

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie und Orthopädie

Univ.-Prof. Dr. med. Frank Timo Beil

Analyse von Kalzifizierungen im hyalinen Knorpel – Chondrokalzinose als systemische Erkrankung des Gelenkknorpels

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Lisa Kaiser

aus Kiel

Hamburg 2023

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg am: 08.05.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Thorsten Schinke

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Frank Timo Beil

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung und Zielsetzung	1
2	Einleitung	4
	2.1 Knorpelgewebe.....	4
	2.1.1 Hyaliner Knorpel	6
3	Chondrokalzinose.....	9
	3.1 Definition.....	9
	3.2 Calciumpyrophosphatdihydrat	10
	3.3 Basisches Calciumphosphat.....	11
	3.4 Epidemiologie	12
	3.5 Ätiologie.....	14
	3.6 Pathogenese	15
	3.7 Risikofaktoren	18
	3.8 Diagnostik	19
4	Material und Methoden.....	21
	4.1 Studienpopulation	21
	4.2 Probengewinnung.....	22
	4.2.1 Auswahl	22
	4.2.2 Entnahme	23
	4.2.3 Präparation	23
	4.3 Pseudonymisierung der Daten	26
	4.4 Erhebung der Daten	27
	4.4.1 Digitale Kontaktradiographie.....	27
	4.4.2 Auswertung.....	27
	4.5 Statistische Analyse.....	29
5	Ergebnisse	31
	5.1 Prävalenz.....	31

5.1.1	Prävalenz in der Studienpopulation	31
5.1.2	Prävalenz nach Geschlecht	33
5.1.3	Prävalenz in den Gelenken.....	33
5.1.4	Prävalenz der Kalzifizierungen in allen Lokalisationen – systemische Manifestation	35
5.2	Quantitative Analyse der Kalzifizierungen	36
5.2.1	Seitenabhängige Quantitative Analyse der Kalzifizierungen.....	36
5.3	Korrelationsanalysen	37
5.3.1	Korrelation zwischen der Gelenkseite.....	37
5.3.2	Korrelation zwischen den verschiedenen Gelenken	42
5.3.3	Korrelation zwischen der Menge an Kalzifizierungen und dem Alter ..	49
5.3.4	Korrelation zwischen der Menge an Kalzifizierungen und dem BMI ...	54
6	Diskussion	55
6.1	Interpretation der Ergebnisse	55
6.1.1	Allgemeine Prävalenz.....	55
6.1.2	Geschlechtsspezifische Prävalenz	56
6.1.3	Gelenksspezifische Prävalenz.....	56
6.1.4	Quantitative Analyse – systemische Kalzifizierung.....	59
6.2	Limitationen der Studie	63
7	Zusammenfassung	66
8	Abstract	68
9	Datensatz.....	70
10	Abkürzungsverzeichnis	74
11	Abbildungsverzeichnis	76
12	Tabellenverzeichnis.....	78
13	Literaturverzeichnis.....	79
14	Danksagung	91
15	Curriculum Vitae	92

16	Eidesstattliche Versicherung	93
-----------	---	-----------

1 Einführung und Zielsetzung

Der Bewegungsapparat des menschlichen Körpers ist ein komplexes System, welches durch eine Vielzahl von Erkrankungen beeinträchtigt werden kann. Zu den weltweit führenden Erkrankungen des erwachsenen Menschen zählt die Arthrose, bei der es zur Schädigung des Gelenkknorpels kommt (Englund et al. 2012; Rabenberg 2013). Generell wird die Arthrose in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilt. Während die Ursache der primären Arthrose noch unbekannt ist, sind für die sekundäre Form verschiedene Ursachen bekannt. So können chronisch-entzündliche (z. B. Rheumatoide Arthritis) oder metabolische (z. B. Gicht) Erkrankungen, Infektionen (z. B. durch Bakterien/Pilze) oder Traumata (z. B. durch Bänderrisse/Frakturen), aber auch angeborene Fehlstellungen (z. B. Dysplasien der Gelenke/Achsabweichungen), Gerinnungsstörungen (z. B. Hämophilie) oder avaskuläre Nekrosen zur Entstehung der Arthrose führen (Ea et al. 2005a; Fuchs et al. 2017). In zahlreichen Studien konnten in arthrotisch verändertem Gelenkknorpel Kalzifizierungen beobachtet werden (Mitsuyama et al. 2007; Fuerst et al. 2009a), wobei mit steigender Menge der Schweregrad der Arthrose zunahm (Fuerst et al. 2009a; Hawellek et al. 2016a; Hubert et al. 2018), sodass ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen Kalzifizierungen im Knorpel und der Entstehung der Arthrose diskutiert wird. Die Kalzifizierungen des Gelenkknorpels werden als Chondrokalzinose zusammengefasst (Žitňan und Sit'Aj 1963). Definiert wird diese als histologische/radiologische Ablagerung von Calciumphosphatkristallen im Knorpelgewebe (Zhang et al. 2011).

Ursächlich für die Kalzifizierungen ist der Prozess der Biomineralisation. Hierbei handelt es sich um die natürliche Freisetzung von chemischen Elementen aus anorganischen Verbindungen und deren schrittweiser Einbau in eine organische Matrix, woraus ein besonders stabiles Gewebe resultiert (Dorozhkin 2011). Dieser Vorgang kann sowohl physiologisch (eutop), als auch pathologisch (ektop) erfolgen. Physiologischerweise findet sich der Prozess im menschlichen Körper nur bei der Mineralisation von Zähnen, der Wachstumsfuge sowie des Knochens, bei der hauptsächlich Hydroxylapatit in das Osteoid eingelagert wird (Zhang et al. 2011; Ruchholtz et al. 2019). Bei dieser eutopen Mineralisation handelt es sich um einen streng kontrollierten physiologischen Prozess (Speer und Giachelli 2004).

Ein Beispiel für die ektope Kalzifizierung ist die Mineralisation von Weichgewebe (Steitz et al. 2001). So kommt es beispielsweise durch Ablagerungen von Calciumphosphaten in den Gelenken zu Kristallarthropathien oder durch die Kalzifizierung von Gefäßwänden zur vaskulären Kalzifikation oder Koronaren Herzkrankheit (KHK) (Mönckeberg 1903). Laut Definition handelt es sich hierbei immer um einen pathologischen Prozess (Schinke et al. 1999). Im Verlauf kann die zunehmende Kalzifizierung zum Funktionsverlust des Gewebes führen und die Entstehung von Folgeerkrankungen begünstigen (Sage et al. 2010).

In zahlreichen Studien konnten in arthrotischen Gelenken Ablagerungen von Calciumphosphaten (Chondrokalzinose) nachgewiesen werden (Mitsuyama et al. 2007; Fuerst et al. 2009a; Fuerst et al. 2009c). Die Angaben zur Prävalenz von Kalzifizierungen unterscheiden sich jedoch zwischen den Studien, was auf die verwendete Methodik zur Detektion von Calciumphosphaten zurückzuführen ist (Abhishek und Doherty 2016). Die häufigsten zur Detektion eingesetzten Methoden waren bildgebende Verfahren wie der Ultraschall, das konventionelle Röntgen, die Computer- (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) (Rosenthal und Ryan 2014; Miksanek und Rosenthal 2015) sowie die Gelenkpunktion mit Analyse der Synovialflüssigkeit (Catelli et al. 2020). Diese Methoden erwiesen sich jedoch aufgrund ihrer niedrigen Auflösung als insuffizient. Als sensitivste Methode wird heutzutage die hochauflösende digitale Kontaktradiographie angesehen (Abreu et al. 2004), die als „Goldstandard“ zur Detektion von Calciumpyrophosphatkristallen und somit der Darstellung einer Chondrokalzinose gilt. Diese Technik ermöglicht bereits einen Nachweis von Kalzifizierungen im Initialstadium (Mikrometerbereich), wodurch die Prävalenz im Vergleich zu Studien mit gewöhnlichen Methoden deutlich steigt. In einer Studie von Zhang et al. wurde die Prävalenz von Kalzifizierungen im Kniegelenk mit konventioneller Röntgentechnik mit 8 % beschrieben (Zhang et al. 2011), wohingegen mittels digitaler Kontaktradiographie in 95 % der Kniegelenke Kalzifizierungen detektiert werden konnten (Hawellek et al. 2016a). Mit dieser Technik gelang auch der Nachweis von Kalzifizierungen im noch intakten Gelenkknorpel (Hawellek et al. 2016a). Der Nachteil dieser Methode ist jedoch, dass sie nur *ex vivo* angewendet werden kann.

In den letzten Jahren konnte mittels digitaler Kontaktradiographie gezeigt werden, dass Kalzifizierungen alters- und geschlechtsunabhängig, hoch-prävalent in

verschiedenen Gelenken auftreten (Hubert et al. 2016; Hawellek et al. 2016a; Hawellek et al. 2016b; Hawellek et al. 2017; Hawellek et al. 2018). In zwei weiteren Querschnittsstudien konnte nachgewiesen werden, dass sich Kalzifizierungen im Kniegelenk in über 70 % der Fälle bilateral manifestieren (Neame et al. 2003; Ramonda et al. 2009). Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Studie von Schultergelenken gezeigt (Hawellek et al. 2016b). Auch in zwei unterschiedlichen Gelenken eines Individuums (Hüft- und Kniegelenk) konnte in einer Querschnittspopulation eine simultane Kalzifizierung detektiert werden (Hawellek et al. 2016a). Ferner konnten bei Patienten mit bestehender Chondrokalzinose eines Gelenkes auch in weiteren Gelenken Kalzifizierungen nachgewiesen werden (Abhishek et al. 2013). Trotz dieser Hinweise auf eine mögliche polyartikuläre Erkrankung konnte bis heute jedoch nicht gezeigt werden, ob es sich bei der Chondrokalzinose um einen systemischen Krankheitsprozess handelt.

Daher war das Ziel dieser post-mortem Querschnittsstudie, die Prävalenz und die Menge der hyalinen Kalzifizierungen in verschiedenen Gelenken eines Individuums in der Allgemeinbevölkerung zu evaluieren und zu untersuchen, ob es sich bei der Kalzifizierung um einen systemischen Prozess im menschlichen Körper handelt. Hierzu wurden jeweils bilateral die Schulter- Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenke von 92 Verstorbenen mit Hilfe der hochauflösenden digitalen Kontaktradiographie (DCR) untersucht und Unterschiede zwischen den jeweiligen Gelenken qualitativ und quantitativ ausgewertet. Des Weiteren wurde der Einfluss des Geschlechts und der Körperseite sowie des Alters und des Body-Mass-Index (BMI) auf die Menge an Kalzifizierungen ermittelt.

2 Einleitung

2.1 Knorpelgewebe

Das Knorpelgewebe (lat. Cartilago) zählt wie das Knochengewebe zum Stützgewebe des Körpers und kommt in Gelenken als hyaliner Knorpel der Gelenkflächen sowie als Faserknorpel der Labren und Menisken, aber auch in den Bandscheiben der Wirbelsäule, den Rippenansätzen, der Ohrmuschel, der Nase und dem Respirationstrakt sowie in den Wachstumsfugen der Knochen vor (Krishnan und Grodzinsky 2018). Knorpel geht aus mesenchymalem Bindegewebe hervor und ist druckelastisch, d. h. er kann sich durch Druck verformen und anschließend, nach Wegfall der einwirkenden Kraft, in seine ursprüngliche Form zurückbilden.

Diese biomechanische Eigenschaft entsteht durch die Kombination von geformten Komponenten wie Kollagenfibrillen und elastischen Fasern sowie ungeformten Komponenten wie Wasser, Hyaluronan und Proteoglycanen, welche die extrazelluläre Matrix bilden (Lüllmann-Rauch 2006; Becerra et al. 2010). Das am stärksten vertretene Kollagen ist das in Fasern organisierte Kollagen Typ II. In geringerem Ausmaß sind auch die Kollagene Typ III, VI, IX, X, XI, XII und XIV im Knorpelgewebe zu finden (Eyre 2002).

Das am häufigsten vertretene polyanionische Proteoglycan ist Aggrecan, welches über seine Multimerbildung mittels Keratan- und Chondroitinsulfatketten positive Natriumionen anzieht und somit in der Lage ist Wasser zu binden (Hardingham und Fosang 1992; Decker et al. 2015). Andere Proteoglykane des Knorpels sind Versican, Perlecan und kleine leucinreiche Proteoglykane (Gubbiotti et al. 2017; Paracuellos et al. 2017). Aus der Einbettung der wasserbindenden Moleküle in diese Matrix resultiert die hohe dreidimensionale Druckfestigkeit des Knorpelgewebes bei dynamischer Belastung (Decker et al. 2015; Ruchholtz et al. 2019). Die Knorpelmatrix selbst wird von Chondroblasten gebildet, welche sich im Verlauf zu Chondrozyten entdifferenzieren (Lüllmann-Rauch 2006).

Hierbei handelt es sich um rundlich ovale Zellen mit vielen Glycogeneinlagerungen. Nach Abschluss der interstitiellen Wachstumsphase bilden die Zellen isogene Gruppen, in denen sie nur durch dünne

Bindegewebssepten voneinander getrennt sind. Eine Zellteilung der Chondrozyten findet im erwachsenen ausdifferenzierten, gesunden Knorpel nicht mehr statt.

Die nächstgrößere Einheit bilden die Lakunen, deren Wände auch als Knorpelkapsel bezeichnet werden. Um diese Kapsel befindet sich der Knorpelhof, durch den mehrere Lakunen zu einem Chondron zusammengefasst werden. Zwischen den einzelnen Chondronen liegt das Interterritorium.

Beim Knorpel handelt es sich um ein bradytrophes Gewebe, welches zumindest im ausdifferenzierten Zustand avaskulär, aneural und alymphatisch ist (Krishnan und Grodzinsky 2018). Er ist überzogen von Perichondrium, einer gefäß- und nervenreichen Knorpelhaut, über welche die Ernährung des Knorpels mittels Diffusion erfolgt (Muir 1995). Das Perichondrium selbst besteht aus dem inneren Stratum cellulare und dem äußeren Stratum fibrosum, welches in den Knorpel einstrahlt und zusätzlich Zugkräfte kompensiert (Ulfig 2011). Des Weiteren enthält das Stratum fibrosum die versorgenden Blut- und Lymphgefäße sowie Nervenfasern. Im Stratum cellulare befinden sich undifferenzierte Zellen, welche sich zu Chondroblasten entwickeln und auf diese Weise neuen Knorpel bilden können (Lüllmann-Rauch 2006). Eine Ausnahme bildet der Gelenkknorpel. Er besitzt kein Perichondrium und wird über Diffusion aus der Synovia und einem subchondralen Gefäßnetz ernährt. Der Faserknorpel besitzt ebenfalls kein Perichondrium.

Die drei zu differenzierenden Knorpelarten – hyaliner Knorpel, Faserknorpel und elastischer Knorpel – unterscheiden sich sowohl in der Menge und Zusammensetzung ihrer Bestandteile, als auch in ihrem Vorkommen im menschlichen Körper (Wachsmuth et al. 2006; Krishnan und Grodzinsky 2018). Aufgrund des Themas dieser Studie wird im Folgenden ausschließlich der hyaline Knorpel näher beleuchtet.

2.1.1 Hyaliner Knorpel

Der häufigste Knorpeltyp ist der hyaline Knorpel. Er findet sich vor allem auf den Gelenkflächen, bildet zudem den Rippenknorpel und ist Bestandteil der Atemwege in Form des nasalen Knorpelgerüsts, des Kehlkopfskeletts sowie der trachealen Knorpelspannen (Krishnan und Grodzinsky 2018). Zudem ist er in der Embryonal- und Entwicklungsphase das Gerüst des Primordialskeletts.

Makroskopisch hat der hyaline Knorpel eine milchglasartige Struktur. Zur histologischen Beurteilung erfolgt die Färbung mit Hämatoxylin-Eosin (H. E.) wodurch der hyaline Knorpel im Lichtmikroskop milchig blau erscheint. Sichtbar wird die typische Gliederung in Interterritorium und große Chondrone mit zwei bis sechs Chondrozyten, welche bis zu 10 % des Knorpelvolumens ausmachen. Des Weiteren zeigt sich eine intensiv gefärbte Knorpelkapsel mit einem kräftig angefärbten Knorpelhof. Die Intensität der Anfärbung liegt am geringen Gehalt von Kollagenfibrillen und der Fülle eines sulfatierten Glycosaminoglycans, dem Chondroitinsulfat, was die Fibrillen basophil werden lässt (Aumüller 2014).

Das Interterritorium besteht aus der geformten extrazellulären Matrix mit vorwiegend Kollagen Typ II (Hollander et al. 1994), dessen Fibrillen einen arcadenförmigen Aufbau zeigen (Knudson und Knudson 2001). Die ungeformte extrazelluläre Matrix besteht aus Glycosaminoglycanen, Keratan-, Chondroitin-4- und Chondroitin-6-Sulfat. Diese bilden das Proteoglycanmonomer Aggrecan (Aumüller 2014). Viele dieser Moleküle binden an das lange Hyaluronanmolekül über Hyaluronektin, wodurch ein 2 – 3 µm langes Proteoglycan-Hyaluronan-Aggregat entsteht. Dieses Molekül ist negativ geladen und weist eine hohe Na⁺ - Ionen-Bindung auf. Auf diese Weise entsteht ein großes Wasserbindungsvermögen im hyalinen Knorpel, wodurch das Wasser 60 bis 85 % des Feuchtgewichts des Gewebes einnimmt (Mow et al. 1992; Krishnan und Grodzinsky 2018). Dies führt zu den biomechanischen Eigenschaften mit hoher Druck- und Biegeelastizität des Knorpelgewebes. Die kollagenen Fasern weisen denselben Brechungsindex wie die mit ihnen vernetzten Proteoglycane auf, sodass das Interterritorium hell und homogen erscheint (Aumüller 2014).

Im Gegensatz zum hyalinen Knorpel des Respirationstraktes und des Rippenknorpels, welcher mit Perichondrium überzogen ist und über Diffusion ernährt wird, besitzt der hyaline Knorpel im Gelenk kein Perichondrium und somit

auch keine mesenchymalen Zellen. Aus diesem Grund besteht ein nur geringes Regenerationspotential (Muir 1995; Ruchholtz et al. 2019), wodurch die Reparatur bereits geschädigten Knorpelgewebes nicht möglich ist (Becerra et al. 2010). Die hyalinen Gelenkknorpelflächen werden zum größten Teil von der sie umgebenden Synovialflüssigkeit mittels Diffusion ernährt, was zusätzlich die Gleitfähigkeit der Gelenkflächen zueinander sichert.

Der hyaline Knorpel der Gelenke hat einen typischen Aufbau (*Abbildung 1*). Dabei lassen sich die arcadenförmig verlaufenden Fibrillen des hyalinen Knorpels in vier Zonen unterteilen. Der dem Knochen nahe Bereich wird als Mineralisationszone bezeichnet, der Knorpel ist an dieser Stelle bereits kalzifiziert. Angrenzend findet sich die tiefe Schicht (Radiärzone), welche sich durch senkrecht verlaufende Arcadenfibrillen auszeichnet und etwa 30 % der Knorpeldicke bildet (Pritzker et al. 2006). Gefolgt von einer mittleren Schicht (Übergangszone), die einen 40 – 60 %igen Anteil einnimmt, verläuft die Tangentialfaserzone, welche von den Scheitelpunkten der Arcadenfasern gebildet wird und 10 – 15 % des Knorpels ausmacht (Pritzker et al. 2006).

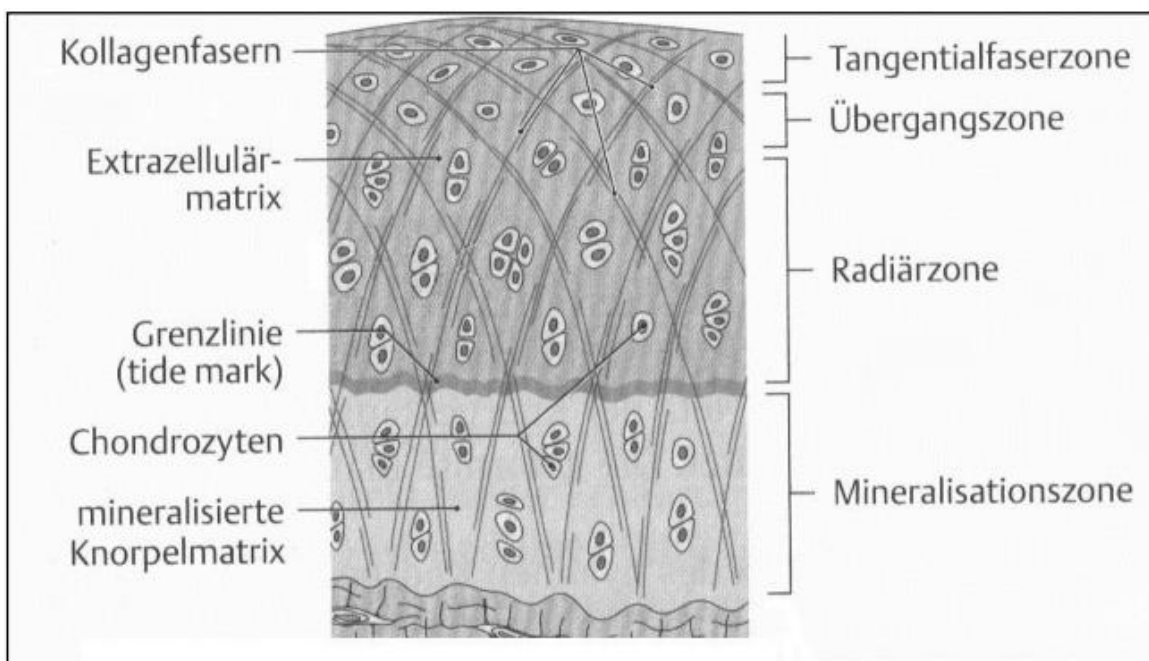


Abbildung 1: Histologischer Aufbau des hyalinen Gelenkknorpels (Aumüller 2014).

Die oberflächliche Schicht des Knorpels wird durch die Tangentialfaserzone gebildet. Namensgebend sind die in dieser Schicht tangential zur Oberfläche verlaufenden spindelförmigen Chondrozyten. Die Matrix besteht aus einem hohen Anteil von Kollagen, wodurch diese Schicht die größte Wasserkonzentration des Gesamtknorpels aufweist und somit sehr widerstandsfähig ist (Rexwinkle et al. 2017). Der Anteil an Proteoglykanen ist hier niedrig. Die oberste Schicht der Tangentialfaserzone ist die Lamina splendens. Diese bildet eine eigenständige Schicht, welche lose mit dem darunter liegenden Knorpel verbunden ist (Rexwinkle et al. 2017). Sie besteht aus dicht aneinander gelagerten Kollagenfasern, welche parallel zur Artikulationsfläche ausgerichtet und von einer gelartigen Matrix umhüllt sind (Weiss und Mirow 1972). Ihre Aufgabe ist die Reduktion der Abnutzung des Knorpels durch das mechanische Filtern von Enzymen (Kollagenasen, Hyaluronidasen), die durch die Knorpelmatrix gelangen und diese degradieren können (Hollander et al. 2010). Im Gesamten stellt die Tangentialzone die für die Kompensation von Zug- und Scherkräften wichtigste Knorpelschicht dar.

Die darunterliegende mittlere Transitional- oder Übergangszone, weist die höchste Konzentration an Proteoglykanen, verbunden mit der geringsten Wasserkonzentration auf und besitzt Kollagenfibrillen mit dem größten Durchmesser (Rexwinkle et al. 2017). Die Chondrozyten dieser Übergangszone sind rundlich hypertrophiert und in Säulen senkrecht zur Knorpeloberfläche angeordnet.

Die tiefe Radiärzone ist die wichtigste Schicht zur Kompensation der Druckbelastung auf den Gelenkknorpel. Ihre dicht gepackten Kollagenfibrillen verlaufen senkrecht zur Knorpeloberfläche und ziehen durch die Tidemark (engl. für Grenzzone), welche die Grenze zur kalzifizierten Knorpelmatrix darstellt.

Die unterste Zone, die den Übergang zum subchondralen Knochen bildet, wird Mineralisationszone genannt. Sie ist zapfenförmig konfiguriert, was die Integrität des Knorpels an den Knochen erhöht (Rexwinkle et al. 2017). Durch die beginnende Kalzifizierung der metabolisch kaum mehr aktiven Chondrozyten werden die Kollagenfasern strukturell in dieser Schicht verankert.

