vs. B2	A2 vs. C	B1 vs. B2	B1 vs. C	B2 vs. C
Paar- weiser Vergleich ** (p)	0,076*	1,000	0,397	1,000	1,000	1,000	0,659	1,000	1,000	1,000

* Werte $p < 0,001$ sind hochsignifikant, Werte $p < 0,05$ sind signifikant, Werte sind tendenziell signifikant $0,092 \geq p < 0,05$

** nach Anpassung für Mehrfachvergleiche durch Bonferoni

Tab. 28: Paarweiser Vergleich (Altersverteilung)

Beim Paarweisen Vergleich (siehe Tabelle 28) wurde die geschätzte Varianz zwischen jeweils zwei Walch-Typen anhand einer Unterscheidung der Altersmittelwerte verglichen. Hier zeigte sich ein Trend zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Walch-Typen A1 und A2. Die Walch-Typen wiesen im Vergleich bezüglich des Alters keine signifikanten Unterschiede auf.

Zusammenfassend konnte ein durchschnittlicher Altersunterschied bei der Glenoidtypen A1 und A2 nachgewiesen werden. Dabei waren die Patienten mit Glenoidtypen A1 durchschnittlich die jüngsten und die Patienten mit Glenoidtypen A2 durchschnittlich die ältesten.

3.3.1.3. Body Mass Index (BMI)

In allen fünf Stadien der Walch-Klassifikation ist ein erhöhter durchschnittlicher Body Mass Index zu verzeichnen. Dabei findet sich der durchschnittlich höchste BMI mit $30,048 \text{ kg/m}^2$ bei Glenoidtyp A2, den niedrigsten Durchschnitts-BMI mit $26,024 \text{ kg/m}^2$ weisen die Patienten aus dem Walch-Typen B1 auf. Der durchschnittliche BMI der Omarthrotiker liegt bei $29,095 \text{ kg/m}^2$ (siehe Abbildung 37, S. 80).

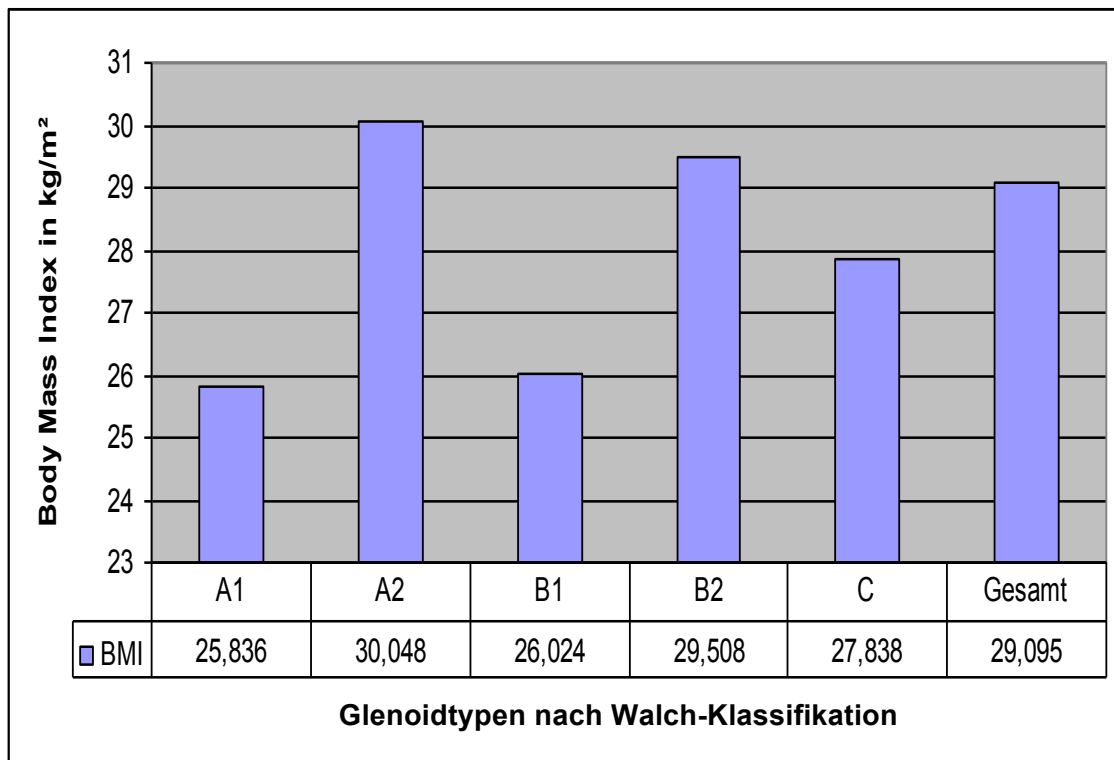


Abb. 37: Glenoidtypen der Walch-Klassifikation aufgeschlüsselt nach durchschnittlichem BMI

Der durchschnittlich höchste BMI findet sich bei den Patienten, die dem Glenoidtypen A2 zugeordnet werden, mit 30,048 kg/m², dicht gefolgt von dem des Typen B2 mit durchschnittlich 29,508 kg/m². Der niedrigste Durchschnitts-BMI ist bei den Patienten mit Glenoidtypen A1 zu finden mit 25,836 kg/m². Der BMI von allen fünf Glenoidtypen zusammen liegt bei durchschnittlich 29,095 kg/m².

Im Test des Zwischensubjekteffekts wurde im Rahmen der univariaten Varianzanalyse (siehe Tabelle 29, S. 81) zunächst die geschätzte Varianz innerhalb der fünf Walch-Typengruppen bezüglich des BMI berechnet. Hier zeigte sich kein signifikantes Ergebnis (Werte $p < 0,001$ sind hochsignifikant, Werte $p < 0,05$ sind signifikant) mit

$$p = 0,104.$$

		BMI				
		Mittelwert (kg/m ²)	Standard-abweichung	Obergrenze (kg/m ²)	Untergrenze (kg/m ²)	p
Walch-Typen	A1	25,836	± 2,2600	22,404	29,269	0,104
	A2	30,048	± 5,9042	28,532	31,564	
	B1	26,024	± 3,5959	21,682	30,366	
	B2	29,508	± 4,1097	27,818	31,198	
	C	27,838	± 4,3550	24,601	31,074	

Tab. 29: Univariate Varianzanalyse des BMI

Im Paarweisen Vergleich (siehe Tabelle 30) wurde die geschätzte Varianz zwischen den fünf Walch-Typengruppen anhand einer Unterscheidung der Mittelwerte verglichen. Hier zeigte sich ebenfalls keine größere Varianz zwischen den Gruppen im Vergleich zur Varianz innerhalb der Gruppen.

	A1 vs. A2	A1 vs. B1	A1 vs. B2	A1 vs. C	A2 vs. B1	A2 vs. B2	A2 vs. C	B1 vs. B2	B1 vs. C	B2 vs. C
Paarweiser Vergleich * (p)	0,283	1,000	0,578	1,000	0,856	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Werte p<0,001 sind hochsignifikant, Werte p<0,05 sind signifikant, Werte sind tendenziell signifikant 0,092≥ p <0,05

* nach Anpassung für Mehrfachvergleiche durch Bonferoni

Tab. 30: Paarweiser Vergleich (BMI-Verteilung)

Im Vergleich der fünf Walch-Typengruppen konnte hinsichtlich des BMI kein statistisch signifikanter bzw. tendenziell signifikanter Unterschied berechnet werden, sodass die Entstehung der Glenoidtypen nicht vom BMI abhängig ist.

3.3.2. Darstellung der Allelverteilung nach Genen und Typen der Walch-Klassifikation

Aufgeteilt nach Polymorphismen, Glenoidtypen der Walch-Klassifikation und Allelverteilung ergab sich folgende Auswertung:

			TNF α			Gesamt	
			A	B	C		
Walch	Typ A1	Anzahl	0	1	7	8	
		% von Walch- Typ	0,0%	12,5%	87,5%	100,0%	
	Typ A2	Anzahl	0	11	31	42	
		% von Walch- Typ	0,0%	26,2%	73,8%	100,0%	
	Typ B1	Anzahl	0	2	3	5	
		% von Walch- Typ	0,0%	40,0%	60,0%	100,0%	
	Typ B2	Anzahl	0	8	25	33	
		% von Walch- Typ	0,0%	24,2%	75,8%	100,0%	
	Typ C	Anzahl	1	2	6	9	
		% von Walch- Typ	11,1%	22,2%	66,7%	100,0%	
	Gesamt		Anzahl	1	24	72	97
			% von Walch-Typ	1,0%	24,7%	74,2%	100,0%

Tab. 31: Kreuztabelle TNF α

97 Patienten mit primärer Omarthrose wurden für den Polymorphismus TNF α und der Unterscheidung in Walch-Typen berücksichtigt (siehe Tabelle 31). Eine Probe konnte hinsichtlich TNF α nicht ausgewertet werden. 8 Patienten konnten dem Walch-Typen A1, 42 Patienten dem Walch-Typen A2, 5 Patienten dem Walch-Typen B1, 33 Patienten dem Walch-Typen B2 und 9 Patienten dem Walch-Typen C zugeordnet werden. In der Studiengruppe mit dem Typen A1 konnte einmal der Allelzustand heterozygot geschnitten (B) und 7-mal der Allelzustand homozygot ungeschnitten (C) ermittelt werden. Bei den Patienten, die dem Walch-Typen A2 zugeteilt worden waren, war bei 11 Patienten der heterozygot geschnittene Zustand (B) und bei 31 der homozygot geschnittene

Zustand (C) nachweisbar. Dem Walch-Typen B1 konnten 2 Patienten mit der Allelverteilung heterozygot geschnitten (B) und 3 Patienten der Allelverteilung homozygot geschnitten (C) zugeordnet werden.

Die Studiengruppe der Patienten mit dem Glenoidtypen B2 nach Walch-Klassifikation wies 8-mal den Allelzustand heterozygot geschnitten (B) und 25-mal den Allelzustand homozygot geschnitten (C) auf. Im Gegensatz zu den Patienten mit dem Glenoidtypen C konnte bei den übrigen vier Walch-Typen kein einziges Mal der homozygot ungeschnittene Allelzustand (A) nachgewiesen werden. Bei den Patienten mit einem Walch-Typen C wurde einmal der homozygot ungeschnittene Zustand (A), 2-mal der heterozygot geschnittene Zustand (B) und 6-mal der homozygote geschnittene Zustand (C) ermittelt. Insgesamt kam für den Polymorphismus TNF α einmal die Allelverteilung homozygot ungeschnitten (A), 24-mal die Allelverteilung heterozygot geschnitten (B) sowie 72-mal die Allelverteilung homozygot geschnitten (C) vor.

In der graphischen Darstellung ergibt sich demnach für den Polymorphismus TNF α folgende Allelverteilung für die fünf Walch-Typen (siehe Abbildung 38):

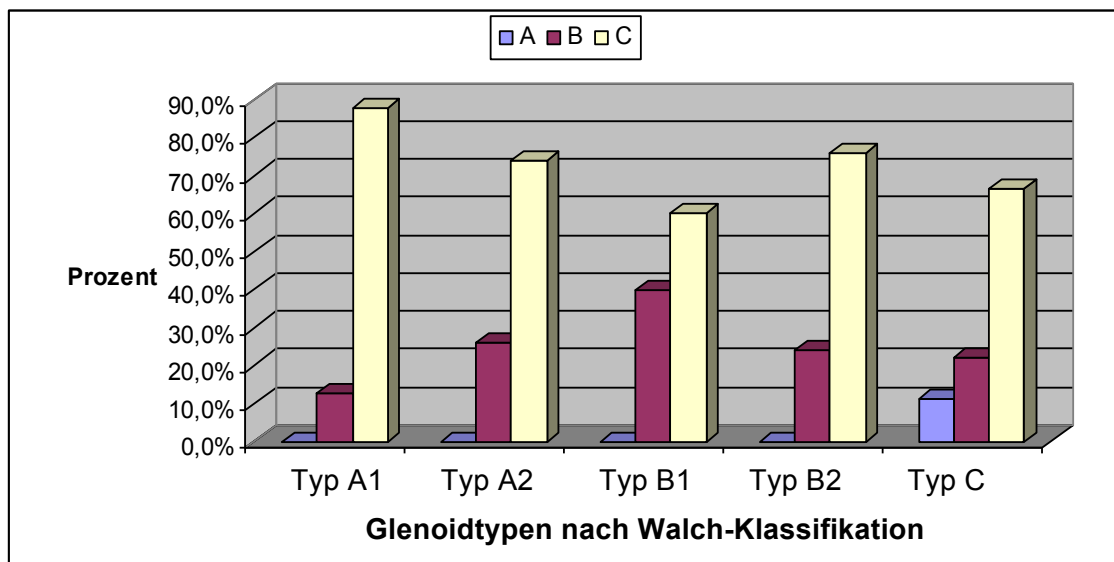


Abb. 38: Allelverteilung TNF α aufgeteilt nach Walch-Klassifikation

Nur beim Typen C der Walch-Klassifikation ist bei der Allelverteilung der Zustand A mit 11,1 % zu finden. Der dominierende Zustand ist C in allen fünf Glenoidtypen der Walch-Klassifikation.

Bezüglich des Polymorphismus IL-1 α (siehe Tabelle 32) wurden 98 Patienten mit primärer Omarthrose auf die fünf Walch-Typen aufgeteilt. 8 Patienten konnten dem Walch-Typen A1, 43 Patienten dem Walch-Typen A2, 5 Patienten dem Walch-Typen B1, 33 Patienten dem Walch-Typen B2 und 9 Patienten dem Walch-Typen C zugeordnet werden. In der Studiengruppe des Typen A1 konnte 3-mal der Allelzustand heterozygot geschnitten (B) und 5-mal der Allelzustand homozygot geschnitten (C) ermittelt werden. Bei den Patienten, die dem Walch-Typen A2 zugeteilt worden waren, waren bei 4 Patienten der homozygot ungeschnittene Zustand (A), bei 15 Patienten der heterozygot geschnittene Zustand (B) und bei 24 Patienten der homozygot geschnittene Zustand (C) nachweisbar.

			IL-1 α			Gesamt	
			A	B	C		
Walch	Typ A1	Anzahl	0	3	5	8	
		% von Walch- Typ	0,0%	37,5%	62,5%	100,0%	
	Typ A2	Anzahl	4	15	24	43	
		% von Walch- Typ	9,3%	34,9%	55,8%	100,0%	
	Typ B1	Anzahl	0	3	2	5	
		% von Walch- Typ	0,0%	60,0%	40,0%	100,0%	
	Typ B2	Anzahl	3	17	13	33	
		% von Walch- Typ	9,1%	51,5%	39,4%	100,0%	
	Typ C	Anzahl	3	4	2	9	
		% von Walch- Typ	33,3%	44,4%	22,2%	100,0%	
	Gesamt		Anzahl	10	42	46	98
			% von Walch-Typ	10,2%	42,9%	46,9%	100,0%

Tab. 32: Kreuztabelle IL-1 α

Dem Walch-Typen B1 konnten 3 Patienten mit der Allelverteilung heterozygot geschnitten (B) und 2 Patienten der Allelverteilung homozygot geschnitten (C) zugeordnet werden. Bei den Walch-Typen A1 und B1 konnte kein homozygot ungeschnittener Allelzustand (A) bestätigt werden. Die Studiengruppe der

Patienten mit dem Glenoidtypen B2 nach Walch-Klassifikation wies 3-mal den Allelzustand homozygot ungeschnitten (A), 17-mal heterozygot geschnitten (B) und 13-mal den Allelzustand homozygot geschnitten (C) auf. Patienten des Walch-Typen C zeigten 3-mal die Allelverteilung homozygot ungeschnitten (A), 4-mal die Allelverteilung heterozygot geschnitten (B) und 2-mal die Allelverteilung homozygote geschnitten (C). Insgesamt fanden sich für den Polymorphismus IL-1 α 10-mal die Allelverteilung homozygot ungeschnitten (A), 42-mal die Allelverteilung heterozygot geschnitten (B) sowie 46-mal die Allelverteilung homozygot geschnitten (C).

Die graphische Darstellung veranschaulicht die folgende Allelverteilung für den Polymorphismus IL-1 α und die fünf Walch-Typen (siehe Abbildung 39):

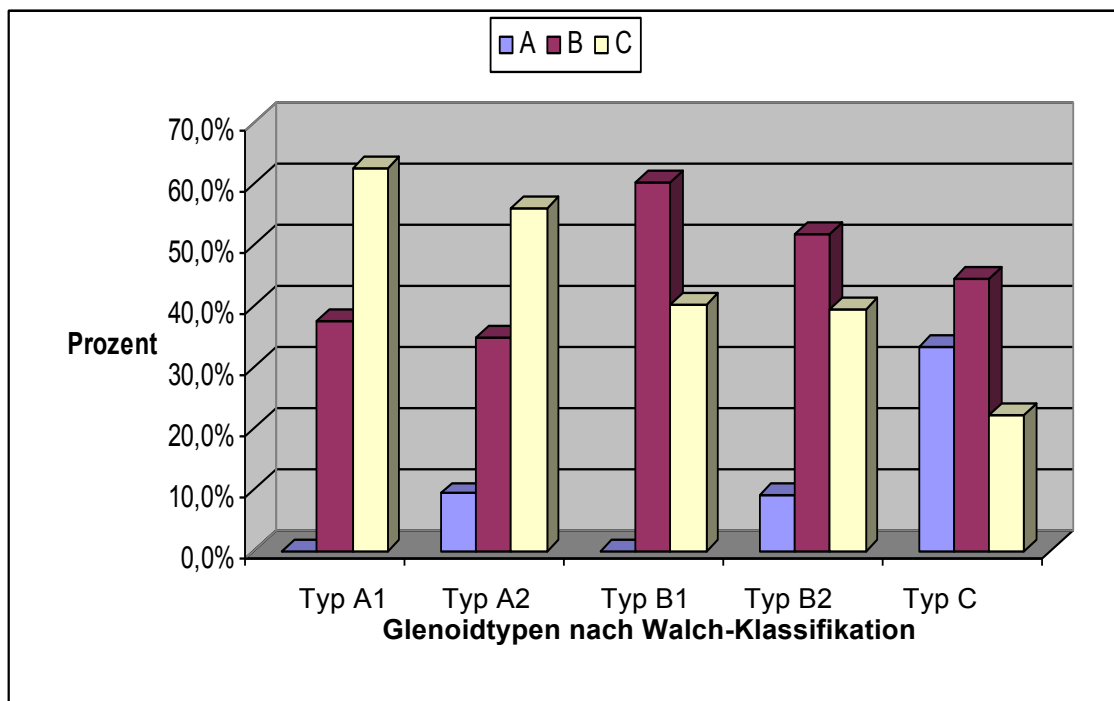


Abb. 39: Allelverteilung IL-1 α aufgeteilt nach Walch-Klassifikation

Beim Typen C dominiert im Vergleich zu allen vier weiteren Typen der Zustand A mit 33,3 %. Beim Typen C ist im Vergleich zu allen vier weiteren Typen der Zustand C mit 22,2 % am niedrigsten.

Für den Polymorphismus IL-1 β (siehe Tabelle 33) wurden ebenfalls 98 Patienten mit primärer Omarthrose in fünf Walch-Typen eingeteilt. 8 Patienten konnten dem Walch-Typen A1, 42 Patienten dem Walch-Typen A2, 5 Patienten dem Walch-Typen B1, 33 Patienten dem Walch-Typen B2 und 9 Patienten dem Walch-Typen C zugeordnet werden. In der Studiengruppe des Typen A1 konnte einmal der Allelzustand heterozygot geschnitten (B) und 7-mal der Allelzustand homozygot geschnitten (C) ermittelt werden. Bei den Patienten, die dem Walch-Typen A2 zugeteilt worden waren, waren bei 3 Patienten der homozygot ungeschnittene Zustand (A), bei 18 Patienten der heterozygot geschnittene Zustand (B) und bei 22 der homozygot geschnittene Zustand (C) nachweisbar. Dem Walch-Typen B1 konnten 2 Patienten mit der Allelverteilung heterozygot geschnitten (B) und 3 Patienten der Allelverteilung homozygot geschnitten (C) zugeordnet werden. Bei den Patienten mit dem Glenoidtypen A1 und B1 konnte kein einziges Mal der homozygot ungeschnittene Allelzustand (A) nachgewiesen werden.

