



Jede zweite Frau und jeder dritte Mann im Alter von 70 bis 79 Jahren leidet an Arthrose. Durch die steigenden Erkrankungszahlen haben die niedergelassenen Orthopäden und Unfallchirurgen einen gewaltigen Versorgungsauftrag, der in Zukunft weiter wachsen wird.

Konservative Behandlungsmethoden können erfolgreich und risikoarm Schmerzen lindern, Beweglichkeit und Lebensqualität verbessern sowie das Fortschreiten von Erkrankungen bremsen. Darum sollte diesen Verfahren ein höherer Stellenwert zukommen.

## ARTHROSE

# Was gibt es Neues?

Die Pathogenese der Arthrose wird von mechanischen und metabolischen Faktoren getriggert. Zukünftige Therapien müssen frühe Veränderungen der Gewearchitektur berücksichtigen – auch außerhalb von Arthroseläsionen.

**Prinzipiell kann jedes Gelenk von Arthrose betroffen sein:** Sprunggelenk, Ellenbogen oder Daumen beispielsweise. Am häufigsten kommt der Gelenkverschleiß jedoch an den unteren Extremitäten und der Wirbelsäule vor.



Foto: Fotolia/Sagittara

Millionen Betroffenen (1). Bei beiden Geschlechtern korreliert eine deutliche Zunahme der Lebenszeitprävalenz der Arthrose mit steigendem Alter. Vor dem 30. Lebensjahr ist die Häufigkeit mit < 2 % sehr selten. Zwischen der 5. und 6. Lebensdekade sind hingegen 16,6 % der Frauen und 13,3 % der Männer betroffen; danach steigt die Prävalenz auf 33 % respektive 25 % (2). Nach dem 70. Lebensjahr sind Cox- und Gonarthrose bei Frauen häufiger (3). In Deutschland sind jährlich 30 % der Frühberentungen mittelbar auf diese Erkrankung zurückzuführen (4).

Das Beispiel der Fingerpolyarthrose (bei Frauen 9-mal häufiger) verdeutlicht, dass neben Überlastungen, mechanisch ungünstig wirkenden Achsverhältnissen oder erhöhtem BMI auch hormonelle und genetische Faktoren in der Genese der Arthrose eine Rolle spielen. Letzteres wurde in einer australischen Kohortenstudie bestätigt (5).

Übergewicht ist für die Progression der Arthrose ein bedeutender Risikofaktor – wegen der mechanischen Überlastung, aber insbesondere wegen des hohen Anteils an Fettgewebe, das als metabolische Komponente wirkt. Denn im weißem Fettgewebe finden sich viele Zytokine, die bei der Knorpeldestruktion eine Rolle spielen können. Die Adipokine Adiponektin und Leptin sind mit dem Knorpelverlust am Kniegelenk assoziiert und haben Anteil an der metabolisch bedingten Ursache

Die Arthrose (englisch: Osteoarthritis/OA) ist durch die degenerative Zerstörung des Gelenkknorpels unter enger Einbeziehung der subchondralen Region und Beeinträchtigung der angrenzenden Strukturen wie Muskeln,

Kapseln und Bänder charakterisiert. Nach Daten der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) wurde bei 20,3 % der Personen zwischen 18 und 79 Jahren jemals eine Arthrose ärztlich festgestellt. Das entspricht 12,4

**Lange wurde mechanischer Verschleiß** als Ursache angenommen. Allerdings deuten aktuelle Studien darauf hin, dass molekulare Fehlsteuerungen in den Chondrozyten für den Abbau von Knorpelsubstanz in den Gelenken verantwortlich sind.

**Es ist unklar, ob Chondrozyten** eine homogene Population sind oder ausdifferenzierte Subtypen. Bekannt ist, dass Transkriptionsfaktoren – über eine Beeinflussung der Genaktivität – die Entwicklung dieser Zellen bis zu degenerativen Stadien regeln.