3 Chondrokalzinose

3.1 Definition

Unter Chondrokalzinose (χόνδρου, Chóndrou griech. für Knorpel; Kalzinose, lat. für Kalkreichtum) versteht man eine pathologische Kalzifizierung des Knorpelgewebes, die eine akute Gelenkentzündung induziert (Niethard et al. 2014). Laut Definition der European League Against Rheumatism (EULAR) wird die Chondrokalzinose lediglich als histologische oder radiologische Darstellung von kalzifiziertem Knorpel beschrieben (Zhang et al. 2011). Die Chondrokalzinose gehört zur Gruppe der Kristallarthropathien, wobei Ablagerungen von Calciumpyrophosphatdihydrat (CPPD) im Knorpel auftreten. Weitere Kristallarthropathien entstehen z. B. durch Ablagerungen von basischem Calciumphosphat (BCP), Harnsäure- und Calciumoxalatkristallen (Fuerst et al. 2011). Einige dieser Kristalle lassen sich allerdings nicht röntgenologisch nachweisen, weshalb nach der Definition der EULAR lediglich CPPD-Ablagerungen als Chondrokalzinose bezeichnet werden und weitere Calcium-Phosphat-Kristalle (wie z. B. BCP) keine Berücksichtigung finden (Zhang et al. 2011). Des Weiteren wird in dieser Definition die Lokalisation, ob im hyalinen oder Faserknorpel, ebenfalls nicht berücksichtigt (Zhang et al. 2011). Besonders häufig finden sich die Kristalle im hyalinen Knorpel sowie im Faserknorpel der Disci intervertebralis, Menisken und Labren (Bühling 2000).

Die Grundlage zur Entstehung einer Chondrokalzinose bildet die Homöostase des Pyrophosphatstoffwechsels. Die Steuerung des Gleichgewichts erfolgt über Regulatoren, welche in Matrixvesikeln der Chondrozyten gespeichert werden (Golub 2011). Daran beteiligt sind das transmembranständige Transportprotein Ankylosis human (ANKH), die nichtgewebsspezifische alkalische Phosphatase (TNAP) und die Ektonukleotidpyrophosphatase-1 (ENPP-1) (Ea et al. 2011). Die Ablagerungen von CPPD- und BCP-Kristallen und somit die konsekutive Entstehung einer Kalzifizierung hängt vom fokalen Verhältnis von Phosphat zu Pyrophosphat ab (Thouvery et al. 2009). Ein erhöhter Pyrophosphatspiegel in der extrazellulären Matrix fördert die Entstehung von CPPD-Kristallen, wohingegen die Erniedrigung des Phosphatanteils die Entstehung von BCP-Kristallen bedingt (Fuerst et al. 2009b). Beide Kristallarten können über eine inflammatorische

Reaktion zu einer Degeneration des Knorpelgewebes führen (Roemhildt et al. 2012).

3.2 Calciumpyrophosphatdihydrat

Bei Calciumpyrophosphatdihydrat (CPPD) handelt es sich um < 5 nm große (Ehrfeld 2023), polarisationsoptisch schwach doppelbrechende und somit gut unter dem Lichtmikroskop erkennbare rhomboide Kristalle (Schneider und Schneider 2004). Im Jahr 1962 wurden sie erstmals durch Kohn et al. beschrieben (Kohn et al. 1962). Die CPPD-Kristalle bestehen aus wasserunlöslichem Calciumsalz mit Pyrophosphatanionen ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$) und sind ursächlich für die Entstehung der Chondrokalzinose (Fuerst et al. 2009b). Sie können primär als Folge einer genetisch bedingten Stoffwechselstörung mit einer gain-of-function-Mutation im ANKH-Gen der Chondrozyten auftreten, wodurch es zu einer extrazellulären Erhöhung des Pyrophosphats mit konsekutivem Ausfall von CPPD-Kristallen im Gewebe kommt (Pendleton et al. 2002; Schneider und Schneider 2004; Johnson und Terkeltaub 2004; Thouverey et al. 2009). Zudem kann es durch eine Hyperaktivität der Nukleosidtriphosphat-Pyrophosphatase zu einer erhöhten Freisetzung von Pyrophosphat kommen (Fuerst et al. 2009b). Diese kann beispielsweise durch die vermehrte Expression der Ectonukleotidpyrophosphatase-1 (ENPP-1) verursacht werden, welche über den Transforming Growth Factor beta reguliert wird (Fuerst et al. 2009b).

Sekundär können die CPPD-Kristalle bei metabolischen und endokrinologischen Störungen wie Diabetes mellitus, Morbus Wilson, Hämochromatose, primärem und sekundärem Hyperparathyreodismus, Hypomagnesiämie und Hypophosphatasie auftreten (Bühling 2000). Hauptsächlich finden sich die Kristalle in der oberflächlichen Tangential- und der darunter liegenden transitionalen Übergangszone, konnten aber auch vermischt mit BCP-Kristallen in der Mineralisierungszone des Knorpelgewebes detektiert werden (Boivin und Lagier 1983).

Die meisten Gelenke mit Nachweis von CPPD-Kristallen sind klinisch asymptomatisch. Häufig ist das Vorkommen von CPPD-Kristallen mit Arthrose assoziiert, was zu einem variablen klinischen Bild führt (Fuerst et al. 2009b). Bis

dato konnte noch nicht abschließend geklärt werden, ob es sich bei der Chondrokalzinose um einen Auslöser oder die Folge der Arthrose handelt (Fuerst et al. 2009a). Gelegentlich kommt es zu der klassischen anfallsartigen Symptomatik, die einer Gicht ähnelt und mit akut einsetzenden Schmerzen, Überwärmung, Gelenkschwellung und Ergussbildung einhergehen kann, welche in der Regel nach wenigen Tagen spontan remittiert. Aus diesem Grund wird die Chondrokalzinose auch als Pseudogicht bezeichnet. Die Erkrankung ist rasch progredient und führt schnell zu einer kompletten Destruktion des betroffenen Gelenks. Hierbei zeigen sich Instabilitäten und Fehlstellungen der Gelenke, die mit einem Funktionsdefizit und Kontrakturen einhergehen können (Fuerst et al. 2009b).

3.3 Basisches Calciumphosphat

Beim basischen Calciumpyrophosphat (BCP) handelt es sich um mikrokristalline Calciumphosphatminerale, welche aus Hydroxylapatit (HA) und kleineren Mengen dessen Vorläuferphasen Tricalciumphosphat (TCP) sowie Octacalciumphosphat (OCP) bestehen (McCarty et al. 1983; Gajjeraman et al. 2007). Zudem stellt Magnesium-Whitlockite ein weiteres BCP dar (Fuerst et al. 2009b). Bei den Vorläuferphasen handelt es sich um transiente Übergangsphasen im Kristallisationsprozess des Hydroxylapatits (Fuerst et al. 2011). Die Kristalle sind bekannt für ihr Auftreten bei periartikulären Kalzifizierungen wie beispielsweise der Tendinosis calcarea. Ob es sich bei einer BCP-Athropathie um ein eigenständiges Krankheitsbild oder eine Unterform der CPPD-Athropathie handelt, ist bis dato noch nicht abschließend geklärt (Fuerst et al. 2009b), sie wird jedoch auch als Apatitkalzinose bezeichnet.

Calciumpyrophosphate lassen sich nicht in einer wässrigen Phase lösen. In der konventionellen Lichtmikroskopie sind die BCP-Kristalle nicht darstellbar, da sie polarisationsoptisch nicht doppelbrechend und mit einer Größe von maximal 1 nm submikroskopisch klein sind (Yavorsky et al. 2008). Es können jedoch Konglomerate mit einer Größe bis zu 20 nm durch Anlagerung an einem Kristallisationskern entstehen, wodurch die Kristalle auf hochauflösenden radiologischen Bildern sowie histologisch und durch eine Synoviaanalyse aus dem Gelenkpunktat dargestellt werden können (Fuerst et al. 2009b; MacMullan et al.

2011). Mit radiologischen Standardverfahren sind häufig selbst die Konglomerate noch nicht sichtbar (Abreu et al. 2004). Für die Entstehung der BCP-Kristalle scheint vor allem anorganisches Phosphat, welches sich mit freiem Calcium verbindet, verantwortlich zu sein (Fuerst et al. 2009b). Dieses wird durch die alkalische Phosphatase, welche in Matrixvesikeln der Chondrozyten zu finden ist, aus extrazellulärem Pyrophosphat hydrolysiert. Der genaue Mechanismus ist allerdings bis heute noch nicht abschließend geklärt.

Die Assoziation von BCP mit Arthrose wird abhängig von der Sensitivität der verwendeten Untersuchungsmethode unterschiedlich stark angegeben (Derfus et al. 2002). Durch BCP werden mittels Cyclooxygenase I und II die Entzündungsmediatoren Prostaglandin E₂, Interleukin-1 β sowie die Induktion von Stickstoffmonoxid (NO) stimuliert (Derfus et al. 1996; Rosenthal und Ryan 2016). Zudem wird Mitogenese induziert und die Bildung von Matrixmetalloproteinasen (MMP) hochreguliert, welche ebenfalls zur Destruktion des Knorpelgewebes beitragen (Johnson et al. 2001a; Rosenthal und Ryan 2016).

3.4 Epidemiologie

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zur Prävalenz der Kalzifizierungen im hyalinen Knorpel. Die bisher publizierten Daten unterscheiden sich in Abhängigkeit der verwendeten Methoden. Während etablierte Untersuchungsmethoden, wie das konventionelle Röntgen oder die Computertomographie (CT) ein Prävalenz von 3 – 8 % belegen (Touraine et al. 2013), können durch die digitale Kontaktradiographie, welche die sensitivste Methode zur Diagnostik von Kalzifizierungen darstellt, deutlich höhere Prävalenzen von über 90 % gezeigt werden (Sun et al. 2010; Hawellek et al. 2016b).

In vielen Studien wurde die Prävalenz nur am Kniegelenk untersucht (Wilkins et al. 1983; Sanmartí et al. 1993b; Neame et al. 2003). Während Wilkins et al. eine Prävalenz von 25 % feststellen konnten (Wilkins et al. 1983), zeigten Sanmarí et al. lediglich eine Prävalenz von 10 % (Sanmartí et al. 1993a) und Neame et al. eine Prävalenz von 7 % (Neame et al. 2003). Dieses variable Bild zeigen auch andere Studien, in denen Werte von 7 – 21 % angegeben werden (Felson et al.

1989; Ramonda et al. 2009). 2016 konnten Hawellek et al. mit Hilfe der hochauflösenden digitalen Kontaktradiographie eine Prävalenz von 94.3 % im Kniegelenk ermitteln (Hawellek et al. 2016a), sodass davon ausgegangen werden kann, dass die bisher publizierten Daten zur Prävalenz der Kalzifizierungen in der Allgemeinbevölkerung als zu niedrig angesehen werden können.

Ein weiterer Punkt ist, dass es sich bei der Chondrokalzinose um eine Erkrankung des gesamten Gelenks handelt. Viele Studien beziehen sich jedoch nur auf Teile eines Gelenks wie z. B. den hyalinen Knorpel, Faserknorpel oder die Synovialis. In Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass Kalzifizierungen simultan im Faser- und hyalinen Knorpel eines Gelenkes auftreten, wobei die Prävalenz im Faserknorpel höher war (Abhishek et al. 2012; Hawellek et al. 2018; Hubert et al. 2018).

Laut der European League Against Rheumatism (EULAR) wird das Alter als der wichtigste Risikofaktor für Kalzifizierungen des hyalinen Knorpels angesehen (Zhang et al. 2011). Diese Annahme basiert auf Daten, in denen eine Korrelation mit dem Alter gezeigt werden konnte (Wilkins et al. 1983; Mitrovic et al. 1988; Mitsuyama et al. 2007; Ramonda et al. 2009; Fuerst et al. 2011). In jüngeren Studien konnte diese Annahme jedoch nicht bestätigt werden (Neame et al. 2003; Abhishek et al. 2012; Hubert et al. 2016; Hawellek et al. 2016a; Hubert et al. 2018). Vielmehr konnte die Korrelation mit dem Alter als Scheinkorrelation demarkiert werden. Da sich die Arthrose erst im späteren Lebensalter manifestiert, wurde bei der Evaluation der Prävalenz von Kalzifizierungen keine Adjustierung nach dem Grad der Degeneration des Gelenkes vorgenommen. In Studien, in denen eine Adjustierung vorgenommen wurde, konnte keine Korrelation mehr mit dem Alter beobachtet werden (Hubert et al. 2016; Hawellek et al. 2016a; Hubert et al. 2018). Lediglich das Facettengelenk scheint eine altersabhängige Komponente zu besitzen (Hawellek et al. 2017).

So rückte der Zusammenhang der Chondrokalzinose mit Arthrose in den Vordergrund. In verschiedenen Studien konnten Kalzifizierungen in arthrotischen Gelenken detektiert werden, wobei eine hohe Prävalenz von bis zu 100 % beobachtet wurde (Derfus et al. 2002; Nero et al. 2006; Hawellek et al. 2018). Vor allem die BCP-Kristallarthropathie scheint eine enge Assoziation mit der Arthrose zu haben (Thouverey et al. 2009; Fuerst et al. 2009b). Bis dato konnte jedoch

nicht belegt werden, ob Kalzifizierungen im Rahmen einer Arthrose auftreten oder ursächlich für die Entstehung der Arthrose sind.

3.5 Ätiologie

Die Ätiologie der Chondrokalzinose ist Gegenstand der aktuellen Forschung und konnte bisher noch nicht abschließend geklärt werden. Im klinischen Alltag wird die primäre von der sekundären Form unterschieden.

Unter der primären Chondrokalzinose wird das idiopathische Auftreten von Calciumphosphatkristallen im Gewebe verstanden (Schneider und Schneider 2004). Bei der sekundären Form liegt hingegen eine Grunderkrankung vor, welche zu einem Ungleichgewicht der Metabolite (i. d. R. Calcium und/oder Pyrophosphat) im Extrazellularraum führt. Zu den prädisponierenden Erkrankungen gehören der primäre und sekundäre Hyperparathyreoidismus, die Hyperphosphatämie, Hypophosphatasie, Hypomagnesiämie, Hämochromatose sowie der Morbus Wilson (Ea et al. 2005a). Als prädisponierender Faktor wird ferner ein Zusammenhang zwischen Traumen und Gelenkinjektionen diskutiert (Kroesen et al. 2000). Des Weiteren zeigt sich bei der CPPD-Arthropathie eine Assoziation mit genetischen Mutationen. Durch eine gain-of-function Mutation im ANKH-Gen (progressive ankylosis Gene 15 human), welches ein Protein für den zellulären Transport des anorganischen Pyrophosphats in den Chondrozyten kodiert, kommt es zu einer extrazellulären Erhöhung des Pyrophosphats und zur Komplexbildung mit Calcium, sodass konsekutiv CPPD-Kristalle im Gewebe ausfallen (Pendleton et al. 2002; Schneider und Schneider 2004; Johnson und Terkeltaub 2004; Thouverey et al. 2009). Diese Form der familiären Chondrokalzinose manifestiert sich bereits im jüngeren Erwachsenenalter und zeigt einen schwereren Verlauf.

Eine weitere genetische Komponente stellt das Gitelman-Syndrom dar, eine seltene autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit verschiedenen loss-of-function Mutationen des SLC12A3-Gens, welches für den Thiazid-sensitiven Co-Transporter (TSC) im distalen Nierentubulussystem kodiert (Herold 2020). Aufgrund der Mutation verliert der Transporter seine Na⁺- und Cl⁻-resorbierende Wirkung, wodurch indirekt auch die Ca²⁺- und Mg²⁺-Resorption eingeschränkt wird.

Zusätzlich wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert. Symptomatisch zeigen sich dadurch eine Hypotension (Herold 2020) sowie eine metabolische Alkalose mit Hypokaliämie, Hypocalciurie und Hypomagnesiämie (Punzi et al. 1998), die in Kombination zu einer Chondrokalzinose führen können (Ea et al. 2005a). Das Magnesium stellt hierbei einen Co-Faktor der alkalischen Phosphatase dar, welcher protektiv auf die Entstehung einer CPPD-Kristallarthropathie wirkt (Rosenthal und Ryan 2016). Liegt ein Mangel vor, wird die Entstehung allerdings begünstigt.

3.6 Pathogenese

Calciumphosphatkristalle haben ein hohes Entzündungspotenzial und können indirekt über die Induktion von inflammatorischen Prozessen zur Degeneration des Gewebes führen (Roemhildt et al. 2012). Des Weiteren können sie durch ihre biomechanischen Eigenschaften den Knorpel auch direkt schädigen. Ein erhöhter Anteil an Kristallen im hyalinen Knorpel führt zu einer reduzierten biomechanischen Funktionsfähigkeit und zu einer Verminderung seiner Elastizität (Roemhildt et al. 2012), sodass eine Degradation der Knorpelmatrix begünstigt wird (Olmez und Schumacher, JR 1999; Roemhildt et al. 2014).

In der Regel liegt das Pyrophosphat in physiologischen Konzentrationen vor und bildet somit ein Gleichgewicht im Mineralisationsprozess. In physiologischen Konzentrationen ist es somit ein Hemmstoff im Mineralisationsprozess. Eine erhöhte Konzentration wiederum kann durch seine anionische Komponente zur Kristallbildung führen (Fuerst et al. 2011). Zusätzlich wird bei erhöhtem extrazellulärem Pyrophosphat durch den Wachstumsfaktor Beta die ANKH-Aktivität hochreguliert sowie die alkalische Phosphatase gehemmt, welche für den Abbau von Pyrophosphat verantwortlich ist (Rosenthal und Ryan 2016). Treten die Pyrophosphatkristalle in die Synovialflüssigkeit über, kann es zu starken Schmerzen kommen. Diese Symptomatik ähnelt der klinischen Symptomatik der Gicht, bei welcher sich Uratkristalle im Gelenk ablagern, weshalb die Chondrokalzinose auch als Pseudogicht bezeichnet wird.

Das ANKH-Gen kodiert für das transmembranöse Transportprotein ANKH im Chondrozyten, welches den Transport von intrazellulär produziertem

Pyrophosphat in die extrazelluläre Matrix reguliert (Fuerst et al. 2011). Zudem kann durch das Zytokin Transforming growth factor beta (TGF- β) eine Hyperexpression von Ectonukleotidpyrophosphatase-1 (ENPP-1) in den Matrixvesikeln der Chondrozyten induziert werden, wodurch es zu einer übermäßigen Aktivität der Nukleosidtriphosphatpyrophosphohydrolase (NTPPPH) kommt (Fuerst et al. 2011). Hierdurch ergibt sich eine gesteigerte Hydrolyse von Nukleosidtriphosphaten mit vermehrter Freisetzung von Pyrophosphat aus Nucleotiden wie beispielsweise Adenosintriphosphat (ATP) (Johnson et al. 2001a). Dieser Prozess wird als Grundlage für eine erhöhte familiäre Desposition zur CPPD-Kristallarthropathie angesehen (Williams et al. 2002). Das derzeitige Forschungsziel ist es die beteiligten Transporter mittels Proteininhibitoren zu blockieren, um die ektopen Kalzifizierungen zu unterbinden (Schafer et al. 2003).

Des Weiteren beeinflussen die CPPD-Kristalle den Stoffwechsel des Knorpels indem sie eine gesteigerte Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) innerhalb der Chondrozyten bewirken, was die Apoptose der Zellen induziert (Ea et al. 2005b; Ea und Lioté 2009). Außerdem aktivieren sie Matrixmetalloproteinasen (MMP) und begünstigen die Produktion proinflammatorischer Zytokine (Narayan et al. 2011). Die Erhöhung der Zytokine Interleukin-1 β (IL-1 β) und Tumornekrosefaktor- α (TNF α) vermindern die Expression der ENPP-1 wodurch weniger Pyrophosphat freigesetzt wird. Auf diese Weise steht der Mechanismus der Entstehung von CPPD-Kristallen mit dem von BCP-Kristallen im Gleichgewicht (Narayan et al. 2011), wodurch die kristallogene Entzündungsreaktion im Gelenk nur schwer zu unterbrechen ist. Liegt eine niedrige Pyrophosphatkonzentration und somit eine gesteigerte Konzentration von anorganischem Phosphat vor, wird zwar die Bildung von CPPD-Kristallen gehemmt, jedoch steigt die Wahrscheinlichkeit der Bildung von BCP-Kristallen, welche durch die Komplexbildung von anorganischem Phosphat und Calcium entstehen (Fuerst et al. 2009b; Rosenthal und Ryan 2016). Der genaue Mechanismus ist durch die Forschung allerdings noch nicht abschließend geklärt, im Vordergrund stehen hierbei die chondrogenen Matrixvesikel. Diese enthalten unter anderem die Enzyme alkalische Phosphatase und Proprotein-Convertase 1 (PC-1) mit Hilfe derer Pyrophosphat zu anorganischem Phosphat hydrolysiert wird (Fuerst et al. 2011). Es wird angenommen, dass die kollagenen Fasern des hyalinen Gelenkknorpels die Kristallisationskeime darstellen, was wiederum zur Entstehung einer BCP-

Kristallarthropathie führen kann (Fuerst et al. 2011). Durch BCP werden mittels Cyclooxygenase I und II die Entzündungsmediatoren Prostaglandin E2 (PG-E2), Interleukin-1 β (IL-1 β) und die Induktion von Stickstoffmonoxid (NO) stimuliert (Derfus et al. 1996; Rosenthal und Ryan 2016). Außerdem wird die Mitogenese induziert und die Bildung von Matrixmetalloproteinasen (MMP) hochreguliert, welche ebenfalls zur Destruktion des Knorpelgewebes führen (Johnson et al. 2001a; Rosenthal und Ryan 2016). Eine primäre Schädigung des Knorpelgewebes kann zur Hypertrophie der betroffenen Chondrozyten führen, welche dazu neigen vermehrt Matrixvesikel zu bilden und somit die Bildung von BCP-Kristallen bedingen. Dieser Prozess konnte im Rahmen der Arthrose beobachtet werden (Thouverey et al. 2009).

3.7 Risikofaktoren

Unter Risikofaktoren wird das Vorliegen bestimmter körperlicher oder umweltassoziierter Gegebenheiten verstanden, die die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Erkrankung erhöhen. Hierbei unterscheidet man die Prädisposition, welche vom Organismus selbst ausgeht und die Exposition, bei der es um risikofördernde Umweltfaktoren geht. Auf dieser Grundlage verstehen sich die primären Auslöser der Chondrokalzinose, die Mutation im ANKH-Gen der Chondrozyten, und die sekundären Auslöser in Form der chronischen Grunderkrankungen (Diabetes mellitus, Morbus Wilson, Hämochromatose, primärer und sekundärer Hyperparathyreoidismus, Hypomagnesiämie und Hypophosphatasie) als prädispositionelle Risikofaktoren.

Zudem gibt es weitere Risikofaktoren (Alter, Arthrose, Knorpelläsionen, Gelenkinstabilität, genetische Faktoren), welche Gegenstand der aktuellen Forschung sind. Vor allem das Alter wurde in älteren Studien für eine steigende Inzidenz von CPPD-Kristallen als Risikofaktor identifiziert (Mitrovic et al. 1988), wobei Knorpelläsionen (Arthrose), welche im Alter häufiger auftreten (Felson et al. 1989; Ramonda et al. 2009) als potentielle Faktoren für die Entstehung von Kalzifizierungen (Fuerst et al. 2009a) statistisch nicht berücksichtigt wurden. In neueren Studien konnte dieser Zusammenhang nach statistischer Adjustierung nicht belegt werden, sodass die Chondrokalzinose eine altersunabhängige Erkrankung zu sein scheint (Hawellek et al. 2016a).

3.8 Diagnostik

Als Goldstandard zur Diagnostik von CPPD-Kristallen gilt die Gelenkpunktion (Fuerst et al. 2009b), bei der sich aus dem Gelenkknorpel herausgelöste CPPD-Kristalle in der Synovialflüssigkeit nachweisen lassen (Fuerst et al. 2011). Unter dem Lichtmikroskop können diese als rhomboide, teilweise (zu ca. 20 %) schwach polarisationsoptisch doppelbrechende Kristalle dargestellt werden.

Aufgrund der geringen Auflösung von konventionellem Röntgen oder einer Computertomographie (CT) kann die CPPD-Arthropathie durch diese Verfahren in der Regel nicht nachgewiesen werden (Barskova et al. 2013). Prinzipiell besteht zwar die Möglichkeit eines Nachweises, allerdings bieten diese Verfahren nur eine geringe Sensitivität, da die Konglomerate bereits relativ groß sein müssen. Eine Unterscheidung zu anderen Kristallarten ist nicht möglich, zusätzlich wird der Nachweis im Rahmen einer fortgeschrittenen Degeneration des Gelenkes erschwert (Zhang et al. 2011). Am sensitivsten gelingt der Nachweis mittels digitaler Kontaktradiographie oder einem Mikro-CT, bei diesen Methoden können bereits mikroskopisch kleine Konglomerate nachgewiesen werden (Fuerst et al. 2009b). Der Nachteil ist jedoch, dass diese Methoden nur *ex vivo* Anwendung finden.

Die CPPD-Kristalle können ebenfalls durch die Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesen werden. Für eine Darstellung der intraartikulären Weichteile wie beispielsweise der Menisken, ist die Auflösung allerdings nicht ausreichend (Beltran et al. 1998; Abreu et al. 2004). Ein Nachweis mittels Ultraschall ist eher ungeeignet, da sich zwar große Kalzifizierungen mit recht hoher Sensitivität und Spezifität darstellen lassen (Barskova et al. 2013), kleinere Herde jedoch nicht detektiert werden können.