			IL-1 β			Gesamt	
			A	B	C		
Walch	Typ A1	Anzahl	0	1	7	8	
		% von Walch- Typ	0,0%	12,5%	87,5%	100,0%	
	Typ A2	Anzahl	3	18	22	43	
		% von Walch- Typ	7,0%	41,9%	51,2%	100,0%	
	Typ B1	Anzahl	0	2	3	5	
		% von Walch- Typ	0,0%	40,0%	60,0%	100,0%	
	Typ B2	Anzahl	2	15	16	33	
		% von Walch- Typ	6,1%	45,5%	48,5%	100,0%	
	Typ C	Anzahl	3	2	4	9	
		% von Walch- Typ	33,3%	22,2%	44,4%	100,0%	
	Gesamt		Anzahl	8	38	52	98
			% von Walch-Typ	8,2%	38,8%	53,1%	100,0%

Tab. 33: Kreuztabelle IL-1 β

Die Studiengruppe der Patienten mit dem Glenoidtypen B2 nach Walch-Klassifikation wies 2-mal den Allelzustand homozygot ungeschnitten (A), 15-mal den Allelzustand heterozygot geschnitten (B) und 16-mal den Allelzustand homozygot geschnitten (C) auf. Bei den Patienten mit einem Walch-Typen C wurde 3-mal der homozygot ungeschnittene Zustand (A), 2-mal der heterozygot geschnittene Zustand (B) und 4-mal der homozygote geschnittene Zustand (C) ermittelt. Für den Polymorphismus IL-1 β fand sich im Ganzen 8-mal die Allelverteilung homozygot ungeschnitten (A), 38-mal die Allelverteilung heterozygot geschnitten (B) sowie 52-mal die Allelverteilung homozygot geschnitten (C).

In der graphischen Darstellung zeigt sich demnach für den Polymorphismus IL-1 β folgende Allelverteilung für die fünf Walch-Typen (siehe Abbildung 40):

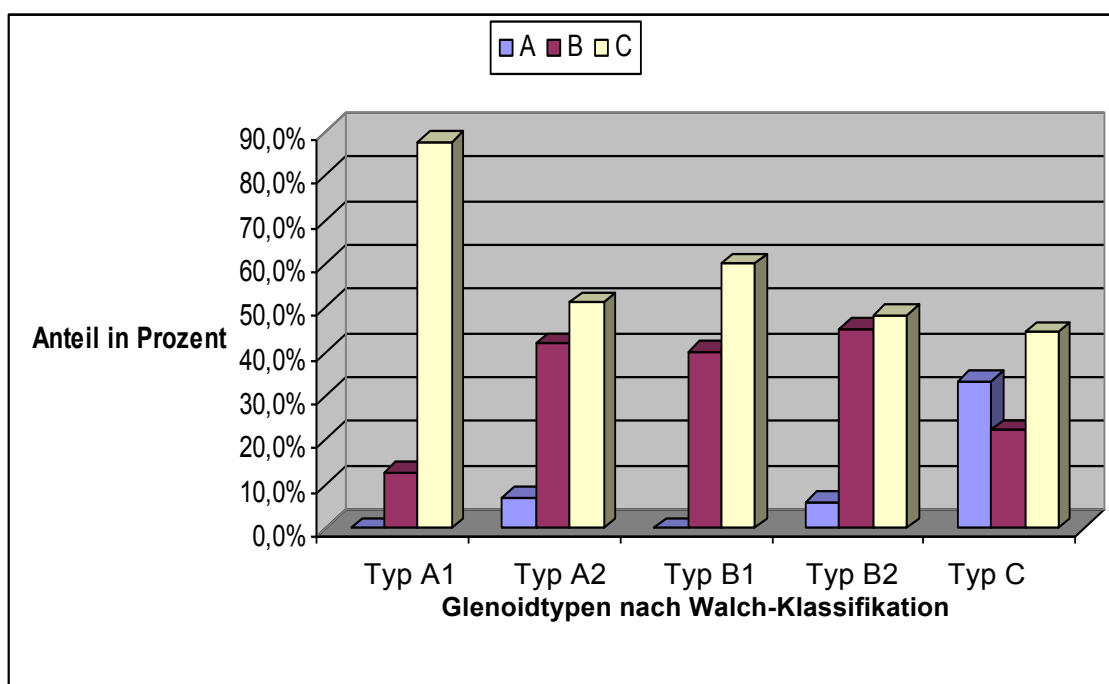


Abb. 40: Allelverteilung IL-1 β aufgeteilt nach Walch-Klassifikation

Bei IL-1 β dominiert der Zustand C beim Glenoidtypen A1 mit 87,5 % deutlich gegenüber allen vier weiteren Typen. Der größte Anteil des Zustands A ist mit 33,3% beim Typen C zu finden. Bei den Glenoidtypen A1 und B1 ist der Zustand A nicht nachweisbar. In der Allelverteilung der Walch-Typen A2 und B2 findet sich ebenso wie bei den Typen A1 und B1 ein ähnliches Allelmuster.

Hinsichtlich des Polymorphismus MMP-3 (siehe Tabelle 34, S. 89) wurden 97 Patienten mit primärer Omarthrose auf die fünf Walch-Typen aufgeteilt. 8 Patienten konnten dem Walch-Typen A1, 43 Patienten dem Walch-Typen A2, 5 Patienten dem Walch-Typen B1, 32 Patienten dem Walch-Typen B2 und 9 Patienten dem Walch-Typen C zugeordnet werden. Eine Probe konnte hinsichtlich MMP-3 nicht ausgewertet werden. Nach durchgeführter Fragmentanalyse konnten 4 verschiedene Allelverteilungen (A, B, C, D) nachgewiesen werden.

In der Studiengruppe der Patienten mit dem Walch-Typen A1 konnte bei 2 Patienten die Allelverteilung heterozygot 4A/5A geschnitten (B), bei 4 Patienten die Allelverteilung homozygot 5A geschnitten (C) und bei 2 Patienten die Allelverteilung heterozygot 5A/6A geschnitten (D). Abgesehen vom Walch-Typ C konnte bei keinem weiteren Walch-Typen der homozygot geschnittene Zustand 4A (A) zugeordnet werden. Die Studiengruppe der Patienten mit dem Glenoidtypen A2 wies 12-mal den Zustand heterozygot 4A/5A (B), 21-mal den Zustand homozygot 5A (C) und 10-mal den Zustand heterozygot 5A/6A (D) auf. Bei den Patienten mit einem Glenoidtypen B1 war einmal der Zustand heterozygot 4A/5A geschnitten (B), 3-mal der Zustand homozygot 5A geschnitten (C) sowie einmal der Zustand heterozygot 5A/6A geschnitten (D) zu finden.

Bei den Patienten mit einem Walch-Typen B2 wurden 10 Patienten der Allelverteilung heterozygot 4A/5A geschnitten (B), 14 Patienten der Allelverteilung homozygot 5A geschnitten (C) und 8 Patienten der Allelverteilung heterozygot 5A/6A geschnitten (D) zugeordnet. Beim Walch-Typen C fand sich einmal die Allelverteilung homozygot 4A geschnitten (A), 2-mal die Allelverteilung heterozygot 4A/5A geschnitten (B), 4-mal die Allelverteilung homozygot 5A geschnitten (C) und 2-mal die Allelverteilung heterozygot 5A/6A geschnitten (D).

			MMP-3				Gesamt
			A	B	C	D	
Walch	Typ A1	Anzahl	0	2	4	2	8
		% von Walch- Typ	0,0%	25,0%	50,0%	25,0%	100,0%
	Typ A2	Anzahl	0	12	21	10	43
		% von Walch- Typ	0,0%	27,9%	48,8%	23,3%	100,0%
	Typ B1	Anzahl	0	1	3	1	5
		% von Walch- Typ	0,0%	20,0%	60,0%	20,0%	100,0%
	Typ B2	Anzahl	0	10	14	8	32
		% von Walch- Typ	0,0%	31,3%	43,8%	25,0%	100,0%
	Typ C	Anzahl	1	2	4	2	9
		% von Walch- Typ	11,1%	22,2%	44,4%	22,2%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	1	27	46	23	97
		% von Walch-Typ	1,0 %	27,8%	47,4%	23,7%	100,0%

Tab. 34: Kreuztabelle MMP-3

Zusammenfassend konnte für den Polymorphismus MMP-3 einmal die Allelverteilung homozygot 4A (A), 27-mal die Allelverteilung heterozygot 4A/5A geschnitten (B), 46-mal die Allelverteilung homozygot 5A geschnitten (C) und 23-mal die Allelverteilung heterozygot 5A/6A geschnitten (D) aufgezeigt werden.

In der graphischen Darstellung ergeben sich demnach für den Polymorphismus MMP-3 folgende Allelverteilungen bei den fünf Walch-Typen (siehe Abbildung 41, S. 90):

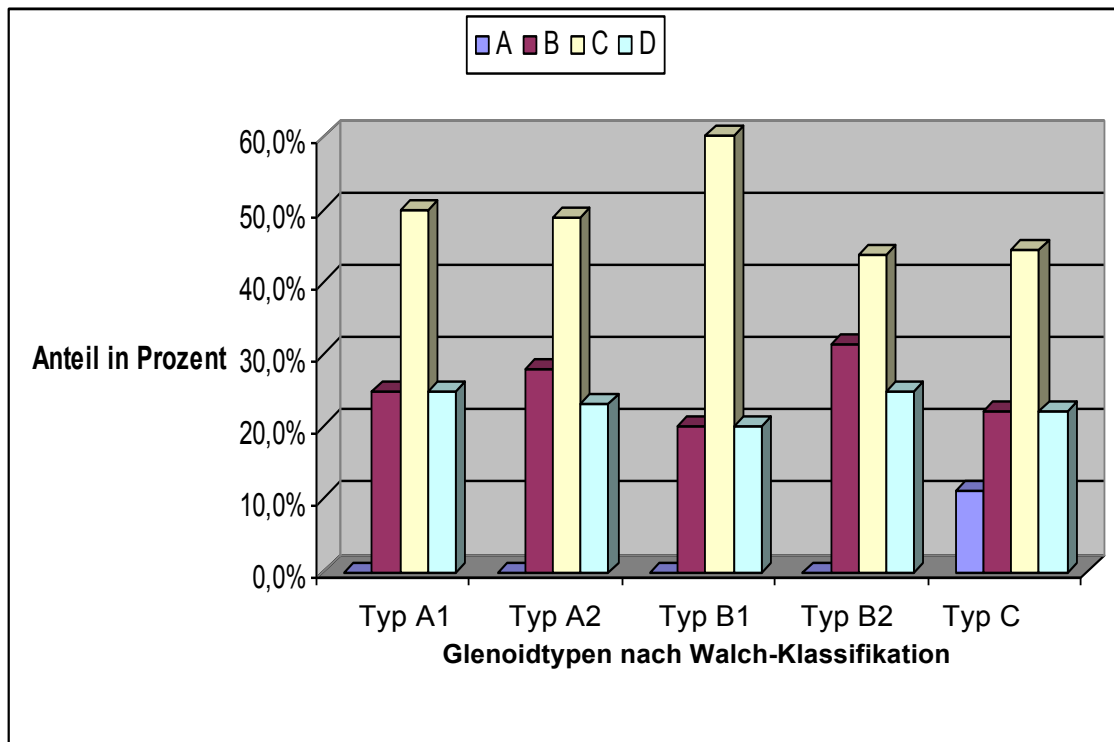


Abb. 41: Allelverteilung MMP-3 aufgeteilt nach Walch-Klassifikation

Lediglich beim Glenoidtypen C ist der Zustand A (11,1 %) im Vergleich zu allen fünf Typen vertreten. Bei allen Walch-Typen ist der Zustand C am häufigsten und der Zustand A am seltensten vertreten. Das Verhältnis der Zustände B und D ist bei den Walch-Typen A1 und B1 sowie A2 und B2 ist annähernd gleich.

3.3.3. Statistische Auswertung der Allelverteilung der Gene unter Berücksichtigung der Walch-Klassifikation

Es sollte ermittelt werden, ob statistisch signifikante Unterschiede in der Allelverteilung der fünf Walch-Glenoidtypen mit der Gesamtallelverteilung ABC bzw. der Allelverteilung AB, AC und BC vorliegen. Hieraus wären bei einem Omarthrosepatienten Schlüsse auf den Zusammenhang eines Allelzustandes und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Nachweises eines bestimmten Glenoidtypen möglich. Auf diese Weise wäre eine Abschätzung des weiteren Verlaufs hinsichtlich des Glenoidabriebs voraussehbarer. Diese Tatsache könnte beim späteren Krankheitsverlauf der primären Omarthrose und der operativen Versorgung von Bedeutung sein. Es wäre sogar denkbar, dass ein präoperatives Screening der Omarthrosepatienten bei statistischem

Signifikanznachweis bereits im Anfangsstadium die Einteilung in den Walch-Glenoidtypen B2 und C möglich machen würde. Der frühzeitigen Einteilung kommt für die Wahl des Schulterendoprothesenmaterials bei der Wahl einer Glenoidkomponente, die vor allem bei den Walch-Typen B2 und C gehäuft zu frühzeitigen Lockerungen führt, eine entscheidende Bedeutung zu.

Im χ^2 -Test nach Pearson (siehe Tabelle 35) konnte im Vergleich der Allelzustände ABC mit den fünf Walch-Typengruppen kein statistisch tendenziell signifikanter bzw. signifikanter Unterschied bei den Genpolymorphismen IL-1 α ($p=0,232$), IL-1 β ($p=0,113$) und TNF α ($p=0,191$) nachgewiesen werden.

	AB	AC	BC	ABC
TNF α	0,106	0,049 *	0,860	0,191
IL-1 α	0,378	0,098	0,433	0,232
IL-1 β	0,113	0,139	0,447	0,113

* Werte $p < 0,001$ sind hochsignifikant, Werte $p < 0,05$ sind signifikant, Werte sind tendenziell signifikant $0,092 \geq p < 0,05$

Tab. 35: χ^2 -Test nach Pearson für die einzelnen Allelverteilungen AB, AC, BC sowie die Gesamtallelverteilung im Vergleich zu allen fünf Walch-Typen für TNF α , IL-1 α und β

Beim Vergleich der fünf Walch-Typen mit der Allelverteilung AB, AC und BC für TNF α , IL-1 α und β wurde im χ^2 -Test (siehe Tabelle 35) lediglich bei dem Polymorphismus TNF α ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,049$) bei dem Auftreten der Zustände A und C ermittelt. Die übrigen Vergleiche der fünf Walch-Typen mit den einzelnen Allelverteilungen ergaben keine statistischen Unterschiede.

	ABC A1 vs. A2	ABC A1 vs. B1	ABC A1 vs. B2	ABC A1 vs. C	ABC A2 vs. B1	ABC A2 vs. B2	ABC A2 vs. C	ABC B1 vs. B2	ABC B1 vs. C	ABC B2 vs. C
TNF α	-*	-*	-*	0,508	-*	-*	0,092 **	-*	0,627	0,153
IL-1 α	0,667	-*	0,413	0,112	0,490	0,323	0,080 **	0,773	0,337	0,168
IL-1 β	0,158	-*	0,134	0,128	0,811	0,948	0,071 **	0,800	0,337	0,068 **

** Werte sind tendenziell signifikant $0,092 \geq p < 0,05$ ($p < 0,001$ sind hochsignifikant, Werte $p < 0,05$ sind signifikant)

-* Es erfolgte keine statistische Berechnung, da mindestens eine Variable in jeder 2-Wege-Tabelle, aus denen die Zusammenhangsmaße berechnet werden, eine Konstante ist.)

Tab. 36: χ^2 -Test nach Pearson für die Gesamallelverteilung ABC im Vergleich zu jeweils zwei Walch-Typen für TNF α , IL-1 α und β

Um signifikante Unterschiede bei der Gesamallelverteilung und dem jeweils zwei der fünf Walch-Typen zu verifizieren, wurde der χ^2 -Test nach Pearson (siehe Tabelle 36) angewandt. Dabei konnte ein tendenziell signifikanter statistischer Unterschied ($0,092 \geq p < 0,05$) der Gesamallelverteilung und den Walch-Typen A2 und C bei den drei Polymorphismen TNF α ($p=0,092$), IL-1 α ($p=0,080$) und β ($p=0,071$) bewiesen werden. Es zeigte sich im Vergleich der Gesamallelverteilung ABC und den Walch-Typen B2 und C für IL-1 β im χ^2 -Test nach Pearson ebenfalls mit $p=0,068$ ein tendenziell statistischer Unterschied (Werte $0,092 \geq p < 0,05$ sind tendenziell signifikant, Werte $p < 0,001$ sind hochsignifikant, Werte $p < 0,05$ sind signifikant).

Darüber hinaus wurde der Exakte Test nach Fisher (siehe Tabelle 37, S. 93) angewandt, um Unterschiede in der Allelverteilung AB, AC und BC im Zusammenhang mit jeweils zwei Walch-Typen nachzuweisen. Hierbei ergaben sich tendenziell signifikante Unterschiede bezüglich der Allelverteilung und Glenoidtypen der Walch-Klassifikation bei IL-1 β bei der Verteilung von den Zuständen A und B mit den Walch-Typen A2 und C ($p=0,062$) sowie den Walch-Typen B2 und C ($p=0,055$). Des Weiteren fanden sich tendenziell

signifikante Unterschiede beim Vergleich von Zustand A und C mit den Walch-
Typen A2 und C hinsichtlich des Polymorphismus IL-1 α .

	AB A 1 vs. A 2	AB A 1 vs. B 1	AB A 1 vs. B 2	AB A 1 vs. C	AB A 2 vs. B 1	AB A 2 vs. B 2	AB A 2 vs. C	AB B 1 vs. B 2	AB B 1 vs. C	AB B 2 vs. C
TNF α	-*	-*	-*	1,00	-*	-*	0,214	-*	1,00	0,273
IL-1 α	1,00	-*	1,00	0,475	1,00	0,695	0,340	1,00	0,475	0,290
IL-1 β	1,00	-*	1,00	1,00	1,00	1,00	0,062 **	1,00	0,429	0,055 **

	AC A 1 vs. A 2	AC A 1 vs. B 1	AC A 1 vs. B 2	AC A 1 vs. C	AC A 2 vs. B 1	AC A 2 vs. B 2	AC A 2 vs. C	AC B 1 vs. B 2	AC B 1 vs. C	AC B 2 vs. C
TNF α	-*	-*	-*	1,00	-*	-*	0,184	-*	1,00	0,219
IL-1 α	1,00	-*	0,549	0,167	1,00	0,692	0,052 **	1,00	0,429	0,115
IL-1 β	1,00	-*	1,00	0,192	1,00	1,00	0,101	1,00	0,475	0,113

	BC A 1 vs. A 2	BC A 1 vs. B 1	BC A 1 vs. B 2	BC A 1 vs. C	BC A 2 vs. B 1	BC A 2 vs. B 2	BC A 2 vs. C	BC B 1 vs. B 2	BC B 1 vs. C	BC B 2 vs. C
TNF α	0,661	0,510	0,659	1,00	0,607	1,00	1,00	0,592	1,00	1,00
IL-1 α	1,00	0,592	0,438	0,592	0,386	0,152	0,377	1,00	1,00	1,00
IL-1 β	0,123	0,510	0,109	0,538	1,00	0,814	0,684	1,00	1,00	0,667

(-* Es erfolgte keine statistische Berechnung, da mindestens eine Variable in jeder 2-Wege-Tabelle, aus denen die Zusammenhangsmaße berechnet werden, eine Konstante ist.)

** Werte sind tendenziell signifikant 0,092 \geq p < 0,05, p < 0,001 sind hochsignifikant, Werte p < 0,05 sind signifikant

Tab. 37: Exakter Test nach Fisher

Beim Vergleich des Polymorphismus MMP-3 mit den Gesamallelverteilungen und den fünf Walch-Typen konnte im χ^2 -Test (siehe Tabelle 38) kein statistischer Unterschied ($p=0,570$) ermittelt werden. Wohl konnte ein tendenziell signifikanter Unterschied (Werte von $0,092 \geq p < 0,05$) mit

$$p=0,071$$

im χ^2 -Test beim Vergleich der fünf Walch-Typen mit den Allelzuständen B und C nachweisen werden.

Hinsichtlich der Gesamallelverteilung ABCD konnte bei MMP-3 kein statistisch signifikanter bzw. tendenziell signifikanter Unterschied im Vergleich mit jeweils zwei der fünf Walch-Typen hergestellt werden.

	A1 vs. A2	A1 vs. B1	A1 vs. B2	A1 vs. C	A2 vs. B1	A2 vs. B2	A2 vs. C	B1 vs. B2	B1 vs. C	B2 vs. C
MMP-3 (p)	0,984	0,940	0,933	0,815	0,889	0,907	0,179	0,788	0,867	0,287

$p < 0,001$ sind hochsignifikant, Werte $p < 0,05$ sind signifikant, Werte sind tendenziell signifikant $0,092 \geq p < 0,05$

Tab. 38: χ^2 -Test nach Pearson für die Gesamallelverteilung ABCD im Vergleich zu insgesamt zwei Walch-Typen für MMP-3

Auch im Exakten Test nach Fisher, mit dessen Hilfe Unterschiede zwischen jeweils zwei der fünf Walch-Typengruppen und jeweils zwei Allelzuständen getestet wurden, konnte kein tendenziell signifikanter bzw. signifikanter Unterschied bei der Allelverteilung von MMP-3 nachweisen werden. Im Exakten Test nach Fisher erfolgte keine statistische Berechnung, wenn mindestens eine Variable eine Konstante war, aus der das Zusammenhangsmaß berechnet wurde. Aus diesem Grund erfolgte lediglich die tabellarische Darstellung des Genotyps BC im Vergleich zu jeweils zwei Walch-Typen (siehe Tabelle 38):

Genotyp	A1 vs. A2	A1 vs. B1	A1 vs. B2	A1 vs. C	A2 vs. B1	A2 vs. B2	A2 vs. C	B1 vs. B2	B1 vs. C	B2 vs. C
	B	-*	-*	-*	1,00	-*	-*	0,200	-*	1,00
C										

Werte sind tendenziell signifikant $0,092 \geq p < 0,05$, Werte $p < 0,001$ sind hochsignifikant, Werte $p < 0,05$ sind signifikant

(* Es erfolgte keine statistische Berechnung, da mindestens eine Variable in jeder 2-Wege-Tabelle, aus der die Zusammenhangsmaße berechnet werden, eine Konstante ist.)