**Für den Erfolg der Therapie** ist der stetige Austausch mit dem Patienten über seine Bedürfnisse und Lebenssituation entscheidend, da weder Laborbefunde noch Röntgenbilder einen eindeutigen Hinweis für eine spezielle Behandlungsform geben.

einer Kniegelenkarthrose (silent inflammation). Unklar ist, ob eher das mechanische Moment oder der negative biochemische Einfluss auf den Knorpelstoffwechsel eine größere Rolle spielt (6). Aber es lohnt sich sicher, überschüssige Fettgewebemasse zu reduzieren. Eine koreanische Studie weist zudem auf ein noch deutlicher erhöhtes Gonarthrosrisiko im Zusammenspiel von Sarkopenie und Obesitas hin (7).

Longitudinale Querschnittstudien anhand von kanadischen Gesundheitsdaten konnten zeigen, dass auch ein enger Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen (Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Angina pectoris) und Arthrose besteht. Die genauen Mechanismen sind unklar, unterstreichen aber die Bedeutung der niederschweligen Entzündung in der Pathogenese und strukturmodifizierenden Therapien der Arthrose (8).

Weitere Risikofaktoren sind sportbedingte Verletzungen, zum Beispiel die Kombination einer Meniskusklausion mit Ruptur des vorderen Kreuzbandes – vor allem im Kindesalter: Wird eine „high-impact“-Sportart mit repetitiven und hohen Stoßbelastungen (Fußball, Eishockey, Handball) vor Verschluss der Epiphysenfugen durchgeführt, können am Femur Veränderungen entstehen, die das Hüftgelenk später als CAM-Impingement (*Grafik*) mechanisch kompromittieren (9). Nach MRT-Messungen an 9- bis 22-jährigen Elitebasketballern scheint weniger eine belastungsinduzierte Knochenapposition, sondern eher ein direkter morphologischer Impuls auf die Wachstumsfuge (vermehrte Extension der Epiphyse) eine Rolle zu spielen (10). Nach Verschluss der Epiphysenfuge steigt die Prävalenz eines abgeflachten coxalen Kopf-Hals-Übergangs trotz fortgeführter Sportart nicht mehr weiter an (11).

### Diagnostische Aspekte

Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis verläuft die Osteoarthrose überwiegend schleichend und stumm. Und die Heterogenität dieser „Volkskrankheit“ kompliziert eine zuverlässige diagnostische Strategie. Beispielsweise unterscheidet sich die Knorpelkomposition je nach Gelenk: So haben Chondrozyten des Talus eine höhere Proteoglykansyntheserate; die des Knies ist im Vergleich zum oberen Sprunggelenk (OSG) durch eine fünffach niedrigere Interleukin-1-Konzentration hemmbar; und der Femurknorpel reagiert wesentlich sensibler auf eine katabole Provokation durch Fibronektinfragmente als der Talus.

Radiologische Veränderungen korrelieren leider selten mit subjektiven Beschwerden: In der Framingham-Studie (n = 946) wiesen nur 15,6 % der Patienten mit Coxalgien degenerative Veränderungen auf; 20,7 % der Patienten mit spezifischen Arthrosezeichen waren dagegen schmerzfrei. Mit einer Sensitivität von 36,7 % und einer Spezifität von 90,5 % ergibt sich für die Radiologie ein Vorhersagewert von nur 6,0 % (12). Dann aber bestehen bereits relevante Veränderungen auf molekularpathologischer Ebene.

So weisen Untersuchungen auf mikroskopisch intakten Knorpeloberflächen eine abnormale Knorpelzellenorganisation und -anordnung als Ausdruck eines molekularen Schadens hin (13). Humane Chondrozyten zeigen bereits bei fokalen Degenerationen und noch intakter Umgebung eine Abweichung von der physiologischen räumlichen Organisation. Sie erscheinen dann in Doppelreihen (double strings), bevor sich im Progress die arthrosespezifischen Chondrozytencluster ausbilden. In der Frühphase der Arthrose wird das Ausmaß des strukturellen Scha-

dens noch als theoretisch reversibel angesehen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Weiterentwicklung von Untersuchungsverfahren zur Detektion der präklinischen Früharthrose.