Im Vergleich zu CPPD-Kristallen erfordert der Nachweis von BCP-Kristallen einen deutlich höheren technischen Aufwand. Aufgrund der geringen Größe von maximal 1 nm bei singulären BCP-Kristallen, lassen sich diese *in vivo* mit konventionellen Methoden wie Ultraschall, Röntgen, CT oder MRT nur schwer detektieren. Erst die Bildung von Konglomeraten, die eine Größe von bis zu 20 µm erreichen (Fuerst et al. 2011), ermöglicht den Nachweis. Dies ist jedoch nur *ex vivo* effizient möglich. BCP-Kristalle können in speziellen histologischen Untersuchungen, wie z. B. durch die Färbung mit Alizarin-Rot oder von Kossa (in

Kombination mit Light-Green) detektiert werden (Fuerst et al. 2009b), wobei die Sensitivität unzureichend ist (MacMullan et al. 2011). In einer herkömmlichen Synoviaanalyse mittels Lichtmikroskop sind BCP-Kristalle nicht darstellbar, da sie polarisationsoptisch nicht-doppelbrechend sind (Fuerst et al. 2011). Des Weiteren gelingt der Nachweis durch komplexere Analysetechniken wie die Transmissionselektronenmikroskopie (TEM), die Infrarotspektroskopie (IRS) und die Raman-Spektroskopie (RS), welche auch kleine Kristalle durch Analyse ihrer chemischen Zusammensetzung nachweisen können (Abreu et al. 2004). Ferner können sie in der Rasterelektronenmikroskopie (REM) oder durch die Röntgendiffraktometrie anhand ihres Calcium-Phosphor-Verhältnisses nachgewiesen werden (Fuerst et al. 2011). Am sensitivsten ist die Analyse mit Hilfe der digitalen Kontaktradiographie, die zwar nur *ex vivo* angewendet, jedoch technisch unkompliziert ist, und einen sicheren Nachweis ermöglicht. Mit dieser Technik können bereits Mikrokalzifizierungen sicher detektiert werden und zusätzlich die Verteilung der Kalzifizierungen im Präparat visualisiert werden.

4 Material und Methoden

Diese postmortem Querschnittsstudie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt (PV 4570), sie steht im Einklang mit den bestehenden Regeln des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf sowie der Deklaration von Helsinki. Die Probengewinnung erfolgte postmortal im Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Püschel). Hierbei wurden beidseits die Schulter-, Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenke von 92 Verstorbenen entnommen.

4.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 92 Verstorbenen aus der Allgemeinbevölkerung, von denen $n = 42$ weiblich und $n = 50$ männlich waren, in die Studie eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation betrug 62.7 Jahre ($SD \pm 18.91$, range 20 – 93 Jahre). Die *Abbildung 2* zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung im jeweiligen Altersbereich.

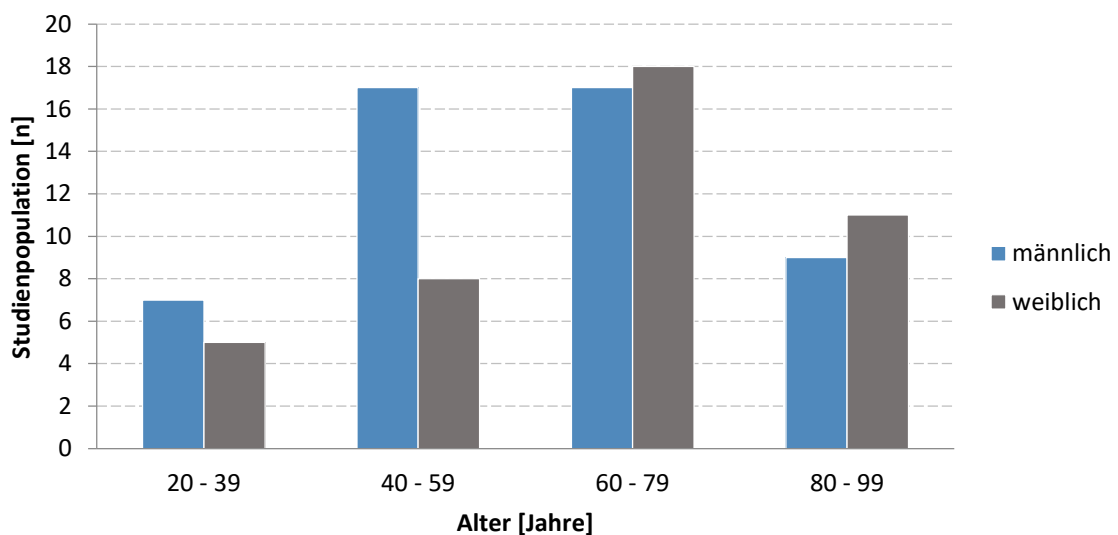


Abbildung 2: Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienpopulation ($n = 92$; 50 männlich, 42 weiblich).

Zusätzlich wurden folgende biometrische Parameter der Studienpopulation erfasst (*Tabelle 1*). Die mittlere Körpergröße lag bei 171.17 cm (SD \pm 9.5, range 142.0 – 193.0 cm), das mittlere Körpergewicht bei 77.89 kg (SD \pm 19.9, range 39.9 – 132.0 kg), welches in einem durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von 26.44 (SD \pm 5.92, range 14.14 – 44.98) resultierte.

Tabelle 1: *Biometrische Daten der Studienpopulation (n = 92).*

	Mittelwert	\pm SD	range
Alter (Jahre)	62.74	18.91	20 - 93
Männlich	60.80	18.60	28 - 92
Weiblich	65.05	19.22	20 - 93
Körpergröße (cm)	171.17	9.50	142 - 193
Männlich	176.62	7.21	165 - 193
Weiblich	164.69	7.67	142 - 179
Körpergewicht (kg)	77.89	19.90	39.90 – 132
Männlich	82.63	18.26	51 – 132
Weiblich	72.25	20.50	39.90 – 130
BMI (kg/m²)	26.44	5.92	14.14 – 44.98
Männlich	26.45	5.50	17.40 – 40.74
Weiblich	26.42	6.46	14.14 – 44.98

4.2 Probengewinnung

4.2.1 Auswahl

Die Auswahl der Proben erfolgte unter folgenden Bedingungen:

- **Einverständniserklärung:** Zu Beginn wurde das Einverständnis zur Entnahme von Präparaten zur wissenschaftlichen Forschung eingeholt.
- **Gelenke:** Eingeschlossen wurden nur Verstorbene, bei denen alle vier Gelenke (Schulter-, Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenke) bilateral intakt waren. Verstorbene, bei denen Hinweise auf Frakturen, chirurgische Eingriffe oder Infektionen an den Gelenken sowie rheumatologische oder onkologische Grunderkrankungen vorlagen, wurden ausgeschlossen. Ein makroskopisch geschädigter Knorpel/Arthrose war hingegen kein Ausschlussgrund.

- **Alter:** Um einen möglichst homogenen Querschnitt in der Allgemeinbevölkerung abzubilden, wurden Verstorbene im Alter von 20 bis 93 Jahren eingeschlossen.

4.2.2 Entnahme

Die Entnahme der 736 Gelenke – jeweils 184 Schulter-, Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenke erfolgte im Anschluss an die Sektion am Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Die Gelenke wurden standardisiert unterhalb der Knorpelgrenze osteotomiert und in toto explantiert. Um ein Austrocknen zu verhindern, wurden die Proben bis zur weiteren Verarbeitung in isotoner Natrium-Chlorid-Lösung (0.9 %) gelagert und bei 4 °C gekühlt. Für das Schultergelenk wurde nur das Caput humeri und für das Hüftgelenk nur das Caput femoris entnommen. Das Glenoid sowie das Acetabulum wurden nicht entnommen. Das Kniegelenk wurde in toto explantiert und repräsentativ für das Großzehengrundgelenk nur das Caput des Os metatarsale I entnommen.

4.2.3 Präparation

Die Präparation der Gelenke erfolgte im Institut für Osteologie und Biomechanik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. med. M. Amling). Zunächst wurden die Gelenke vom Weichteilgewebe, Sehnen, Bändern und Fettgewebe befreit.

Für die Analyse des Schulter- und des Hüftgelenks wurden aus den Humerus- sowie den Femurköpfen jeweils drei Knorpel-Knochen-Scheiben in einer Dicke von 4 mm in der zentralen und axialen Ebene herausgesägt, sodass drei standardisierte Scheiben (*Abbildung 3* – zentral [1 und 4], anterior [2 und 5] und posterior [3 und 6]) pro Gelenk entstanden sind. Für die Analyse des Kniegelenkes wurden zwei Scheiben aus dem distalen Femur entlang der Sagittalebene (*Abbildung 3* – laterale [7] und mediale [8] Femurcondyle) und eine Scheibe entlang der zentralen Coronarebene aus der Tibia gesägt (*Abbildung 3* – zentral coronar [9]). Zur Analyse des Großzehengrundgelenkes wurde von jedem Kopf des Os metatarsale I eine 4 mm dicke Knorpel-Knochen-Platte in der zentralen

Axialebene geschnitten (*Abbildung 3* – zentral axial [10]). Alle Sägeschnitte erfolgten mit einer diamantbeschichteten Säge (EXAKT 310 CP mit EXAKT Diamanttrennband 0,3 mm D64; Fa. Exakt-Apparatebau, Norderstedt). Die Knorpel-Knochen-Scheiben der jeweiligen Gelenke sind in *Abbildung 3* dargestellt.

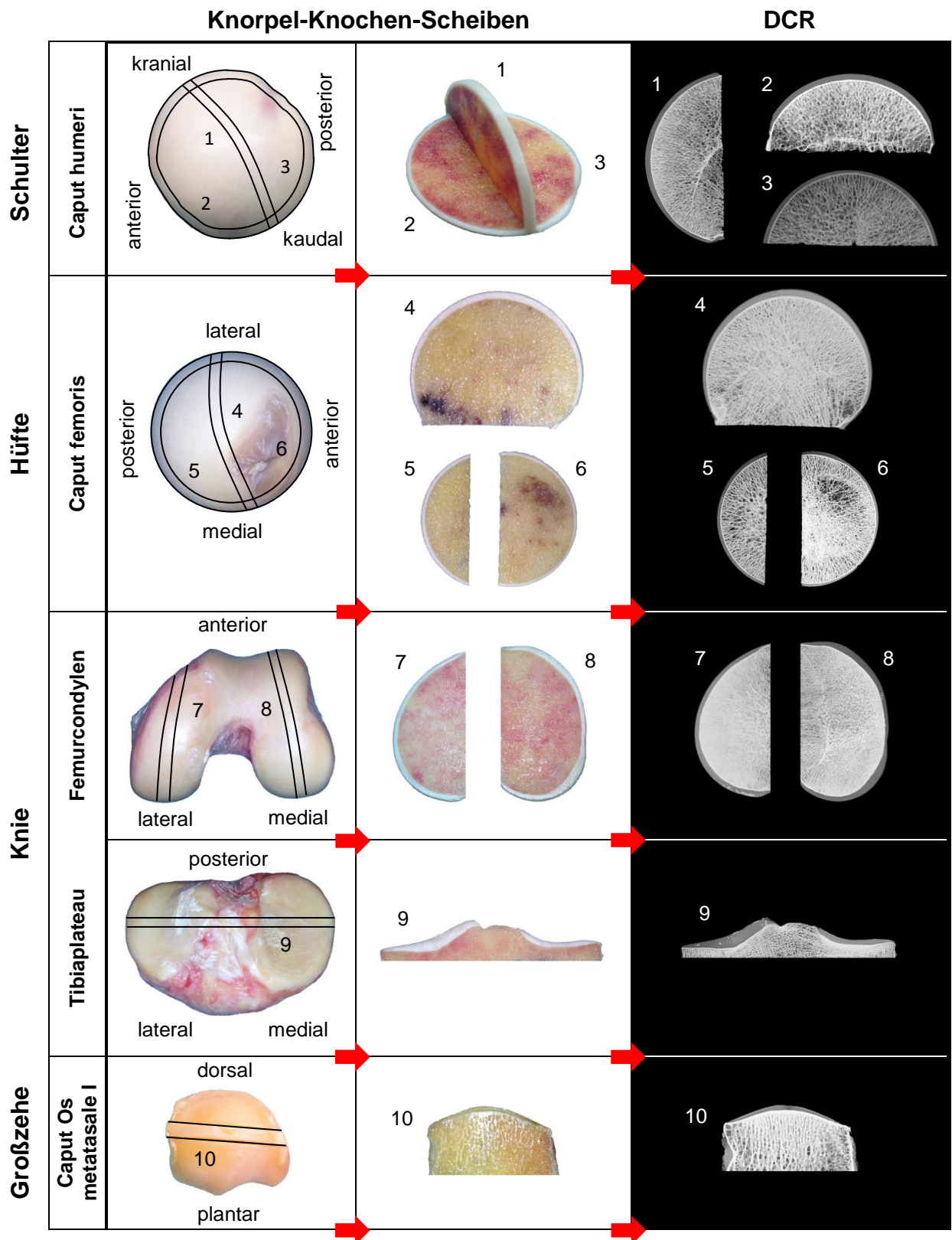


Abbildung 3: Darstellung der standardisiert präparierten 4 mm Knorpel-Knochen-Scheiben (1-10) des Schulter-, Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenks und den korrespondierenden Aufnahmen der hochauflösenden digitalen Kontaktradiographie (DCR).

4.3 Pseudonymisierung der Daten

Die gewonnenen Daten wurden zum Schutz der Verstorbenen pseudonymisiert verschlüsselt. Zur übersichtlichen Gliederung der insgesamt 736 entnommenen Präparate – jeweils 184 Humerusköpfe, Hüftköpfe, Kniegelenke und Großzehengrundgelenke – wurde ein Codierungssystem entwickelt. Der Code setzt sich folgendermaßen zusammen:

- Fortlaufende Nummer der/des Verstorbenen
- Geschlecht (m = männlich, w = weiblich)
- Alter
- Gelenk (S = Schulter, H = Hüfte, K = Knie, Z = Zehe)
- Seitenangabe (l = links, r = rechts)
- Lokalisation der Knorpel-Knochen-Scheibe (z.B. a/p = anterior/posterior)

4.4 Erhebung der Daten

Um Kalzifizierungen im Gelenkknorpel der verschiedenen Gelenke nachweisen zu können, wurden die Knorpel-Knochen-Scheiben zunächst mit physiologischer Kochsalzlösung gereinigt und von kleinen Knochensplintern und Sägemehl befreit. Anschließend wurden die gereinigten Scheiben mit der digitalen Kontaktradiographie geröntgt. Die entstandenen digitalen Röntgenbilder wurden mit Hilfe einer Software analysiert und Kalzifizierungen sowohl qualitativ, als auch quantitativ (in % zur gesamten Knorpelfläche) erfasst.

4.4.1 Digitale Kontaktradiographie

Bei der digitalen Kontaktradiographie (Fa. Faxitron X-Ray LLC, Wheeling, Illinois, USA) handelt es sich um eine - nur in *ex vivo* anwendbare - hochauflösende Röntgendiagnostik, welche derzeit die sensitivste Methode zur Erfassung von Kalzifizierungen im Knorpelgewebe darstellt (Abreu et al. 2004). Mit dieser Technik können bereits Mikrokalzifizierungen sicher detektiert werden. Von allen Knorpel-Knochen-Scheiben wurden standardisierte Röntgenaufnahmen mit einer Auflösung von 20 µm, einer Belichtungszeit von 3.8 mAs und einer Belichtungsstärke von 25 kV in einem Film-Fokus-Abstand von 8 cm angefertigt (Fuerst et al. 2009a; Fuerst et al. 2009c). In den Röntgenbildern stellen sich die Verkalkungen des hyalinen Knorpels und Faserknorpels als röntgendichte Areale innerhalb der umgebenden Knorpelmatrix dar.

4.4.2 Auswertung

Die qualitative und quantitative computergestützte Analyse der Kalzifizierungen im hyalinen Knorpel wurde mit dem Bildbearbeitungsprogramm ImageJ für Microsoft® Windows 7 (ImageJ 1.47v, National Institutes of Health, Bethesda, USA) durchgeführt (Fuerst et al. 2009a; Fuerst et al. 2009c; Mitsuyama et al. 2007). Mit dieser Technik wird digital ein definierter Bereich im Knorpel auf den Kontaktröntgenbildern markiert, wodurch die Kalzifizierungen identifiziert werden können. Alle gewonnenen Proben wurden auf diese Weise analysiert. Mit Hilfe der „Freehand selection“-Funktion, wurde zunächst die Gesamtfläche des hyalinen Knorpels markiert und in Pixeln berechnet. Anschließend fand nach starker

Vergrößerung der Knorpelareale die Identifikation und Markierung der Kalzifikationen in Pixeln statt. Die qualitative Analyse umfasste die Identifikation von Kalzifizierungen im hyalinen Knorpel. Für die quantitative Analyse wurden die in einer Probe markierten Areale der Kalzifizierungen prozentual als Anteil an der Gesamtknorpelfläche berechnet (Hawellek et al. 2016b).

Die prozentuale Berechnung der Kalzifikationen wurde in Relation zur Gesamtknorpelfläche angegeben, um den systematischen Messfehler zu reduzieren. Basierend auf der Annahme, dass die jeweiligen Knorpel-Knochen-Scheiben repräsentativ für die gesamte Gelenkfläche sind, wurde bei mehreren Knorpel-Knochen-Scheiben pro Gelenk (Humeruskopf, Femurkopf und Kniegelenk) der Mittelwert für die Menge an Kalzifizierungen des hyalinen Gelenkknorpels berechnet.

4.5 Statistische Analyse

Der Datensatz wurde mittels Microsoft Excel 2010, Version 14.0.7268.5000 erstellt. Für die weitere statistische Auswertung sowie die Erstellung der Abbildungen wurde das Programm „R“ (Version 3.3.2.) (R Core Team 2014) verwendet. Die biometrischen Daten der Studienpopulation wurden als arithmetisches Mittel mit dazugehöriger Standardabweichung und die Konfidenzintervalle mittels Clopper-Pearson-Intervall dargestellt.

Die Prävalenz, die als epidemiologische Maßzahl, durch welche die Häufigkeit eines Merkmals, wie beispielsweise der Kalzifizierung im hyalinen Gelenkknorpel, innerhalb einer definierten Gruppe angegeben wird, wurde wie folgt errechnet:

$$P \text{ (Prävalenz)} = \frac{\text{Anzahl der Proben mit Kalzifizierungen}}{\text{Gesamtzahl der untersuchten Proben}}$$

Untersucht wurde demnach, ob eine Kalzifizierung in der jeweiligen Probe vorlag und wie häufig dies in Bezug auf die Gesamtzahl der untersuchten Proben eintrat. Das Auftreten der Kalzifizierung wurde wie folgt angegeben:

Keine Kalzifizierung = 0 %

Kalzifizierung vorhanden > 0 %

Die Quantität, durch welche die Anzahl oder Menge eines Merkmals, wie beispielsweise der Kalzifizierungen im hyalinen Gelenkknorpel, innerhalb einer definierten Gruppe angegeben wird, wurde prozentual dargestellt. Durch diese Analyse wird zusätzlich zu der qualitativen, binären Angabe, ob eine Kalzifizierung des Gelenkknorpels vorhanden ist oder nicht, eine Aussage über die prozentuale Verteilung pro Fläche getroffen.

Für die deskriptive Analyse wurde die mittlere Menge an Kalzifizierungen aus den einzelnen Werten der jeweiligen Knorpel-Knochen-Scheiben für jedes Gelenk in Abhängigkeit der Seite ermittelt.

Die Mittelwerte der Kalzifizierungen im Gesamtknorpel waren somit repräsentativ für das jeweilige Gelenk und konnten zwischen den verschiedenen Gelenken – Schulter-, Hüft-, Knie-, und Großzehengrundgelenk – verglichen werden.

Dabei wurde die statistische Unabhängigkeit zweier Variablen mit dem Exact McNemar-Test und dem exakten Test nach Fisher berechnet. Die Beschreibung

der Zusammenhänge von kontinuierlichen Variablen wurde durch den Pearson Korrelationskoeffizient (r) angegeben. Unter dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson versteht man eine epidemiologische Maßzahl, durch welche die Stärke einer Korrelation angezeigt wird. Der lineare Korrelationskoeffizient ist dimensionslos und liegt zwischen -1 und $+1$.

Der p -Wert stellt eine Maßzahl für die Evidenz, die die Glaubwürdigkeit der Nullhypothese angibt, dar. Das Signifikanzniveau wurde wie folgt gewählt: $p < 0.05$. Lag ein solches Signifikanzniveau vor, wurde beispielsweise die Nullhypothese, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gelenken gibt, zugunsten der Alternativhypothese, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den Gelenken gibt, abgelehnt.

5 Ergebnisse

5.1 Prävalenz

5.1.1 Prävalenz in der Studienpopulation

Die Gesamtprävalenz von Kalzifizierungen des hyalinen Knorpels in der Studienpopulation betrug 100 % (92/92). Die Prävalenz der Kalzifizierungen im hyalinen Knorpel des Schulter-, Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenkes in der Studienpopulation (n = 92) ist in *Abbildung 4* und *Tabelle 2* dargestellt:

- Die Prävalenz im Schultergelenk lag bei 98.91 % (91/92, 95 %-KI [0.94; 1.00]), nur in einem Verstorbenen konnten keine Kalzifizierungen im Schultergelenk detektiert werden 1.09 % (1/92).
- Im Hüftgelenk lag die Prävalenz bei 95.65 % (88/92, 95 %-KI [0.94; 1.00]), bei 4 von 92 der Verstorbenen (4.35 %) konnten keine Kalzifizierungen nachgewiesen werden.
- Das Kniegelenk wies eine Prävalenz von 93.48 % (86/92, 95 %-KI [0.94; 1.00]) auf, somit waren in 6 von 92 Verstorbenen (6.52 %) keine Kalzifizierungen vorhanden.
- Das Großzehengrundgelenk war am wenigsten betroffen, wobei in 45.65 % (42/92, 95 %-KI [0.35; 0.56]) der Verstorbenen Kalzifizierungen und bei 54.35 % (50/92) keine nachweisbar waren.

Somit konnte eine hohe Prävalenz von Kalzifizierungen in der Studienpopulation in allen untersuchten Gelenken detektiert werden.

In der Studienpopulation zeigte sich die Prävalenz der Kalzifizierungen im hyalinen Gelenkknorpel im Schultergelenk unilateral in 9.78 % (9/92) und bilateral in 89.13 % (82/92), im Hüftgelenk bei 17.39 % (16/92) uni- und in 78.26 % (72/92) bilateral. Im Kniegelenk bei 8.70 % (8/92) unilateral und bei 84.78 % (78/92) bilateral, im Großzehengrundgelenk bei 27.17 % (25/92) uni- und bei 18.48 % (17/92) bilateral (*Tabelle 2* und *Abbildung 4*).

Zusammenfassend konnte eine hohe bilaterale Manifestation der Kalzifizierungen in den Gelenken nachgewiesen werden. Es handelt sich somit nicht um einen strikt monoartikulären Prozess, da beide Gelenke simultan betroffen waren.

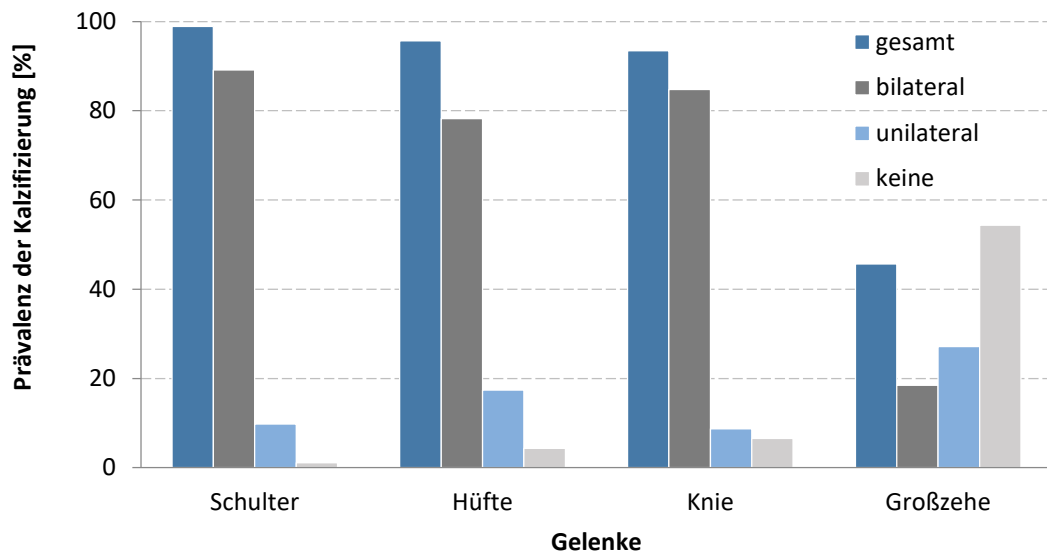


Abbildung 4: Prävalenz der Kalzifizierungen im Schulter-, Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenk in der Studienpopulation ($n = 92$).