Tab. 39: Exakter Test nach Fisher für MMP-3 und die Walch-Klassifikation sowie die Allelverteilung von B und C

Zusammenfassend konnte bei TNF α ein signifikant statistischer Unterschied beim Vorkommen der Zustände A und C im Vergleich zu allen fünf Glenoidtypen verzeichnet werden. Darüber hinaus zeigte sich bei TNF α ein Unterschied in der Allelverteilung zwischen Glenoidtypen A2 und C. Der Zustand A war lediglich beim Walch-Typen C nachweisbar, während hinsichtlich der Zustände B und C keinerlei Unterschiede aufgezeigt werden konnten.

Hinsichtlich IL-1 α wurde ein tendenziell signifikanter Unterschied im Vergleich der Gesamallelverteilung ABC und den Glenoidtypen A2 und C evident. Während beim Typen A2 der Zustand A am seltensten und der Zustand C am häufigsten nachgewiesen wurde, wurde beim Typen C der Zustand C am seltensten und der Zustand B am häufigsten gefunden. Des Weiteren kristallisierte sich ein tendenziell signifikanter Unterschied im Vergleich der Zustände A und C und den beiden Glenoidtypen heraus. Hier traten bei Typ A2 die Zustände A am seltensten und C am häufigsten auf, während sich die Verteilung der Zustände A und C beim Typen C direkt umgekehrt verhielten.

Beim Polymorphismus IL-1 β konnten tendenziell signifikante Unterschiede bei der Gesamallelverteilung sowie bei der Allelverteilung A und B bei den Glenoidtypen A2 und B2 mit C nachgewiesen werden. Dabei konnte eine ähnliche Verteilung der Zustände A und B ermittelt werden, wobei die Glenoidtypen A2 und B2 jeweils seltener den Zustand A und häufiger den Zustand B aufwiesen. Beim Glenoidtypen C wurde der Zustand B am seltensten und der Zustand A am zweithäufigsten nachgewiesen.

Im Vergleich der Allelverteilung B und C mit den fünf Walch-Typen konnte ein tendenziell signifikanter Unterschied ermittelt werden. Der Zustand B war bei allen fünf Gruppen seltener vorhanden als der Zustand C, allerdings mit unterschiedlicher Häufigkeit zwischen den Glenoidtypen. Im weiteren Vergleich der Glenoidgruppen mit den Allelzuständen waren keine weiteren tendenziell signifikanten bzw. signifikanten Unterschiede feststellbar.

4. Diskussion

4.1. Einleitung

Aus epidemiologischen und genetischen Untersuchungen in den letzten vier Jahrzehnten ist bei der primären Arthrose ebenso wie bei der Osteoporose eine starke genetische Komponente in der Krankheitsentstehung evident geworden. Aus diesem Grund wurde in den letzten Jahren eine genetische Veranlagung der Osteoporose nach der Durchführung von Zwillingsstudien und dem Vergleich von Knochenmasse bei Müttern und ihren Töchtern in Familienstudien vermutet und in den nächsten Jahren mehr und mehr untermauert [111, 130]. Ähnliche Beobachtungen machte man in Zwillings- und Familienstudien hinsichtlich der Arthrose [59, 136, 138], sodass hier ebenfalls eine genetische Komponente vermutet wird. Während bei der Osteoporose die Aufklärung der Suszeptibilitätsgene und das Studium der dazugehörigen Polymorphismen von Kandidatengenen in vielen Labors bearbeitet sind und werden, fehlten lange Zeit eindeutige Identifizierungen von arthroseassoziierten Genen und dazugehörigen Genpolymorphismen. Aus diesem Grund richtete sich das Interesse in letzter Zeit zunehmend auf die Entschlüsselung der arthroseassoziierten Genpolymorphismen von Kandidatengenen. Offenbar sind neben den Prädispositionsfaktoren unterschiedliche Gene und Genpolymorphismen an der Entstehung der Arthrose an verschiedenen Lokalisationen wie zum Beispiel Händen, Knie- und Hüftgelenken beteiligt [35, 154]. Hinsichtlich der Omarthroseentstehung wird auch von einer multifaktoriellen Genese mit genetischer Beteiligung ausgegangen [162, 165], da bei vielen Patienten die Ursache nicht auf Prädispositionsfaktoren zurückzuführen ist.

In den letzten Jahren verhärteten sich die Hinweise, dass die Arthrose eine komplexgenetische und keine monogenetische Erkrankung ist [3]. Somit ist davon auszugehen, dass mehrere Gene an der Entstehung der Arthrose beteiligt sind und es sich bei der Arthroseentstehung um ein Zusammenspiel von vielen Faktoren bzw. Genen handelt. Umgekehrt muss man davon

ausgehen, dass zahlreiche Faktoren an dem multifaktoriellen Geschehen der Arthrose beteiligt sind, was es fast unmöglich macht, einzelne Faktoren getrennt zu betrachten. Darüber hinaus wurden bislang lediglich Kollektive von Patienten mit Arthrose an Knie- und Hüftgelenken sowie Händen in der Literatur dokumentiert. Studien, die sich mit vergleichbaren Untersuchungen bei Patienten mit Omarthrose beschäftigen, existieren bislang noch nicht. Ob es in dieser Studie trotz der Probleme gelungen ist, einen Beitrag zur genetischen Entstehung von Omarthrose beizutragen, soll im Folgenden diskutiert werden.

4.2. Bewertung des Studienaufbaus

Grundlage für das Studiendesign war der größtmögliche Unterschied zwischen den ersten beiden Kollektiven, bei denen die Omarthroseentstehung am ehesten auf eine genetische Ursachen zurückzuführen ist, und dem Vergleichskollektiv, das aufgrund exogener Ursachen eine Omarthrose entwickelt hat, herauszufinden. Hierbei handelte es sich vor allem um Patienten, die infolge eines Unfalls und den daraus resultierenden Folgen eine posttraumatische Arthrose entwickelt haben. Um ein reelles Ergebnis zu erhalten, waren außerdem richtige Diagnose, Einteilung in die Kollektive und Walch-Typen, rigide Auswahlkriterien sowie die Anzahl von mindestens 100 Patienten entscheidend.

Die angestrebte Zahl von 100 Patienten pro Kollektiv konnte lediglich bei der Vergleichsgruppe (Gruppe 3) erreicht werden. Obwohl weitere Patienten aus Kollektiven anderer Untersuchungen von weiteren Doktoranden und einer Verlängerung des Zeitraums um weitere 6 Monate gewonnen werden konnten, verfehlte die Gruppe der primären Omarthrose-Patienten (Gruppe 1) mit 98 Patienten nur wenig das Ziel, die Anzahl der Patienten mit Defektarthropathien (Gruppe 2) kam lediglich auf 88 Patienten. Ursächlich für das Verfehlen des Ziels von 100 Patienten pro Gruppe trotz größter Anstrengungen ist sicherlich die Tatsache, dass die Patienten zur Teilnahme an der Untersuchung, rigide Auswahlkriterien bestehen mussten. Dazu zählte eine klinisch und radiologisch

fortgeschrittene Omarthrose im Stadium 3 nach der Einteilung nach Samilson und Prieto [125]. Wie gefordert, lag bei allen Patienten, die an der Studie teilnahmen, aufgrund einer fortgeschrittenen Omarthrose die Indikation zur Implantation einer Schulterprothese vor. Dadurch konnten Fehldiagnosen, die in einem früheren Krankheitsstadium durchaus denkbar wären, deutlich reduziert werden. In ähnlichen Studien an anderen Gelenken wurde ein beliebiges Patientenkollektiv aus Patienten, die zu diesem Zeitpunkt keinen radiologischen Hinweis auf eine Arthrose in dem zu untersuchenden Gelenk aufwiesen oder klinisch Knieschmerzen und keine arthroskopisch gesicherten Nachweis auf eine Chondropathie hatten, zusammengestellt [26]. Dabei wurde allerdings keineswegs ausgeschlossen, dass diese Patienten keine genetische Veranlagung für eine Arthrose haben. Denkbar wäre, dass diese bei einigen Patienten erst zu einem späteren Zeitpunkt aufgetreten wäre und somit die Patienten nicht als Vergleichskollektiv geeignet sind. Bei anderen Untersuchungen setzte sich das Kollektiv aus Patienten zusammen, bei denen zu einem gewissen Zeitpunkt weder radiologisch noch arthroskopisch eine Chondropathie nachgewiesen werden kann. Da sich die Patienten in einem Frühstadium der Erkrankung befinden, ist eine Implantation einer Endoprothese aufgrund einer Arthrose im Verlauf nicht ausgeschlossen und hier ebenfalls eine Fehldiagnose denkbar.

Aufgrund der verminderten Anzahl der Patienten in der Gruppe 2 muss davon ausgegangen werden, dass die Fallzahl mit 88 Patienten für eine genetische Untersuchung zu wenig und aus diesem Grund nur eingeschränkt verwertbar ist. Peach kritisierte 2005 [108], dass neben der Art und Weise der Diagnosefindung sowie den nur isoliert betrachteten Genen häufig eine zu geringe Fallzahl die Ursache für einen falschen Studienaufbau ist. Aus diesem Grund ist es fraglich, ob zur genetischen Veranlagung der Defektarthropathie sowie der Defektarthropathie im Vergleich zur primären Omarthrose sicher eine klare Aussage getätigt werden kann.

Die Patienten der Gruppe mit primärer Omarthrose wurden nach der Walch-Klassifikation [156, 158] eingeteilt. Hier ist es mit einem Kollektiv von insgesamt

98 Patienten ebenfalls strittig, ob das Ergebnis die Wahrheit widerspiegelt oder das Kollektiv zu klein ist.

Darüber hinaus wurden alle Patienten nach radiologischer Schichtbildgebung sowie dem Operationsbericht eingeteilt. Bei vielen Patienten lag eine kernspintomographische Darstellung des betroffenen Schultergelenkes präoperativ vor. Die Walch-Klassifikation bezieht sich auf die computertomographische Darstellung [156, 158]. Es ist fraglich, ob die Anwendung der Walch-Klassifikation ebenso gut in der kernspintomographischen Darstellung erfolgen kann. Studien hinsichtlich eines Vergleichs zwischen der Anwendbarkeit der Walch-Einteilung auf die computer- und kernspintomographische Darstellung fehlen in der Literatur. Es finden sich aber Vergleiche zwischen CT und MRT bei Patienten mit Schultererkrankungen, die aber auch kontrovers diskutiert werden. So konnten auf der einen Seite hinsichtlich Verletzungen und Veränderungen der langen Bicepssehne am Schultergelenk im Vergleich des MRT und CT mit dem intraoperativen Befund lediglich sehr wenige Ergebnisübereinstimmungen gefunden werden [23]. Auf der anderen Seite konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Darstellungsformen und dem intraoperativen Befund während der Arthroskopie im Zusammenhang mit verschiedenen Schultererkrankungen wie Rotatorenmanschettenruptur, Schulterinstabilität und "frozen shoulder" ermittelt werden [4]. Bei der Darstellung der Weichteile wie Kapsel und Labrum bei Patienten mit Schulterinstabilität war das MRT im Vergleich zum CT gleichwertig oder wenig überlegen [12]. Chandnani et al. [15] sah hinsichtlich der Detektion von Weichteilverletzungen am Schultergelenk einen erheblichen Vorteil der MR-Arthrographie gegenüber der CT-Arthrographie bzw. dem MRT bei Patienten mit Schulterinstabilitäten. Es ist also davon auszugehen, dass bei Weichteilveränderungen im Vergleich zwischen der kernspin- und computertomographischen Darstellung das MRT dem CT etwas überlegen ist. Dennoch können im MRT auch kleine knöcherne Ausrisse des Glenoids am Übergang zum Labrum in der Regel dargestellt werden. Demnach können prinzipiell die knöchernen Strukturen am Schultergelenk im CT besser als im

MRT dargestellt werden. Bei korrekter Durchführung können im MRT nicht nur die Weichteilverhältnisse sondern auch die knöchernen Strukturen wie Glenoid und Humeruskopf beurteilt werden [41]. Somit müsste schlussfolgernd die vorausgesetzte Anwendbarkeit der Walch-Klassifikation auf kernspintomographische Darstellungen möglich sein.

Für die Anwendbarkeit der Klassifikation nach Walch auf die kernspintomographische Darstellung spricht ebenfalls, dass in der vorliegenden Untersuchung prozentual die Einteilung in die drei Walch-Typen abgesehen von dem Typen C nahezu identisch ist. Es zeigten sich 52,04 % (51 von 98 Patienten) der Omarthrotiker dem Typen A, 38,76 % (38 von 98 Patienten) dem Typen B und 9,18 % (9 von 98 Patienten) dem Typen C zugehörig. Diese prozentuale Verteilung der Walch-Typen konnte, abgesehen von dem in unserer Studie häufiger vorkommenden Typen C auch bei Walch et al. [156], nachgewiesen werden. Hier waren von 151 Patienten 53,56 % dem Typen A, 39,5 % dem Typen B und 5 % dem Typen C zuordenbar.

In der Studie von Scalise [127] wurde bei Patienten mit primärer Omarthrose ebenfalls nach computertomographischer Darstellung die Einteilung nach Walch von verschiedenen erfahrenen Schulterchirurgen vorgenommen. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Anwendung eines Glenoid-Klassifikationsschemas bei unterschiedlichen beurteilenden Personen mehr Übereinstimmungen der Beobachter aufweist als eine Klassifikation nach der Lage des Humeruskopfes. Allerdings konnte die von Walch berichtete Reproduzierbarkeit eines Anwenders und die Vergleichbarkeit zweier Anwender bei der Einordnung der Patienten nicht bestätigt werden. Scalise forderte eine Fortsetzung der Einteilung nach Walch und weitere Studien mit größeren Fallzahlen, um das Ergebnis erneut zu überprüfen. Ein ähnliches Ergebnis fand sich bei Nowak et al. [98]. Hierbei wurden jedem Schulterchirurgen bzw. Sportmedizinern, der an der Studie teilnahm, 26 Schulter-CTs von Patienten mit primärer Omarthrose und einer geplanten Schulter-TEP in den darauffolgenden Wochen vorgelegt. Im Anschluss wurde durch die Ärzte die Einteilung nach Walch-Klassifikation durchgeführt und diese Zuordnung nach

sechs Wochen erneut mit den gleichen CT-Bildern wiederholt. Dabei wies die zweimalige Einordnung desselben Anwenders eine größere Übereinstimmung als der Vergleich der Einordnungen zwischen allen Anwendern auf. Trotzdem wird die Walch-Klassifikation als das derzeit sicherste Klassifikationssystem der primären Omarthrose beurteilt und sollte solange fortgesetzt werden, bis ein sichereres System mit mehr Übereinstimmungen entwickelt werden wird. In der vorliegenden Untersuchung wurde beim Kollektiv der primären Omarthrothiker ebenfalls die Einteilung nach Walch herangezogen. Dabei erfolgte die Zuordnung der Patienten mit Prof. Dr. med. F. Gohlke von der orthopädischen Universitätsklinik Würzburg nach dem von ihm erstellten Operationsbericht, den vorliegenden konventionell radiologischen Aufnahmen und den MRT- bzw. CT-Bildern eines jeden Patienten. Hierbei wurde zur Minimierung von Fehlerquellen bei der Einteilung der Patienten in die Walch-Klassifikation Wert darauf gelegt, dass die radiologische Bildgebung mit der intraoperativen Beurteilung übereinstimmten. Die Einteilung der anderen beiden Kollektive erfolgte nach Rücksprache mit Prof. Dr. med. F. Gohlke oder weiteren erfahrenen Schulterchirurgen der orthopädischen Universitätsklinik. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass eine Fehleinschätzung der Diagnose, der Kollektivzuordnung und der Einordnung der Patienten in die Walch-Klassifikation aufgrund von unterschiedlichen Kriterien hier eher unwahrscheinlich ist.

Hinsichtlich der weiteren Datenerhebung erfolgte pro Patient eine ausgedehnte individuelle Befragung. Dabei wurden die Aus- und Einschlusskriterien, die Lebensgewohnheiten, Medikamenteneinnahme und die Abklärung der Prädispositionsfaktoren berücksichtigt. Die Ergebnisse wurden auf einem gesonderten Formular dokumentiert. Hierbei ist hervorzuheben, dass aus zeitlichen und finanziellen Gründen, die Erstellung einer lückenlosen Anamnese zum Beispiel unter Einbeziehung des Hausarztes oder eine Untersuchung möglicher systemischer Erkrankungen, für die es bei näherer Anamnese vielleicht Hinweise gegeben hätte, nicht möglich waren. Ein wichtiger Punkt bei der Fragestellung des Zeitpunktes der Endoprothesenimplantation ist neben radiologischen Arthrosezeichen die Schmerzempfindung des Patienten. Hier

liegen individuelle Unterschiede vor, die nur schwer erfasst und verglichen werden können. Außerdem kann die Entzündungsaktivität nur schwerlich bei Patienten verglichen werden. Beim Walch-Typen A1 liegt bei zentralem Glenoidabrieb weniger Destruktion vor als bei anderen Walch-Typen und trotzdem haben die Patienten starke Schmerzen. In Japan konnte bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ein Unterschied zwischen Gelenkschwellung und Schmerzwahrnehmung nachgewiesen werden. Hierbei zeigte sich, dass die großen Gelenke wie Knie-, Hüft- und Schultergelenk häufiger bei einer nur geringen Schwellung sehr schmerzhaft empfunden wurden. Es zeigte sich also eine Diskrepanz zwischen der Gelenkschwellung und Schmerzwahrnehmung. Bei kleineren Gelenken wurde vielmehr die Schwellung wahrgenommen. Hierbei war das Verteilungsmuster der von der rheumatoiden Arthritis betroffenen Gelenke bei den untersuchten Patienten einheitlich und unabhängig von der Krankheitsaktivität [56]. Dennoch ist in der deutlichen Mehrheit der Fälle davon auszugehen, dass in der Zusammenschau der Datenerhebung in den meisten Fällen eine exakte Diagnose und Gruppenzuordnung erfolgt ist.

4.3. Ergebnisse der soziodemographischen Parameter im Vergleich der drei Studiengruppen

Bestätigt werden konnte die Aussage, dass die Omarthrose ein Krankheitsbild des älteren Menschen ist. Hier zeigte sich beim Vergleich der Gruppen ein signifikantes Ergebnis ($p=0,003$). Das Durchschnittsalter lag in dieser Studie bei 65,77 Jahren. Die Patienten mit Defektarthropathien stellten mit durchschnittlich 68,55 Jahren das älteste Kollektiv dar, die Patienten des Vergleichkollektivs (Gruppe 3) waren mit durchschnittlich 63,35 Jahren die jüngsten. Dieses Ergebnis untermauert die Daten aus der Literatur, dass Patienten mit Rotatorenmanschettenrupturen, primärer oder sekundärer Omarthrose durchschnittlich über 60ig Jahre alt sind [9, 122, 168]. Darüber hinaus sind insgesamt fast doppelt so viele Frauen als Männer von der Omarthrose betroffen. Wie es sich in neueren Studien hinsichtlich der Arthrose bereits gezeigt hat, scheint sich hier zu bestätigen, dass mehr Frauen an Arthrose

leiden als Männer [9, 122]. Es scheinen nicht nur umweltbedingte Faktoren eine Rolle zu spielen sondern auch genetische [14, 30]. In der Gruppe der Defektarthropathien waren von 88 Patienten 19 männlich, in der Vergleichsgruppe waren 42 männlichen und 78 weiblichen Geschlechts. Razmjou et al. [114, 115] zeigt, dass bei Frauen häufiger Rotatorenmanschettendefekte vorkommen und Frauen mit Rotatorenmanschettendefekten bei weniger Pathologie aufgrund ihrer Schulter häufiger frustriert, ängstlich, depressiv und häufiger arbeitsunfähig waren als Männer. Bassey et al. [6] berichtet, dass Frauen im Vergleich zu Männern mit Rotatorenmanschettentrupuren eine signifikant reduzierte Schulterabduktion aufwiesen. Aus diesem Grund ist erklärbar, dass der Anteil an Frauen in Gruppe 2 deutlich höher ist als in allen anderen Gruppen. Es ist nicht von der Hand zu weisen, dass Frauen häufiger als Männer von der Defektarthropathie betroffen sind. Aufgrund der eingeschränkten Lebensqualität wäre es denkbar, dass sich aufgrund des Leidensdrucks Frauen schneller und häufiger in ärztliche Behandlung begeben oder sich womöglich auch operieren lassen.