Für die Darstellung des Gelenkknorpels stehen hochauflösende Verfahren wie die quantitative Magnetresonanztomografie (MRT) im Routinealltag zur Verfügung. Neben der direkten Beurteilung des Knorpels sind Nachweis und Ausmaß einer Meniskusextrusion und das Vorkommen von Knochenmarködemen (BML) für die Risikoprofilierung degenerativer Veränderungen bedeutsam (14).

Eine über 2 Jahre durchgeführte MRT-Studie unterstreicht zudem die Bedeutung der muskulären Konsistenz. Danach besteht eine enge Korrelation zwischen der Progression des Knorpelverlustes im Kniegelenk und einer Zunahme des Fettanteils im Musculus vastus medialis: Mit jedem zusätzlichen Prozent Fett reduziert sich das Knorpelvolumen um 0,07–0,22 %. Außerdem erhöhte sich der BML-Score (15).

### Biochemische Komponenten

Seit einigen Jahren können mit der dGEMRIC-(Gradient-echo-based T1-delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage-)Technik Aussagen zum Glykosaminoglykangehalt des Knorpels getroffen werden. Das Multi-echo- und Spin-echo-T2-Mapping wird zur Einschätzung des Wassergehalts und der Kollagenmikrostruktur im Knorpel verwendet (hohe T2-Werte = struktureller Knorpelschaden). Frühere MRT-Studien an Kniegelenken konnten einen Zusammenhang zwischen dGEMRIC respektive T2-Mapping und frühen Knorpelveränderungen bei Arthrose nachweisen (16). Allerdings zeigen histologische Studien, dass quantitative MRT zwar Verände-

**Röntgenologisch gesichert** ist die symptomatische Arthrose in der Altersgruppe der Patienten ab 55 Jahren an den Hüftgelenke bei 4 % und an den Kniegelenken bei 7 %. Die Häufigkeit ist erhöht bei Frauen, höherem Alter und Übergewicht.

**Arthroskopie:** Die ausschließlich makroskopische Beurteilung der Knorpelkonsistenz zeigt eine hohe untersucherabhängige Variabilität und eignet sich wenig für sehr frühe Veränderungen.

**Krankenhausstatistik:** Im Jahr 2010 wurden 420 000 Patienten mit der Hauptdiagnose Arthrose stationär behandelt; das waren 25 % mehr als 10 Jahre zuvor.

rungen von Knorpeldicke und -volumen sowie den Wasser- und Proteoglykangehalt beurteilen kann, aber unsicher ist in der genauen Diskriminierung zwischen weniger versus stärker arthrotisch veränderten Biopsaten (17). Eine Kombination aus SPECT-CT und MRT-Fusionsbildgebung liefert spezifischere Informationen zu chondralen und subchondralen Veränderungen.

Die ausschließliche makroskopische Beurteilung der Knorpelkonsistenz im Rahmen einer Arthroskopie zeigt eine hohe untersucherabhängige Variabilität und eignet sich wenig für sehr frühe Veränderungen (Stadium I/II nach ICRS).

Hinsichtlich der Labordiagnostik wurden für die Arthrose bisher 26 biochemische Marker detektiert, von denen die meisten im Zusammenhang mit dem Kollagen-Typ-1- und/oder -Typ-2-Metabolismus (insbesondere der sequenziellen Degradation von Kollagen Typ 2) stehen. Als Detektoren eines Kollagen-Typ-2-Abbaus sind CTX-II, HELIX-11, C2C, Coll2-1, Coll2-1 NO(2), TIINE bekannt. Die Spezifität und Sensitivität dieser Biomarker reicht derzeit allerdings nicht aus, um verlässlich eine (Früh-)Arthrose zu diagnostizieren (18).