Tabelle 2: Prävalenz der Kalzifizierungen im hyalinen Knorpel des Schulter-, Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenkes in der Studienpopulation ($n = 92$).

	n	%
Schultergelenk	91/92	98.91
- Männer	49/50	98.00
- Frauen	42/42	100
- unilateral	9/92	9.78
- bilateral	82/92	89.13
Hüftgelenk	88/92	95.65
- Männer	50/50	100
- Frauen	38/42	90.48
- unilateral	16/92	17.39
- bilateral	72/92	78.26
Kniegelenk	86/92	93.48
- Männer	48/50	100
- Frauen	38/42	90.48
- unilateral	8/92	8.70
- bilateral	78/92	84.78
Großzehengrundgelenk	42/92	45.65
- Männer	22/50	44.00
- Frauen	20/42	47.62
- unilateral	25/92	27.17
- bilateral	17/92	18.48

5.1.2 Prävalenz nach Geschlecht

Die Studienpopulation bestand aus 92 Verstorbenen, von denen 50 männlich und 42 weiblich waren. Die Prävalenz der Kalzifizierungen des hyalinen Gelenkknorpels im Schultergelenk lag bei 98 % (49/50, 95 %-KI [0.89; 1.00]) für Männer und 100 % (42/42, 95 %-KI [0.92; 1.00]) für Frauen, im Hüftgelenk bei 100 % (50/50, 95 %-KI [0.93; 1.00]) für Männer und 90.48 % (38/42, 95 %-KI [0.77; 0.97]) für Frauen, im Kniegelenk bei 96 % (48/50, 95 %-KI [0.86; 1.00]) für Männer und für Frauen bei 90.48 % (38/42, 95 %-KI [0.77; 0.98]) sowie im Großzehengrundgelenk für Männern bei 44 % (22/50, 95 %-KI [0.30; 0.59]) und bei 47.62 % (20/42, 95 %-KI [0.32; 0.64]) für Frauen (*Abbildung 5*). Für keines der Gelenke bestand ein signifikanter geschlechts-spezifischer Unterschied ($p = 1$), somit treten Kalzifizierungen unabhängig vom Geschlecht hoch-prävalent auf.

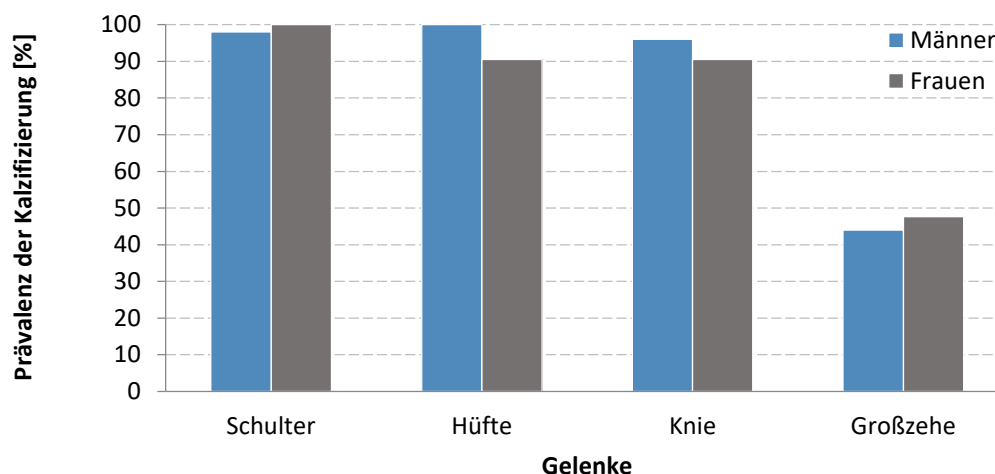


Abbildung 5: Geschlechtsabhängige Prävalenz der Kalzifizierungen im hyalinen Knorpel des Schulter- Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenkes.

5.1.3 Prävalenz in den Gelenken

Insgesamt wurden $n = 736$ Gelenke mittels digitaler Kontaktradiographie untersucht. Hierbei konnten in 75.54 % (556/736) der Gelenke Kalzifizierungen detektiert werden. Im Schultergelenk konnten in 94.02 % (173/184), im Hüftgelenk in 87.91 % (160/182), im Kniegelenk 89.13 % (164/184) und im Großzehengrundgelenk 32.07 % (59/184) Kalzifizierungen nachgewiesen werden.

Bei der Aufteilung nach Körperseite (*Abbildung 6* und *Tabelle 3*) lag die Prävalenz der Kalzifizierungen des hyalinen Gelenkknorpels im Schultergelenk bei 91.30 %

(84/92) für die linke und 96.74 % (89/92) für die rechte Seite, im Hüftgelenk bei 86.96 % (80/92) für links und 86.96 % (80/92) für rechts. Im Kniegelenk zeigte sich eine Prävalenz von 88.04 % (81/92) für die linke und von 90.22 % (83/92) für die rechte Seite, im Großzehengrundgelenk lag diese bei 29.35 % (27/92) für links und bei 34.78 % (32/92) für rechts.

In keinem der untersuchten Gelenke konnte ein signifikanter Unterschied in der Prävalenz für eine der beiden Körperseiten festgestellt werden (Schulter: $p = 0.18$, Hüfte: $p = 1$, Knie: $p = 0.73$ und Großzehengrundgelenk: $p = 0.42$), sodass die Gelenkseite keine Rolle für die Entstehungen der Kalzifizierungen spielt.

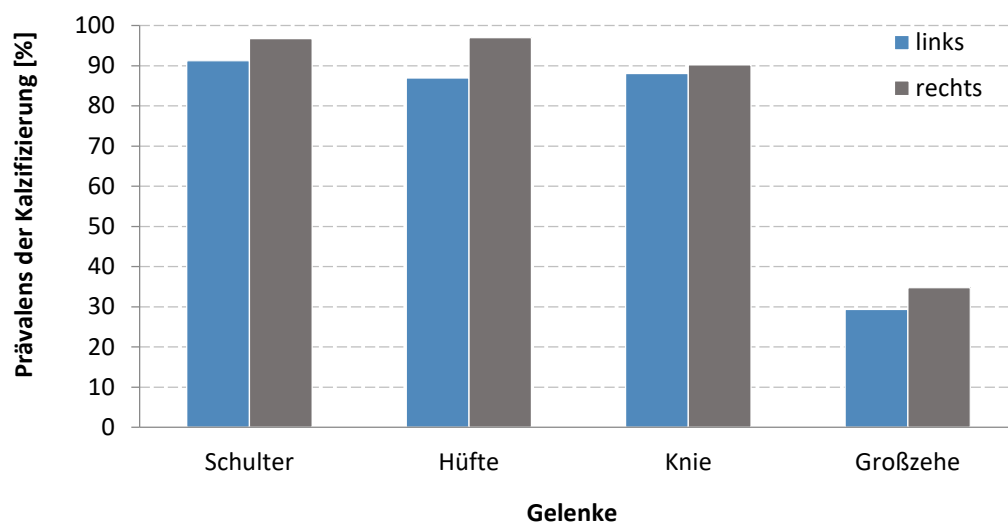


Abbildung 6: Seitenabhängige Prävalenz der Kalzifizierungen im hyalinen Knorpel des Schulter-, Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenkes.

Tabelle 3: Prävalenz der Kalzifizierungen im Schulter-, Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenk im Seitenvergleich bei n = 184 pro Gelenk.

	n	%
Schultergelenk	173/184	94.02
links	84/92	91.30
rechts	89/92	96.74
Hüftgelenk	160/184	87.91
links	80/92	86.96
rechts	80/92	86.96
Kniegelenk	164/184	89.13
links	81/92	88.04
rechts	83/92	90.22
Großzehengrundgelenk	59/184	32.07
links	27/92	29.35
rechts	32/92	34.78

5.1.4 Prävalenz der Kalzifizierungen in allen Lokalisationen – systemische Manifestation

Innerhalb der Studienpopulation konnte eine simultane Kalzifizierung aller vier Lokalisationen – Schulter-, Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenk – bei 42.39 % (39/92) der Verstorbenen detektiert werden (*Abbildung 7*). Bei 48.91 % (45/92) waren drei der Gelenke simultan betroffen, bei 8.70 % (8/92) lediglich zwei. Bei keinem der Verstorbenen (0 %) konnte eine unilokoläre Kalzifizierung festgestellt werden (0/92). Insgesamt liegt die Prävalenz einer Kalzifizierung von mindestens drei der vier Lokalisationen bei 91.30 % (84/92). Somit zeigt sich eine simultane systemische Manifestation der Kalzifizierungen in allen untersuchten Gelenken.

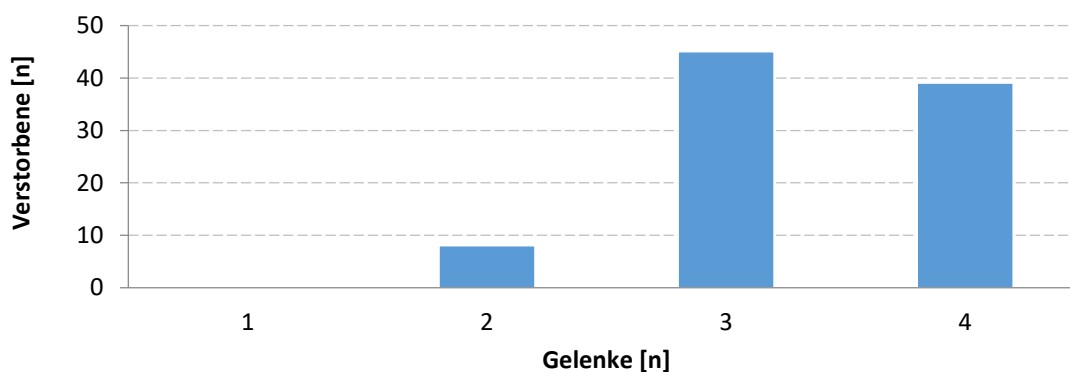


Abbildung 7: Anzahl der Lokalisationen – Schulter-, Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenk – mit positiven Kalzifizierungen in der Studienpopulation (n = 92).

5.2 Quantitative Analyse der Kalzifizierungen

In den vorherigen qualitativen Analysen zeigte sich eine hohe Prävalenz in der Studienpopulation, die keine Abhängigkeit von der Gelenkseite oder dem Geschlecht und ein simultanes Befallsmuster mit Beteiligung aller Gelenke aufwies.

Im Rahmen der quantitativen Analysen sollte ferner die Fragestellung beleuchtet werden, ob es sich bei der Kalzifizierung des hyalinen Knorpels um eine systemische Erkrankung handelt, welche mehrere Gelenke des menschlichen Körpers simultan befällt und ob die jeweiligen Mengen an Kalzifizierungen im hyalinen Gelenkknorpel untereinander korrelieren. Bei der quantitativen Analyse wurden nur Verstorbene berücksichtigt, bei denen in den jeweiligen Gelenken beidseits Kalzifizierungen detektiert wurden.

5.2.1 Seitenabhängige Quantitative Analyse der Kalzifizierungen

Bei hoher bilateraler Prävalenz der Kalzifizierungen in den Gelenken, sollte zunächst untersucht werden, ob sich die Quantität (Menge an Kalzifizierungen in % der gesamten Knorpelfläche) zwischen der jeweiligen Gelenkseite unterscheidet.

In *Tabelle 3* ist die Quantität der Kalzifizierungen des hyalinen Knorpels des Schulter-, Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenks im Seitenvergleich dargestellt. Die mittlere Menge an Kalzifizierungen lag im Schultergelenk bei 0.16 % (SD \pm 0.25, Range 0 - 1.73) für die linke und 0.19 % (SD \pm 0.50, Range 0 – 4.2) für die rechte Seite. Im Hüftgelenk lag die mittlere Menge an Kalzifizierungen bei 0.37 % (SD \pm 1.97, Range 0 – 18.5) für links und bei 0.24 % (SD \pm 0.98, Range 0 – 8.53) für rechts. Im Kniegelenk konnte eine mittlere Menge an Kalzifizierungen von links: 0.17 % (SD \pm 0.62, Range 0 – 5.63) und für rechts von: 0.13 % (SD \pm 0.35, Range 0 – 2.65) und im Großzehengrundgelenk von 0.09 % (SD \pm 0.24, Range 0 – 1.28) für links und von 0.25 % (SD \pm 1.61, Range 0 – 15.43) für rechts detektiert werden.

Die Differenzierung der Seiten zeigte beim Schulter-, Hüft- und Kniegelenk keinen Unterschied für die Menge an Kalzifizierungen der Gelenke, das heißt die Menge an detektierten Kalzifizierungen war im Seitenvergleich identisch (Schultergelenk: $p < 0.001$, Hüftgelenk: $p < 0.001$ und Kniegelenk: $p < 0.001$). Lediglich das

Großzehengrundgelenk wies einen Unterschied im Seitenvergleich auf, wobei sich die mittlere Menge an Kalzifizierungen im Seitenvergleich unterschied ($p = 0.66$).

Tabelle 3: Seitenabhängige quantitative Analyse der mittleren Menge an Kalzifizierungen des Schulter-, Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenks.

	Mittelwert (%)	± SD	Range
Schultergelenk			
links	0.16	0.25	0 – 1.73
rechts	0.19	0.50	0 – 4.20
Hüftgelenk			
links	0.37	1.97	0 – 18.50
rechts	0.24	0.98	0 – 8.53
Kniegelenk			
links	0.17	0.62	0 – 5.63
rechts	0.13	0.35	0 – 2.65
Großzehengrundgelenk			
links	0.09	0.24	0 – 1.28
rechts	0.25	1.61	0 – 15.43

5.3 Korrelationsanalysen

5.3.1 Korrelation zwischen der Gelenkseite

Zur Analyse des systemischen Krankheitsprozesses wurden mit Hilfe von Korrelationsanalysen objektiviert, ob die mittlere Menge an Kalzifizierungen der linken Seite mit der mittleren Menge an Kalzifizierungen der rechten Seite korreliert. Auf diesem Weg konnte evaluiert werden, ob die Höhe der Menge an Kalzifizierungen in beiden Gelenken simultan ansteigt.

In den *Abbildung 8 -Abbildung 11* sind die Streudiagramme der Korrelationsanalysen der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen zwischen dem jeweiligen linken und rechten Gelenk dargestellt. Um eine Überlagerung der Datenpunkte zu verhindern, sind die Datenpunkte leicht versetzt dargestellt. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.

Für das Schultergelenk (*Abbildung 8*) zeigte sich eine signifikante Korrelation der mittleren Menge an Kalzifizierungen für das linke mit dem rechten Schultergelenk ($p < 0.001$, 95 %-KI [0.50; 0.76], $r = 0.64$).

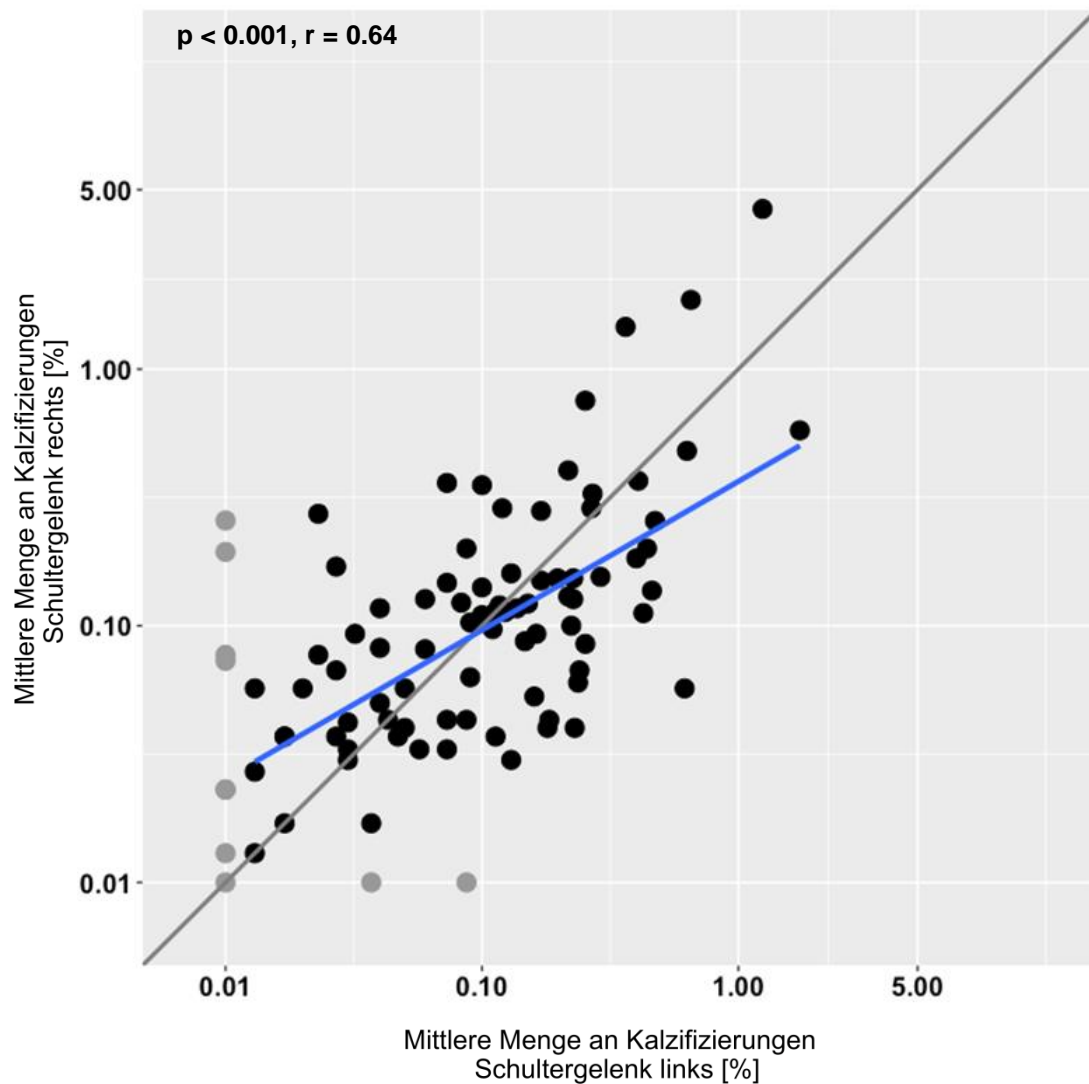


Abbildung 8: Streudiagramm der mittleren Menge an Kalzifizierungen [%] zwischen dem linken und rechten Schultergelenk. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.

Auch im Hüftgelenk (*Abbildung 9*) konnte eine signifikante Korrelation zwischen der mittleren Menge an Kalzifizierungen für das linke mit der mittleren Menge des rechten Hüftgelenkes ($p < 0.001$, 95 %-KI [0.63; 0.84], $r = 0.75$) nachgewiesen werden.



Abbildung 9: Streudiagramm der mittleren Menge an Kalzifizierungen [%] zwischen dem linken und rechten Hüftgelenk. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.

Eine signifikante Korrelation konnte auch für das Kniegelenk (*Abbildung 10*) gezeigt werden. So zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der mittleren Menge an Kalzifizierungen des rechten mit dem linken Kniegelenk ($p < 0.001$, 95 %-KI [0.47; 0.75], $r = 0.63$).

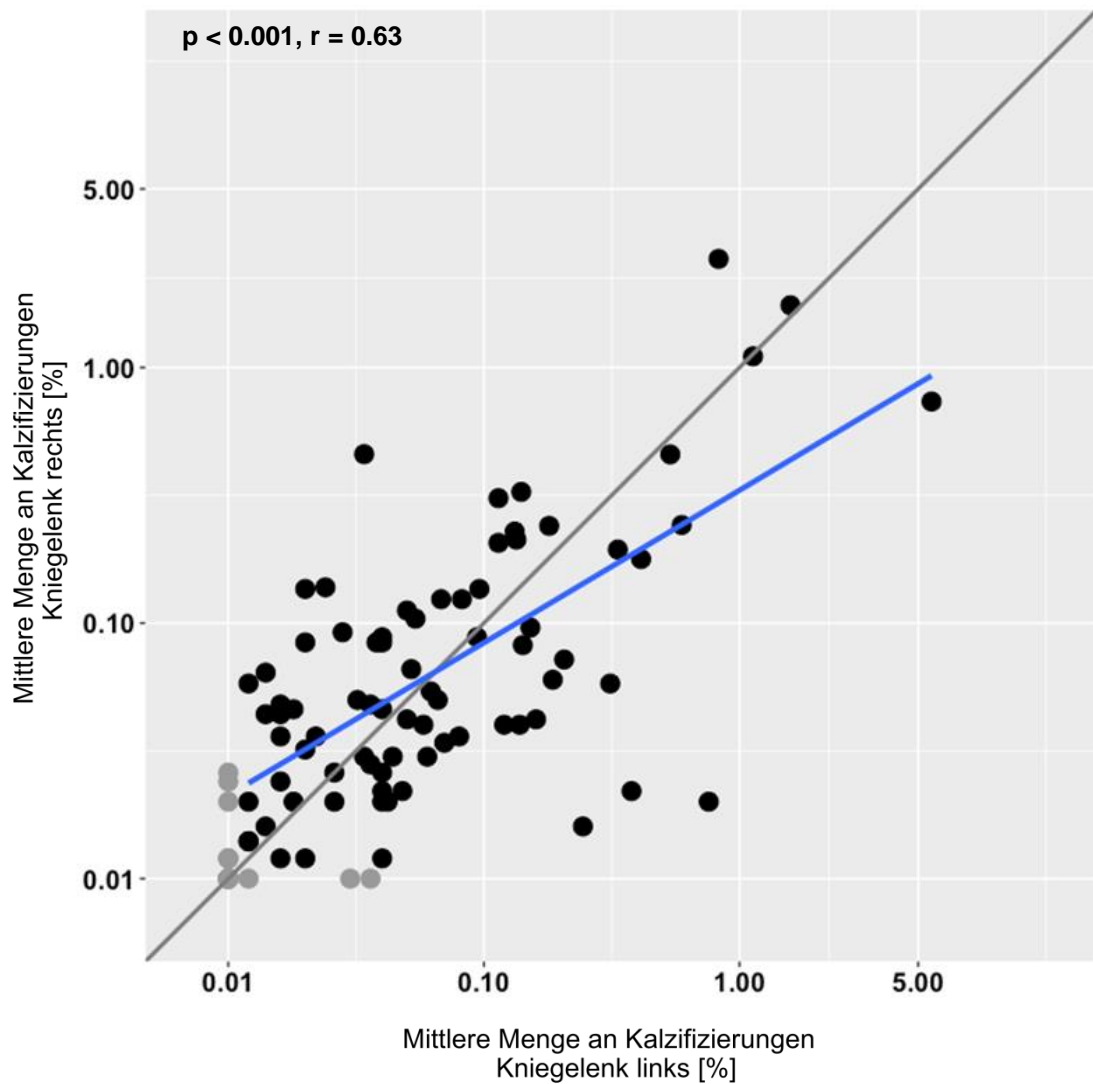


Abbildung 10: Streudiagramm der mittleren Menge an Kalzifizierungen [%] zwischen dem linken und rechten Kniegelenk. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.

Lediglich für das Großzehengrundgelenk (Abbildung 11) zeigte sich keine signifikante Korrelation der mittleren Menge an Kalzifizierungen des rechten mit der Menge an Kalzifizierungen im linken Großzehengrundgelenk ($p = 0.66$, 95 %-KI [-0.56; 0.39]).

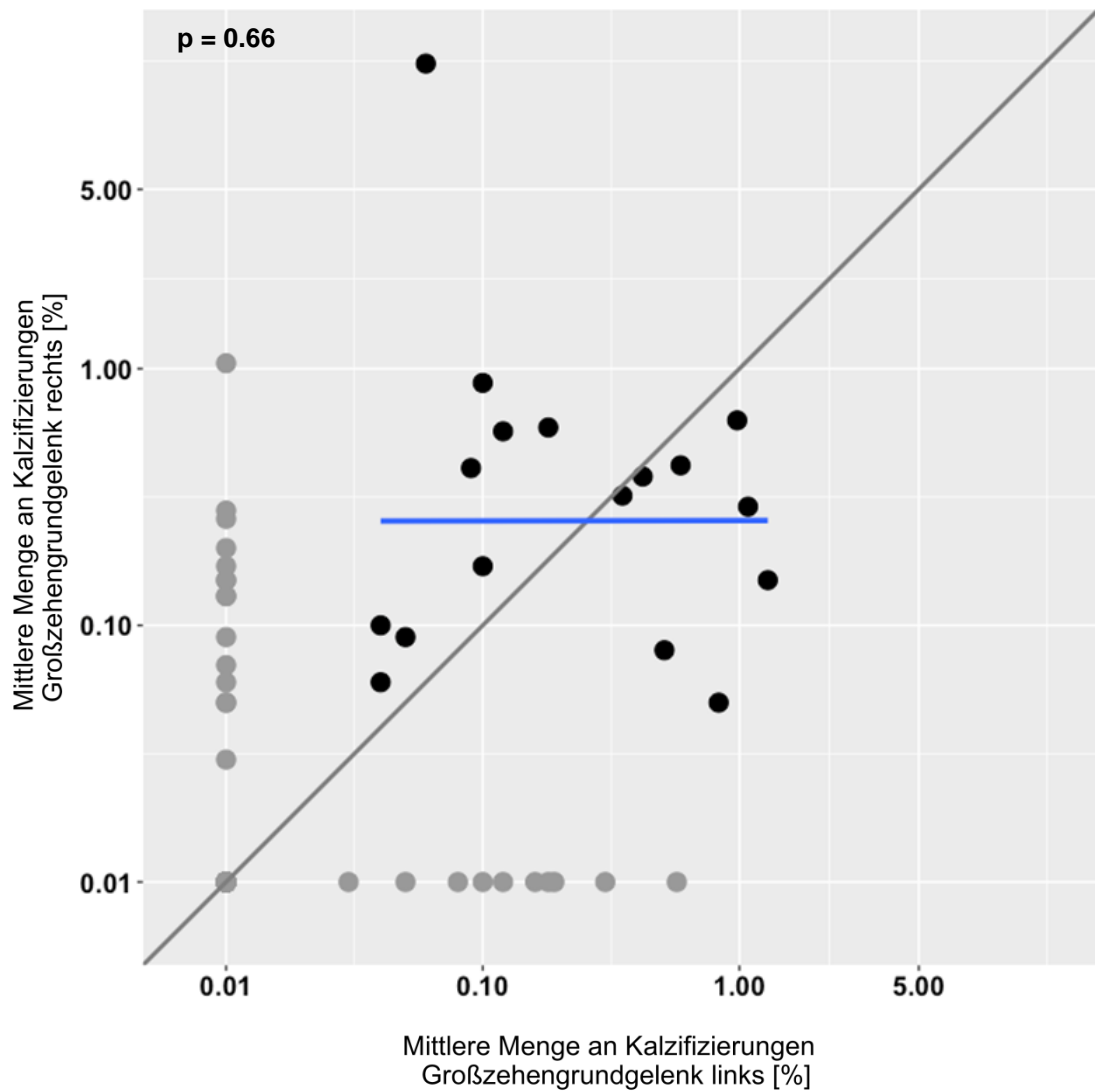


Abbildung 11: Streudiagramm der mittleren Menge an Kalzifizierungen [%] zwischen dem linken und rechten Großzehengrundgelenk. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.