Auffällig ist, dass über 2/3 der Patienten aus Gruppe 3 Frauen sind. In epidemiologischen Studien konnte dieser erhöhte Anteil an Frauen im Gegensatz zu Männern ebenfalls bei Patienten mit proximalen Humerusfrakturen nachgewiesen werden [21]. Naheliegend ist, dass an dieser Stelle bei der vorliegenden Untersuchung das erhöhte Frakturrisiko bei postmenopausalen Patientinnen mit Osteoporose deutlich wird [21, 105]. Bei der Literaturrecherche zum Thema der molekulargenetischen Arthroseentstehung finden sich immer wieder Hinweise auf Polymorphismen von osteoporoseassoziierten Genen wie zum Beispiel des Vitamin d Rezeptor Gens, des COL1A1 Gens, des COL2A1 Gens, des Östrogen Rezeptor Gens und des Insulin-like Wachstumsfaktor-Gens [2, 84, 86, 150, 152, 167]. Es wird davon ausgegangen, dass die Polymorphismen VDR und COL1A1 genetische Marker für osteoporotische Frakturen aufgrund der verminderten Knochendichte bei Frauen sind [151]. Im Abschnitt zur Auswahl der Genpolymorphismen wird näher auf die osteoporoseassoziierten Gene eingegangen werden.

Die Liste an Prädispositionsfaktoren, die an der Arthroseentstehung der unterschiedlichen Gelenke beteiligt und in der Literatur vermerkt sind, ist lang. So werden systemischen Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Hormone, ethnologische Abstammung, genetische Veranlagung sowie lokale Risikofaktoren wie Adipositas, Verletzungen, Operationen, Sport, Beruf, Lebensgewohnheiten, mechanische und anatomische Faktoren wie Schlaffheit der Gelenke genannt [30, 32, 84, 120]. Häufig werden Faktoren, die bei der Arthroseentstehung eine Rolle spielen sollen, kontrovers in der Literatur dargestellt. So konnte bei einer Studie mit Patienten, die an Cox- bzw. Gonarthrose litten, gezeigt werden, dass bei Rauchern ein geringeres Erkrankungsrisiko im Vergleich zu Nichtrauchern und Exrauchern besteht [53]. Bei Rauchern konnte in weiteren Untersuchungen nachgewiesen werden, dass bei ihnen die Synthese von Glucosaminglykanen und Kollagenen durch die Chondrozyten aktiviert war [47]. Der Einfluss des Zigarettenrauchens wurde in der „Framingham Osteoarthritis Study“ bezüglich der Gonarthroseentstehung nicht nur widerlegt sondern auch als protektiver Faktor bei der Arthroseentstehung beschrieben [30, 31]. Auf der anderen Seite konnte in der Studie von Wright [164] 2008 kein Einfluss von Nikotin und Alkohol auf die Arthroseentstehung gezeigt werden. Entscheidende Prädispositionsfaktoren waren hier die ethnische Abstammung und der BMI bei der Arthroseentstehung bei postmenopausalen Frauen. In anderen Studien konnten ein vermehrter Knorpelverlust und stärkere Schmerzen bei rauchenden Männern mit Arthrose festgestellt werden [5]. In einer weiteren Untersuchung, in der Patienten ohne radiologisch sichtbare Arthrosezeichen hinsichtlich des Knorpelverlustes untersucht wurden, wurden als Prädispositionsfaktoren hinsichtlich des Knorpelabbaus im Verlauf weibliches Geschlecht, zunehmendes Alter, wenig Muskelmasse und hoher BMI aufgezeigt [24].

Bei Rotatorenmanschettenrupturen konnte ein dosis- und zeitabhängiger Zusammenhang zwischen Rauchen und dem Risiko einer Rotatorenmannschettenruptur gezeigt werden [7]. Zu den Prädispositionsfaktoren der primären und sekundären Omarthroseentstehung sind abgesehen vom weiblichem Geschlecht und zunehmenden Alter keine

weiteren Untersuchungen in der Literatur verzeichnet. Diese beiden Prädispositionsfaktoren konnten bei der vorliegenden Untersuchung bei Patienten mit Defektarthropathie bestätigt werden. Bei Patienten mit primärer Omarthrose zeigte sich bei der Geschlechtsverteilung lediglich ein signifikanter Unterschied zu den Patienten mit Defektarthropathie.

Das Alter und Geschlecht werden in der Literatur als Prädispositionsfaktoren zur Arthroseentstehung in verschiedenen Gelenken immer wieder aufgeführt. In der Studie von Kessler et al. [63] wird bei vorbestehender Gon- oder Coxarthrose ein Zusammenhang mit Alter und weiblichem Geschlecht bei der Entstehung von Carpometacarpalarthrose sowie Alter bei der Interphalangealarthrose beschrieben [137]. Eine enge Beteiligung vor allem des weiblichen Geschlechts und des Alters wird bei der Gonarthrose vermutet. Bei Hand- und Coxarthrose spielt offensichtlich das zunehmende Alter eine Rolle. Für die Progression der Arthrose bei Gon- und Coxarthrose ist das Alter verantwortlich [110, 172].

Im Rahmen einer Kohortenstudie im Bezirk Seongnam in Südkorea wurden von 1118 älteren Personen 679 nach dem Zufallsprinzip ausgewählt und auf Prävalenz der Omarthrose, Schulterfunktion und Risikofaktoren untersucht. Nach Anfertigung von beidseitigen konventionell radiologischen Aufnahmen der Schultergelenke wurden diese nach der Klassifikation von Samilson und Prieto eingeteilt. Hierbei zeigte sich, dass bei 109 Patienten eine primäre und bei 9 Patienten eine sekundäre Omarthrose vorlagen. Die Prävalenz war demnach höher als bisher in der Literatur beschrieben. Darüber hinaus nahm die Häufigkeit der Omarthrose mit dem Alter zu. Neben dem Alter konnte ein Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Gonarthrose als signifikanter Risikofaktor aufgezeigt werden. Hinsichtlich der Funktionalität konnte die Aussage getroffen werden, dass die Omarthrose mit schlechter Funktion einherging [100]. Diese Studie bestätigt, dass die Omarthrose ein unterschätztes Krankheitsbild darstellt. Interessant wäre die Frage, ob sich in deutschen Kohortenstudien ein ähnlich hoher Anteil an Patienten mit Omarthrose fände. In der Literatur wurde ein Zusammenhang mit Omarthrose und steigendem Alter

sowie weiblichem Geschlecht als Risikofaktor mehrfach beschrieben [9, 110, 122, 161]. In der vorliegenden Studie war ebenfalls bei der sekundären Omarthrose ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Alter und weiblichem Geschlecht festzustellen. Vor allem bei dem Kollektiv der Defektarthropathie lag ein deutliches Minderverhältnis der Männer bei der Geschlechtsverteilung vor. Bei der primären Omarthrose fand sich ein Unterschied bei der Geschlechtsverteilung im Vergleich mit der Patientengruppe der Defektarthropathie, die durchschnittlich einen größeren Männeranteil aufwies.

In allen drei Gruppen wurde ein erhöhter BMI nachgewiesen. Dabei war der höchste BMI mit 29,095 kg/m² in Gruppe 1 feststellbar, in Gruppe 2 lag er bei 28,772 kg/m² und in Gruppe 3 fand sich der niedrigste BMI mit durchschnittlich 28,222 kg/m². Bei deutlich erhöhtem durchschnittlichem Body Mass Index in allen drei Studiengruppen konnte dennoch kein signifikanter bzw. tendenziell signifikanter Unterschied in den Studiengruppen festgestellt werden. Demnach kann hier nicht von einer Beteiligung des Gewichts bei der Omarthroseentstehung ausgegangen werden. In der Literatur finden sich zahlreiche kontroverse Aussagen. In einigen Untersuchungen kann ein positiver Zusammenhang zwischen der Arthroseentstehung an Hand und Kniegelenk sowie einem erhöhten BMI bestätigt werden [18, 120]. Allerdings wird in der Rotterdam-Studie bezüglich des Hüftgelenkes keine erhöhte Inzidenz und Progredienz der Coxarthrose im Vergleich zum BMI [81, 117] vermutet. Bei der Gonarthrose konnte dort kein wesentlich erhöhter BMI ermittelt werden. In anderen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen BMI und Alter bei der Arthroseentstehung nachgewiesen werden [53]. Bei Patienten mit einem BMI unter 20 kg/m² konnten häufiger Rotatorenmanschettenrupturen, bei adipösen Patienten (BMI > 29,9 kg/m²) konnte häufiger eine Omarthrose nachgewiesen werden. Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen einer guten Schulterfunktion bei Patienten über 75 Jahren und dem mentalen Status sowie dem BMI. Bei älteren Patienten sollte deswegen bei guter Schulterbeweglichkeit, mäßigen Beschwerden und mäßiger Ausprägung der Omarthrose auf eine operative Versorgung verzichtet werden [128]. In der aktuellen Studie konnten keine statistisch signifikanten oder tendenziell

signifikanten Unterschiede bei Patienten mit Defektarthropathien und dem BMI festgestellt werden. Vielmehr zeigte sich in dem Kollektiv der Patienten mit einer Defektarthropathie ebenso wie in den anderen beiden Vergleichskollektiven ein durchschnittlich erhöhter BMI von über 25 kg/m².

Da bei der Omarthrose weiterhin von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen wird, wäre es sicherlich interessant gewesen neben Alter, BMI und Geschlecht weitere Prädispositionsfaktoren wie Sportarten, Nikotingenuss, ethnische Herkunft, Muskelmasse sowie bestimmte Arbeitstätigkeiten näher zu beleuchten. Diese war aufgrund einer noch aufwendigeren Anamnese zum Untersuchungszeitpunkt nicht möglich.

4.4. Auswahl der Polymorphismen und Ergebnisse der Studie unter Berücksichtigung der Allelverteilung der Gene und der drei Studiengruppen

Nach zunächst epidemiologischen und genetischen Untersuchungen im Sinne von Familien- und Zwillingsstudien, die bei der primären Arthrose ebenso wie bei der Osteoporose eine starke genetische Komponente in der Krankheitsentstehung vermuten ließen, galt das Hauptinteresse seit den 1990er-Jahren vor allem der Molekularbiologie und –genetik zur Ermittlung von Kandidatengenen. Da bei der Arthrose eine vermehrte subchondrale Sklerosierung beobachtet werden kann, wandte man sich zunächst der Erforschung von Genen, die für die Regulation der Knochendichte verantwortlich sind, zu. Das meist untersuchte Gen war das VDR-Gen, das physisch COL2A1 nahe ist und den Vitamin-D-Rezeptor (12q13.11) kodiert. Nach der Entschlüsselung der Zusammensetzung der Matrix und forcierter Erforschung der Osteoporose wurde im weiteren Verlauf ein Zusammenhang zwischen der Arthroseentstehung und Polymorphismen von osteoporoseassoziierten Genen vermutet. Dazu gehören Polymorphismen des Vitamin d Rezeptor Gens, COL1A1 Gens, COL2A1 Gens, Östrogen Rezeptor

Gens, Insulin-like Wachstumsfaktor-Gens und des Gens für den Transformierenden Wachstumsfaktor β 1 [85, 86, 150, 152, 167].

Es existieren allerdings auch Studien, bei denen kein Zusammenhang zwischen Osteoporose und Arthrose nachgewiesen werden konnte [2, 80]. Neuere Untersuchungen vom Aufbau von Knochenstrukturen im Femurkopf von postmenopausalen Frauen und das biologische Verhalten von mesenchymalen Stammzellen bei Patienten mit Osteoporose und Arthrose untermauern diese Hypothese [131, 173]. In der japanischen Population konnte bei Frauen nachgewiesen werden, dass sich das Risiko an Osteoporose zu erkranken reduziert, wenn eine lumbale Wirbelsäulenarthrose vorliegt. Bei Männern konnte dieser Zusammenhang nicht hergestellt werden [169].

Im Rahmen der Erforschung der Strukturgene der Extrazellulärmatrix galt das Hauptinteresse vor allem bekannten Generkrankungen wie zum Beispiel der Osteochondrodysplasie. Untersuchungen, die sich mit Kollagengenen wie zum Beispiel COL2A1 (Chromosom 12q13.11), das die α -Kette des Kollagen II kodiert, oder COL11A1 (1p21.1)-Gen, das Kollagen XI kodiert, beschäftigten, ergaben ebenso wie die Untersuchung der nicht-kollagenösen Genen wie COMP (19p13.11) keine überzeugenden Ergebnisse bezüglich einer genetischen Korrelation [78].

In den letzten Jahren rückten die Kandidatengene zunehmend in den Vordergrund der Untersuchungen. Die Kandidatengene kodieren inflammatorische Zytokine und stellen somit einen der wichtigsten pathogenetischen Faktoren bei der Arthroseentstehung dar. Diese Zytokine werden nicht nur von Synovialzellen produziert und nehmen am Knorpelmetabolismus teil, sondern werden auch von Chondrozyten hergestellt. Dabei gelten die Genprodukte von IL1, IL4R, FRZB und ASPN als Regulatoren im Knorpelstoffwechsel. Die Auswirkung der Genprodukte auf die Chondrozyten stellen für therapeutische Interventionen potentielle Ansatzpunkte dar und eröffneten völlig neue Möglichkeiten der medikamentösen Therapie bei Arthrose [79]. Die in der vorliegenden Studie untersuchten IL-1 α und β sind die wichtigsten katabolen Zytokine in Gelenken und greifen über die Synthese einer

Vielzahl von Proteinen in den Knorpelstoffwechsel ein und sind in der Lage, die Extrazellulärmatrix zu zerstören [34, 45]. Darüber hinaus ist anzunehmen, dass mehrere Gene verschiedene Interleukine kodieren und somit in den Arthroseprozess eingreifen [11]. Eine entscheidende Rolle spielt das Interleukin-1-Gencluster auf Chromosom 2q13. Bei der Hüftgelenkarthrose konnte eine schützende Wirkung bei Trägern des untersuchten IL-1 β -Polymorphismus (+3953 im Bereich eines Exons) nachgewiesen werden [87, 132]. Ebenso konnte bei der Arthroseentstehung an Hand- und Hüftgelenken ein Zusammenhang mit dem IL1A-IL1B-IL1RN-Gen-Cluster hergestellt werden [91]. Dieser Genkomplex führte bei den Patienten zu einer vierfachen Erhöhung des Arthroserisikos, während der IL 1B-IL1RN Haplotyp den Patienten ein vierfach geringeres Risiko verlieh [132].

Bei Untersuchungen der „lining-cells“ der Synovialmembran wurde die Produktion der Zytokine IL-1 und TNF α quantitativ bestimmt. Erwartungsgemäß korrelierte die Dichte der IL-1 und TNF α -positiven Zellen mit dem Grad der Gonarthrose [134].

Der TNF α -Polymorphismus kodiert das Gen (G-308A) im Bereich des Promotors, sodass es dadurch zu einer Verdoppelung der Transkriptionsrate des Gens kommt [68]. Darüber hinaus ist bereits länger bekannt, dass eine vermehrte Expression von TNF α zu einer chronischen Arthritis des Gelenks führt. Auch weiß man, dass bei erhöhten TNF α -Konzentrationen eine Arthrose gehäuft nachgewiesen werden kann [8].

MMP-3 hat neben MMP-10 das breiteste Substratspektrum der MMPs und kann die meisten Komponenten der Extrazellulären Matrix herstellen. MMP-3 wird bei der rheumatoiden Arthritis vermehrt durch die Synovialfibroblasten des Gelenkes und nicht durch normale Synoviazellen produziert [92]. Bei einer weiteren Studie konnte in der Gelenkflüssigkeit von entzündlich veränderten Kniegelenken im Verhältnis TIMP zu MMP-3 eine erhöhte Konzentration von MMP-3 festgestellt werden. Das unterstützt die Vermutung, dass eine MMP-3-Erhöhung in der Gelenkflüssigkeit ein Unterscheidungsmerkmal zwischen einem gesunden und erkrankten Kniegelenk ist [76] und somit eine Relevanz

bei der Arthroseentstehung hat. Darüber hinaus konnte bei immunhistochemischen Untersuchungen gezeigt werden, dass bei degenerativ verändertem humanem Knorpel mittels Immunfarbstoff Zellen angefärbt wurden, die eine erhöhte Anreicherung von unter anderem TNF α , IL-1 β und MMP-3 aufwiesen [147]. In den aufgeführten Untersuchungen konnte hinsichtlich MMP-3, TNF α , IL-1 α und β sehr oft eine Beteiligung der Polymorphismen in der Arthroseentstehung an Händen, Knie- und Hüftgelenk bestätigt werden. Aufgrund der Beteiligung bestimmter Zytokine an der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis wird noch heute die Nutzung der antizytokinen Therapie bei der Behandlung der Krankheit diskutiert [57]. Aus diesem Grund waren die ausgewählten Genpolymorphismen der aktuellen Studie auf der Suche nach einer Beteiligung am Omarthroseprozess gerechtfertigt.

Bei der Defektarthropathie konnte ebenfalls im Vergleich zur Gruppe der primären Omarthrose und der Vergleichsgruppe kein Unterschied bei der Allelverteilung der untersuchten Polymorphismen gefunden werden. Bei Untersuchungen der Bursa subacromialis bei Patienten mit Rotatorenmanschettenerkrankungen konnte eine erhöhte Konzentration von IL-1 und TNF α nachgewiesen werden [155]. In einer weiteren Untersuchung wurde u.a. eine erhöhte Konzentration von IL-1 und TNF α in der Bursa subacromialis bestätigt. Da ein enger Zusammenhang zwischen der Bursitis subacromialis und Rotatorenmanschettenrupturen bekannt ist, wurde zum Schutz einer Rotatorenmanschettenruptur die zusätzliche Bursektomie beim Impingementsyndrom empfohlen [10]. Darüber hinaus wurde bei Patienten mit Rotatorenmanschettenruptur und Schmerzen die Induktion einer glenohumeralen Synovialitis durch IL-1 aufgewiesen [46]. Bei Kaninchenversuchen konnte bei Rotatorenmanschettenrupturen eine erhöhte Produktion von IL-1 β in der gerissenen Sehne nachgewiesen werden. Im Anschluss kam es zu einer erhöhten Expression von COX-2 in der Sehne und den Chondrozyten im Gelenk sowie im Verlauf zu einem Anstieg von Prostaglandin 2 (PGE 2). Hieraus konnte ein Zusammenhang bei Rotatorenmanschettenrupturen mit Schmerzen und einer Erhöhung der

Expression von IL-1 β und PGE 2 im Kaninchenmodell geschlossen werden [67]. IL-1 β und MMP-13 wurden darüber hinaus als potentielle Marker in der Synovialflüssigkeit des Schultergelenkes bei bevorstehenden Rotatorenmanschettenrupturen beschrieben [102].

In der Untersuchung von Lehmann et al. [71] wurde bei Patienten mit kompletter Rotatorenmanschettenruptur und Patienten mit anderen Schultererkrankungen, die als Kontrollgruppe dienten, im Rahmen einer Arthroskopie des Schultergelenkes Synovialflüssigkeit gewonnen. Als Marker eines veränderten kartilaginären Stoffwechselprozesses wurden mithilfe eines ELISA-Tests die Matrix-Metalloproteinasen MMP-1 (Kollagenase), MMP-3 (Stromelysin 1) und MMP-13 (Kollagenase 3) bestimmt. Aufgrund der geringen Fallzahl von nur 42 Fällen konnte in der Synovialflüssigkeit bislang kein einheitlicher signifikanter Unterschied in der Konzentration stoffwechselaktiver Enzyme festgestellt werden. Dennoch zeigten sich höhere Werte bei der katabolen kartilaginären Stoffwechsellage, die eine MMP-3- und -13-Aktivitätsteigerung anzeigten. Lakemeier konnte in immunhistologischen Untersuchungen der langen Bicepssehne nach Tenotomie bei Patienten mit Rotatorenmanschettenruptur unter anderem eine verminderte Expression von MMP-3 nachweisen. Außerdem berichtete er, dass anhand der MMP-3-Expression ein Schluss auf die Größe und Lage der Rotatorenmanschettenruptur möglich gewesen sei [69]. In degenerativ veränderten Sehngewebe wie zum Beispiel bei Achillessehnen wurde ebenfalls eine verminderte Expression von MMP-3 im Vergleich zu normalen Sehnen nachgewiesen [54]. Diese Ergebnisse zeigen, dass MMP-3, TNF α , IL-1 α und β durchaus in der Pathogenese der Rotatorenmanschettenruptur und weiterer Sehnen beteiligt sind. Somit gab es für die Beteiligung der untersuchten Genpolymorphismen an der primären Arthrose- und Defektarthropathieentstehung deutliche Hinweise. Da der Krankheitsprozess der Omarthrose bis heute in großen Teilen nicht geklärt ist [165], es deutliche Hinweise auf die untersuchten Genpolymorphismen gibt, es bislang keine derartigen molekulargenetischen Untersuchungen über Defektarthropathie in der Literatur vorliegen und eine genetische Komponente seit langem vermutet

wird, ist die vorliegende Untersuchung auch hinsichtlich der Defektarthropathie sinnvoll.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die in dieser Studie untersuchten Polymorphismen MMP-3, TNF α , IL-1 α und β nach ausführlicher Literaturrecherche im Zusammenhang mit der Entstehung der primären Arthrose und Rotatorenmanschettenrupturen bzw. Defektarthropathie beschrieben werden und deren Auswahl retrospektiv begründet wurde. Nach statistischer Auswertung der hier vorliegenden Studie bezüglich der Allelverteilung der untersuchten Polymorphismen MMP-3, TNF α , IL-1 α und β sowie der drei Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Vergleichsgruppen festgestellt werden. Dieses Ergebnis legt nahe, dass die untersuchten Polymorphismen bei der Entstehung der primären Omarthrose und Defektarthropathie wahrscheinlich nicht beteiligt sind und sowohl die primäre als auch die sekundäre Omarthrose einen anderen genetischen Ursprung aufweisen als zum Beispiel die Rotatorenmanschettenruptur, Gon- und Coxarthrose. In neueren Studien konnte kein Zusammenhang zwischen der Interleukin-1-Region und der Prävalenz von Gon- und Coxarthrose gefunden werden. Wohl aber könnte IL1RN eine Rolle bei der Schwere der Gonarthrose spielen [61]. Orita et al. berichteten 2011, dass bei Untersuchungen der Synovialflüssigkeit bei Patienten mit Gonarthrose kein Zusammenhang mit der Expression von TNF α und der Arthroseentstehung gefunden werden konnte. Wohl war es möglich, eine Korrelation von TNF α mit Schmerzen nachzuweisen [101].