### Konservative Therapie

„Der hyaline Knorpel heilt nicht“, an dieser bereits 1760 getroffenen Feststellung des schottischen Anatomen William Hunter hat sich bis heute nichts geändert. Bei Arthrose ist die Leistungsfähigkeit auf verschiedenen Ebenen gestört. Da das arthrotische Gelenk eine höhere Reibung hat, braucht es mehr Kraft, diese zu überwinden. Auch die Muskelatrophie (reduzierte Muskelintensität und verändertes Aktivierungsmuster im EMG) reduziert die Leistungsfähigkeit. Die arthrotischen Schmerzen führen über den Wirkmechanismus der arthrogenen

Muskelinhibition ebenfalls zu einer Kraftreduktion (19).

Körperliche Betätigung durch Kraft-, Ausdauer- und Flexibilitäts-training trägt deutlich zur Verbesserung der Funktionalität bei – wobei dem Krafttraining der größte Effekt beizumessen ist. Meta-Analysen mit mehr als 8 000 Patienten und 60 randomisierte Studien lassen diesbezüglich keinen Zweifel aufkommen (20). Auch bei Patienten jenseits des 70. Lebensjahrs lindert eine kontinuierliche Übungsbehandlung die Symptome der Arthrose

### GRAFIK

#### Impingement: Ursache der sekundären Hüftarthrose

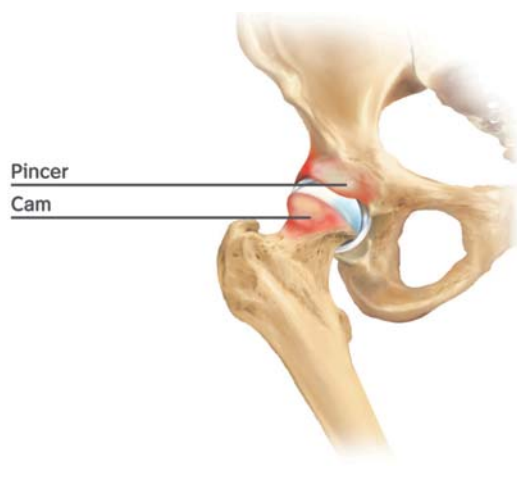


Foto: By Smith & Nephew (Smith & Nephew) [FA], via Wikimedia Commons

(21). Auf molekularer Ebene führt körperliches Training zu einer Steigerung des Gehalts an Proteoglykanen im Kollagenfasernetzwerk des Knorpels und verbessert damit die Dämpfungseigenschaft.

Die Bedeutung der physischen Konditionierung für den älteren Arthrose-Patienten verdeutlicht die EPOSA-Studie mit 2 942 Teilnehmern im Alter von 65–85 Jahren: Sie belegt die Korrelation zwischen einem arthrotischen Gelenkbefall (insbesondere im Bereich der unteren Extremität) und dem Status einer Gebrechlichkeit (frailty) im

**Anatomie des Hüftgelenks** mit Pincer-Impingement (Beißzangen-Impingement) und CAM-Impingement (Nockenwellen-Impingement)

Hinblick auf Sturzinzidenz, Propriozeptionsdefizit und körperliche Leistungsfähigkeit (22).

### Nahrungsergänzungsmittel

Der Einfluss von Nahrungsergänzungsmitteln wie Kollagenhydrolysate ist weiterhin umstritten; zudem erschwert ihre chargenabhängige Heterogenität einen Vergleich. Andererseits kommen Vitamin-K-abhängige Proteine wie das Mineralisationshemmende Matrix-Gla-Protein (MGP) im Knochen und Knorpel vor. Niedrige Vitamin-K-Spiegel scheinen eher als eine 25-hydroxy-Vit-D-Defizienz mit einer höheren Arthroseinzidenz assoziiert zu sein (23). In Metaanalysen konnte bisher kein eindeutiger Zusammenhang zwischen niedrigen Vit-D-Serumspiegeln und einer erhöhten Inzidenz von Arthrosen der Knie- oder Hüftgelenke bestätigt werden. Allerdings erscheint das Progressionsrisiko im Hinblick auf prävalente Gelenkspaltverschmälerungen am Kniegelenk erhöht (24).