5.3.2 Korrelation zwischen den verschiedenen Gelenken

Bei hoher Prävalenz der Kalzifizierungen in den verschiedenen Gelenken, wurde ferner untersucht, ob sich die Quantität (Menge an Kalzifizierungen) zwischen den verschiedenen Gelenken unterscheidet. Zur Analyse des systemischen Krankheitsprozesses wurden Korrelationsanalysen mit den mittleren Werten der Kalzifizierungen aller Gelenke untereinander berechnet und evaluiert, ob die Höhe der Menge an Kalzifizierungen in einem Gelenk mit der Höhe der Menge an Kalzifizierungen in einem anderen Gelenk simultan ansteigt und miteinander korreliert.

In *Abbildung 12* bis *Abbildung 17* sind die Streudiagramme der Korrelationsanalysen der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen zwischen den jeweiligen Gelenken dargestellt. Um eine Überlagerung der Datenpunkte zu verhindern, sind die Datenpunkte leicht versetzt dargestellt. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.

In der *Abbildung 12* ist die Korrelationsanalyse dargestellt und der quantitative Zusammenhang zwischen dem Schultergelenk und dem Hüftgelenk verglichen. Hier zeigt sich keine signifikante Korrelation der mittleren Menge an Kalzifizierungen der beiden Gelenke ($p = 0.08$, 95 %-KI [-0.20; 0.38]).

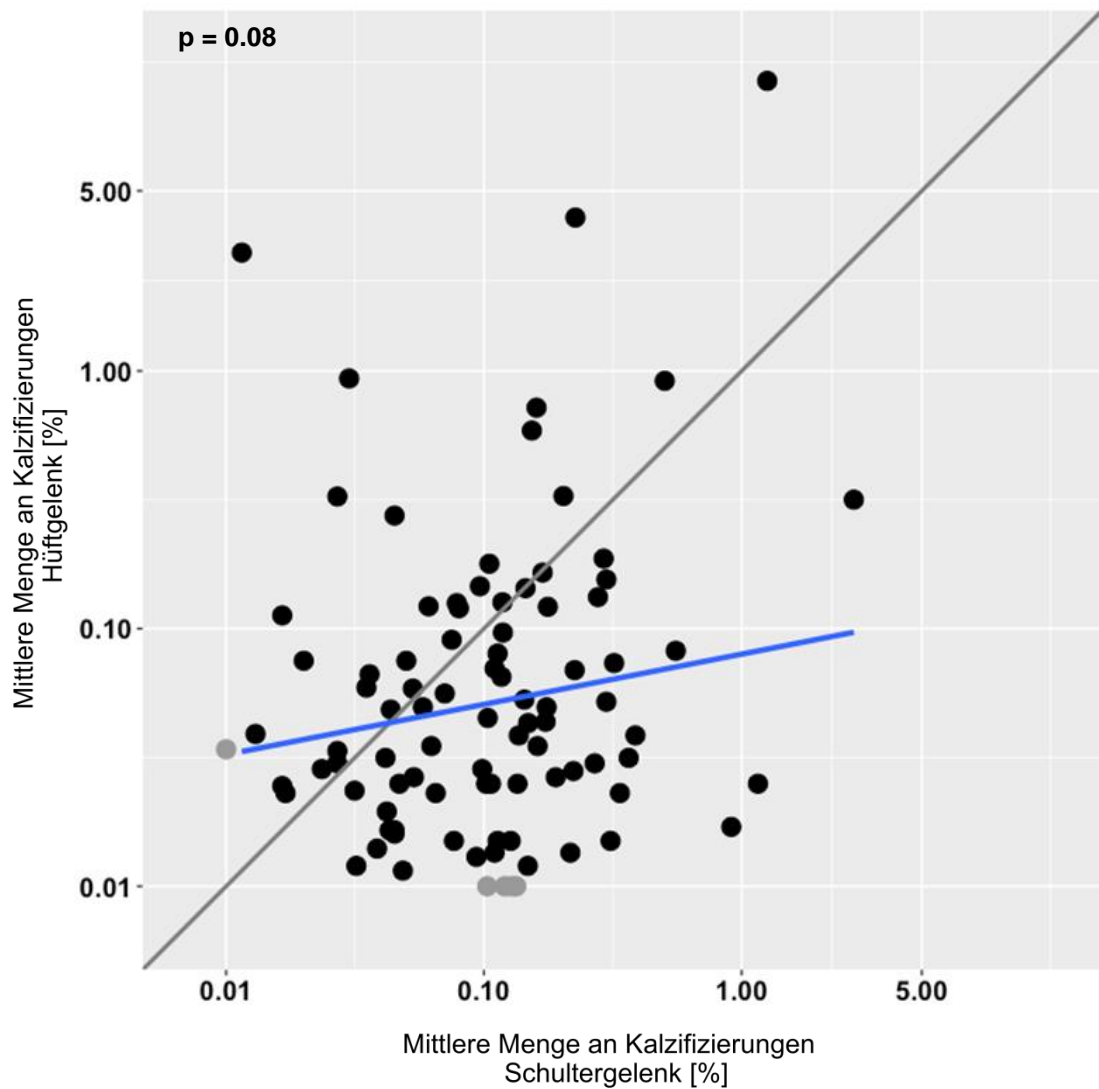


Abbildung 12: Streudiagramm der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen zwischen Schulter- und Hüftgelenk. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.

Abbildung 13 zeigt den Vergleich des Schultergelenks mit dem Kniegelenk. Hier zeigt sich eine signifikante Korrelation der mittleren Menge an Kalzifizierungen der beiden Gelenke ($p < 0.001$, 95 %-KI [0.19; 0.55], $r = 0.38$).

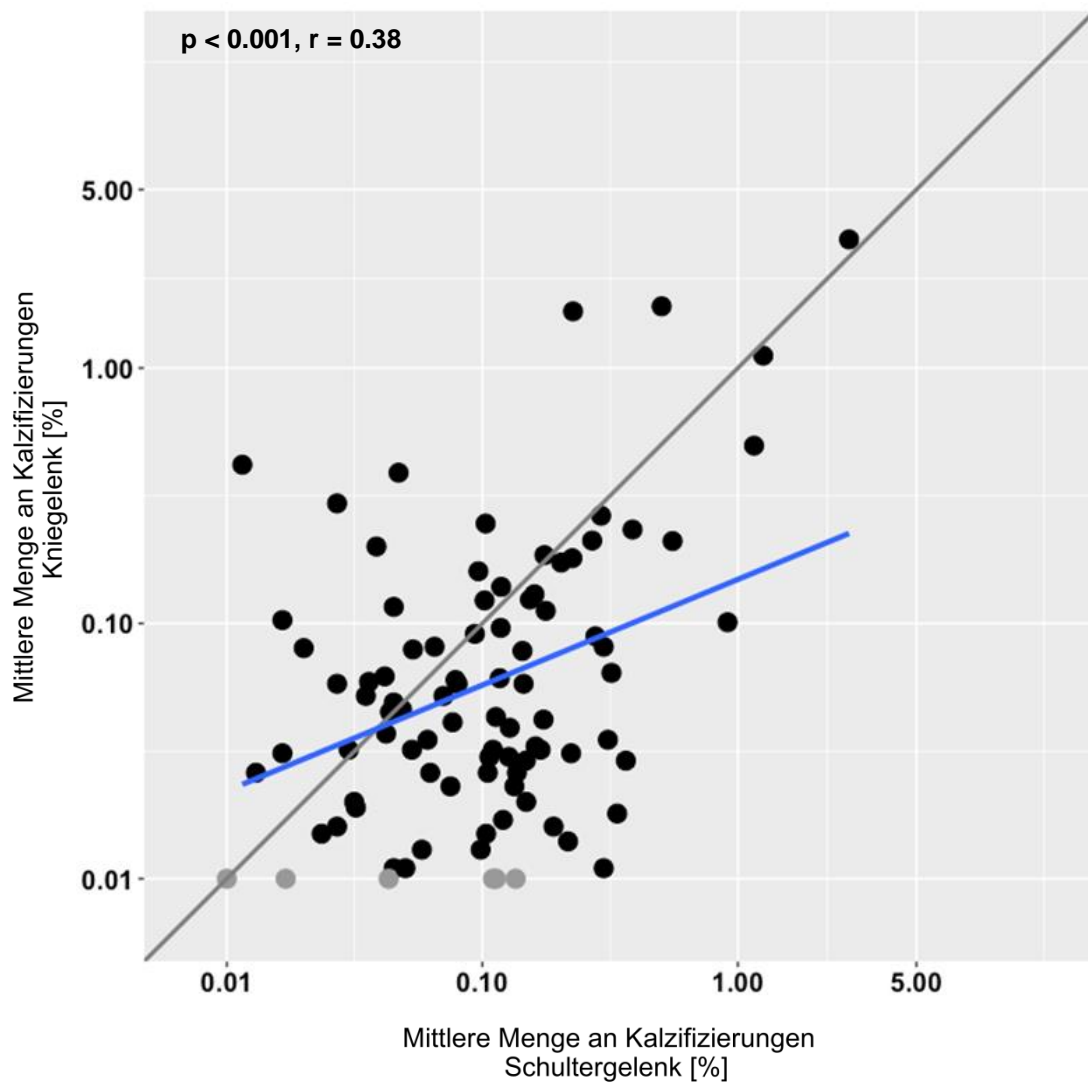


Abbildung 13: Streudiagramm der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen zwischen Schulter- und Kniegelenk. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.

Abbildung 14 zeigt den Vergleich des Schultergelenks mit dem Großzehengrundgelenk. Hier zeigt sich keine signifikante Korrelation der mittleren Menge an Kalzifizierungen der beiden Gelenke ($p = 0.49$, 95 %-KI [-0.20; 0.40]).

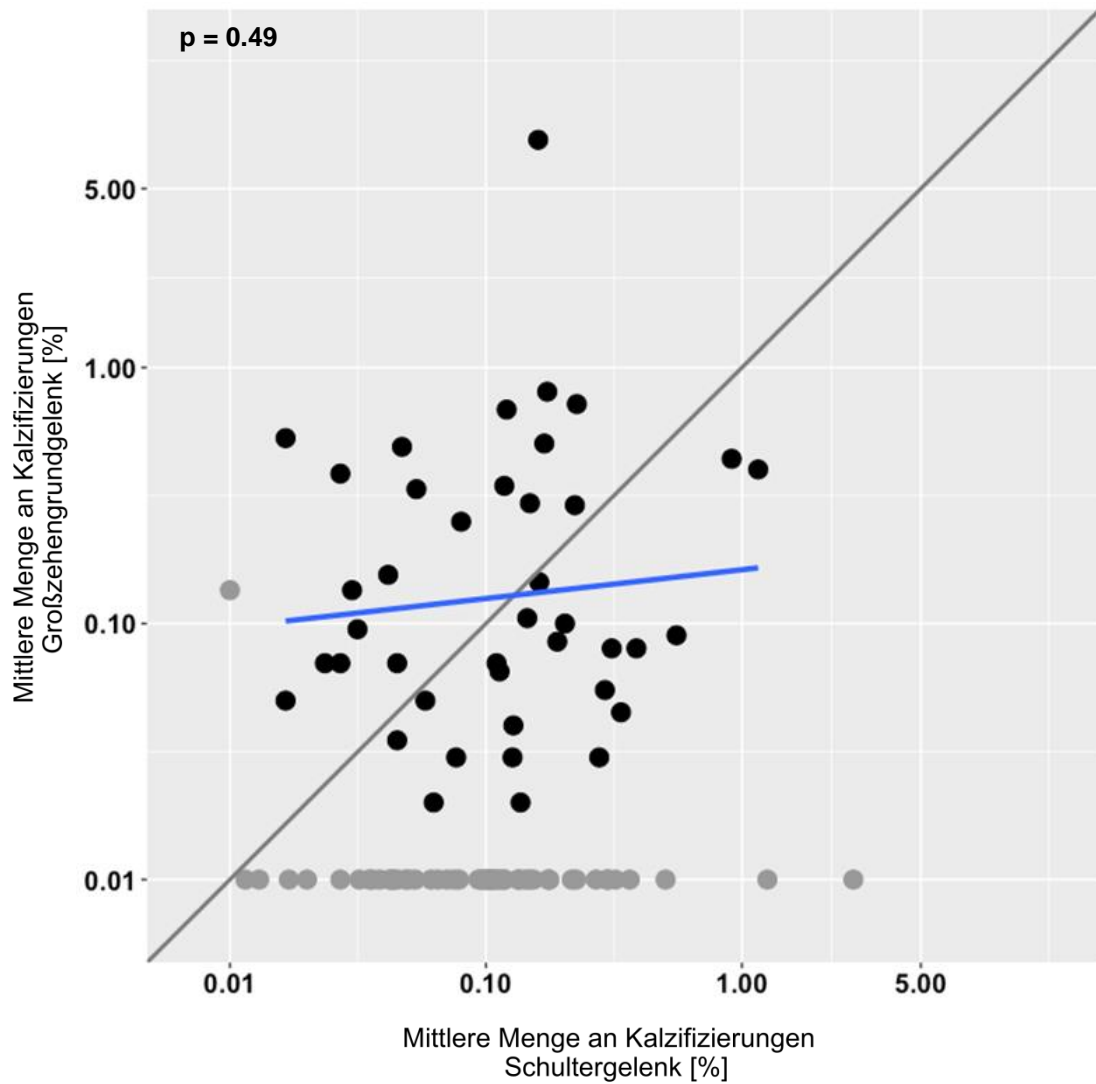


Abbildung 14: Streudiagramm der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen zwischen Schulter- und Großzehengrundgelenk. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.

Abbildung 15 zeigt den Vergleich des Hüftgelenks mit dem Kniegelenk. Hier zeigt sich eine signifikante Korrelation der mittleren Menge an Kalzifizierungen der beiden Gelenke ($p < 0.001$, 95 %-KI [0.39; 0.69], $r = 0.56$).

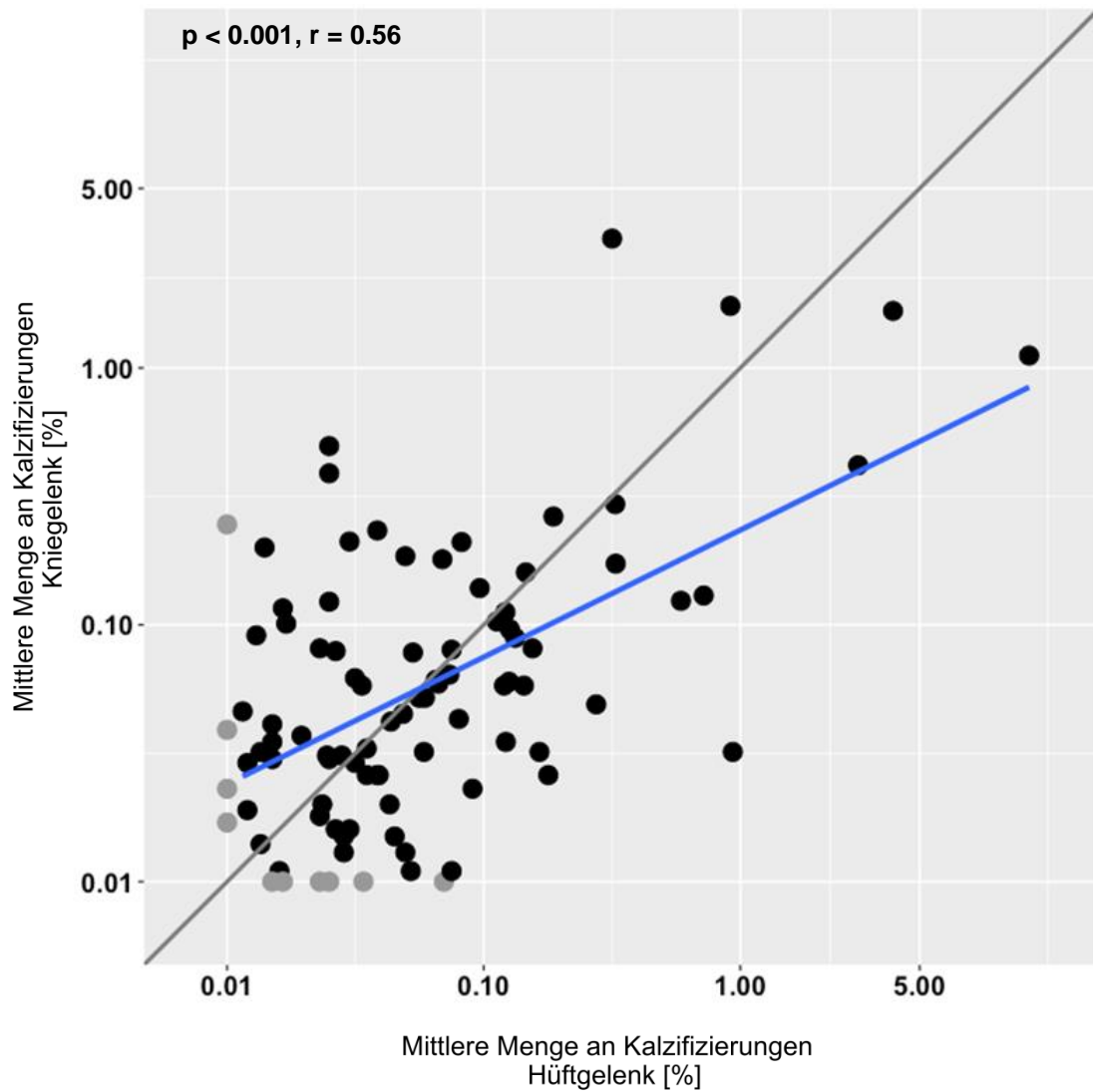


Abbildung 15: Streudiagramm der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen zwischen Hüft- und Kniegelenk. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.

Abbildung 16 zeigt den Vergleich des Großzehengrundgelenks mit dem Hüftgelenk. Hier zeigt sich keine signifikante Korrelation der mittleren Menge an Kalzifizierungen der beiden Gelenke ($p = 0.07$, 95 %-KI [-0.02; 0.55]).

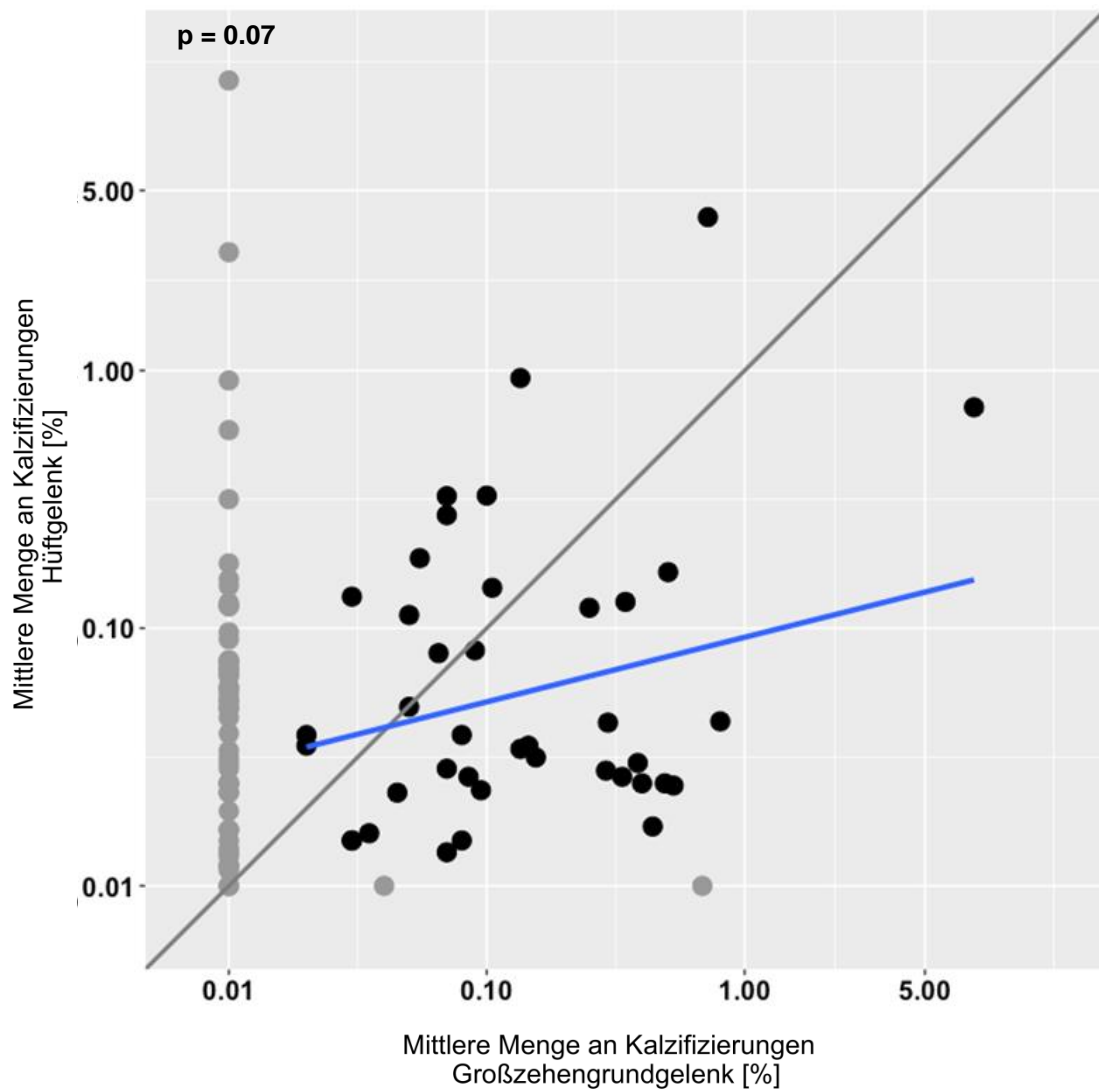


Abbildung 16: Streudiagramm der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen zwischen Großzehengrund- und Hüftgelenk. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.

Abbildung 17 zeigt den Vergleich des Großzehengrundgelenks mit dem Kniegelenk. Hier zeigt sich keine signifikante Korrelation der mittleren Menge an Kalzifizierungen der beiden Gelenke ($p = 0.07$, 95 %-KI [-0.03; 0.54]).