Das Rätsel der Arthroseentstehung ist immer noch nicht gelöst. Aufgrund der globalen Relevanz ist es notwendig, weitere Kohorten zur Genotypisierung zu rekrutieren. Derzeit werden lediglich die drei Genloci 7q22-Locus, GDF5 und DIO2 zwingend mit der Arthroseentstehung in Zusammenhang gebracht. Bei der Entschlüsselung der Arthrose wird die Hoffnung auf weitere Subtypenanalysen und höhere Fallzahlen in der nächsten Zeit gesetzt [62, 77]. Die weitere Genforschung bei der Entwicklung neuartiger Behandlungen bei der

primären Arthrose unabdingbar [79]. Zur Entwicklung selektiver Inhibitoren ist allerdings zuvor ein sicherer Biomarker notwendig [93].

4.5. Ergebnisse der Studie unter Berücksichtigung der Allelverteilung der Gene, soziodemographischer Daten und der Walch-Klassifikation

Bezüglich der Untersuchung des ersten Patientenkollektivs mit primärer Omarthrose erfolgte die statistische Auswertung im Vergleich der Typeneinteilung nach Walch mit dem BMI, Geschlecht und Alter. Darüber hinaus wurde eine Auswertung hinsichtlich der Allelverteilung bei den Polymorphismen MMP-3, TNF α , IL-1 α und β sowie den drei Kollektiven vorgenommen. Im Vorfeld sei darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse aufgrund einer relativ niedrigen Fallzahl von insgesamt 98 Patienten aufgeteilt in fünf Walch-Typengruppen für eine genetische Studie relativ gering ist und somit nur eingeschränkt verwertet werden kann. Zur weiteren Verifizierung der Ergebnisse ist unbedingt eine Erhöhung der Fallzahl in den drei- bis vierstelligen Bereich notwendig [108]. Dennoch waren auch bei geringerer Fallzahl Trends aufzeigbar. Hinsichtlich des Alters und den Typen der Walch-Klassifikation zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,047$) beim Vergleich des Altersdurchschnitts zwischen den fünf Walch-Typen. Im Vergleich von jeweils zwei der fünf Walch-Typen konnte zwischen den Glenoidtypen A1 und A2 hinsichtlich des Altersdurchschnitts ein tendenziell signifikanter Unterschied ($p=0,076$) berechnet werden. Die Patienten, die einen Glenoidtypen A1 aufwiesen, waren im Vergleich zur Gruppe A2 tendenziell jünger und umgekehrt waren die Patienten älter, die dem Glenoidtypen A2 zugeordnet wurden. Aufgrund des Altersunterschieds zwischen den Typengruppen A1 und A2 wäre eine Entwicklung von dem einen Typen zum anderen Typen denkbar. Weitere Untersuchungen, die diesen Sachverhalt beleuchten könnten, liegen aktuell nicht vor. Möglich wäre aber auch, dass sich der Typ A2 einfach später als Typ

A1 entwickelt. Um diese Vermutungen weiter zu untermauern, wären weitere Untersuchungen im Sinne von Longitudinalstudien und einer größeren Fallzahl notwendig.

Beim BMI zeigten sich im Vergleich der Glenoidtypen nach Walch-Klassifikation keine signifikanten Unterschiede. Ebenso fanden sich keine Unterschiede im Vergleich der Geschlechtsverteilung und der Walch-Klassifikation. Hierzu findet sich ebenfalls in der Literatur keine weitere Information aus anderen Studien.

Bei der Untersuchung des Genpolymorphismus MMP-3 konnte zwischen den fünf Glenoidtypen und der Allelverteilungen B und C ein tendenziell signifikanter Unterschied berechnet werden. Dabei fällt auf, dass der Zustand B bei allen fünf Walch-Typen seltener und der Zustand C am häufigsten gefunden wurde. In den weiteren Vergleichen konnten keine Unterschiede in den Gruppen und der Gesamtallelverteilung festgestellt werden, sodass davon auszugehen ist, dass MMP-3 trotzdem nicht an der Entstehung der einzelnen Glenoidtypen beteiligt ist. In der vorliegenden Studie konnte aber bei der Untersuchung der drei Studiengruppen kein Unterschied in der Allelverteilung des Genpolymorphismus MMP-3 gefunden werden, sodass dieser offensichtlich nicht an der Entstehung der Glenoidtypen bzw. -stadien beteiligt ist.

Bei der Allelverteilung von TNF α konnte beim Vergleich der fünf Glenoidtypen nach Walch mit den Zuständen A und C ein signifikanter Unterschied ($p=0,049$) nachgewiesen werden. Das heißt, dass beim Vergleich aller fünf Glenoidtypen Unterschiede in der Verteilung der Zustände A und C vorlagen. Der Zustand A kam bei TNF α im Vergleich zum Zustand C, der bei allen Glenoidtypen nachweisbar war, in allen fünf Glenoidtypen wesentlich seltener bzw. gar nicht vor. Dieses Ergebnis könnte mit einer vermehrten Expression von TNF α im Omarthroseprozess interpretiert werden. Wie bereits bei Arthrosen anderer Gelenklokalisationen nachgewiesen ist [43, 96, 107, 134], muss man ebenfalls davon ausgehen, dass eine vermehrte Expression von TNF α den Omarthroseprozess unterstützt. Es ist denkbar, dass durch die erhöhte Expression von knorpeldestruierenden Enzymen der unterschiedliche Glenoidabrieb beeinflusst wird und es so zu den fünf unterschiedlichen Walch-

Typen kommt [156]. In der vorliegenden Studie konnte vor allem ein signifikanter Unterschied in der Allelverteilung von TNF α zwischen dem homozygot geschnittenen Zustand (C) und homozygot ungeschnittenen Zustand (A) ermittelt werden. Demnach könnte der homozygot geschnittene Zustand (C) im Zusammenhang mit dem Glenoidabrieb und der Gelenkdestruktion im Schultergelenk stehen. Lediglich der Walch-Typ C wies zusätzlich auch den homozygot ungeschnittenen Zustand (A) auf. Dies könnte darauf hindeuten, dass bei dem Walch-Typen C im Unterschied zu den anderen Walch-Typen weitere Prädispositionsfaktoren am Glenoidabrieb beteiligt sind, wie zum Beispiel mechanische Faktoren. Unterschiede in der Allelverteilung des Zustands A und C im Vergleich zu den einzelnen Walch-Typen sind nicht nachweisbar, sodass hier kein Unterschied in der Allelverteilung besteht.

Im Vergleich der Glenoidtypen A2 und C konnte in der Gesamtalallelverteilung gezeigt werden, dass ein tendenziell signifikanter statistischer Unterschied in der Allelverteilung vorliegt. Beim Walch-Typen A2 konnte der Zustand A nicht nachgewiesen werden, wohingegen der Zustand C mehrfach vorkam. Die Zustände B und C waren im Vergleich der beiden Glenoidtypen nahezu gleich häufig vertreten und zeigten keine signifikanten Unterschiede. Es ist denkbar, dass bei der Entstehung des Glenoidtyps C eine erhöhte Expression von TNF α im Sinne einer Allelverteilung von homozygot ungeschnitten (Zustand A) vorliegt. Bei der Allelverteilung zwischen den Glenoidtypen A1 und A2 sowie B1 und B2 konnten keine signifikanten bzw. tendenziell signifikanten Unterschiede gefunden werden, sodass von einer ähnlichen Allelverteilung ausgegangen werden kann. Möglicherweise könnte eine Stadieneinteilung der Untergruppen A bzw. B der Walch-Klassifikation einen neuen Forschungsansatz liefern. Diese Vermutung könnte durch weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen untermauert werden.

In der Gesamtalallelverteilung des Polymorphismus TNF α konnte ein signifikanter Unterschied ($p=0,049$) beim Vergleich der fünf Walch-Typen und der Häufigkeit des Zustands A und C nachgewiesen werden. Dabei ist der Zustand C bei allen Walch-Typen am häufigsten vorzufinden, während der

Zustand A lediglich beim Walch-Typen C nachzuweisen ist. Im Jahr 2011 konnte bereits bei Gonarthrosepatienten nachgewiesen werden, dass die TNF α -Expression mit Schmerzen korrelierte [101], hier wäre ein Vergleich mit der Expression von TNF α und der Schmerzausprägung der Omarthrosepatienten interessant gewesen. Vorstellbar ist, dass die Schmerzsymptomatik der primären Omarthrose ebenso mit der TNF α -Expression und der somit erhöhten Entzündungsaktivität im Zusammenhang steht. Dies würde erklären, dass Patienten mit einem Walch-Typen A trotz geringerer Knorpeldestruktion genauso starke Schmerzen haben wie Patienten des Walch-Typen C. Außerdem wäre zur weiteren Verifizierung eine Erhebung der Schmerzintensivität sinnvoll zum Beispiel mittels der Visuellen Analog Skala (VAS). Zusätzlich sollte eine weitere Erhöhung der Fallzahl erfolgen.

In der Allelverteilung bei IL-1 α zeigten sich ebenfalls tendenziell signifikante Unterschiede in der Gesamtallelverteilung ($p=0,092$) sowie der Allelverteilung A und C ($p=0,052$) beim Vergleich der Glenoidtypen A2 und C. Während der homozygot ungeschnittene Zustand A beim Walch-Typen A2 seltener vorkommt, ist er beim Typen C am zweithäufigsten nachweisbar. Im Gegenzug ist die homozygot geschnittene Allelverteilung (Zustand C) am seltensten bei Glenoidtyp C und am zweithäufigsten bei Glenoidtyp A2 nachweisbar. Beim Polymorphismus IL-1 α unterscheidet sich tendenziell bei den Typen A2 und C nach der Walch-Klassifikation die Verteilung der Allele hinsichtlich einer Häufung des Zustands C beim Typen A2 und Zustand A beim Typen C. Glenoidtyp A2 wies charakteristisch einen zentralen Glenoidabrieb auf, während bei Typ C ein primär dysplastisches Glenoid mit einer Retroversion von $> 25^\circ$ vorlagen. Hieraus kann aufgrund des Glenoidabriebs beim Typen A2 und C gefolgert werden, dass ein Stadienübergang von A2 zu C eher unwahrscheinlich ist, da hier erwartungsgemäß eine höhere Übereinstimmung der Allele zu finden sein müsste. Naheliegender ist in diesem Fall eine unterschiedliche Entstehungsgenese der Glenoidtypen A2 und C. Des Weiteren fanden sich bei IL-1 α keine Hinweise auf Unterschiede in der Allelverteilung der Untergruppen A und B nach Walch-Klassifikation. Hier liegt offensichtlich in den Untergruppen A bzw. B eine ähnliche Allelverteilung vor, sodass die

Stadienhypothese der Walch-Typen A1 und A2 bzw. B1 und B2 nicht ausgeschlossen werden kann. Diese Ergebnisse müssten in zusätzlichen Fallstudien weiter belegt werden.

Bei IL-1 β konnten tendenziell signifikante Unterschiede in der Gesamallelverteilung bei den Typen A2 und C ($p=0,071$) sowie B2 und C ($p=0,068$) nachgewiesen werden. Außerdem konnten im Vergleich der Typen A2 und C sowie B2 und C bei der Allelverteilung A und B ein tendenziell signifikanter Unterschied zwischen den Typen ermittelt werden. Die Typen A2 und B2 wiesen also im Vergleich zum Typen C bei der Gesamallelverteilung Ähnlichkeiten auf. Der Zustand A war am seltensten und der Zustand C am häufigsten vorhanden. Im Gegensatz dazu waren beim Typen C das homozygot ungeschnittene Allel (Zustand A) am zweithäufigsten und das homozygot geschnittene Allel (Zustand C) am seltensten nachweisbar. Beim Vergleich Typ C zu den Typen A2 und B2 kam der Zustand A wesentlich häufiger und der Zustand B wesentlich seltener vor. Dies könnte darauf hindeuten, dass bei der Entstehung des Glenoidtypen C der Polymorphismus IL-1 β mit dem Allel A eine Rolle spielt. Damit könnten diese Unterschiede eine unterschiedliche Entstehungsgenese hinsichtlich der Glenoidtypen A2 und C sowie B2 und C untermauern. Im Gegenzug muss davon ausgegangen werden, dass aufgrund der Allelverteilungsunterschiede eine Stadieneinteilung z.B. von A2 in C oder B2 in C eher unwahrscheinlich ist. Wahrscheinlicher ist ein stadiengleicher Verlauf mit zentrischem Glenoidabrieb der Typen A1 und A2 sowie exzentrischem Glenoidabrieb der Walch-Typen B1 und B2, da diesbezüglich statistisch keine hochsignifikanten bzw. signifikanten Unterschiede in den Gruppen nachgewiesen werden konnten und somit von einer ähnlichen Allelverteilung innerhalb der Untergruppen ausgegangen werden muss. Diese Ergebnisse sind aufgrund der niedrigen Fallzahl von 98 Patienten und lediglich einer statistisch tendenziellen Signifikanz kritisch zu betrachten. Es sind möglicherweise auch hier höhere Fallzahlen und Longitudinalstudien zur Verifizierung notwendig.

Zusammenfassend könnten diese Ergebnisse auf eine Beteiligung der Genpolymorphismen TNF α , IL-1 α und β an der Glenoidentstehung bei Patienten mit primärer Omarthrose hinweisen. Es gibt darüber hinaus Hinweise, dass bei den Glenoidtypen A2, B2 und C unterschiedliche Allele der Genpolymorphismen aktiv sind. Dies würde einen unterschiedlichen genetischen Ursprung der drei Glenoidtypen bestätigen und es läge bei den drei Typen kein Verlauf des Glenoidabriebs in Stadien vor. Aufgrund der fehlenden statistischen Unterschiede zwischen den Typen A1 und A2 sowie B1 und B2 in der Allelverteilung der Genpolymorphismen wäre eine Stadieneinteilung bei den Untergruppen der Walch-Typen A und B denkbar. Um die Hypothese einer möglichen Stadieneinteilung weiter zu untermauern, wären auch hier weitere Fallzahlen und Longitudinalstudien notwendig.

Diese Erkenntnisse wären vor allem in der Schulterendoprothetik bei der Auswahl des Prothesentyps und des Glenoidersatzes von großem Nutzen, um möglichst vorzeitige Prothesen- und Glenoidlockerung sowie die Glenoiderosion zu vermeiden. Bei den Glenoidtypen B2 und C nach Walch kommt es zu einem vermehrten posterior-inferioren Abrieb des Glenoidanteils. Darüber hinaus weisen diese Typen häufig ein signifikant schlechteres Ergebnis bei der Funktionalität und eine vorzeitige Prothesenlockerung auf. Es ist ein schwieriger Balanceakt den richtigen Zeitpunkt für eine Operation mit dem passenden Prothesentypen zu finden. Bei einem frühzeitigen Entschluss zur Operation fehlen häufig bei den Prothesentypen Langzeitergebnisse und es ist bei der Wahl des Glenoidersatzes die Gefahr des „glenoid loosening effects“ nicht zu vernachlässigen. Wird zu lange abgewartet, kann meist nur ein schlechtes funktionelles Ergebnis erzielt werden.

Außerdem muss aufgrund des posterior-inferioren Glenoidabriebs mit einer erhöhten Lockerungsrate beim Walch-Typen B2 gerechnet werden. Bei fortgeschrittenem Glenoidabrieb bzw. -verlust müssen zum Teil aufwendige Rekonstruktionen des Glenoids vorgenommen werden. Eine frühzeitige Identifizierung zum Beispiel durch Genanalysen wäre für die endoprothetische Planung sinnvoll, da diese Patienten in der Regel klinisch zu spät auffällig

werden. Bei den exzentrischen Glenoidtypen wird aufgrund des Verlustes der posterioren Glenoid-Konkavität, dem Verlust der Centerposition für den Kopf durch Abflachung und die persistierende humerale posteriore Subluxationsstellung die Implantation einer Totalendoprothese empfohlen [134].

Lediglich bei zentriertem Glenoidabrieb sollte eine Hemiprothese in Erwägung gezogen werden. Postoperativ finden sich in diesem Fall meist gute Ergebnisse [73]. Bei hinteren Pfannenerosionen zeigen sich nach Implantation einer Hemiprothese bei Omarthrose schlechte Ergebnisse und hohe Komplikationsraten im Sinne von Schmerzen und Funktionseinschränkung, die aber mittels guter präoperativer Planung und gut überlegter Auswahl des Prothesentyps reduziert werden können. Vor allem der exzentrische Glenoidabrieb der Walch-Typen B2 und C ist komplikationsträchtig und mit hohen Revisionsraten verbunden [50]. Zu berücksichtigen ist dabei, dass die posteriore Luxation des Humeruskopfes zu einer Erhöhung der Lockerungsrate des Glenoids führt. Bei Revisionseingriffen aufgrund von Lockerung der Glenoidkomponente sollte, falls dies aufgrund der erschwerten Operationsbedingungen möglich ist, auf eine neue Komponente nicht verzichtet werden, da dies meist zu mehr Patientenzufriedenheit durch Schmerzreduktion führt [16, 20, 27, 60, 158].

Die neue Multicenterstudie von Walch et al. weckt neue Hoffnungen, da bei verbesserter zementierter Glenoidkomponente gute Ergebnisse bei der 5-Jahresbilanz zu mehr Patientenzufriedenheit, besserer Funktionalität und weniger "glenoid loosening effect" bei der Schulterendoprothetik führen [159]. Das Ziel, dass Risikopatienten frühzeitig detektiert werden können, kann die vorliegende Studie nicht erreichen. Auch kann sie bei der Wahl des richtigen Prothesentyps oder bei der Wahl der Verwendung einer Glenoidkomponente nicht dienlich sein.

Auffällig ist, dass sich bei drei der vier untersuchten Genpolymorphismen und zwar beim Typen C die Allelverteilung zu den anderen vier Walch-Glenoidtypen unterschied. Es zeigte sich ein tendenziell signifikanter Unterschied Typen A2 und B2 gegenüber dem Typen C bei der Allelverteilung von TNF α , IL-1 α und

β. Aus diesem Grund ist eine andere Genese der Entstehung des Typen C nach Walch denkbar. Denkbar ist, dass in der vorliegenden Studie wie bei der Untersuchung des 111R1-111A-111B-111RN-Gen-Clusters [132] eine Kombination von Polymorphismen vorliegt. Aus diesem Grund ist nur eine geringere Aussagekraft möglich. Zur weiteren Verifizierung und zum Ausschluss einer Stadieneinteilung wären eine Longitudinalstudie sowie eine Erhöhung der Fallzahl sinnvoll.

4.6. Abschließende Bewertung der statistischen Ergebnisse

Abschließend sollte festgehalten werden, dass die Omarthrose offensichtlich ebenso wie Arthrose anderer Gelenke und die Osteoporose eine multifaktorielle Genese hat.

Bei Patienten mit primärer Omarthrose, Defektarthropathie und der Vergleichsgruppe konnten trotz Unterschieden in der graphischen Darstellung der Allelverteilungen keine statistisch signifikanten Unterschiede berechnet werden. Dies mag einerseits daran liegen, dass eventuell das Patientenkollektiv zu klein war und aus diesem Grund keine Unterschiede in der statistischen Berechnung signifikant geworden sind, andererseits kann es auch ein Hinweis darauf sein, dass die ausgewählten Polymorphismen keine Rolle bzw. eine nur untergeordnete Rolle bei der Entstehung der Omarthrose und Defektarthropathie spielen. Denkbar ist außerdem, dass es in den betroffenen Gelenken über einen anderen, bislang nicht bekannten Mechanismus zu einer Erhöhung von MMP-3, TNF α , IL-1 α und β kommt. Vielleicht hat die Aktivierung des Immunsystems auf einem anderen Weg einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung und Progression der Arthrose [135].