Kontrovers bleibt die Diskussion, inwieweit die tägliche Einnahme von Glucosaminsulfat (1 500 mg/die) und/oder Chondroitinsulfat (800 mg/die) strukturmodifizierende Effekte induzieren, wenn ausschließlich radiologische Parameter (Gelenkspaltweite) zur Beurteilung herangezogen werden. Grundsätzlich sollten Glucosamine ohnehin nur in spezifischer sulfatierter und kristalliner Form und nicht als Hydrolysat angewandt werden. Immerhin liegen inzwischen auch qMRT-Analysen vor, wonach die Kombinationstherapie den Knorpelverlust im zentralen medialen Kniegelenkplateau nach 24 Monaten verlangsamt hat ( $p = 0.007$ ) (25).

Das Wechselspiel zwischen Knorpel und der benachbarten subchondralen Region ist für die Forschung von großem Interesse („cross talk“) und bietet medikamentöse Ansatz-



**Frühberentungen:** In Deutschland sind jährlich 30 % der Frühberentungen mittelbar auf eine Arthroseerkrankung zurückzuführen.

**Die Arthroseforschung konzentriert sich** auf die Entwicklung verbesserter Materialien für die Endoprothesen zur Verlängerung der Lebenszeit der künstlichen Gelenke sowie der Entwicklung von Knorpelersatz durch „Tissue-Engineering“.

**Zellbiologisch orientierte Forschungskonzepte**, die auf ein Verständnis der molekularen Mechanismen zur Entstehung der Arthrose zielen, werden von nur wenigen Arbeitsgruppen verfolgt.

punkte. Die subchondrale Knochenplatte bildet mit der subartikulären Spongiosa eine osteochondrale Einheit, beide reagieren aber nicht synchron auf degenerative Veränderungen; das Primat Knorpel/subchondrale Grenzschicht bleibt für die Rolle des Verschleißes noch ungeklärt (26). Früharthrotische Veränderungen in dieser Region gehen mit einem erhöhten Remodeling und Knochenverlust einher und machen Medikamente der Osteoporosetherapie (Bisphosphonate, Strontiumranelat, Denosomab) auch für die Behandlung der Arthrose interessant.

Die Aktivierung von sekundären Ossifikationszentren (zum Beispiel aufgrund subchondraler Mikrofrakturen) führt zu einer Knochenresorption durch Osteoklasten gefolgt von Knochenbildung durch Osteoblasten. Während dieser Remodeling-Sequenz ist die Rate des Knochenumsatzes um das Drei- bis Fünffache gesteigert (27). Die Mikrocracks diskriminieren zudem den molekularen osteochondralen Austausch und ermöglichen eine Steigerung der Vaskularisation via Angiogenese (28). Auch die späte Mineralisationsphase ist gestört, subchondrale und trabekuläre Regionen verlieren an Festigkeit. Im naiven Gelenk ist der mineralisierte Knorpel dichter als der subchondrale Knochen, aber deutlich schmaler als die hyaline Knorpelschicht (Verhältnis 10:1) (29).

In der späten Phase erfolgt eine Regression auf die Ebene der enchondralen Ossifikation, auch ausgelöst durch hypertrophe Chondrozyten, die zu Osteoblasten transdifferenzieren. Der Knochenumsatz verringert sich, die subchondrale Knochenplatte hypertrophiert und projektiionsradiologisch entsteht die arthrosentypische subchondrale Sklerose. Das Paradoxon einer Zunahme der subchondralen Knochendichte

bei gleichzeitig verringerter Knochenmineralisation und reduzierter Steifheit erklärt sich durch phänotypisch veränderte Osteoblasten. Diese sezernieren ein Typ 1  $\alpha 1$  homotrimer anstelle des normalen  $\alpha 1/\alpha 2$  heterotrimer mit einer verringerten Kalziumaffinität.