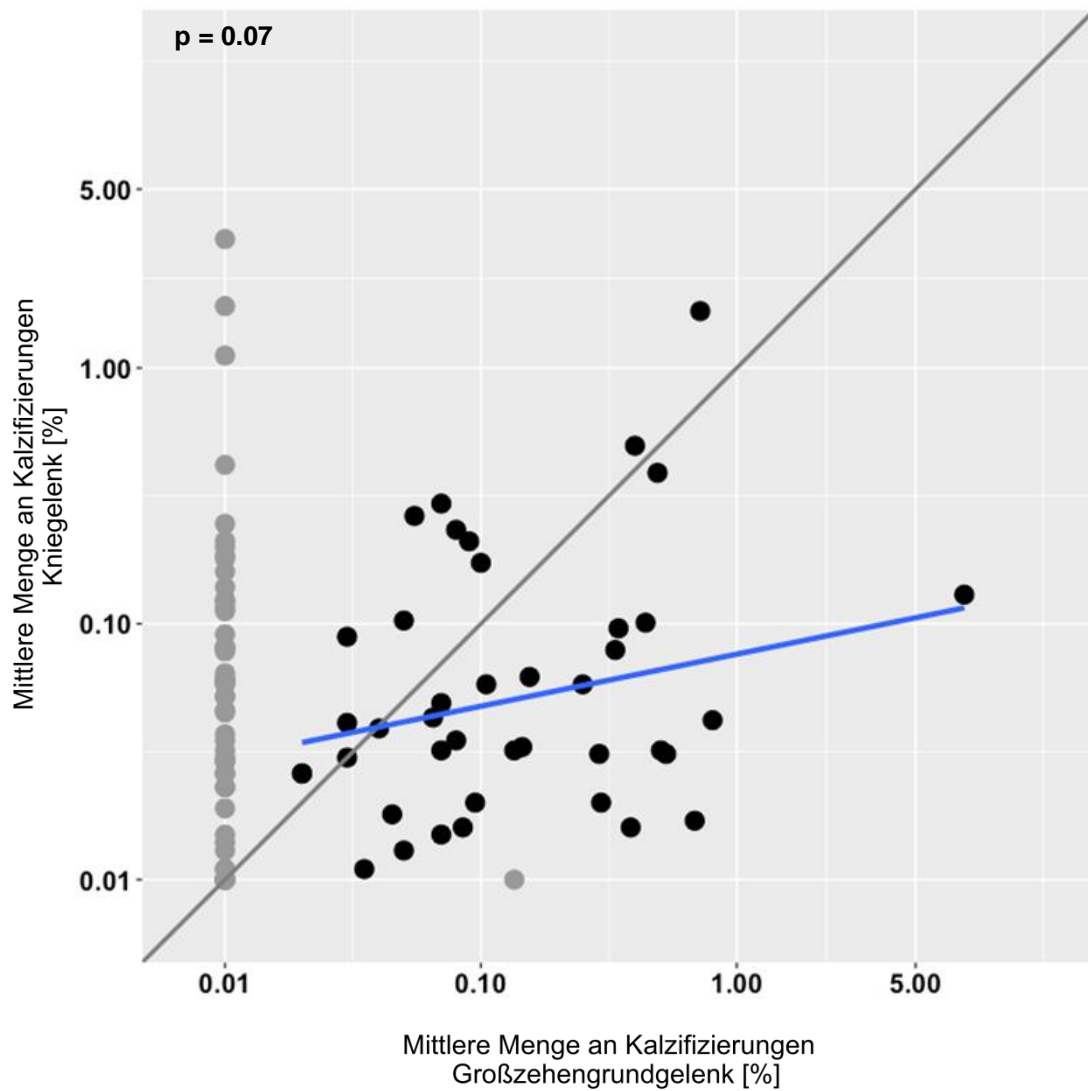


Abbildung 17: Streudiagramm der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen zwischen Großzehengrund- und Kniegelenk. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.

5.3.3 Korrelation zwischen der Menge an Kalzifizierungen und dem Alter

Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation betrug 62.7 Jahre (SD \pm 18.91; range 20 – 93 Jahre). Bei hoher Prävalenz der Kalzifizierungen in den verschiedenen Gelenken, wurde der Einfluss des Alters auf die Quantität (Menge an Kalzifizierungen) der verschiedenen Gelenke evaluiert.

In *Abbildung 18* bis *Abbildung 21* sind die Streudiagramme der Korrelationsanalysen der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen zwischen den jeweiligen Gelenken und dem Alter dargestellt. Um eine Überlagerung der Datenpunkte zu verhindern, sind die Datenpunkte leicht versetzt dargestellt. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.

Zusammenfassend zeigt sich kein Einfluss des Alters auf die Menge der Kalzifizierungen für das Schulter- und Großzehengrundgelenk, jedoch für das Hüft- und Kniegelenk.

Abbildung 18 zeigt den Vergleich des Alters mit der mittleren Menge an Kalzifizierungen des Schultergelenks. Hier zeigt sich keine signifikante Korrelation ($p = 0.14$, 95 %-KI [-0.5; 0.35]).

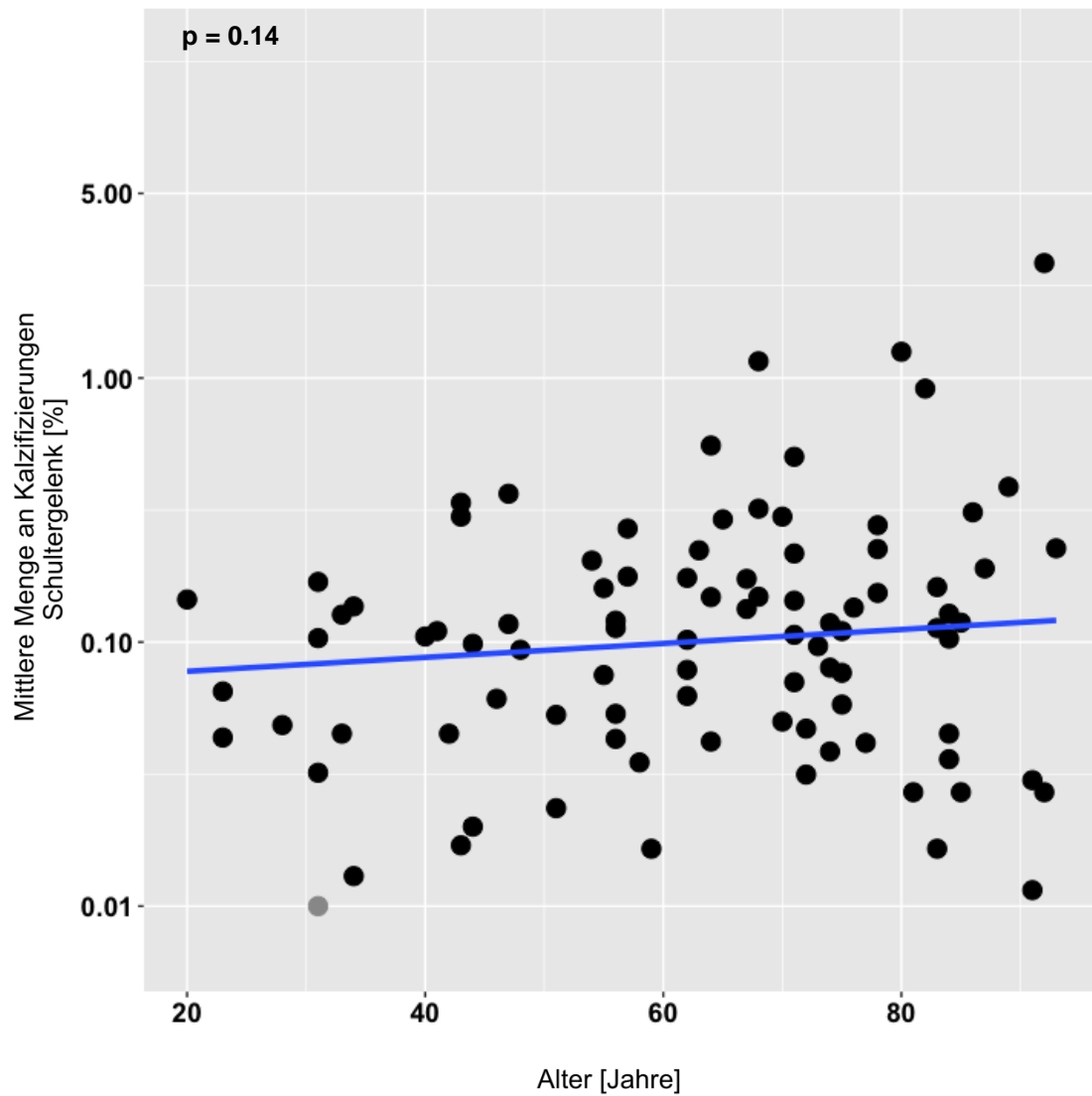


Abbildung 18: Streudiagramm zwischen dem Alter und der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen des Schultergelenks. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.

Abbildung 19 zeigt den Vergleich des Alters mit der mittleren Menge an Kalzifizierungen des Hüftgelenks. Hier zeigt sich eine signifikante Korrelation ($p = 0.002$, 95 %-KI [0.13; 0.51], $r = 0.33$).

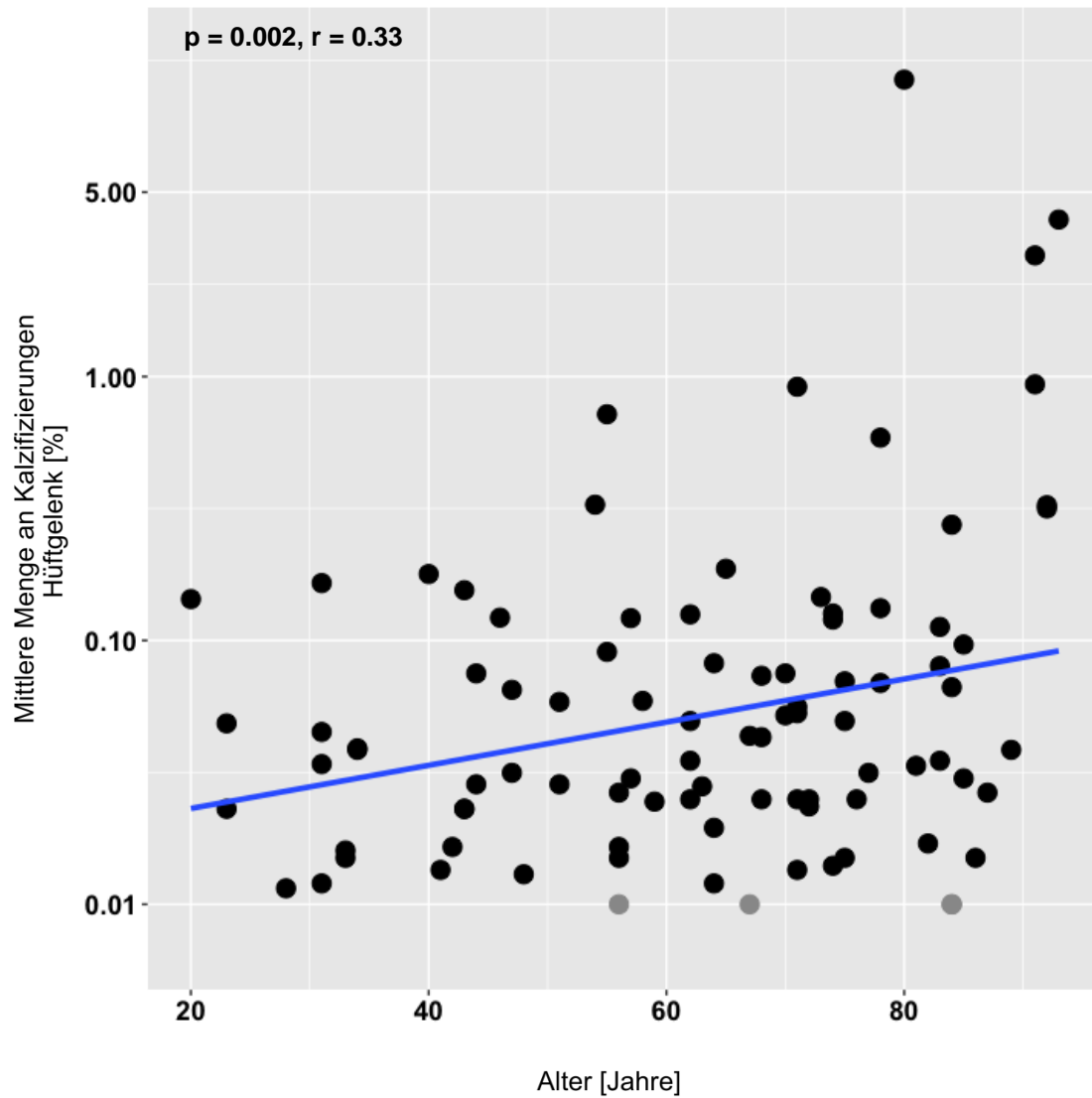


Abbildung 19: Streudiagramm zwischen dem Alter und der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen des Hüftgelenks. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.

Abbildung 20 zeigt den Vergleich des Alters mit der mittleren Menge an Kalzifizierungen des Kniegelenks. Hier zeigt sich eine signifikante Korrelation ($p < 0.001$, 95 %-KI [0.16; 0.53], $r = 0.36$).

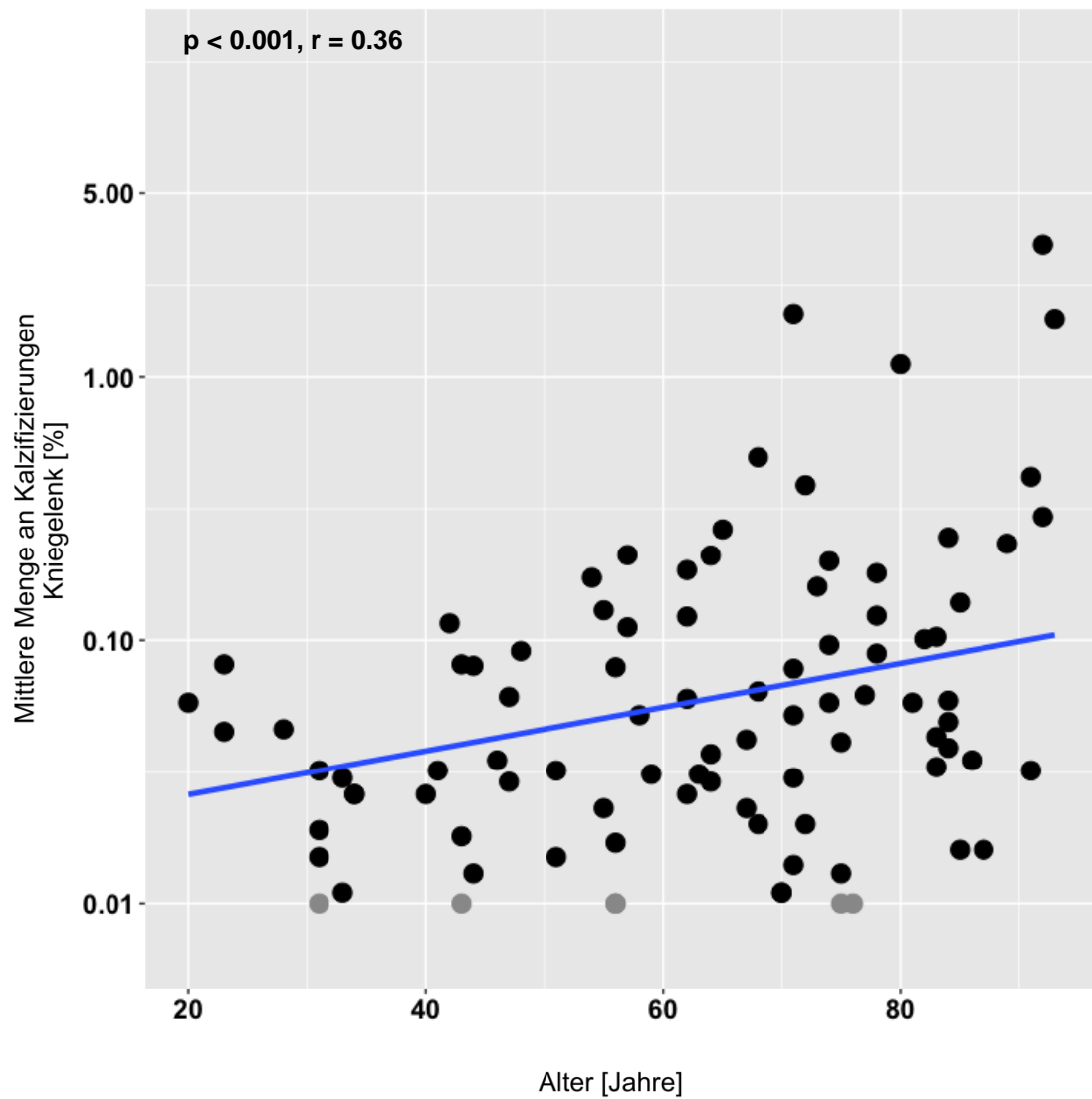


Abbildung 20: Streudiagramm zwischen dem Alter und der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen des Kniegelenks. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.

Abbildung 21 zeigt den Vergleich des Alters mit der mittleren Menge an Kalzifizierungen des Großzehengrundgelenks. Hier zeigt sich keine signifikante Korrelation ($p = 0.70$, 95 %-KI [-0.25; 0.36]).

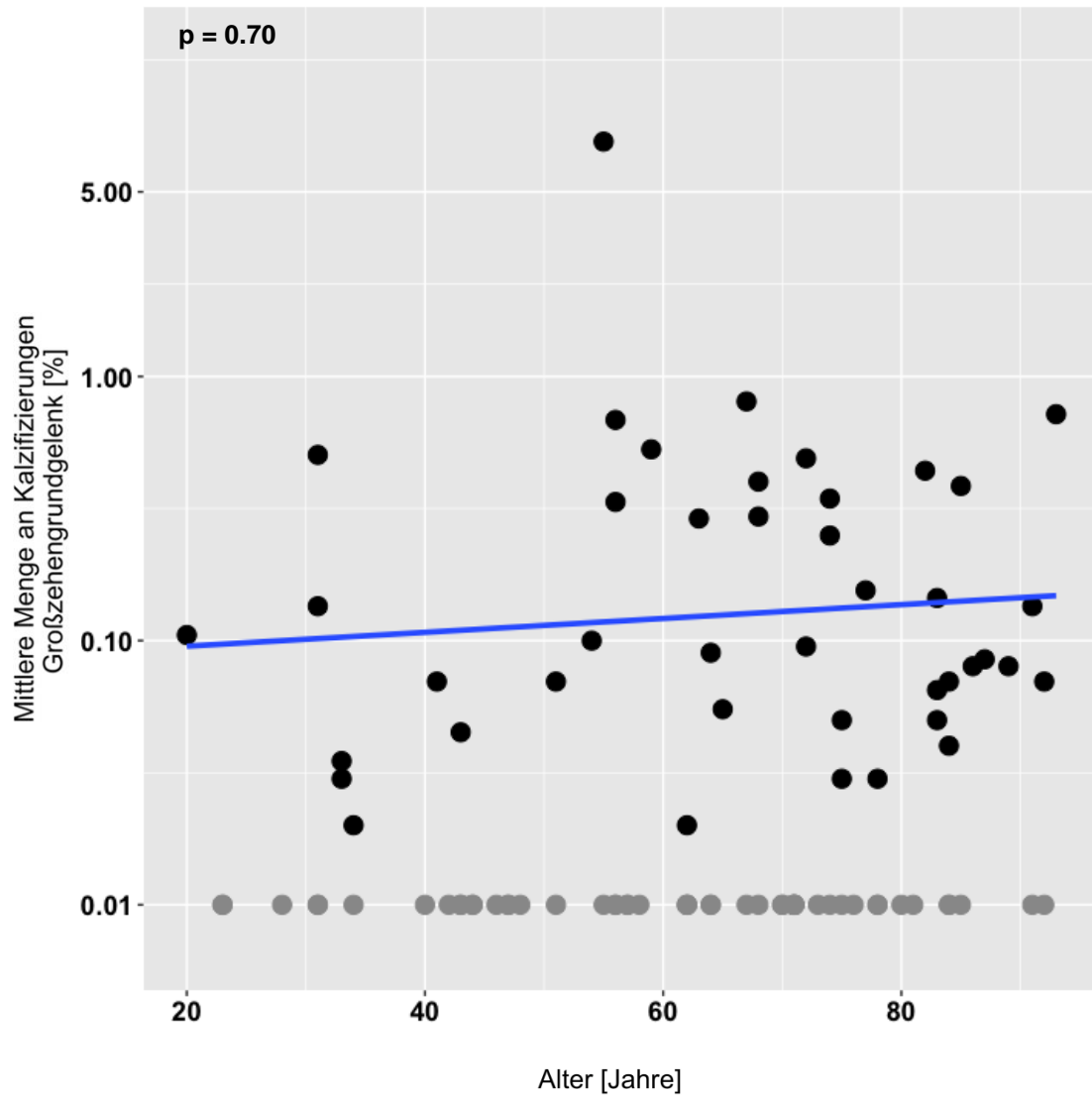


Abbildung 21: Streudiagramm zwischen dem Alter und der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen des Großzehengrundgelenks. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.

5.3.4 Korrelation zwischen der Menge an Kalzifizierungen und dem BMI

Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) in der Studienpopulation liegt bei 26.44 (SD \pm 5.92, range 14.14 – 44.98). Der BMI wurde als zusätzlicher mechanischer Faktor angesehen, sodass der Einfluss des BMI auf die Quantität (Menge an Kalzifizierungen in %) der verschiedenen Gelenke evaluiert wurde.

In den Korrelationsanalysen wurde die mittlere prozentuale Menge an Kalzifizierungen zwischen den jeweiligen Gelenken und dem BMI berechnet. Hier zeigt sich keine signifikante Korrelation:

- Schultergelenk: $p = 0.71$, 95 %-KI [-0.24; 0.17]
- Hüftgelenk: $p = 0.34$, 95 %-KI [-0.11; 0.31]
- Kniegelenk: $p = 0.13$, 95 %-KI [-0.05; 0.37]
- Großzehengrundgelenk: $p = 0.09$, 95 %-KI [-0.04; 0.53]

Zusammenfassend zeigt sich kein Einfluss des BMI auf die Menge der Kalzifizierungen für die verschiedenen Gelenke.

6 Diskussion

In dieser postmortalen Querschnittsstudie wurde die Prävalenz und Quantität von Kalzifizierungen im hyalinen Gelenkknorpel des Schulter-, Hüft-, Knie- sowie Großzehengrundgelenks mittels hochauflösender digitaler Kontaktradiographie in der Allgemeinbevölkerung untersucht. Hierbei wurde der Einfluss des Geschlechts und der Körperseite evaluiert sowie die Frage beleuchtet, ob Kalzifizierungen uni- oder bilateral auftreten. Darüber hinaus wurde die Quantität der Knorpelkalzifizierungen erfasst und untersucht, ob sich die Menge an Kalzifizierungen zwischen den verschiedenen Gelenken unterscheidet. Zusätzlich wurde evaluiert, ob es sich bei der Chondrokalzinose um einen mono-, polyartikulären oder systemischen Prozess handelt sowie der Einfluss des Alters und des BMI auf die Menge an Kalzifizierungen ermittelt.

6.1 Interpretation der Ergebnisse

6.1.1 Allgemeine Prävalenz

Durch die Studienpopulation wird eine repräsentative Stichprobe der Allgemeinbevölkerung dargestellt. Es zeigte sich eine hohe Prävalenz an Kalzifizierungen, da 100 % (92/92) der untersuchten Verstorbenen diese aufwiesen. Bei isolierter Betrachtung der untersuchten Gelenke wurden Kalzifizierungen in 98.91 % (91/92) im Schultergelenk, in 95.65 % (88/92) im Hüftgelenk, in 93.48 % (86/92) im Kniegelenk und in 45.65 % (50/92) im Großzehengrundgelenk der Verstorbenen nachgewiesen. Somit waren Kalzifizierungen in allen untersuchten Gelenken der Individuen hochprävalent detektierbar.

Im Vergleich zu vorangegangenen Studien zeigt sich eine deutlich höhere Prävalenz in dieser Studienpopulation. Der Unterschied ist auf die in den jeweiligen Studien verwendete Methode zur Detektion von Calciumphosphatkristallen zurückzuführen, da vorwiegend typische radiologische Bildgebungsverfahren wie das konventionelle Röntgen, die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt wurden. Mit diesen Methoden konnte in der Vergangenheit eine Prävalenz von 5 – 8 % im Handgelenk, 3 – 12 % in der Symphyse, 0.4 – 5 % in der Hüfte und 7 – 21 % im

Knie beschrieben werden. Im Kontrast zu herkömmlichen bildgebenden Verfahren besitzt die digitale Kontaktradiographie eine deutlich höhere Auflösung, die es ermöglicht Kalzifizierungen bereits im Mikrometerbereich zu detektieren. Diese Methode stellt die derzeit sensitivste Diagnostik zur Detektion von Calcium-Phosphat-Kristallen dar (Abreu et al. 2004). Aus diesem Grund ist die zuvor ermittelte Prävalenz als zu gering anzusehen, da in dieser Studie mittels digitaler Kontaktradiographie deutlich höhere Prävalenzen in den verschiedenen Gelenken (46 – 99 %) detektiert wurden. Die Ergebnisse decken sich mit denen vorangegangener Studien, welche erstmals eine 100 %ige Prävalenz von Knorpelkalzifizierungen mittels digitaler Kontaktradiographie in Kniegelenken (Mitsuyama et al. 2007) und später mit einer vergleichbar hohen Prävalenz (> 90 %) in weiteren Gelenken detektieren konnten (Hawellek et al. 2016a; Hawellek et al. 2016b). Im Vergleich zu diesen Arbeiten wurde in dieser Studie jedoch nicht nur ein Gelenk im Individuum betrachtet, sondern erstmalig mehrere Gelenke systematisch untersucht. In dieser Studie konnte somit evaluiert werden, dass nicht nur ein Gelenk im Individuum hochprävalent betroffen ist, sondern in allen untersuchten Gelenken simultan eine hohe Prävalenz von Kalzifizierungen vorliegt, was die systemische Manifestation von Kalzifizierungen im hyalinen Knorpel unterstreicht.