Es könnten durchaus gleiche oder ähnliche „Pathways“ beim Vorliegen einer primären Omarthrose und Defektarthropathie durch eine bestimmten Immunantwort ausgelöst werden. Denkbar ist weiterhin, dass inflammatorische Prozesse durch zum Beispiel Bakterien ausgelöst werden und so an der

Pathogenese der primären Omarthrose oder Defektarthropathie beteiligt sein könnten. In der Untersuchung von Levy et al. [74] zeigte sich in intraoperativen Proben während primärer Schulter-TEP-Implantation bei 41,8 % der Patienten eine Kolonisation mit *Propionibacterium acnes*. Hieraus schloss die Studiengruppe, dass möglicherweise, ähnlich der Beteiligung des Bakteriums *Helicobacter pylori* an der Entstehung von Gastritis und gastroduodenalen Ulcera, inflammatorische Prozesse an der Pathogenese der Arthrose oder Defektarthropathie beteiligt sein könnten.

Dies kann zum jetzigen Zeitpunkt mit der vorliegenden Untersuchung und statistischen Erhebung nicht geklärt werden. Unter der Berücksichtigung der aktuellen Ergebnisse ist eine Beteiligung der untersuchten Polymorphismen MMP-3, TNF α , IL-1 α und β am Prozess der primären und sekundären Omarthrose zum jetzigen Zeitpunkt auszuschließen. Um eine zu geringe Patientenanzahl als Ursache für einen nicht evident gewordenen Unterschied in der statistischen Berechnung auszuschliessen, wäre sicherlich eine größere, am ehesten vierstellige Patientenanzahl sinnvoll.

In der durchgeführten Untersuchung konnte bestätigt werden, dass das weibliche Geschlecht häufiger als das männliche von der Omarthrose und Defektarthropathie betroffen ist. Die Patienten aus der Studiengruppe Defektarthropathie waren mit durchschnittlich 68,55 Jahren signifikant älter als die Patienten mit primärer Omarthrose und die Vergleichsgruppe. Der BMI scheint bei der Gonarthrose und nicht aber bei der Entstehung der verschiedenen Omarthroseformen einen nachweisbaren Einfluss zu haben.

Beim durchschnittlichen Alter konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Walch-Typen A1 und A2 aufgezeigt werden. Hierbei wiesen die Patienten mit dem Walch-Typen A1 den geringsten Altersdurchschnitt (57,57 Jahre) und die Patienten mit dem Walch-Typen A2 den höchsten Altersdurchschnitt (68,90 Jahre) auf. In der Allelverteilung der Untergruppen der Walch-Typen A und B konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden, sodass hierbei von einer ähnlichen bis gleichen Allelverteilung ausgegangen werden kann. Aus diesem Grund ist bei den Untergruppen der Walch-Typen A

und B ein Verlauf in unterschiedlichen Stadien weiterhin denkbar. Bei den Polymorphismen TNF α , IL-1 α und β konnten hinsichtlich der Glenoidtypen A2, B2 und C zwar keine signifikanten Unterschiede bei der Allelverteilung festgestellt werden, aber es zeigt sich ein Trend, der darin besteht, dass zwischen den drei Hauptgruppen der Walch-Typen neben den prädisponierenden Faktoren unterschiedliche Allele für die Entwicklung der Glenoidmorphologie oder des weiteren Verlaufs des Glenoidabriebs verantwortlich sein könnten. Ob jedoch bei der primären Omarthrose eher mechanische oder doch endogene Ursachen eine Rolle spielen, kann die vorliegende Studie zum jetzigen Zeitpunkt nicht klären. Zur weiteren Beleuchtung und Verifizierung dieser Fragestellung sind unter den vorliegenden Bedingungen weitere Longitudinalstudien und eine Erhöhung der Fallzahlen bis möglicherweise in den vierstelligen Bereich notwendig.

Beim Polymorphismus MMP-3 konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Studiengruppen primäre Omarthrose, Defektarthropathie und der Vergleichsgruppe bzw. den fünf Typen der Walch-Klassifikation und der Allelverteilung festgestellt werden. Demnach kann die vorliegende Studie nicht dazu beitragen, Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren. Auch kann sie nicht bei der Auswahl des Prothesentypen bzw. Glenoidersatzes behilflich sein. Diesbezüglich sind zur weiteren Klärung der Rolle in der Omarthroseentwicklung und beim Glenoidabrieb bzw. der –morphologie weitere Untersuchungen mit einer Erhöhung der Fallzahl empfehlenswert.

Der komplexe Prozess der Arthroseentstehung ist bislang nur in Fragmenten geklärt. Im Hinblick auf die Glenoidentstehung bei Patienten mit primärer Omarthrose konnte die vorliegende Studie möglicherweise einen kleineren Beitrag zur Entschlüsselung leisten. Von einer Identifizierung der Glenoidtypen oder der Arthrosepatienten anhand einer molekulargenetischen Untersuchung ist man noch weit entfernt. Eine Beteiligung der untersuchten Polymorphismen MMP-3, TNF α , IL-1 α und β am Prozess der primären und sekundären Omarthrose ist eher unwahrscheinlich. Bis zur endgültigen Klärung der Ätiologie

der Arthrose und der Entwicklung der Glenoidtypen in der Walch-Klassifikation wird sicherlich noch geraume Zeit vergehen. Nachdem einer der weltweit bekanntesten Molekulargenetiker John Loughlin 2007 auf dem Osteoarthritis Research Society International Kongress sehr optimistisch eine große Klarheit hinsichtlich des genetischen Verständnisses der Arthrose im kommenden Jahr angekündigt hatte, beendete er drei Jahre später an gleicher Stelle seinen Vortrag über mäßige Erfolge und Neuigkeiten in der Arthrose-Forschung folgendermaßen: "So what's to be done? Looking at ongoing genetics activity in other dichotomous diseases the options are fairly limited: more samples, more variants (with a particular focus on rare ones), more money, more sweat, more tears and, hopefully, more signals. (...) So, returning to that hostage of fortunate statement. With the power of hindsight it may come across as naive, hubristic and perhaps even stupid. I think however that it was just the optimism of the time, perhaps never to be repeated again..." [77].

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war einen molekulargenetischen Beitrag zur Entschlüsselung der Arthroseentstehung am Schultergelenk zu leisten. Hierzu erfolgte die Rekrutierung von Patienten mit fortgeschrittener Omarthrose Grad 3 nach Samilson & Prieto aus der Orthopädischen Klinik der Universität Würzburg im Zeitraum von 2004 bis 2005. Die erste Gruppe setzte sich aus Patienten mit primärer Omarthrose, die zweite aus Patienten mit Defektarthropathie und die dritte aus Patienten mit zumeist posttraumatischer Omarthrose als Vergleichsgruppe zusammen. Um mechanische Faktoren näher zu evaluieren, wurde die Einteilung der Gruppe der primären Omarthrose nach dem Glenoidabrieb in der Walch-Klassifikation vorgenommen. Bei 303 dieser Patienten konnten molekulargenetische Analysen hinsichtlich der arthroseassoziierten Polymorphismen MMP-3, TNF α , IL-1 α und β sowie die statistische Auswertung erfolgen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten hinsichtlich des Vergleichs der drei untersuchten Studiengruppen in der Allelverteilung der untersuchten Polymorphismen keinen signifikanten Unterschied. Diese Polymorphismen scheinen nach den vorliegenden Ergebnissen im Zusammenhang mit der Entstehung der primären und sekundären Omarthrose keine Rolle zu spielen. Beim Vergleich der Walch-Typen mit der Allelverteilung für TNF α konnten zwischen Walch-Typ C (Dysplasie) und A2 bzw. B2 ein signifikanter Unterschied ($p=0,049$) bei der Allelverteilung von Zustand A und C ermittelt werden. Bei der Gesamtallelverteilung konnten für die Polymorphismen TNF α ($p=0,092$), IL-1 α ($p=0,080$) und β ($p=0,071$) ein Trend zwischen den Walch-Typen A2 und C aufgezeigt werden. Gleiches gilt für IL-1 β ($p=0,068$) und die Walch-Typen B2 und C. In diesen Fällen ist eine Beteiligung der untersuchten Genpolymorphismen an der Glenoidentstehung denkbar.

Eine altersabhängige Entwicklung der Walch-Typen ist in den Untergruppen A sowie B denkbar ($p=0,047$).

6. Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
bp	Basenpaare
COX	Cyclooxygenase
CSA	critical shoulder angle
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	β-2`-Desoxynukleosidtriphosphat
EDTA	Ethylen-Diamintetraacetat
HEP	Hemiendoprothese
IL-1	Interleukin 1
kg	Kilogramm
m	Meter
MMP	Matrix-Metalloprotease
MRT	Magnetresonanztomographie
nm	Nanometer
OA	Osteoarthrose
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
rpm	rates per minute
SNP	Single Nucleotid Polymorphism
SPSS	Superior Performing Statistical Software
Taq-Polymerase	Hitzestabile Polymerase
TBE	Tris/ Borsäure/ EDTA
TE-Puffer	Tris/ EDTA-Puffer
TEP	Totalendoprothese
TIMP	Tissue Inhibitor of Metallo-Proteinases
TNF α	Tumor Nekrose Faktor α
UV	Ultraviolette Strahlung
VAS	Visuelle Analog Skala

7. **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

7.1. **Abbildungen**

Abb. 1: Intraoperativer Befund eines Humeruskopfes mit Omarthrose aus dem Bildarchiv von Prof. Dr. med. F. Gohlke	1
Abb. 2: Computertomographische Darstellung einer fortgeschrittenen Omarthrose (Bildarchiv Prof. Dr. med. F. Gohlke).....	5
Abb. 3: Radiologische Darstellung einer fortgeschrittenen Omarthrose (Bildarchiv Prof. Dr. med. F. Gohlke).....	5
Abb. 4: Radiologische Darstellung einer Defektarthropathie (Bildarchiv Prof. Dr. med. F. Gohlke)	7
Abb. 5: Kernspintomographische Darstellung einer Defektarthropathie mit fettiger Infiltration der Muskulatur (Bildarchiv Prof. Dr. med. F. Gohlke)	7
Abb. 6: Schematische Darstellung der Rotatorenmanschette von Prof. Dr. med. F. Gohlke	11
Abb. 7: Schema der Pathogenese der Defektarthropathie modifiziert nach Neer [95]	12
Abb. 8: Schema von pathogenetisch beteiligten Gelenkbestandteilen.....	14
Abb. 9: Konstruktionsprinzip der Matrix: Proteoglykanaggregate im Netzwerk der Kollagenfasern nach Mow 1992 [modifiziert nach 101, S. 80].....	14
Abb. 10: Hauptbestandteile des Knorpelstoffwechsels.....	15
Abb. 11: Radiologische Darstellung einer Defektarthropathie (Bildarchiv Prof. Dr. med. F. Gohlke)	20
Abb. 12: Präoperatives klinisches Bild der Patientin (Bildarchiv Prof. Dr. med. F. Gohlke)	20
Abb. 13: Darstellung der postoperativen Versorgung mit Reverser Endoprothese (Bildarchiv Prof. Dr. med. F. Gohlke)	20
Abb. 14: Schema zu Ereignissen zur Induktion der Arthroseentstehung [modifiziert nach 44].....	24
Abb. 15: Einige Signalwege vom IL-1-Rezeptor zur Ebene der Genexpression nach Lotz u.a. 1995 [modifiziert nach 103, S. 133].....	26

Abb. 16: Übersicht der Interleukin-1-Effekte und Parameter auf dem Weg zur Induktion des Destruktionspotentials [modifiziert nach 103, S. 122] ..	26
Abb. 17: Schematische Darstellung des Delta-Effekts [modifiziert nach 103, S. 123]	27
Abb. 18: Stickoxid (NO) als Mediator einiger IL-1-Effekte in Chondrozyten nach Clancy et al. 1998 [modifiziert nach 103, S. 151]	29
Abb. 19: Stickoxid (NO) als Mediator einiger IL-1-Effekte in Chondrozyten nach Clancy et al. 1998 [modifiziert nach 103, S. 151)	29
Abb. 20: Kern des Enzymsystems im Destruktionspotential der Chondrozyten mit Regulation durch enzymatische Aktivierung der Proenzyme und Hemmung durch TIMP und modifiziert nach Mow u.a. 1999 [modifiziert nach 103, S. 145].....	30
Abb. 21: Walch-Klassifikation [modifiziert nach 158].....	43
Abb. 22: Klassifikation nach Samilson und Prieto [125]	45
Abb. 23: Radiologischer Befund einer Omarthrose Grad 3 nach Samilson und Prieto	45
Abb. 24: Beispiele für Ergebnisse der Gelelektrophorese anhand von IL-1 α ...	56
Abb. 25: Beispiele für Ergebnisse der Fragmentanalyse (MMP-3).....	57
Abb. 26: Drei Studiengruppen nach Patientenanzahl aufgeschlüsselt	58
Abb. 27: Geschlechtsverteilung aufgeschlüsselt nach Studiengruppen und Gesamtgeschlechtsverteilung.....	59
Abb. 28: Altersdurchschnitt nach drei Studiengruppen und Gesamaltersdurchschnitt (in Jahren).....	60
Abb. 29: Darstellung der durchschnittlichen BMI der drei Studiengruppen und des Gesamt-BMI	62
Abb. 30: Allelverteilung TNF α nach Studiengruppen.....	65
Abb. 31: Allelverteilung IL-1 α nach Studiengruppen	67
Abb. 32: Allelverteilung IL-1 β nach Studiengruppen	68
Abb. 33: Allelverteilung MMP-3 nach Studiengruppen	70
Abb. 34: Typen nach Walch-Klassifikation aufgeschlüsselt nach Patientenanzahl	76

Abb. 35: Typen der Walch-Klassifikation aufgeschlüsselt nach Geschlechtsverteilung	76
Abb. 36: Typen der Walch-Klassifikation und Altersdurchschnitt	77
Abb. 37: Glenoidtypen der Walch-Klassifikation aufgeschlüsselt nach durchschnittlichem BMI.....	80
Abb. 38: Allelverteilung TNF α aufgeteilt nach Walch-Klassifikation	83
Abb. 39: Allelverteilung IL-1 α aufgeteilt nach Walch-Klassifikation	85
Abb. 40: Allelverteilung IL-1 β aufgeteilt nach Walch-Klassifikation	87
Abb. 41: Allelverteilung MMP-3 aufgeteilt nach Walch-Klassifikation.....	90

7.2. Tabellen

Tab. 1: Biochemische Zusammensetzung von Gelenkknorpel modifiziert nach Mankin [111]	14
Tab. 2: Zytokineinfluss im kartilaginären Stoffwechsel modifiziert nach S.R. und M.B. Goldring.....	25
Tab. 3: Anzahl der Studienteilnehmer mit Polyarthritits bzw. mit Polyarthrose und deren Gelenklokalisationen	41
Tab. 4: Gewichtsklassifikation beim Erwachsenen anhand des BMI modifiziert nach WHO (Stand 2008) [163]	44
Tab. 5: PCR-Pipettierschema	48
Tab. 6: PCR-Programm zur Amplifikation der Gene.....	49
Tab. 7: Restriktionspipettierschema für TNF α , IL-1 α und β	50
Tab. 8: Pipettierschema für die Fragmentanalyse von MMP-3.....	52
Tab. 9: Gensequenzen und ihre PCR-Bedingungen [modifiziert nach 26].....	55
Tab. 10: Restriktionsbedingungen TNF α , IL-1 α und β [modifiziert nach 26] ...	56
Tab. 11: Exakter Test nach Fisher (Geschlechterverteilung)	59
Tab. 12: Univariate Varianzanalyse der Altersverteilung.....	61
Tab. 13: Paarweiser Vergleich (Altersverteilung)	61
Tab. 14: Univariate Varianzanalyse des BMI.....	63
Tab. 15: Paarweiser Vergleich (Verteilung des BMI).....	63
Tab. 16: TNF α Kreuztabelle	64
Tab. 17: IL-1 α Kreuztabelle	66
Tab. 18: IL-1 β Kreuztabelle	68
Tab. 19: MMP-3 Kreuztabelle	69
Tab. 20: χ^2 -Test nach Pearson für TNF α , IL-1 α und β	71
Tab. 21: χ^2 -Test nach Pearson für die Gesamttabelleverteilung ABC im Vergleich zu jeweils zwei Studiengruppen für TNF α , IL-1 α und β	72
Tab. 22: Exakter Test nach Fisher für TNF α , IL-1 α und β	72
Tab. 23: χ^2 -Test nach Pearson für MMP-3	73
Tab. 24: χ^2 -Test nach Pearson für die Gesamttabelleverteilung ABCDE im Vergleich zu jeweils zwei Studiengruppen für MMP-3.....	73

Tab. 25: Exakter Test nach Fisher für MMP-3.....	74
Tab. 26: Anzahl der Patienten mit primärer Omarthrose (Studiengruppe 1) aufgeteilt auf die fünf Walch-Typen	75
Tab. 27: Univariate Varianzanalyse des Altersdurchschnitts.....	78
Tab. 28: Paarweiser Vergleich (Altersverteilung)	79
Tab. 29: Univariate Varianzanalyse des BMI.....	81
Tab. 30: Paarweiser Vergleich (BMI-Verteilung)	81
Tab. 31: Kreuztabelle TNF α	82
Tab. 32: Kreuztabelle IL-1 α	84
Tab. 33: Kreuztabelle IL-1 β	86
Tab. 34: Kreuztabelle MMP-3.....	89
Tab. 35: χ^2 -Test nach Pearson für die einzelnen Allelverteilungen AB, AC, BC sowie die Gesamtalallelverteilung im Vergleich zu allen fünf Walch- Typen für TNF α , IL- α und β	91
Tab. 36: χ^2 -Test nach Pearson für die Gesamtalallelverteilung ABC im Vergleich zu jeweils zwei Walch-Typen für TNF α , IL- α und β	92
Tab. 37: Exakter Test nach Fisher.....	93
Tab. 38: χ^2 -Test nach Pearson für die Gesamtalallelverteilung ABCD im Vergleich zu insgesamt zwei Walch-Typen für MMP-3	94
Tab. 39: Exakter Test nach Fisher für MMP-3 und die Walch-Klassifikation sowie die Allelverteilung von B und C.....	95

8. Literaturverzeichnis

1. Aceves-Avila, F.J.; S. Baez-Molgado, F. Medina, A. Fraga (1998): *Paleopathology in osseous remains from the 16th century. A survey of rheumatic diseases.* J Rheumatol, 25 (4): 776-782.
2. Aerssens, J.; J. Dequeker, J. Peeters, S. Breemans and S. Boonen (1998): *Lack of association between osteoarthritis of the hip and gene polymorphisms of VDR, COL1A1, and COL2A1 in postmenopausal women.* Arthritis Rheum, 41 (11): 1946-1950.
3. Ahnert, P. (2004): *Veranlagung in komplexen Erkrankungen.* BIOforum, 10: 38-39.
4. Aliprandi, A.; A. Fausto, M. Quarenghi, S. Modestino, P. Randelli, F. Sardanelli (2006): *One-shot CT and MR arthrography of the shoulder with a mixture of iodinated and paramagnetic contrast agents using arthroscopy as a gold standard.* Radiol Med, 111 (1): 53-60.
5. Amin, S.; J. Niu, A. Guermazi, M. Grigoryan, D.J. Hunter, M. Clancy, M.P. LaValley, H.K. Genant and D.T. Felson (2007): *Cigarette smoking and the risk for cartilage loss and knee pain in men with knee osteoarthritis.* Ann Rheum Dis, 66 (1): 18-22.
6. Basse, E.J.; S.B. Ebrahim, H.M. Dallosso, K. Morgan (1989): *Normal values for range of shoulder abduction in men and women aged over 65 years.* Ann Hum Biol, 16 (3): 249-257.

7. Baumgarten, K.M; D. Gerlach, L.M. Galatz, S.A. Teefey, W.D. Middleton, K. Ditsios, K. Yamaguchi (2009): *Cigarette smoking increases the risk for rotator cuff tears*. Clin Orthop Relat Res, 468 (6): 1534-1541.

8. Berg, van den W.B.; L.A. Joosten, G. Kollias, F.A. van De Loo (1999): *Role of tumour necrosis factor alpha in experimental arthritis: Separate activity of interleukin 1beta in chronicity and cartilage destruction*. Ann Rheum Dis, 58 Suppl I: I40-I48.

9. Bischoff, H.-P.; J. Heisel, H. Locher (2007): *Praxis der konservativen Orthopädie*. 1. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York, 497 f. und 527-537.