Strontiumranelat als osteoanaboler Wirkstoff (gesteigerte Kollagensynthese und Replikation von Präosteoblasten) erwies sich im Kontext einer Gonarthrose (Grad 2–3 Kellgren/Lawrence) als krankheitsmodifizierendes Agens. In der Phase-III-Studie SEKOIA konnte die Abnahme der Gelenkspalthöhe (cartilage volume loss, CVL) im medialen Kompartiment (qMRT-Befund) innerhalb von 12–36 Monaten signifikant aufgehalten werden. Die besten Ergebnisse wurden mit einer Tagesdosis von 2 g erzielt (30). Eine Studie mit Zolendronsäure hatte dagegen keinen positiven Einfluss auf das Knorpelvolumen – obwohl sich der BML-Score nach 12 Monaten signifikant verbesserte (31).

### Intraartikuläre Substanzen

Welche Arzneimittel zur Therapie der Kniegelenkarthrose am effektivsten sind, hat eine US-amerikanische Netzwerkmetaanalyse ermittelt (32). Danach sind die intraartikulären Substanzen den peroralen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) überlegen. Die intraartikuläre Gabe von Hyaluronsäure beeinflusst die Gonarthrose nachhaltiger als die von Kortikoiden. Aufgrund des relativ schnellen Abbaus der Hyaluronsäure im Gelenk kann dieser Effekt nicht allein auf die Substanz zurückgeführt werden. Offensichtlich bewirkt deren Zufuhr eine Stimulation der endogenen Hyaluronsäureproduktion. Der Effekt dieser „Viscosupplementierung“ sollte jedoch nicht überschätzt werden. Der Reibungskoeffizient gesunden Knorpels unterscheidet sich nämlich

nicht wesentlich von geschädigten Gelenken.

Auch nimmt der Gehalt von Lubricin im Rahmen der Degeneration viel stärker ab als der von Hyaluronsäure. Kompensatorisch nehmen die Phospholipide zu (Reparaturprozess). Der Synergismus dieser drei Baustoffe beeinflusst offensichtlich die Schmierung des Gelenks am wesentlichsten (33). Lubricin verhindert zudem frühe Zerstörungen der superfiziellen Zone im Bereich der subchondralen Grenzschicht, deren Bedeutung für die Druckverteilung auf Knorpel und Gelenk ganz wesentlich ist. Lubricin/Proteoglykan 4 bindet an Toll-like-Rezeptoren an und beeinflusst hierüber einen hyaluronsäureunabhängigen bedeutsamen inflammatorischen und chondrokatabolen Signalweg (34). Der Wirkstoff gilt als aussichtsreicher Kandidat für die intraartikuläre Arthrosetherapie (35).

Weitere Ansätze sind:

- Interleukin-1 $\beta$ -Inhibition (wenig bis kein klinischer Effekt),
- Bone-Morphogenic-Protein-7-Stimulation (Phase-1-Studie),
- Bradykinin-B2-Rezeptorblockade,
- Wachstumsfaktor FGF-18 (Sprifermin),
- Tyrosinkinaseinhibitoren,
- Antioxidanzien (Tofacitinib),
- intraartikuläre und intraossäre Applikation plättchenreichen Plasmas (PRP) (36, 37),
- trägermaterialbasierte molekulare Therapien,
- monoklonaler Syndecan-4-Antikörper (38),
- IGF-1-Genstransfer (39),
- Transkriptionsfaktor Sox-9,
- Stammzelltherapie (40). ■

**Dr. med. Ingo Arnold**

*Chefärzt der Abteilung für Orthopädie und operative Rheumatologie im Roten Kreuz Krankenhaus Bremen*

@ Literatur im Internet:  
[www.aerzteblatt.de/lit4416](http://www.aerzteblatt.de/lit4416)  
oder über QR-Code.