6.1.2 Geschlechtsspezifische Prävalenz

In der Studienpopulation konnte nach Differenzierung des Geschlechts kein signifikanter Unterschied zwischen den weiblichen und männlichen Verstorbenen beobachtet werden, da alle untersuchten Individuen Kalzifizierungen aufwiesen. Somit treten Kalzifizierungen unabhängig vom Geschlecht hochprävalent auf, was auch in vorangegangenen Studien beobachtet werden konnte (Hubert et al. 2016; Hawellek et al. 2016a; Hawellek et al. 2016b).

6.1.3 Gelenksspezifische Prävalenz

Insgesamt wurden 736 Gelenke untersucht, von denen 75.54 % (556/736) Kalzifizierungen auswiesen. Somit scheinen Kalzifizierungen im hyalinen Knorpel ein weit verbreitetes Phänomen in der Allgemeinbevölkerung zu sein.

Möglicherweise ist die Prävalenz noch höher, da in dieser Studie nur Teile eines Gelenkes in Form von Knorpel-Knochen-Scheiben untersucht wurden und nicht der gesamte Gelenkknorpel systematisch analysiert wurde (Details siehe Kapitel 6.2 „*Limitationen der Studie*“). Interessanterweise finden sich jedoch Unterschiede zwischen den untersuchten Gelenken – im Schultergelenk konnten in 94.02 % (173/184), im Hüftgelenk in 87.91 % (160/182), im Kniegelenk in 89.13 % (164/184) und im Großzehengrundgelenk in 32.07 % (59/184) Kalzifizierungen nachgewiesen werden. Das Großzehengrundgelenk weist im Vergleich zu den anderen untersuchten Gelenken (Schulter, Hüfte und Knie) mit 32.07 % eine deutlich geringere Prävalenz auf. Diese Beobachtung legt nahe, dass es gelenksspezifische Einflussfaktoren zu geben scheint, die eine Kalzifizierung von Gelenken induzieren/supprimieren können. Ein potentieller Faktor könnte die Gelenkgröße sein. So könnte beispielsweise in größeren Gelenken eine höhere Konzentration von prokalzifizierenden Zytokinen vorhanden sein, wodurch die Häufigkeit des Auftretens von Kalzifizierungen bedingt wird. Bis dato gibt es jedoch keine Studien, die prokalzifizierende gelenkspezifische Faktoren identifizieren konnten. Des Weiteren könnte allein die Anzahl der Knorpel-Knochen-Scheiben den Unterschied in der Prävalenz erklären, da beim Schulter-, Hüft- und Kniegelenk mindestens drei Knorpel-Knochen-Scheiben, aus dem Großzehengrundgelenk lediglich eine Knorpel-Knochen-Scheibe untersucht wurde. Um die exakte Prävalenz zu ermitteln, müsste in zukünftigen Studien der gesamte Gelenkknorpel systematisch erfasst werden.

Ferner ist das Großzehengrundgelenk das einzige untersuchte Gelenk, welches keinen intraartikulären Faserknorpel, z. B. in Form eines Labrums oder Meniskus besitzt. Dieser ist sowohl im Schulter-, als auch im Hüft- und Kniegelenk vorhanden und könnte ebenfalls das Ausmaß der Knorpelkalzifizierung beeinflussen. In Studien konnten Kalzifizierungen bereits in histologisch gesundem Faserknorpel nachgewiesen werden, welche möglicherweise als Kalzifizierungskeim fungieren und über inflammatorische Prozesse Knorpelkalzifizierungen induzieren könnten. Zusätzlich konnten weitere Arbeiten belegen, dass proinflammatorische Zytokine, wie beispielsweise das Interleukin-1, von Zellen des acetabulären Labrums synthetisiert werden, wodurch der Prozess der Kalzifizierung induziert werden kann (Johnson et al. 2001b; Juchtmans et al. 2015). Auch Nasi et al. konnten zeigen, dass eine erhöhte Interleukin-6-Synthese

die Kalzifizierungen bereits vor einer histologisch sichtbaren Knorpeldegeneration über Induktion von ANKH, ANXA5 oder PIT1 auslöst (Nasi et al. 2016).

Als weitere Ursache für die unterschiedlich hohen Prävalenzen wird der Einfluss der mechanischen Belastung diskutiert (Nguyen et al. 2013; Hubert et al. 2016). Aufgrund der Exposition gegenüber unterschiedlich starken Belastungen im Laufe eines Lebens, könnten hier sowohl gelenksspezifische, jedoch auch geschlechtsspezifische Unterschiede vorhanden sein. Im Vergleich zum Schultergelenk unterliegen sowohl das Hüft- und Kniegelenk, als auch das Großzehengrundgelenk deutlich höheren mechanischen Belastungen. Ein Einfluss der mechanischen Belastung auf die Entstehung von Kalzifizierungen kann aus dieser Studie somit nicht abgeleitet werden, da das Großzehengrundgelenk zwar einer sehr großen Belastung ausgesetzt ist, jedoch die geringste Prävalenz von 32.07 % (59/184) aufweist. Im Gegensatz hierzu finden sich vergleichbar hohe Prävalenzen zwischen den mechanisch stark beanspruchten Gelenken (Hüftgelenk: 87.91 %; Kniegelenk: 89.13 %) und dem wenig belasteten Schultergelenk (94.02 %), welches die höchste Prävalenz aufweist. Ein Einfluss der mechanischen Belastung auf die Entstehung von Kalzifizierungen konnte in anderen Studien ebenfalls nicht nachgewiesen werden (Nguyen et al. 2013; Hubert et al. 2016). Des Weiteren spricht die Tatsache, dass keine seitenspezifischen Unterschiede in der Prävalenz bestanden, ebenfalls gegen den Einfluss der mechanischen Belastung. Es liegt nahe, dass die Gelenkseiten der Individuen innerhalb ihrer Lebensdauer unterschiedlichen Belastungen ausgesetzt sind. Zwar lagen in dieser Studie keine Daten zu der dominanten Körperseite vor, belegt ist jedoch, dass nur 10.6 % der Menschen Linkshänder sind (Papadatou-Pastou et al. 2020). Geht man davon aus, dass die Studienpopulation einen Querschnitt der Allgemeinbevölkerung repräsentiert, wäre beim möglichen Einfluss der mechanischen Belastung auf die Entstehung der Kalzifizierungen die Prävalenz der rechten Seite höher. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Körperseiten konnte allerdings nicht festgestellt werden, weder für die obere noch für die untere Extremität. Zudem zeigten sich keine Unterschiede beim Geschlecht, sodass trotz potentieller intergeschlechtlicher Unterschiede der Belastungsart und -form, die mechanische Belastung keinen Einfluss auf die Kalzifizierung aufweist. Letztlich hatte auch der BMI, der als zusätzlicher mechanischer Faktor angesehen werden kann, keinen Einfluss auf die Menge der

Kalzifizierungen in allen Gelenken was im Einklang mit vorhergehenden Studien steht (Hubert et al. 2016; Hawellek et al. 2016b).

6.1.4 Quantitative Analyse – systemische Kalzifizierung

Ursprünglich wurden Kalzifizierungen im arthrotisch veränderten Gelenkknorpel beobachtet (Mitsuyama et al. 2007; Fuerst et al. 2009a), sodass die Arthrose als Ursache für die Entstehung von Kalzifizierungen angenommen wurde. In weiteren Studien wurde jedoch gezeigt, dass Kalzifizierungen bereits im intakten Gelenkknorpel vor Manifestation einer Arthrose nachweisbar sind (Hawellek et al. 2016a; Hubert et al. 2018), weshalb diese nicht bloß als Begleitphänomen im Rahmen der Arthrose angesehen werden können. Zudem wurde in Querschnittsstudien beobachtet, dass sich Kalzifizierungen häufig bilateral manifestieren (Neame et al. 2003; Ramonda et al. 2009) und beide Gelenkseiten hochprävalent befallen (Hawellek et al. 2016b). Jedoch auch in zwei unterschiedlichen Gelenken (Hüft-/Kniegelenk) konnte eine simultane Kalzifizierung detektiert werden (Hawellek et al. 2016a) und bei Patienten mit bestehender Chondrokalzinose eines Gelenkes, häufig auch Kalzifizierungen in anderen Gelenken nachgewiesen werden (Abhishek et al. 2013). Trotz dieser Hinweise ist es derzeit noch unklar, ob es sich bei der Chondrokalzinose um einen polyartikulären oder gar systemischen Krankheitsprozess handelt. Daher wurden in dieser Studie mehrere Gelenke in einem Individuum in einer Querschnittspopulation untersucht, um eine potentielle systemische Manifestation der Kalzifizierungen nachzuweisen.

Die Ergebnisse belegen eine hohe Prävalenz (46 – 99 %) von Kalzifizierungen in allen untersuchten Gelenken, wobei innerhalb der Studienpopulation eine simultane Kalzifizierung nachgewiesen werden konnte. So waren Kalzifizierungen bei 48.91 % (45/92) in drei und bei 42.39 % (39/92) in allen vier Gelenken der Verstorbenen detektierbar. Lediglich bei 8.70 % (8/92) konnten Kalzifizierungen in nur zwei Gelenken nachgewiesen werden und bei keinem der Verstorbenen (0 %) war nur eine einzige Gelenklokalisierung betroffen – somit zeigt sich eine simultane systemische Manifestation der Kalzifizierungen, da die kumulative Prävalenz des Befalls von mindestens drei der vier Lokalisationen bei 91.30 % (84/92) lag. Zum ersten Mal kann hiermit gezeigt werden, dass die Chondrokalzinose kein

Einzelphänomen darstellt, sondern mehrere Gelenke eines Individuums simultan betroffen sind. Aus dieser Beobachtung lässt sich weiterhin ableiten, dass es sich bei dem Kalzifizierungsprozess nicht nur um ein Begleitphänomen der Arthrose handelt, sondern vielmehr um einen generalisierten Prozess, der in einer Mehrzahl der Gelenke simultan abläuft. Diese Beobachtung verhärtet sich durch die Tatsache, dass Kalzifizierungen bei 89.13 % der Schultergelenke, 78.26 % der Hüftgelenke, 84.78 % der Kniegelenke und 18.48 % der Großzehengrundgelenke bilateral auftraten und kein signifikanter Unterschied zwischen der jeweiligen Gelenkseite für das Schulter-, Hüft- und Kniegelenk verzeichnet wurde. Des Weiteren zeigte sich bei den quantitativen Analysen, dass sich die mittlere Menge an Kalzifizierungen im Seitenvergleich nicht unterschied und eine signifikante Korrelation zwischen der Menge an Kalzifizierungen in einem Gelenk mit der Gegenseite bestand (Schulter-, Hüft- und Kniegelenk). Das bedeutet, dass ein Anstieg der Menge an Kalzifizierungen in einem Gelenk mit einem simultanen Anstieg auf der Gegenseite einherging, was wiederum den systemischen Effekt unterstreicht. Lediglich das Großzehengrundgelenk wies einen Unterschied im Seitenvergleich auf ($p = 0.66$), wobei die Menge im rechten Gelenk höher war. Somit war das Großzehengrundgelenk das einzige Gelenk, welches eine geringe bilaterale Kalzifizierung (18.48 %) aufwies, die Menge der Kalzifizierungen zwischen der Gelenkseite unterschiedlich war und nicht mit der Gegenseite korrelierte. Auch bei diesen Analysen, könnte die Anzahl der Knorpel-Knochen-Scheiben die Abweichung von den anderen Gelenken erklären, da aus dem Großzehengrundgelenk lediglich eine Knorpel-Knochen-Scheibe untersucht wurde.

Ein weiterer interessanter Aspekt, der die systemische Manifestation der Chondrokalzinose unterstützt, zeigt sich in einer signifikanten Korrelation der Menge an Kalzifizierungen zwischen unterschiedlichen Gelenken. So konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Schulter- und Kniegelenk sowie dem Hüft- und Kniegelenk beobachtet werden. Keine Korrelation konnte zwischen dem Großzehengrundgelenk und anderen Gelenken, aber auch nicht zwischen dem Schulter- und Hüftgelenk beobachtet werden, wobei das Hüftgelenk eine deutlich höhere Menge an Kalzifizierungen aufwies. Geht man von der Hypothese aus, dass inflammatorische Prozesse für die Entstehung von Kalzifizierungen verantwortlich sind, könnten zusätzliche Faktoren – beispielsweise die Arthrose,

die im Hüftgelenk am häufigsten auftritt und eine Inflammation fördert – ursächlich für eine höhere Menge an Kalzifizierungen im Hüftgelenk sein. Diese Beobachtung kann jedoch nicht hinreichend untermauert werden, da der Grad der Degeneration der verschiedenen Gelenke nicht evaluiert wurde.

Des Weiteren konnte eine Korrelation zwischen der Menge an Kalzifizierungen und dem Alter beobachtet werden, allerdings nur im Hüft- und Kniegelenk, wo sich die Arthrose am häufigsten im höheren Alter manifestiert. Auch dieser Zusammenhang könnte durch eine zunehmende Knorpeldegeneration verzerrt sein, die über eine Inflammation zu erhöhten Kalzifizierungswerten führt.

Die meisten Untersuchungen der Chondrokalzinose wurden in Zusammenhang mit Arthrose durchgeführt, wobei eine hohe Prävalenz in degenerierten Gelenken detektiert wurde (Wilkins et al. 1983; Mitsuyama et al. 2007; Fuerst et al. 2009a). Das Alter wurde hierbei als wichtiger Risikofaktor für eine Kalzifizierung des hyalinen Knorpels identifiziert, wodurch ein direkter Zusammenhang postuliert wurde (Zhang et al. 2011). Hierbei wurde jedoch nicht berücksichtigt, dass sich die Arthrose erst im späteren Lebensalter manifestiert, weshalb bei der Evaluation der Prävalenz/Menge von Kalzifizierungen keine Adjustierung nach dem Grad der Degeneration des Gelenkes vorgenommen wurde. In Studien mit Adjustierung nach dem Degenerationsgrad, konnte die Korrelation mit dem Alter als Scheinkorrelation demarkiert und somit der Einfluss des Alters entkräftet werden (Hubert et al. 2016; Hawellek et al. 2016a; Hubert et al. 2018). Trotz der Tatsache, dass in dieser Studie keine Adjustierung nach dem Degenerationsgrad des jeweiligen Gelenkes vorgenommen wurde, ist ein Einfluss des Alters unwahrscheinlich, da zum einen Kalzifizierungen bei allen Verstorbenen (100 % im Altersbereich 20 - 93 Jahre) detektiert wurden und zum anderen lediglich eine Korrelation zwischen der Menge an Kalzifizierungen und dem Alter für das Hüft- und Kniegelenk – jedoch nicht für das Schulter- und Großzehengrundgelenk – vorlag.

Zusammenfassend konnte in dieser postmortalen Querschnittsstudie eine hohe Prävalenz von Kalzifizierungen im hyalinen Gelenkknorpel des Schulter-, Hüft-, Knie- sowie Großzehengrundgelenks mittels hochauflösender digitaler Kontaktradiographie in der Allgemeinbevölkerung nachgewiesen werden. Die Kalzifizierungen waren unabhängig vom Geschlecht oder der Körperseite, es

zeigten sich jedoch gelenkspezifische Unterschiede in der Prävalenz zwischen den untersuchten Gelenken, wobei die großen Gelenke (Schulter-, Hüft- und Kniegelenk) eine deutlich höhere Prävalenz im Vergleich zum kleineren Großzehengrundgelenk aufwiesen. Weiter konnte gezeigt werden, dass es sich bei der Chondrokalzinose um einen systemischen Prozess handelt, da Kalzifizierungen mit einer hohen Prävalenz in allen Gelenken detektiert wurden und in 91.3 % in mindestens drei von 4 untersuchten Gelenken simultan auftraten. Ferner traten Kalzifizierungen häufig bilateral auf, wobei die mittlere Menge an Kalzifizierungen zwischen dem linken und dem rechten Gelenk (Schulter-, Hüft- und Kniegelenk), aber auch teilweise zwischen den unterschiedlichen Gelenken (Kniegelenk mit Schulter- sowie Hüftgelenk) signifikant korrelierte, was die Hypothese der systemischen Manifestation der Chondrokalzinose im hyalinen Knorpel der Allgemeinbevölkerung unterstützt.

6.2 Limitationen der Studie

Die Limitationen der vorliegenden Studie in Bezug auf die angewandte Methodik und Resultate haben insgesamt keinen weitgehenden Einfluss auf die erhobenen Daten und Ergebnisse, dennoch sollen sie im Folgenden kritisch diskutiert werden.

Hinsichtlich des methodischen Aufbaus handelt es sich um eine postmortale Querschnittsstudie. Die untersuchte Population bestand lediglich aus $n = 92$ Verstorbenen, sodass die Genauigkeit bezüglich der Prävalenz bei einer höheren Anzahl präziser wäre. Des Weiteren wäre eine homogene Altersverteilung der Studienpopulation wünschenswert gewesen. Da die ermittelte Prävalenz der Kalzifizierungen jedoch sehr hoch ist, ist es unwahrscheinlich, dass die Ergebnisse bei einer höheren Anzahl der Studienpopulation oder bei einer homogeneren Altersverteilung stark abweichen würden.

Ferner lagen keine detaillierten Daten zur Anamnese oder zu möglichen relevanten Vorerkrankungen (z. B. Morbus Wilson, Hämochromatose, Hyperparathyreodismus) vor, die eine potentielle Prädisposition für Kalzifizierungen im hyalinen Knorpel darstellen. Ebenfalls sind keine Informationen über Traumata oder repetitive mechanische Beanspruchung der Gelenke (z. B. aufgrund überproportionaler beruflicher Belastung oder sportlicher Aktivität) bekannt, die einen Einfluss auf die Kalzifizierung und somit die Prävalenz/Menge haben könnten.

Des Weiteren wurde bei den in der Studie eingeschlossenen Verstorbenen der Grad der Knorpeldegeneration nicht evaluiert. Da die Arthrose zu einer Reduktion des Knorpels führt, kann gegebenenfalls die Gesamtfläche des verbliebenen Knorpels reduziert sein und somit im Verhältnis ein höherer prozentualer Anteil der Kalzifizierungen resultieren. Des Weiteren könnte die Degeneration des Knorpels an sich einen Einfluss auf die Entstehung von Kalzifizierungen haben. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass die untersuchte Population simultan eine Knorpeldegeneration/Arthrose in verschiedenen Gelenken aufwies, die zu höheren Prävalenzen oder Kalzifizierungswerten geführt hätte. Ferner konnten auch bei jüngeren Verstorbenen (Alter < 40 J.) Kalzifizierungen detektiert werden, sodass der Einfluss der Arthrose auf die Entstehung von Kalzifizierungen in der Allgemeinbevölkerung als gering angesehen werden kann. Dennoch wäre die Evaluation der Knorpeldegeneration wünschenswert, um diese Korrelation mit

dem Alter zu adjustieren und den Zusammenhang zwischen dem Alter und der Menge an Kalzifizierungen exakter evaluieren zu können. Dieser Zusammenhang wurde bereits in vorangegangenen Studien widerlegt und stand somit nicht im Fokus dieser Studie.

Des Weiteren könnte allein die Anzahl der Knorpel-Knochen-Scheiben das gemessene Ausmaß der Kalzifizierungen (Prävalenz oder Menge) beeinflussen, da beim Schulter-, Hüft- und Kniegelenk jeweils drei Knorpel-Knochen-Scheiben, aus dem Großzehengrundgelenk jedoch lediglich eine Knorpel-Knochen-Scheibe untersucht wurde. Bei der Analyse der Knorpel-Knochen-Scheiben wurde nicht gezielt nach Prädilektionsstellen für Kalzifizierungen gesucht, sondern standardisierte Zonen (Hauptbelastungszone des Gelenkes und Peripherie) erfasst. Es wurde somit nicht der gesamte Knorpelüberzug erfasst, sodass die Ergebnisse in Bezug auf die Prävalenz und die ermittelte Menge bei Evaluation des gesamten Knorpels des jeweiligen Gelenkes abweichen könnten. Ferner wurde aus dem Großzehengrundgelenk aufgrund seiner Größe nur eine zentrale Knorpel-Knochen-Scheibe (im Vergleich zu drei Knorpel-Knochen-Scheiben aus den anderen Gelenken) vermessen, was zu einer geringeren Prävalenz oder Menge an Kalzifizierungen führen kann. Zudem kann die gewählte Sägetechnik keine perfekten orthogonalen Schnitte des Knorpels garantieren. Die anschließende Quantifizierung der Menge erfolgte zweidimensional, wodurch möglicherweise Überlagerungseffekte bei der Erfassung der Kalzifizierungen nicht ausgeschlossen werden können. Bei der Quantifizierung der Menge wurden ebenfalls keine inter- oder intraindividuellen Messungen durchgeführt.

Alle untersuchten Präparate spiegeln somit zwar repräsentative standardisierte Ebenen wider, absolut gesehen allerdings nur einen kleinen Teil der Gelenkfläche, was theoretisch zu Abweichungen in der erfassten Prävalenz und Menge an Kalzifizierungen führen könnte. Wünschenswert wäre eine exakte Darstellung der gesamten Knorpelkalzifizierung der Gelenke. Diese würde jedoch eine dreidimensionale Untersuchungsmethode erfordern, welche zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht verfügbar ist. Um die exakte Prävalenz/Menge zu ermitteln, müsste in zukünftigen Studien der gesamte Gelenkknorpel systematisch erfasst werden.

In dieser Studie wurden nur vier Gelenke (Schulter-, Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenk) eines Individuums untersucht, sodass die Aussagekraft bezüglich der systemischen Manifestation eingeschränkt bleibt. Um diese Aussage präziser zu untermauern, wären Studien sinnvoll, die alle Gelenke im menschlichen Körper simultan erfassen, was technisch sehr aufwendig ist. Vor allem wäre es sinnvoll eine Longitudinalstudie durchzuführen, um sowohl den Ursprung (z. B. Knorpelläsionen) oder prädisponierende Faktoren (z. B. Alter, repetitive Traumata, Umwelteinflüsse, BMI, etc.) besser verstehen zu können und vor allem den in der Literatur beschriebenen Zusammenhang zwischen Kalzifizierungen und Grad der Degeneration des Knorpels zu beleuchten.

Letztlich wurde in der Untersuchung keine Differenzierung der verschiedenen, für die Chondrokalzinose verantwortlichen Kristalle vorgenommen. Diese unterscheiden sich in ihrer Pathophysiologie (CPPD oder BCP), sodass die Evaluation der Entstehung und des Kristalltyps sinnvoll wäre, um den Pathomechanismus besser ergründen zu können. Für diese Charakterisierung wäre jedoch eine komplexe und sehr zeitintensive Analyse mittels Fourier-Transformations-Infrarotspektrometrie oder Röntgendiffraktometrie erforderlich, was den Rahmen dieser Studie überstiegen hätte.

7 Zusammenfassung

In dieser post-mortem Querschnittsstudie wurden die Prävalenz und die Menge der hyalinen Knorpelkalzifizierungen simultan in verschiedenen Gelenken eines Individuums in der Allgemeinbevölkerung evaluiert und untersucht, ob es sich bei der Kalzifizierung um einen systemischen Prozess im menschlichen Körper handelt. Hierzu wurden jeweils bilateral die Schulter-, Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenke ($n = 736$ Gelenke) von 92 Verstorbenen ($n_{\text{männlich/weiblich}} = 50/42$, Durchschnittsalter 62.7 Jahre, $SD \pm 18.91$) mit Hilfe der hochauflösenden digitalen Kontaktradiographie (DCR) untersucht und Unterschiede zwischen den jeweiligen Gelenken qualitativ und quantitativ ausgewertet. Des Weiteren wurde der Einfluss des Geschlechts und der Körperseite sowie des Alters und des BMI auf die Menge der Kalzifizierungen ermittelt. In der untersuchten Querschnittspopulation zeigte sich eine hohe Prävalenz an Kalzifizierungen (100 %, $n = 92/92$), wobei Kalzifizierungen in 98.91 % (91/92) im Schultergelenk, in 95.65 % (88/92) im Hüftgelenk, in 93.48 % (86/92) im Kniegelenk und in 45.65 % (50/92) im Großzehengrundgelenk detektiert wurden. Somit waren Kalzifizierungen in allen untersuchten Gelenken der Individuen hochprävalent detektierbar, wobei sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede ($p = 1$) zeigten. Insgesamt wurden 736 Gelenke untersucht, von denen 75.54 % (556/736) Kalzifizierungen aufwiesen. Es bestanden gelenkspezifische Unterschiede (Schultergelenk: 94.02 % (173/184), Hüftgelenk: 87.91 % (160/182), Kniegelenk: 89.13 % (164/184) und Großzehengrundgelenk: 32.07 % (59/184)), wobei keine seitenspezifischen Unterschiede in der Prävalenz detektiert wurden (Schulter: $p = 0.18$, Hüfte: $p = 1$, Knie: $p = 0.73$, Großzehengrundgelenk: $p = 0.18$). Innerhalb der Studienpopulation konnte eine simultane Kalzifizierung mehrerer Gelenke nachgewiesen werden (drei Lokalisationen: 48.91 % (45/92) und in vier Lokalisationen: 42.39 % (39/92), kumulativ in mindestens drei der vier Lokalisationen: 91.30 % (84/92)), sodass es sich bei der Kalzifizierung um eine systemische Manifestation handelt. Des Weiteren traten Kalzifizierungen bilateral auf (Schulter: 89.13 %, Hüfte: 78.26 %, Knie: 84.78 %, Großzehengrundgelenk: 18.48 %), wobei eine signifikante Korrelation zwischen der Menge an Kalzifizierungen in einem Gelenk mit der Gegenseite für das Schulter-, Hüft- und Kniegelenk ($p < 0.001$), jedoch nicht für das Großzehengrundgelenk ($p = 0.66$) bestand. Ein weiterer Aspekt, der die

systemische Manifestation der Chondrokalzinose unterstützt, zeigt sich in einer signifikanten Korrelation der Menge an Kalzifizierungen zwischen den unterschiedlichen Gelenken. So konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Schulter- und Kniegelenk ($p < 0.001$) sowie dem Hüft- und Kniegelenk ($p < 0.001$) beobachtet werden. Letztlich hatte der BMI, der als zusätzlicher mechanischer Faktor angesehen werden kann, keinen Einfluss auf die Menge der Kalzifizierungen in allen Gelenken (Schulter: $p = 0.71$, Hüfte: $p = 0.34$, Knie: $p = 0.13$, Großzehengrundgelenk: $p = 0.09$). Das Alter hatte nur eine signifikante Korrelation mit der Menge an Kalzifizierungen für das Hüft- und Kniegelenk, wobei der Einfluss des Alters durch die Degeneration/Arthrose, welche sich in diesen Gelenken am häufigsten im höheren Alter manifestiert, verzerrt sein kann, da zum einen Kalzifizierungen bei allen Verstobenen (100 % im Altersbereich 20 – 93 Jahre) detektiert wurden und zum anderen lediglich eine Korrelation zwischen der Menge an Kalzifizierungen und dem Alter nur für das Hüft-/Kniegelenk ($p = 0.002/p < 0.001$) – jedoch nicht für das Schulter-/Großzehengrundgelenk ($p = 0.14/p = 0.70$) – bestand.