10. Blaine, T.A.; Y.S. Kim, I. Voloshin, D. Chen, K. Murakami, S.S. Chang, R. Winchester, F.Y. Lee, R.J. O'Keefe, L.U. Bigliani (2005): *The molecular pathophysiology of subacromial bursitis in rotator cuff disease*. J Shoulder Elbow Surg, 14 (1 Supplement): 84S-89S.

11. Blanco Garcia, F.J. (1999): *Catabolic events in osteoarthritic cartilage*. Osteoarthritis Cartilage, 7 (3): 308-309.

12. Blitzer, M.; T. Krackhardt, F. Schick, W. Schöber, J. Wiskirchen, M. Morgalla, K. Weise, C. Claussen (2004): *Direkte CT-Arthrographie versus direkte MR-Arthrographie bei chronischer Schulterinstabilität: Ein Methodenvergleich nach Einführung der Multidetektor-CT-Technik*. Fortschr Röntgenstr, 176 (12): 1770-1775.

13. Buckwalter, J.A.; J.A. Martin (2006): *Osteoarthritis*. Adv Drug Deliv Rev, 58 (2): 150-167.

14. Carr, A.J. (2003): *The genetic basis of severe osteoarthritis*. Ann R Coll Surg Engl, 85 (4): 263-268.

15. Chandnani, V.P.; T.D. Yeager, T. DeBerardino, K. Christensen, J.A. Gagliardi, D.R. Heitz, D.E. Baird, M.F. Hansen (1993): *Glenoid labral tears: Prospective evaluation with MRI imaging, MR arthrography, and CT arthrography*. AJR Am J Roentgenol, 161 (6): 1229-1235.
16. Cheung, E.V.; J.W. Sperling, R.H. Cofield (2008): *Revision shoulder arthroplasty for glenoid component loosening*. J Shoulder Elbow Surg, 17 (3): 371-375.
17. Christensen, R.; E.M. Bartels, A. Astrup, H. Bliddal (2007): *Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis*. Ann Rheum Dis, 66 (4): 433-439.
18. Cicuttini, F.M.; T.D. Spector (1996): *Genetics of osteoarthritis*. Ann Rheum Dis, 55 (9): 665-667.
19. Clade, H. (1998): *Arthrose: Teures Krankheitsbild*. Dtsch Arztebl, 95 (42): A-2612 / B-2229 / C-2092.
20. Cofield, R.H.; M.A. Frankle, J.D. Zuckerman (1995): *Humeral head replacement for glenohumeral arthritis*. Semin Arthroplasty, 6 (4): 214-221.
21. Court-Brown, C.M.; B. Caesar (2006): *Epidemiology of adult fractures: A review*. Injury, 37 (8): 691-697.
22. Crilly, A.; N. Maiden, H.A. Capell, R. Madhok (2000): *Predictive value of interleukin 1 gene polymorphisms for surgery*. Ann Rheum Dis, 59: 695-699.
23. De Maeseneer, M.; C. Boulet, N. Pouliart, M. Kichouh, N. Buls, F. Verhelle, J. De Mey, M. Shahabpour (2012): *Assessment of the long*

head of the biceps tendon of the shoulder with 3T magnetic resonance arthrography and CT arthrography. Eur J Radiol, 81 (5): 934-939.

24. Ding, D.; J. Martel-Pelletier, J.P. Pelletier, F. Abram, J.P. Raynaud, F. Cicuttini, G. Jones (2008): *Two-year prospective longitudinal study exploring the factors associated with change in femoral cartilage volume in a cohort largely without knee radiographic osteoarthritis.* Osteoarthritis Cartilage, 16 (4): 443-449.
25. Duparc, J.; übersetzt von A. Rüter (2005): *Chirurgische Techniken in der Orthopädie und Traumatologie: Schulter* (Band III). 1. Auflage, Urban & Fischer Verlag München - Jena, 65-106 und 157-192.
26. Eden, L. (2005): *Bedeutung von DNS-Polymorphismen bei Arthrose* (Dissertation). Würzburg: Bayerische Julius-Maximilians-Universität.
27. Edwards, T.B.; A. Boulahia, J.F. Kempf, P. Boileau, C. Nemoz, G. Walch (2004): *Shoulder arthroplasty in patients with osteoarthritis and dysplastic glenoid morphology.* J Shoulder Elbow Surg, 13 (1): 1-4.
28. Egloff, C.; T. Hügle, V. Valderrabano (2012): *Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis.* Swiss Med Wkly, 142: w13583.
29. Ezzo, J.; V. Hadhazy, S. Birch, L. Lao, G. Kaplan, M. Hochberg, B. Berman (2001): *Acupuncture for osteoarthritis of the knee: A systematic review.* Arthritis Rheum, 44 (4): 819-825.
30. Felson, D.T. (1990): *Osteoarthritis.* Rheum Dis Clin North Am, 16 (3): 499-512.

31. Felson, D.T.; J.J. Anderson, A. Naimark, M.T. Hannan, W.B. Kannel, R.F. Meenan (1989): *Does smoking protect against osteoarthritis?* Arthritis Rheum, 32 (2): 166-172.
32. Felson, D.T.; R.C. Lawrence, P.A. Dieppe, R. Hirsch, C.G. Helmick, J.M. Jordan, R.S. Kington, N.E. Lane, M.C. Nevitt, Y. Zhang, M. Sowers, T. McAlindon, T.D. Spector, A.R. Poole, S.Z. Yanovski, G. Ateshian, L. Sharma, J.A. Buckwalter, K.D. Brandt and J.F. Fries (2000): *Osteoarthritis: New insights. Part 1: The disease and its risk factors.* Ann Intern Med, 133 (8): 635-646.
33. Felson, D.T.; Y. Zhang (1998): *An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention.* Arthritis Rheum, 41 (8): 1343-1355.
34. Fernandes, C.; J. Martel-Pelletier, J.P. Pelletier (2002): *The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology.* Biorheology, 39 (1-2): 237-246.
35. Fernandez-Moreno, M.; I. Rego, V. Carreira-Garcia, F.J. Blanco (2008): *Genetics in osteoarthritis.* Curr Genomics, 9 (8): 542-547.
36. Fuchs, S.; A. Skwara, M. Bloch and B. Dankbar (2004): *Differential induction and regulation of matrix metalloproteinases in osteoarthritic tissue and fluid synovial fibroblasts.* Osteoarthritis Cartilage, 12 (5): 409-418.
37. Gartsman, G.M.; H.A. Elkousy, K.M. Warnock, T.B. Edwards, D.P. O'Connor (2005): *Radiographic comparison of pegged and keeled glenoid components.* J Shoulder Elbow Surg, 14 (3): 252-257.

38. Gattenlohner, S.; A.C. Schneider, C. Thamer, R. Klein, W. Roggendorf, F. Gohlke, C. Niethammer, S. Czub, A. Vincent, H.K. Muller-Hermelink, A. Marx (2002): *Expression of foetal type acetylcholine receptor is restricted to type 1 muscle fibres in human neuromuscular disorders*. Brain, 125 (Pt 6): 1309-1319.
39. Gohlke F. (2000): *Biomechanik der Schulter*. Orthopäde, 29: 834-844.
40. Gohlke, F. (1993): *Das sonographische Erscheinungsbild der Rotatorenmanschette beim alteren Menschen*. Orthopäde, 22 (5): 288-293.
41. Gohlke, F. (2009): *Defektarthropathie - Sekundäre Omarthrose als Folge großer, irreperabler Defekte der Rotatorenmanschette*. Orthopädie und Unfallchirurgie up2date, 4: 121-136.
42. Gohlke, F. (2012): *Richtige Entscheidung zum Glenoidersatz*. Vortrag am 20.07.2012 auf dem 4. Tegernseer Schulter- und Ellenbogenkurs.
43. Goldring, M.B. (2000): *Osteoarthritis and cartilage: The role of cytokines*. Curr Rheumatol Rep, 2 (6): 459-465.
44. Goldring, M.B.; S.R. Goldring (2007): *Osteoarthritis*. J Cell Physiol, 213 (3): 626-634.
45. Goldring, S.R.; M.B. Goldring (2004): *The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis*. Clin Orthop Relat Res, (427 Supplement): S27-S36.
46. Gotoh, M.; K. Hamada, H. Yamakawa, K. Yanagisawa, M. Nakamura, H. Yamazaki, A. Inoue, H. Fukuda (2002): *Interleukin-1-induced*

- glenohumeral synovitis and shoulder pain in rotator cuff diseases.* J Orthop Res, 20 (6): 1365-1371.
47. Gullahorn, L.; L. Lippiello, R. Karpman (2005): *Smoking and osteoarthritis: Differential effect of nicotine on human chondrocyte glycosaminoglycan and collagen synthesis.* Osteoarthritis Cartilage, 13 (10): 942-943.
 48. Habermeyer, P. (2002): *Schulterchirurgie.* 3. Auflage, Urban & Fischer Verlag München, Jena, 334-371, 404-435 und 470-549.
 49. Hackenbroch M.H. (2002): *Arthrosen Basiswissen zu Klinik, Diagnostik und Therapie.* Thieme Verlag Stuttgart, New York.
 50. Huguet D.; L. Favard, S. Lautmann, F. Sirvoux, Y. Kerjean, D. Oudet (2001): *Épidémiologie, imagerie, classification de l'omarthrose avec rupture massive et non reparable de la coiffe.* Aus Walch, G.; P. Boileau, P. Molé (2000): *Shoulder prostheses 2 ± 10-year-follow-up.* Montpellier: Sauramps Medical, 233-240.
 51. Hertel, R.; O. Lehmann (2001): *Die Schultergelenkpfanne. Anatomische Aspekte und Implikationen für das Prothesendesign.* Orthopäde, 30 (6): 363-369.
 52. Jackins, S.; F.A. Matsen (3rd) (1994): *Management of shoulder instability.* J Hand Ther, 7 (2): 99-106.
 53. Jarvholm, B.; S. Lewold, H. Malchau, E. Vingard (2005): *Age, bodyweight, smoking habits and the risk of severe osteoarthritis in the hip and knee in men.* Eur J Epidemiol, 20 (6): 537-542.

54. Jones, C.G.; A.N. Corps, C.J. Pennington, I.M. Clark, D.R. Edwards, M.M. Bradley, B.L. Hazleman and G.P. Riley (2006): *Expression profiling of metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in normal and degenerate human achilles tendon*. *Arthritis Rheum*, 54 (3): 832-842.

55. Julia, A.,; J. Ballina, J.D. Canete, A. Balsa, J. Tornero-Molina, A. Naranjo, M. Alperi-Lopez, A. Erra, D. Pascual-Salcedo, P. Barcelo, J. Camps, S. Marsal (2008): *Genome-wide association study of rheumatoid arthritis in the Spanish population: KLF12 as a risk locus for rheumatoid arthritis susceptibility*. *Arthritis Rheum*, 58 (8): 2275-2286.

56. Kanazawa, T.; J. Nishino, S. Tohma, S. Tanaka (2013): *Analysis of the affected joints in rheumatoid arthritis patients in a large Japanese cohort*. *Mod Rheumatol*, 23 (1): 44-49.

57. Kapoor, M.; J. Martel-Pelletier, D. Lajeunesse, J.P. Pelletier and H. Fahmi (2010): *Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis*. *Nat Rev Rheumatol*, 7 (1): 33-42.

58. Karow, Th.; L. Lang-Roth (2006): *Pharmakologie und Toxikologie*. 14. Auflage, Th. Karow aus Pulheim, 521-589.

59. Kellgren, J.H.; J.S. Lawrence, F. Bier (1963): *Genetic Factors in Generalized Osteo-Arthrosis*. *Ann Rheum Dis*, 22: 237-255.

60. Kempf, J.F.; Walch G., Lacaze F.: *Results of shouder arthroplasty in primary glenohumeral osteoarthritis*. In: Walch G., P. Boileau (eds.) (1999): *Shoulder arthroplasty*. Springer-Verlag, Berlin, 203-210.

61. Kerkhof, H.J.; M. Doherty, N.K. Arden, S.B. Abramson, M. Attur, S.D. Bos, C. Cooper, E.M. Dennison, S.A. Doherty, E. Evangelou, D.J. Hart,

- A. Hofman, K. Javaid, I. Kerna, K. Kisand, M. Kloppenburg, S. Krasnokutsky, R.A. Maciewicz, I. Meulenbelt, K.R. Muir, F. Rivadeneira, J. Samuels, M. Sezgin, E. Slagboom, A.J. Smith, T.D. Spector, A. Tamm, A.G. Uitterlinden, M. Wheeler, G. Zhai, W. Zhang, J.B. van Meurs and A.M. Valdes (2010): *Large-scale meta-analysis of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms on risk of radiographic hip and knee osteoarthritis and severity of knee osteoarthritis*. *Osteoarthritis Cartilage*, 19 (3): 265-271.
62. Kerkhof, H.J.; R.J. Lories, I. Meulenbelt, I. Jonsdottir, A.M. Valdes, P. Arp, T. Ingvarsson, M. Jhamai, H. Jonsson, L. Stolk, G. Thorleifsson, G. Zhai, F. Zhang, Y. Zhu, R. van der Breggen, A. Carr, M. Doherty, S. Doherty, D.T. Felson, A. Gonzalez, B.V. Halldorsson, D.J. Hart, V.B. Hauksson, A. Hofman, J.P. Ioannidis, M. Kloppenburg, N.E. Lane, J. Loughlin, F.P. Luyten, M.C. Nevitt, N. Parimi, H.A. Pols, F. Rivadeneira, E.P. Slagboom, U. Styrkarsdottir, A. Tsezou, T. van de Putte, J. Zmuda, T.D. Spector, K. Stefansson, A.G. Uitterlinden and J.B. van Meurs (2010): *A genome-wide association study identifies an osteoarthritis susceptibility locus on chromosome 7q22*. *Arthritis Rheum*, 62 (2): 499-510.
63. Kessler, S.; J. Stove, W. Puhl, T. Sturmer (2003): *First carpometacarpal and interphalangeal osteoarthritis of the hand in patients with advanced hip or knee OA. Are there differences in the aetiology?*. *Clin Rheumatol*, 22 (6): 409-413.
64. Kircher, J.; M. Morhard, I. Gavriilidis, P. Magosch, S. Lichtenberg, P. Habermeyer (2010): *Is there an association between a low acromion index and osteoarthritis of the shoulder?*. *Int Orthop*, 34 (7): 1005-1010.
65. Kladny, B.; W.F. Beyer (2001): *Nichtmedikamentöse konservative Therapie der Arthrose*. *Orthopäde*, 30 (11): 848-855.

66. Klepps, S.; A.S. Chiang, S. Miller, C.Y. Jiang, Y. Hazrati, E.L. Flatow (2005): *Incidence of early radiolucent glenoid lines in patients having total shoulder replacements*. Clin Orthop Relat Res, (435): 118-125.
67. Koshima, H.; S. Kondo, S. Mishima, H.R. Choi, H. Shimpo, T. Sakai, N. Ishiguro (2007): *Expression of interleukin-1beta, cyclooxygenase-2, and prostaglandin E2 in a rotator cuff tear in rabbits*. J Orthop Res, 25 (1): 92-97.
68. Kroeger, K.M.; K.S. Carville, L.J. Abraham (1997): *The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription*. Mol Immunol, 34 (5): 391-399.
69. Lakemeier, S.; S.A. Schwuchow, C.D. Peterlein, C. Foelsch, S. Fuchs-Winkelmann, E. Archontidou-Aprin, J.R. Paletta, M.D. Schofer (2010): *Expression of matrix metalloproteinases 1, 3, and 9 in degenerated long head biceps tendon in the presence of rotator cuff tears: An immunohistological study*. BMC Musculoskelet Disord, 11: 271.
70. Leardini, G.; F. Salaffi, R. Caporali, B. Canesi, L. Rovati and R. Montanelli (2004): *Direct and indirect costs of osteoarthritis of the knee*. Clin Exp Rheumatol, 22 (6): 699-706.
71. Lehmann, L.J.; A. Schollmeyer, J. Stoeve, H.P. Scharf (2010): *Biochemische Analyse der Synovialflussigkeit bei Patienten mit und ohne Rotatorenmanschettendefekt*. Z Orthop Unfall, 148 (1): 90-94.
72. Lequesne, M.; M. Fallut, R. Coulomb, J.L. Magnet, J. Strauss (1982): *L'arthropathie destructrice rapide de l'epaule*. Rev Rhum Mal Osteoartic, 49 (6): 427-437.

73. Levine, W.N.; M. Djurasovic, J.M. Glasson, R.G. Pollock, E.L. Flatow, L.U. Bigliani (1997): *Hemiarthroplasty for glenohumeral osteoarthritis: Results correlated to degree of glenoid wear*. J Shoulder Elbow Surg, 6 (5): 449-454.
74. Levy, O.; S. Iyer, E. Atoun, N. Peter, D. Cash, F. Musa, A. A. Narvani (2013): *Propionibacterium acnes. An underestimated etiology in pathogenesis of osteoarthritis?* J Shoulder Elbow Surg, 22: 505-511.
75. Lindblad, S.; E. Hedfors (1987): *Arthroscopic and immunohistologic characterization of knee joint synovitis in osteoarthritis*. Arthritis Rheum, 30 (10): 1081-1088.
76. Lohmander, L.S.; L.A. Hoerrner, M.W. Lark (1993): *Metalloproteinases, tissue inhibitor, and proteoglycan fragments in knee synovial fluid in human osteoarthritis*. Arthritis Rheum, 36 (2): 181-189.
77. Loughlin, J. (2010): *Osteoarthritis year 2010 in review: Genetics*. Osteoarthritis Cartilage, 19 (4): 342-345.
78. Loughlin, J. (2001): *Genetic epidemiology of primary osteoarthritis*. Curr Opin Rheumatol, 13 (2): 111-116.
79. Loughlin, J. (2005): *The genetic epidemiology of human primary osteoarthritis: Current status*. Expert Rev Mol Med, 7 (9): 1-12.
80. Loughlin, J.; J.S. Sinsheimer, Z. Mustafa, A.J. Carr, K. Clipsham, V.A. Bloomfield, J. Chitnavis, A. Bailey, B. Sykes, K. Chapman (2000): *Association analysis of the vitamin D receptor gene, the type I collagen gene COL1A1, and the estrogen receptor gene in idiopathic osteoarthritis*. J Rheumatol, 27 (3): 779-784.