LITERATURVERZEICHNIS HEFT 44/2016, ZU:

ARTHROSE

# Was gibt es Neues?

Die Pathogenese der Arthrose wird von mechanischen und metabolischen Faktoren getriggert. Zukünftige Therapien müssen frühe Veränderungen der Gewearchitektur berücksichtigen – auch außerhalb von Arthroseläsionen.

LITERATUR

1. DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland. Basispublikation. <http://www.degs-studie.de/deutsch/ergebnisse/degs1/degs1-basispublikation.html> (last accessed on 28 October 2016).
2. Statistisches Bundesamt: Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000. (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen) 2012. <http://d.aerzteblatt.de/BU72> (last accessed on 25 October 2016).
3. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javadi MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK: Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joint. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (9): 1659–64.
4. Ohlendorf D, Mayer S, Klingelhöfer D, Schwarzer M, Groneberg DA: Arthrose. Eine szientometrische Analyse. *Orthopäde* 2015; 44: 71–9.
5. Khan HI, Aitken D, Chou L, et al.: A family history of knee joint replacement increases the progression of knee radiographic osteoarthritis and medial tibial cartilage volume loss over 10 years. *Osteoarthritis Cartilage* 2015; 23 (2): 203–9. doi: 10.1016/j.joca.2014.11.016. Epub 2014 Nov 25.
6. Liao L, Chen Y, Wang W: The current progress in understanding the molecular functions and mechanisms of visfatin in osteoarthritis. *J Bone Miner Metab* 2016; 34 (5): 485–90.
7. Lee S, Kim TN, Kim SH: Sarcopenic obesity is more closely associated with knee osteoarthritis than is nonsarcopenic obesity. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (12): 3947–54.
8. Rahman MW, Kopec JA, Cibere J, Goldsmith CH, Anis AH: The relationship between osteoarthritis and cardiovascular disease in a population health survey cross-sectional study. *BMJ Open* 2013; 3 (5).
9. Siebenrock KA, Schwab JM: The cam-type deformity – what is it? SCFE, osteophyte, or a new disease? *J Pediatr Orthop* 2013; Suppl 1: 121–5.
10. Klaus A, Siebenrock MD, Anna Behning MD, Mamisch TC, Schwab JM: Growth plate alteration precedes cam-type deformity in elite basketball players. *Clin Orthop Relat Res* 2013; 471: 1084–91.
11. Agricola R, Heijboer MP, Ginai AZ, et al.: A cam deformity is gradually acquired during skeletal maturation in adolescent and young male soccer players: a prospective study with minimum 2-year follow-up. *Am J Sports Med* 2014; 42 (4): 798–806.
12. Kim C, Nevitt MC, Niu J, et al.: Association of hip pain with radiographic evidence of hip osteoarthritis: diagnostic test study. *BMJ* 2015; 351: h5983.
13. Rolauffs B, Rothdiener M, Bahrs C, et al.: Onset of preclinical osteoarthritis: the angular spatial organization permits early diagnosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (6): 1637–47.
14. Crema MD1, Roemer FW, Felson DT, et al.: Factors associated with meniscal extrusion in knees with or at risk for osteoarthritis: the Multicenter Osteoarthritis study. *Radiology* 2012; 264 (2): 494–503.
15. Raynauld JP, Pelletier JP, Roubille C, et al.: Magnetic resonance imaging-assessed vastus medialis muscle fat content and risk for knee osteoarthritis progression: relevance from a clinical trial. *Arthritis Care Res* 2015; 67(10): 1406–15.
16. Apprich S, Welsch GH, Mamisch TC, et al.: Detections of degenerative cartilage disease: comparison of high-resolution morphological MR and quantitative T2 mapping at 3.0 Tesla. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 1211–7.
17. Rolauffs B: Zukünftige Entwicklungen in der Knorpeltherapie. In: Fritz J, Albrecht D (eds.): *Knorpeltherapie: Praxisleitfaden der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU*. Berlin: Walter de Gruyter 2016; 336–9.
18. Arden N, Rchette P, Cooper C, et al.: Can we identify patients with high risk of osteoarthritis progression who will respond to treatment? A focus on biomarkers and frailty. *Drugs Aging* 2015; 32 (7): 525–35.
19. Pietrosimone B, Thomas AC, Saliba SA, Ingersoll CD: Association between quadriceps strength and self-reported physical activity in people with knee osteoarthritis. *Int J Sports Phys Ther* 2014; 9 (3): 320–8.
20. Uthman OA: Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. *Br J Sports Med* 2014; 48: 1579–88.
21. Quintrec JL, Verlhac B, Cadet C, et al.: Physical exercise and weight loss for hip and knee osteoarthritis in very old patients: a systematic review of the literature. *Open Rheumatol J* 2014; 8: 89.
22. Wise BL, Parimi N, Zhang Y, et al.: Frailty and hip osteoarthritis in men in the MrOS cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69 (5): 602–8.
23. Shea MK, Kritchevsky SB, Hsu FC, et al.: Health ABC Study. The association between vitamin K status and knee osteoarthritis features in older adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *Osteoarthritis Cartilage* 2015; 23 (3): 370–8. doi: 10.1016/j.joca.2014.12.008.
24. Bergink AP, Zillikens MC, Van Leeuwen JP, Hofman A, Uitterlinden AG, van Meurs JB: 25-Hydroxyvitamin D and osteoarthritis: A meta-analysis including new data. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 45 (5): 539–46.
25. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al.: First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 547–56.
26. Cucchiari M, de Girolamo L, Filardo G, et al.: Basic science of osteoarthritis. *J Exp Orthop* 2016; 3 (1): 22.
27. Burr DB, Gallant MA: Bone remodeling in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8 (11): 665–73.
28. Burr DB, Radin EL: Microfractures and microcracks in subchondral bone: are they relevant to osteoarthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29 (4): 675–85.
29. Burr DB: Anatomy and physiology of the mineralized tissues: role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12 (Suppl A): 20–30.
30. Roubille C, Martel-Pelletier J, Raynauld JP, et al.: Meniscal extrusion promotes knee osteoarthritis structural progression: protective effect of strontium ranelate treatment in a phase III clinical trial. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 82.
31. Berthiaume MJ, Raynauld JP, Martel-Pelletier J, et al.: Meniscal tear and extrusion are strongly associated with progression of symptomatic knee osteoarthritis as assessed by quantitative magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (4): 556–63.

32. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE: Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 162: 46–54.
33. Seror J, Zhu L, Goldberg R, Day AJ, Klein J: Supramolecular synergy in the boundary lubrication of synovial joints. *Nature Communications* 2015; 6: 6497. Doi: 10.1038/ncomms7497.
34. Iqbal SM, Leonard C, Regmi SC, et al.: Lubricin/Proteoglycan 4 binds to and regulates the activity of Toll-Like Receptors In Vitro. *Sci Rep* 2016; 6: 18910. doi: 10.1038/srep18910.
35. Kosinska MK, Ludwig TE, Liebisch G, et al.: Articular joint lubricants during osteoarthritis and rheumatoid arthritis display altered levels and molecular species. *PLoS One* 2015; 10 (5): e0125192.
36. Wang-Saegusa A, Cugat R, Ares O, et al.: Infiltration of plasma rich in growth factors for osteoarthritis of the knee short-term effects on function and quality of life. *Arch Orthop Trauma Surg* 2011; 131: 311–7.
37. Sampson S, Reed M, Silvers H, et al.: Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89: 961–9.
38. Pap T, Bertrand J: Syndecans in cartilage breakdown and synovial inflammation. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9 (1): 43–55. doi: 10.1038/nrrheum.2012.178.
39. Madry H, Cucchiariini M: Gene therapy for human osteoarthritis: principles and clinical translation. *Expert Opin Biol Ther* 2016; 16 (3): 331–46.
40. Steinert AF, Kunz M, Prager P, et al.: Characterization of bursa subacromialis-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2015; 6: 114.