81. Manek, N.J.; D. Hart, T.D. Spector, A.J. MacGregor (2003): *The association of body mass index and osteoarthritis of the knee joint: An examination of genetic and environmental influences*. Arthritis Rheum, 48 (4): 1024-1029.
82. March, L.M.; C.J. Bachmeier (1997): *Economics of osteoarthritis: A global perspective*. Baillieres Clin Rheumatol, 11 (4): 817-834.
83. McCarthy, D.J.; P.B. Halverson, G.F. Carrera, B.J. Brewer, F. Kozin (1981): *Milwaukee shoulder- Association of microspheroids containing hydroxyapatite crystals, active collagenase and neutral protease with rotator cuff defects*. Arthritis Rheum, 24: 464-473.
84. Messier, S.P. (2008): *Obesity and osteoarthritis: Disease genesis and nonpharmacologic weight management*. Rheum Dis Clin North Am, 34 (3): 713-729.
85. Meulenbelt, I.; C. Bijkerk, S.C. De Wildt, H.S. Miedema, F.C. Breedveld, H.A. Pols, A. Hofman, C.M. Van Duijn, P.E. Slagboom (1999): *Haplotype analysis of three polymorphisms of the COL2A1 gene and associations with generalised radiological osteoarthritis*. Ann Hum Genet, 63 (Pt 5): 393-400.
86. Meulenbelt, I.; C. Bijkerk, H.S. Miedema, F.C. Breedveld, A. Hofman, H.A. Valkenburg, H.A. Pols, P.E. Slagboom, C.M. van Duijn (1998): *A genetic association study of the IGF-1 gene and radiological osteoarthritis in a population-based cohort study (the Rotterdam Study)*. Ann Rheum Dis, 57 (6): 371-374.
87. Meulenbelt, I.; A.B. Seymour, M. Nieuwland, T.W. Huizinga, C.M. van Duijn, P.E. Slagboom (2004): *Association of the interleukin-1 gene*

- cluster with radiographic signs of osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum, 50 (4): 1179-1186.*
88. Milgrom, C.; M. Schaffler, S. Gilbert, M. van Holsbeeck (1995): *Rotator-cuff changes in asymptomatic adults. The effect of age, hand dominance and gender. J Bone Joint Surg Br, 77 (2): 296-298.*
89. Molloy, E.S.; G.M. McCarthy (2003): *Hydroxyapatite deposition disease of the joint. Curr Rheumatol Rep, 5 (3): 215-221.*
90. Moore, B.K.; S. Bouaicha, D.A. Rothenfluh, A. Sukthankar, C. Gerber (2013): *Is there an association between the individual anatomy of the scapula and the development of rotator cuff tears or osteoarthritis of the glenohumeral joint?: A radiological study of the critical shoulder angle. Bone Joint J, 95-B (7): 935-941.*
91. Moxley, G.; J. Han, A.G. Stern, B.P. Riley (2007): *Potential influence of IL1B haplotype and IL1A-IL1B-IL1RN extended haplotype on hand osteoarthritis risk. Osteoarthritis Cartilage, 15 (10): 1106-1112.*
92. Murphy, G.; V. Knauper, S. Atkinson, G. Butler, W. English, M. Hutton, J. Stracke, I. Clark (2002): *Matrix metalloproteinases in arthritic disease. Arthritis Res, 4 Supplement 3: S39-S49.*
93. Murphy, G.; H. Nagase (2008): *Reappraising metalloproteinases in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: Destruction or repair?. Nat Clin Pract Rheumatol, 4 (3): 128-135.*
94. Myers, S.L.; K.D. Brandt, J.W. Ehlich, E.M. Braunstein, K.D. Shelbourne, D.A. Heck, L.A. Kalasinski (1990): *Synovial inflammation in patients with early osteoarthritis of the knee. J Rheumatol, 17 (12): 1662-1669.*

95. Neer, C.S. 2nd, E.V. Craig, H. Fukuda (1983): *Cuff-tear arthropathy*. J Bone Joint Surg Am, 65 (9): 1232-1244.
96. Neidel, J.; M. Schulze, J. Lindschau (1995): *Association between degree of bone-erosion and synovial fluid-levels of tumor necrosis factor alpha in the knee-joints of patients with rheumatoid arthritis*. Inflamm Res, 44 (5): 217-221.
97. Nove-Josserand, L.; A. Boulahia, C. Levigne, E. Noel, G. Walch (1999): *Espace coraco-humeral et rupture de la coiffe des rotateurs de l'epaule*. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot, 85 (7): 677-683.
98. Nowak, D.D.; T.R. Gardner, L.U. Bigliani, W.N. Levine, C.S. Ahmad (2010): *Interobserver and intraobserver reliability of the Walch classification in primary glenohumeral arthritis*. J Shoulder Elbow Surg, 19 (2): 180-183.
99. Nyffeler, R.W.; C.M. Werner, A. Sukthankar, R.M. Schmid, C. Gerber (2006): *Association of a large lateral extension of the acromion with rotator cuff tears*. J Bone Joint Surg Am, 88 (4): 800-805.
100. Oh, J.H.; S.W. Chung, C.H. Oh, S.H. Kim, S.J. Park, K.W. Kim, J.H. Park, S.B. Lee, J.J. Lee (2011): *The prevalence of shoulder osteoarthritis in the elderly Korean population: Association with risk factors and function*. J Shoulder Elbow Surg, 20 (5): 756-763.
101. Orita, S.; T. Koshi, T. Mitsuka, M. Miyagi, G. Inoue, G. Arai, T. Ishikawa, E. Hanaoka, K. Yamashita, M. Yamashita, Y. Eguchi, T. Toyone, K. Takahashi, S. Ohtori (2011): *Associations between proinflammatory cytokines in the synovial fluid and radiographic grading and pain-related scores in 47 consecutive patients with osteoarthritis of the knee*. BMC Musculoskelet Disord, 12: 144.

102. Osawa, T.; T. Shinozaki, K. Takagishi (2005): *Multivariate analysis of biochemical markers in synovial fluid from the shoulder joint for diagnosis of rotator cuff tears*. Rheumatol Int, 25 (6): 436-441.
103. Otte, P. (2000): *Der Arthrose-Prozeß, Gelenkerhaltung- Gefährdung- Destruktion, Teil 1: Osteochondrale Strukturen*. 2. Auflage, Novartis Pharma Verlag, 115-191.
104. Ozaki, J.; S. Fujimoto, Y. Nakagawa, K. Masuhara, S. Tamai (1988): *Tears of the rotator cuff of the shoulder associated with pathological changes in the acromion. A study in cadavera*. J Bone Joint Surg Am, 70 (8): 1224-1230.
105. Palvanen, M.; P. Kannus, S. Niemi, J. Parkkari (2006): *Update in the epidemiology of proximal humeral fractures*. Clin Orthop Relat Res, 442: 87-92.
106. Papavasiliou, K.A.; E.I. Kenanidis, M.E. Potoupnis, A. Kepetanou, F.E. Sayegh (2011): *Participation in athletic activities may be associated with later development of hip and knee osteoarthritis*. Phys Sportsmed, 39 (4): 51-59.
107. Patwari, P.; M.N. Cook, M.A. DiMicco, S.M. Blake, I.E. James, S. Kumar, A.A. Cole, M.W. Lark, A.J. Grodzinsky (2003): *Proteoglycan degradation after injurious compression of bovine and human articular cartilage in vitro: Interaction with exogenous cytokines*. Arthritis Rheum, 48 (5): 1292-1301.
108. Peach, C.A.; A.J. Carr, J. Loughlin (2005): *Recent advances in the genetic investigation of osteoarthritis*. Trends Mol Med, 11 (4): 186-191.

109. Perricone, C.; F. Ceccarelli, G. Valesini (2011): *An overview on the genetic of rheumatoid arthritis: A never-ending story*. *Autoimmun Rev*, 10 (10): 599-608.
110. Petersson, I.F.; L.T. Jacobsson (2002): *Osteoarthritis of the peripheral joints*. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 16 (5): 741-760.
111. Pocock, N.A.; J.A. Eisman, J.L. Hopper, M.G. Yeates, P.N. Sambrook, S. Eberl (1987): *Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study*. *J Clin Invest*, 80 (3): 706-710.
112. Poole, A.R. (1999): *An introduction to the pathophysiology of osteoarthritis*. *Front Biosci*, 4: D662-D670.
113. Pullig, O.; D. Pfander, B. Swoboda (2001): *Molekulare Grundlagen der Arthroseinduktion und -progression*. *Orthopäde*, 30 (11): 825-833.
114. Razmjou, H.; A.M. Davis, S.B. Jaglal, R. Holtby, R.R. Richards (2009): *Cross-sectional analysis of baseline differences of candidates for rotator cuff surgery: a sex and gender perspective*. *BMC Musculoskelet Disord*, 10: 26.
115. Razmjou, H.; R. Holtby, T. Myhr (2006): *Gender differences in quality of life and extent of rotator cuff pathology*. *Arthroscopy*, 22 (1): 57-62.
116. Rego-Perez, I.; M. Fernandez-Moreno, F.J. Blanco (2008): *Gene polymorphisms and pharmacogenetics in rheumatoid arthritis*. *Curr Genomics*, 9 (6): 381-393.
117. Reijman, M.; H.A. Pols, A.P. Bergink, J.M. Hazes, J.N. Belo, A.M. Lieverse, S.M. Bierma-Zeinstra (2007): *Body mass index associated with*

onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*, 66 (2): 158-162.

118. Ribbans, W.J.; R. Mitchell, G.J. Taylor (1990): *Computerised arthrotomography of primary anterior dislocation of the shoulder*. *J Bone Joint Surg Br*, 72 (2): 181-185.
119. Rispoli, D.M.; J.W. Sperling, G.S. Athwal, C.D. Schleck, R.H. Cofield (2006): *Humeral head replacement for the treatment of osteoarthritis*. *J Bone Joint Surg*, 88 (12): 2637-2644.
120. Riyazi, N.; F.R. Rosendaal, E. Slagboom, H.M. Kroon, F.C. Breedveld, M. Kloppenburg (2008): *Risk factors in familial osteoarthritis: The GARP sibling study*. *Osteoarthritis Cartilage*, 16 (6): 654-659.
121. Rössler, H.; Rüter, W. (2000): *Orthopädie*. 18. korr. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München, 300.
122. Ruchholtz, S.; D.C. Wirtz (2010): *Orthopädie und Unfallchirurgie essentials*. 1. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 331-334.
123. Sakai, H.; K. Fujita, Y. Sakai, K. Mizuno (2001): *Immunolocalization of cytokines and growth factors in subacromial bursa of rotator cuff tear patients*. *Kobe J Med Sci*, 47 (1): 25-34.
124. Sakkas, L.I.; P.F. Chen, C.D. Platsoucas (1994): *T-cell antigen receptors in rheumatoid arthritis*. *Immunol Res*, 13 (2-3): 117-138.
125. Samilson, R.L.; V. Prieto (1983): *Dislocation arthropathy of the shoulder*. *J Bone Joint Surg Am*, 65 (4): 456-460.

126. Sasaki, T.; K. Yasuda (1987): *Clinical evaluation of the treatment of osteoarthritic knees using a newly designed wedged insole*. Clin Orthop Relat Res, (221): 181-187.
127. Scalise, J.J.; M.J. Codsì, J.J. Brems, J.P. Iannotti (2008): *Inter-rater reliability of an arthritic glenoid morphology classification system*. J Shoulder Elbow Surg, 17 (4): 575-577.
128. Scarlat, M.; A. Florescu (2005): *Scores fonctionnels de l'épaule asymptomatique dans une population de 180 patients ages de plus de 75 ans*. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot, 91 (6): 502-507.
129. Schewe, B.; J. Frutz, K. Weise (2008): *Knorpelverletzungen am Kniegelenk*. Orthopädie & Unfallchirurgie up2date, 3: 77-94.
130. Seeman, E.; J.L. Hopper, L.A. Bach, M.E. Cooper, E. Parkinson, J. McKay, G. Jerums (1989): *Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis*. N Engl J Med, 320 (9): 554-558.
131. Shen, Y.; Z.M. Zhang, S.D. Jiang, L.S. Jiang, L.Y. Dai (2009): *Postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis show different ultrastructural characteristics of trabecular bone of the femoral head*. BMC Musculoskelet Disord, 10: 35.
132. Smith, A.J.; L.J. Keen, M.J. Billingham, M.J. Perry, C.J. Elson, J.R. Kirwan, J.E. Sims, M. Doherty, T.D. Spector, J.L. Bidwell (2004): *Extended haplotypes and linkage disequilibrium in the IL1R1-IL1A-IL1B-IL1RN gene cluster: Association with knee osteoarthritis*. Genes Immun 5 (6): 451-460.
133. Smith, K.L.; F.A. Matsen (3rd) (1998): *Total shoulder arthroplasty versus hemiarthroplasty*. Current trends. Orthop Clin North Am, 29 (3): 491-506.

134. Smith, M.D.; S. Triantafillou, A. Parker, P.P. Youssef, M. Coleman (1997): *Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis*. J Rheumatol, 24 (2): 365-371.
135. Sokolove, J.; C.M. Lepus (2013): *Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: Latest findings and interpretations*. Ther Adv Musculoskelet Dis, 5 (2): 77-94.
136. Spector, T.D.; F. Cicuttini, J. Baker, J. Loughlin, D. Hart (1996): *Genetic influences on osteoarthritis in women: A twin study*. BMJ 312 (7036): 940-943.
137. Spector, T.D.; A.J. MacGregor (2004): *Risk factors for osteoarthritis: Genetics*. Osteoarthritis Cartilage, 12 Supplement A: S39-S44.
138. Spencer, J.M.; J. Loughlin, K. Clipsham, A. J. Carr (2005): *Genetic background increases the risk of hip osteoarthritis*. Clin Orthop Relat Res, (431): 134-137.
139. Sperling, J.W.; R.H. Cofield, C.M, Rowland (2004): *Minimum fifteen-year follow-up of Neer hemiarthroplasty and total shoulder arthroplasty in patients aged fifty years or younger*. J Shoulder Elbow Surg, 13 (6): 604-613.
140. Sperling, J.W.; R.H. Cofield, S.P. Steinmann (2002): *Shoulder arthroplasty for osteoarthritis secondary to glenoid dysplasia*. J Bone Joint Surg, 84-A: 541-546.
141. Spindler, K. (2001): *Der Mann im Eis unter besonderer Berücksichtigung palaopathologischer Befunde*. Verh Dtsch Ges Pathol, 85: 229-236.

142. Statistisches Bundesamt Wiesbaden (2006): *Krankheitskosten 2006*.
www.destatis.de.
143. Steinmeyer, J. (2001): *Medikamentöse Therapie der Arthrose*.
Orthopäde, 30 (11): 856-865.
144. Swoboda, B. (2001): *Aspekte der epidemiologischen Arthroseforschung*.
Orthopäde, 30 (11): 834-840.
145. Tashjian, R.Z.; J.M. Farnham, F.S. Albright, C.C. Teerlink, L.A. Cannon-Albright (2009): *Evidence for an inherited predisposition contributing to the risk for rotator cuff disease*. J Bone Joint Surg Am, 91 (5): 1136-1142.
146. Tempelhof, S.; S. Rup, R. Seil (1999): *Age-related prevalence of rotator cuff tears in asymptomatic shoulders*. J Shoulder Elbow Surg, 8 (4): 296-299.
147. Tetlow, L.C.; D.J. Adlam, D.E. Woolley (2001): *Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: Associations with degenerative changes*. Arthritis Rheum, 44 (3): 585-594.
148. Thould, A. K.; B.T. Thould (1983): *Arthritis in Roman Britain*. Br Med J (Clin Res Ed), 287 (6409): 1909-1911.
149. Tillu, A.; C. Roberts, S. Tillu (2001): *Unilateral versus bilateral acupuncture on knee function in advanced osteoarthritis of the knee- A prospective randomised trial*. Acupunct Med, 19 (1): 15-18.
150. Uitterlinden, A.G.; H. Burger, Q. Huang, E. Odding, C.M. Duijn, A. Hofman, J.C. Birkenhager, J.P. van Leeuwen, H.A. Pols (1997): *Vitamin*

D receptor genotype is associated with radiographic osteoarthritis at the knee. J Clin Invest, 100 (2): 259-263.

151. Uitterlinden, A.G.; H. Burger, Q. Huang, F. Yue, F.E. McGuigan, S.F. Grant, A. Hofman, J.P. van Leeuwen, H.A. Pols, S.H. Ralston (1998): *Relation of alleles of the collagen type I alpha1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women.* N Engl J Med, 338 (15): 1016-1021.
152. Ushiyama, T.; H. Ueyama, K. Inoue, J. Nishioka, I. Ohkubo, S. Hukuda (1998): *Estrogen receptor gene polymorphism and generalized osteoarthritis.* J Rheumatol, 25 (1): 134-137.
153. Valdes, A.M.; D.J. Hart, K.A. Jones, G. Surdulescu, P. Swarbrick, D.V. Doyle, A.J. Schafer, T.D. Spector (2004): *Association study of candidate genes for the prevalence and progression of knee osteoarthritis.* Arthritis Rheum, 50 (8): 2497-2507.
154. Valdes, A.M.; T.D. Spector (2010): *The clinical relevance of genetic susceptibility to osteoarthritis.* Best Pract Res Clin Rheumatol, 24 (1): 3-14.
155. Voloshin, I.; J. Gelinas, M.D. Maloney, R.J. O'Keefe, L.U. Bigliani, T.A. Blaine (2005): *Proinflammatory cytokines and metalloproteases are expressed in the subacromial bursa in patients with rotator cuff disease.* Arthroscopy, 21 (9): 1076.
156. Walch, G.; R. Badet, A. Boulahia, A. Khoury (1999): *Morphologic study of the glenoid in primary glenohumeral osteoarthritis.* J Arthroplasty, 14 (6): 756-760.

157. Walch, G.; P. Boileau, E. Noel (2010): *Shoulder arthroplasty: Evolving techniques and indications*. Joint Bone Spine, 77 (6): 501-505.
158. Walch, G.; A. Boulahia, P. Boileau, J.F. Kempf (1998): *Primary glenohumeral osteoarthritis: Clinical and radiographic classification. The Aequalis Group*. Acta Orthop Belg, 64 Supplement 2: 46-52.
159. Walch, G., A.A. Young, B. Melis, D. Gazielly, M. Loew, P. Boileau (2010): *Results of a convex-back cemented keeled glenoid component in primary osteoarthritis: Multicenter study with a follow-up greater than 5 years*. J Shoulder Elbow Surg, 20 (3): 385-394.
160. Willims, R.A.; B.M. Foulsham (1981): *Weight reduction in osteoarthritis using phentermine*. Practitioner, 225 (1352): 231-232.
161. Wirth, C.J.; W. Mutschler (2009): *Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie*. 2. überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York, 834-837 und 839-840.
162. Wirth, C.J.; L. Zichner (2002): *Orthopädie und Orthopädische Chirurgie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York. F. Gohlke/ A. Hedtmann: *Schulter: Das Standardwerk für Klinik und Praxis* (Band I), 470-517.
163. World Health Organization (2008): *BMI classification*. www.who.int/bmi/index.jsp.
164. Wright, N.C.; G.K. Riggs, J.R. Lisse, Z. Chen (2008): *Self-reported osteoarthritis, ethnicity, body mass index, and other associated risk factors in postmenopausal women-results from the Women's Health Initiative*. J Am Geriatr Soc, 56 (9): 1736-1743.
165. Wülker, N. (2000): *Omarthrose*. Orthopäde, 29: 909-916.

166. Wülker, N. (2005): *Orthopädie und Unfallchirurgie*. 1. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 292-362.
167. Yamada, Y.; H. Okuizumi, A. Miyauchi, Y. Takagi, K. Ikeda, A. Harada (2000): *Association of transforming growth factor beta1 genotype with spinal osteophytosis in Japanese women*. *Arthritis Rheum*, 43 (2): 452-460.
168. Yamamoto, A.; K. Takagishi, T. Osawa, T. Yanagawa, D. Nakajima, H. Shitara, T. Kobayashi (2009): *Prevalence and risk factors of a rotator cuff tear in the general population*. *J Shoulder Elbow Surg*, 19 (1): 116-120.
169. Yoshimura, N.; S. Muraki, H. Oka, A. Mabuchi, H. Kinoshita, M. Yosihda, H. Kawaguchi, K. Nakamura, T. Akune (2009): *Epidemiology of lumbar osteoporosis and osteoarthritis and their causal relationship—is osteoarthritis a predictor for osteoporosis or vice versa?: The Miyama study*. *Osteoporos Int*, 20 (6): 999-1008.
170. Young, A.A.; G. Walch, G. Pape, F. Gohlke, L. Favard (2012): *Secondary rotator cuff dysfunction following total shoulder arthroplasty for primary glenohumeral osteoarthritis: results of a multicenter study with more than five years of follow-up*. *J Bone Joint Surg Am*, 94 (8): 685-693.
171. Zhai, G.; J.B. van Meurs, G. Livshits, I. Meulenbelt, A.M. Valdes, N. Soranzo, D. Hart, F. Zhang, B.S. Kato, J.B. Richards, F.M. Williams, M. Inouye, M. Kloppenburg, P. Deloukas, E. Slagboom, A. Uitterlinden, T.D. Spector (2009): *A genome-wide association study suggests that a locus within the ataxin 2 binding protein 1 gene is associated with hand osteoarthritis: The Treat-OA consortium*. *J Med Genet*, 46 (9): 614-616.
172. Zhang, Y.; J.M. Jordan (2008): *Epidemiology of osteoarthritis*. *Rheum Dis Clin North Am*, 34 (3): 515-529.

173. Zhang, Z.M.; L.S. Jiang, S.D. Jiang, L.Y. Dai (2009): *Differential articular calcified cartilage and subchondral bone in postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis: Two-dimensional analysis*. Joint Bone Spine, 76 (6): 674-679.

Danksagung

Für die Überlassung der interessanten Themenstellung, die freundliche Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit, die Überlassung der Patientenakten und die vielen Einblicke, die ich während der Patientenrekrutierung in der Schultersprechstunde erhalten und die in mir das „Feuer für die Orthopädie“ entfacht und mich in meinem weiteren Werdegang maßgeblich geprägt haben, danke ich Herrn Prof. Dr. med. F. Gohlke. Herrn Prof. Dr. rer. nat. N. Schütze, der mir jederzeit bei fachlichen Fragen eine große Hilfe war und immer ein offenes Ohr und viele Ratschläge bei der Durchführung der Analysen und der Verfassung der Arbeit hatte, gilt mein besonderer Dank. Nicht zuletzt sei Herrn Prof. Dr. rer. nat. T. Blunk für die Übernahme des Korreferates sowie Prof. Dr. med. Th. Haaf als weiteres Mitglied der Promotionskommission gedankt.

Für die großzügige finanzielle Unterstützung und das Vertrauen danke ich der Deutschen Arthrose-Hilfe. Nur mit ihrer finanziellen Unterstützung war die Durchführung der vorliegenden Studie überhaupt möglich.

Darüber hinaus danke ich Susanne Jatzke und Viola Monz, die mir bei der technischen Durchführung der Analysen mit Rat und Tat zur Seite standen und jederzeit, wenn „es einmal nicht so gut lief“, ein aufmunterndes Wort auf den Lippen hatten.

Bei meinen beiden Brüdern Daniel und Simon bedanke ich mich für die Geduld und zahlreichen Ratschläge bei technischen Fragen.

Zuletzt gilt mein ganz besonderer Dank meinen Eltern, die mich nicht nur während des Studiums sondern auch in jeder Lebenslage unterstützt haben und jederzeit für mich da waren. Ohne Ihre grenzenlose Liebe, Ihr uneingeschränktes Vertrauen und Ihre immerwährende Hilfsbereitschaft hätte ich so manche Hürde im Leben nicht so mühelos gemeistert.