Zusammenfassend konnte in dieser postmortalen Querschnittsstudie eine hohe Prävalenz von Kalzifizierungen im hyalinen Gelenkknorpel des Schulter-, Hüft-, Knie- sowie Großzehengrundgelenkes in der Allgemeinbevölkerung nachgewiesen werden. Die Kalzifizierungen waren unabhängig vom Geschlecht oder der Körperseite, es zeigten sich jedoch gelenkspezifische Unterschiede in der Prävalenz, wobei die großen Gelenke (Schulter-, Hüft- und Kniegelenk) eine deutlich höhere Prävalenz im Vergleich zum kleineren Großzehengrundgelenk aufwiesen. Weiter konnte gezeigt werden, dass es sich bei der Chondrokalzinose um einen systemischen Prozess handelt, da Kalzifizierungen mit einer hohen Prävalenz in den Gelenken detektiert wurden (91.3 % in mindestens drei von vier untersuchten Gelenken). Ferner traten Kalzifizierungen häufig bilateral auf, wobei die mittlere Menge an Kalzifizierungen zwischen dem linken und dem rechten Gelenk (Schulter-, Hüft- und Kniegelenk), aber auch teilweise zwischen den unterschiedlichen Gelenken (Kniegelenk mit dem Schultergelenk und dem Hüftgelenk) signifikant korrelierte, was die Hypothese der systemischen Manifestation der Chondrokalzinose im hyalinen Knorpel in der Allgemeinbevölkerung stützt.

8 Abstract

In this post-mortem cross-sectional study, the prevalence and the amount of hyaline cartilage calcification (HCC) was evaluated simultaneously in various joints of an individual in a general population and investigated whether HCC is a systemic process. Both sides of the shoulder, hip, knee and metatarsophalangeal (MTP) joints ($n = 736$) of 92 individuals ($n_{\text{male/female}} = 50/42$, mean age 62.7 years, $SD \pm 18.91$) were examined by high-resolution digital contact radiography (DCR), whereby qualitative and quantitative differences between the joints were evaluated. Furthermore, the association with gender, joint side as well as age and BMI with the mean amount of HCC was determined.

In the study population a high prevalence of HCC was detected (100 %, $n = 92/92$). HCC was evaluated independent of gender ($p = 1$) in 98.91 % (91/92) in the shoulder, in 95.65 % (88/92) in the hip, in 93.48 % (86/92) in the knee and in 45.65 % (50/92) in the MTP joint. Moreover, HCC was detected in 75.54 % (556/736) of all examined joints. Although joint-specific differences were observed (shoulder: 94.02 % (173/184), hip: 87.91 % (160/182), knee: 89.13 % (164/184), MTP: 32.07 % (59/184)), there were no side-specific differences in prevalence (shoulder: $p = 0.18$, hip: $p = 1$, knee: $p = 0.73$, MTP: $p = 0.18$). Within the study population, HCC occurred simultaneously in three (48.91 %, 45/92) and in four joints (42.39 %, 39/92), resulting in at least three affected joints in 91.30 % (84/92), indicating that HCC is a systemic process. Furthermore, HCC was observed bilaterally (shoulder: 89.13 %, hip: 78.26 %, knee: 84.78 %, MTP joint: 18.48 %), with a significant correlation between the mean amount of HCC in one joint with the contralateral side for the shoulder, hip and knee joint ($p < 0.001$), but not for the MTP joint ($p = 0.66$). Another aspect underlining the systemic manifestation of chondrocalcinosis is shown by the significant correlation of the amount of HCC between the shoulder and knee ($p < 0.001$) as well as between the hip and knee joint ($p < 0.001$). Finally, BMI, which can be considered as an additional mechanical factor, had no influence on the amount of HCC in the various joints (shoulder: $p = 0.71$, hip: $p = 0.34$, knee: $p = 0.13$, MTP joint: $p = 0.09$). Age had a significant correlation with the amount of HCC only for hip and knee joints, although this correlation may be biased by degeneration/osteoarthritis, which manifests most frequently in these joints at

older ages. On the other hand, HCC was detected in all individuals (100 % within the age range of 20 – 93 years) and only had a significant correlation with age for the hip/knee joint ($p = 0.002/p < 0.001$) – but not for the shoulder/MTP joint ($p = 0.14/p = 0.70$). Thus, it is unlikely that age is the only factor driving HCC, so further studies are required to elucidate the pathomechanism.

In conclusion, this post-mortem cross-sectional study demonstrates a high prevalence of HCC in the shoulder, hip, knee, and metatarsophalangeal joints in general population. HCC was independent of gender or joint side, whereby joint-specific differences regarding the prevalence level were evaluated (shoulder/hip/knee >> MTP). Further, it can be assumed that chondrocalcinosis is a systemic process, since HCC was detected with a high prevalence in at least three joints (91.3 %) in general population, frequently occurred bilaterally, with a significant correlation of the mean amount of HCC between the joint side (shoulder/hip/knee), but also partially between the different joints (knee with the shoulder and the hip joint).

9 Datensatz

n	Sex	Alter_y	Größe_cm	Gewicht_kg	BMI	S_l	S_r	H_l	H_r
1	m	64	178	78.1	24.650	0.620	0.470	0.077	0.067
2	m	54	188	90.8	25.690	0.110	0.277	0.347	0.287
5	m	33	176	61.8	19.951	0.127	0.107	0.007	0.003
8	m	33	185	92.3	26.969	0.047	0.023	0.003	0.009
9	m	43	173	59.7	19.947	0.607	0.047	0.007	0.019
12	m	74	176	77.9	25.149	0.010	0.047	0.000	0.008
13	m	71	170	69.0	23.875	0.050	0.071	0.085	0.007
14	m	64	170	82.0	28.374	0.037	0.027	0.010	0.009
15	m	78	193	97.1	26.068	0.160	0.270	0.051	0.067
16	m	51	180	132.0	40.741	0.063	0.023	0.030	0.067
17	m	55	175	85.0	27.755	0.103	0.027	0.099	0.062
21	m	73	175	88.9	29.029	0.080	0.093	0.157	0.115
24	m	58	169	103.6	36.273	0.003	0.047	0.086	0.012
26	m	34	185	122.0	35.646	0.003	0.003	0.032	0.026
27	m	65	180	82.1	25.340	0.390	0.173	0.101	0.253
28	m	28	190	88.0	24.377	0.077	0.000	0.003	0.000
30	m	68	171	84.0	28.727	0.430	0.190	0.093	0.034
31	m	40	170	88.0	30.450	0.090	0.100	0.177	0.160
33	m	84	170	98.0	33.910	0.040	0.030	0.330	0.199
34	m	78	174	104.0	34.351	0.257	0.277	0.008	0.237
35	m	31	175	105.0	34.286	0.017	0.027	0.000	0.004
36	m	31	184	80.3	23.718	0.100	0.087	0.028	0.042
38	m	64	166	62.4	22.645	0.013	0.263	0.000	0.004
39	m	75	182	88.2	26.627	0.063	0.033	0.054	0.025
41	m	59	166	79.8	28.959	0.000	0.013	0.013	0.016
42	m	44	172	63.7	21.532	0.003	0.017	0.117	0.013
44	m	51	189	104.5	29.255	0.027	0.000	0.030	0.007
45	m	31	188	61.5	17.400	0.000	0.000	0.008	0.040
47	m	56	182	89.0	26.869	0.033	0.033	0.013	0.000
50	m	92	171	94.0	32.147	0.007	0.027	0.158	0.473
51	m	92	170	62.0	21.453	1.233	4.195	0.400	0.213
52	m	44	181	91.0	27.777	0.017	0.160	0.000	0.037
53	m	55	190	106.4	29.474	0.160	0.140	0.600	0.820
55	m	46	182	79.7	24.061	0.030	0.072	0.177	0.047
58	m	57	183	88.9	26.546	0.416	0.102	0.013	0.027
63	m	71	173	54.0	18.043	0.077	0.190	0.053	0.033
65	m	82	182	70.0	21.133	0.353	1.450	0.007	0.007
66	m	83	176	68.0	21.952	0.213	0.090	0.037	0.013
70	m	91	167	51.8	18.574	0.020	0.020	1.010	0.840
73	m	48	180	61.6	19.012	0.050	0.117	0.003	0.003
74	m	70	171	83.2	28.453	0.450	0.127	0.017	0.067
75	m	41	181	69.0	21.062	0.170	0.030	0.000	0.007
76	m	87	171	51.0	17.441	0.217	0.143	0.023	0.010
77	m	71	175	112.0	36.571	0.150	0.043	0.003	0.027
79	m	62	170	56.0	19.377	0.022	0.083	0.000	0.050
80	m	85	178	96.4	30.425	0.107	0.110	0.030	0.143
81	m	85	165	73.6	27.034	0.007	0.027	0.033	0.007
82	m	68	168	80.9	28.664	1.727	0.567	0.000	0.030
88	m	42	174	95.9	31.675	0.030	0.040	0.013	0.000
92	m	78	171	67.2	22.981	0.230	0.057	0.447	0.707

n	Sex	Alter_y	Größe_cm	Gewicht_kg	BMI	K_l	K_r	Z_l	Z_r
1	m	64	178	78.1	24.650	0.170	0.230	0.000	0.160
2	m	54	188	90.8	25.690	0.124	0.202	0.180	0.000
5	m	33	176	61.8	19.951	0.030	0.010	0.040	0.000
8	m	33	185	92.3	26.969	0.002	0.000	0.000	0.050
9	m	43	173	59.7	19.947	0.000	0.016	0.070	0.000
12	m	74	176	77.9	25.149	0.368	0.012	0.000	0.000
13	m	71	170	69.0	23.875	0.010	0.074	0.000	0.000
14	m	64	170	82.0	28.374	0.034	0.020	0.000	0.000
15	m	78	193	97.1	26.068	0.122	0.218	0.000	0.000
16	m	51	180	132.0	40.741	0.026	0.018	0.000	0.000
17	m	55	175	85.0	27.755	0.016	0.010	0.000	0.000
21	m	73	175	88.9	29.029	0.104	0.196	0.000	0.000
24	m	58	169	103.6	36.273	0.060	0.024	0.000	0.000
26	m	34	185	122.0	35.646	0.010	0.022	0.000	0.000
27	m	65	180	82.1	25.340	0.324	0.184	0.090	0.000
28	m	28	190	88.0	24.377	0.040	0.032	0.000	0.000
30	m	68	171	84.0	28.727	0.030	0.078	0.000	0.000
31	m	40	170	88.0	30.450	0.016	0.016	0.000	0.000
33	m	84	170	98.0	33.910	0.048	0.030	0.030	0.090
34	m	78	174	104.0	34.351	0.128	0.030	0.000	0.040
35	m	31	175	105.0	34.286	0.008	0.010	0.000	0.000
36	m	31	184	80.3	23.718	0.004	0.006	0.000	0.000
38	m	64	166	62.4	22.645	0.004	0.034	0.000	0.000
39	m	75	182	88.2	26.627	0.002	0.004	0.000	0.080
41	m	59	166	79.8	28.959	0.032	0.010	0.000	1.040
42	m	44	172	63.7	21.532	0.110	0.030	0.000	0.000
44	m	51	189	104.5	29.255	0.000	0.010	0.000	0.120
45	m	31	188	61.5	17.400	0.000	0.000	0.090	0.160
47	m	56	182	89.0	26.869	0.000	0.000	0.000	0.000
50	m	92	171	94.0	32.147	0.402	0.168	0.000	0.120
51	m	92	170	62.0	21.453	5.630	0.726	0.000	0.000
52	m	44	181	91.0	27.777	0.002	0.004	0.000	0.000
53	m	55	190	106.4	29.474	0.234	0.006	0.050	15.430
55	m	46	182	79.7	24.061	0.002	0.048	0.000	0.000
58	m	57	183	88.9	26.546	0.104	0.298	0.000	0.000
63	m	71	173	54.0	18.043	0.010	0.126	0.000	0.000
65	m	82	182	70.0	21.133	0.150	0.032	0.820	0.040
66	m	83	176	68.0	21.952	0.030	0.016	0.000	0.270
70	m	91	167	51.8	18.574	0.008	0.036	0.000	0.250
73	m	48	180	61.6	19.012	0.084	0.078	0.000	0.000
74	m	70	171	83.2	28.453	0.000	0.002	0.000	0.000
75	m	41	181	69.0	21.062	0.024	0.020	0.040	0.080
76	m	87	171	51.0	17.441	0.010	0.002	0.150	0.000
77	m	71	175	112.0	36.571	0.006	0.034	0.000	0.000
79	m	62	170	56.0	19.377	0.030	0.002	0.020	0.000
80	m	85	178	96.4	30.425	0.196	0.062	0.000	0.000
81	m	85	165	73.6	27.034	0.002	0.010	0.170	0.580
82	m	68	168	80.9	28.664	0.526	0.447	0.410	0.370
88	m	42	174	95.9	31.675	0.086	0.126	0.000	0.000
92	m	78	171	67.2	22.981	0.142	0.086	0.000	0.000

n	Sex	Alter_y	Größe_cm	Gewicht_kg	BMI	S_l	S_r	H_l	H_r
3	w	89	163	59.0	22.206	0.397	0.357	0.017	0.040
4	w	62	171	91.2	31.189	0.000	0.184	0.003	0.027
6	w	93	152	49.0	21.208	0.090	0.343	4.487	3.367
7	w	62	154	57.0	24.034	0.030	0.107	0.022	0.209
10	w	75	169	75.7	26.505	0.063	0.137	0.013	0.107
11	w	62	158	73.2	29.322	0.187	0.143	0.060	0.019
18	w	91	146	42.1	19.750	0.000	0.003	3.200	2.537
20	w	70	160	62.9	24.570	0.013	0.067	0.027	0.103
23	w	83	160	81.2	31.719	0.000	0.013	0.130	0.075
25	w	74	173	76.0	25.393	0.120	0.020	0.043	0.177
29	w	57	167	95.1	34.099	0.217	0.117	0.080	0.143
37	w	80	160	84.0	32.813	0.643	1.850	18.150	8.533
43	w	83	164	46.8	17.400	0.103	0.103	0.060	0.080
46	w	81	163	72.3	27.212	0.027	0.007	0.040	0.007
48	w	77	171	85.0	29.069	0.000	0.063	0.030	0.013
49	w	43	170	45.0	15.571	0.007	0.007	0.013	0.013
54	w	47	165	74.4	27.328	0.137	0.077	0.043	0.067
57	w	67	163	58.0	21.830	0.000	0.247	0.000	0.000
59	w	71	154	80.6	33.985	0.063	0.350	0.007	0.000
60	w	34	158	40.4	16.183	0.141	0.112	0.057	0.000
61	w	71	170	130.0	44.983	0.243	0.743	1.697	0.113
62	w	86	161	71.0	27.391	0.207	0.393	0.010	0.000
64	w	56	164	79.6	29.595	0.090	0.131	0.000	0.000
67	w	23	170	63.0	21.799	0.077	0.033	0.003	0.023
68	w	84	170	83.0	28.720	0.073	0.113	0.000	0.000
69	w	63	176	105.0	33.897	0.280	0.145	0.023	0.013
71	w	67	142	43.4	21.524	0.207	0.120	0.010	0.057
72	w	68	166	63.0	22.863	0.227	0.050	0.003	0.063
78	w	84	162	75.0	28.578	0.153	0.083	0.000	0.000
83	w	76	172	86.2	29.137	0.220	0.030	0.010	0.020
84	w	47	163	52.6	19.798	0.463	0.246	0.013	0.030
85	w	84	170	78.0	26.990	0.020	0.032	0.000	0.113
86	w	56	170	78.0	26.990	0.173	0.033	0.010	0.000
87	w	56	174	83.2	27.481	0.040	0.047	0.033	0.000
89	w	31	179	91.0	28.401	0.243	0.075	0.043	0.267
90	w	74	168	101.0	35.785	0.113	0.103	0.090	0.143
91	w	72	168	39.9	14.137	0.020	0.023	0.017	0.010
93	w	43	158	57.2	22.913	0.260	0.317	0.283	0.007
94	w	72	170	118.1	40.865	0.017	0.057	0.020	0.010
95	w	75	172	70.8	23.932	0.080	0.053	0.003	0.007
96	w	20	167	55.0	19.721	0.120	0.150	0.230	0.037
97	w	23	164	61.7	22.940	0.000	0.067	0.020	0.057

n	Sex	Alter_y	Größe_cm	Gewicht_kg	BMI	K_l	K_r	Z_l	Z_r
3	w	89	163	59.0	22.206	0.130	0.316	0.000	0.140
4	w	62	171	91.2	31.189	0.176	0.050	0.000	0.000
6	w	93	152	49.0	21.208	1.572	1.742	1.280	0.140
7	w	62	154	57.0	24.034	0.018	0.082	0.000	0.000
10	w	75	169	75.7	26.505	0.000	0.000	0.000	0.000
11	w	62	158	73.2	29.322	0.302	0.048	0.000	0.000
18	w	91	146	42.1	19.750	0.584	0.232	0.000	0.000
20	w	70	160	62.9	24.570	0.000	0.002	0.000	0.000
23	w	83	160	81.2	31.719	0.072	0.114	0.030	0.050
25	w	74	173	76.0	25.393	0.070	0.026	0.080	0.400
29	w	57	167	95.1	34.099	0.132	0.072	0.000	0.000
37	w	80	160	84.0	32.813	1.120	1.096	0.000	0.000
43	w	83	164	46.8	17.400	0.030	0.036	0.110	0.000
46	w	81	163	72.3	27.212	0.056	0.040	0.000	0.000
48	w	77	171	85.0	29.069	0.030	0.074	0.290	0.000
49	w	43	170	45.0	15.571	0.000	0.000	0.000	0.000
54	w	47	165	74.4	27.328	0.028	0.074	0.000	0.000
57	w	67	163	58.0	21.830	0.026	0.000	0.000	0.000
59	w	71	154	80.6	33.985	0.006	0.002	0.000	0.000
60	w	34	158	40.4	16.183	0.006	0.026	0.000	0.020
61	w	71	170	130.0	44.983	0.818	2.650	0.000	0.000
62	w	86	161	71.0	27.391	0.038	0.012	0.000	0.140
64	w	56	164	79.6	29.595	0.000	0.014	1.070	0.280
67	w	23	170	63.0	21.799	0.014	0.128	0.000	0.000
68	w	84	170	83.0	28.720	0.024	0.448	0.000	0.000
69	w	63	176	105.0	33.897	0.030	0.012	0.560	0.000
71	w	67	142	43.4	21.524	0.026	0.038	0.970	0.619
72	w	68	166	63.0	22.863	0.020	0.000	0.500	0.070
78	w	84	162	75.0	28.578	0.004	0.054	0.000	0.060
83	w	76	172	86.2	29.137	0.000	0.000	0.000	0.000
84	w	47	163	52.6	19.798	0.012	0.026	0.000	0.000
85	w	84	170	78.0	26.990	0.042	0.056	0.000	0.000
86	w	56	170	78.0	26.990	0.000	0.000	0.000	0.000
87	w	56	174	83.2	27.481	0.044	0.094	0.340	0.310
89	w	31	179	91.0	28.401	0.006	0.038	0.580	0.410
90	w	74	168	101.0	35.785	0.058	0.114	0.110	0.560
91	w	72	168	39.9	14.137	0.006	0.014	0.170	0.000
93	w	43	158	57.2	22.913	0.040	0.102	0.000	0.000
94	w	72	170	118.1	40.865	0.748	0.010	0.090	0.870
95	w	75	172	70.8	23.932	0.022	0.040	0.000	0.040
96	w	20	167	55.0	19.721	0.052	0.044	0.000	0.190
97	w	23	164	61.7	22.940	0.050	0.020	0.000	0.000

10 Abkürzungsverzeichnis

ANKH	inorganic pyrophosphate transport regulator human
ANKH-Gen	ankylosis, progressive human
ANXA5	Annexin A5
Art.	Articulatio
ATP	Adenosintriphosphat
BCP	basische Calciumphosphate
BMI	Body-Mass-Index
ca.	circa, annähernd
Ca ²⁺	Calcium-Ionen
Cl ⁻	Chlorid-Ionen
CPPD	Calciumpyrophosphatdihydrat
CT	Computertomographie
DCR	digitale Kontaktradiographie
engl.	aus dem Englischen
ENPP-1	Ektonukleotidpyrophosphatase-1
EULAR	European League Against Rheumatism
griech.	aus dem griechischen
HA	Hydroxylapatit
HCC	hyaline cartilage calcification
H.E.	Hämatoxylin-Eosin
IRS	Infrarotspektroskopie
KI-95%	95 % Konfidenzintervall
KHK	Koronare Herzkrankheit
lat.	aus dem Lateinischen
Mg ²⁺	Magnesium-Ionen
MMP	Matrixmetalloproteinasen
MRT	Magnetresonanztomographie
MTP	metatarsophalangeal joint
Na ⁺	Natrium-Ionen
NO	Stickstoffmonoxid
NTPPPH	Nukleosidtriphosphatpyrophosphohydrolase

OA	Osteoarthritis
OCP	Octacalciumphosphat
PC-1	Proprotein-Convertase 1
PIT1	Sodium-dependent phosphate transporter 1
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
REM	Rasterelektronenmikroskopie
RS	Raman-Spektroskopie
SD	Standardabweichung
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
TCP	Tricalciumphosphat
TNAP	nichtgewebsspezifische alkalische Phosphatase
TSC	Thiazid-sensitiver Co-Transporter
TGF- β	Transforming growth factor beta

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <i>Histologischer Aufbau des hyalinen Gelenkknorpels (Aumüller 2014).</i>	7
Abbildung 2: <i>Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienpopulation (n = 92; 50 männlich, 42 weiblich).</i>	21
Abbildung 3: <i>Darstellung der standardisiert präparierten 4 mm Knorpel-Knochen-Scheiben (1-10) des Schulter-, Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenks und den korrespondierenden Aufnahmen der hochauflösenden digitalen Kontaktradiographie (DCR).</i>	25
Abbildung 4: <i>Prävalenz der Kalzifizierungen im Schulter-, Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenk in der Studienpopulation (n = 92).</i>	32
Abbildung 5: <i>Geschlechtsabhängige Prävalenz der Kalzifizierungen im hyalinen Knorpel des Schulter- Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenkes.</i>	33
Abbildung 6: <i>Seitenabhängige Prävalenz der Kalzifizierungen im hyalinen Knorpel des Schulter-, Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenkes.</i>	34
Abbildung 7: <i>Anzahl der Lokalisationen – Schulter-, Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenk – mit positiven Kalzifizierungen in der Studienpopulation (n = 92).</i>	35
Abbildung 8: <i>Streudiagramm der mittleren Menge an Kalzifizierungen [%] zwischen dem linken und rechten Schultergelenk. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.</i>	38
Abbildung 9: <i>Streudiagramm der mittleren Menge an Kalzifizierungen [%] zwischen dem linken und rechten Hüftgelenk. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.</i>	39
Abbildung 10: <i>Streudiagramm der mittleren Menge an Kalzifizierungen [%] zwischen dem linken und rechten Kniegelenk. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.</i>	40
Abbildung 11: <i>Streudiagramm der mittleren Menge an Kalzifizierungen [%] zwischen dem linken und rechten Großzehengrundgelenk. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.</i>	41
Abbildung 12: <i>Streudiagramm der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen zwischen Schulter- und Hüftgelenk. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.</i>	43

Abbildung 13: Streudiagramm der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen zwischen Schulter- und Kniegelenk. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.	44
Abbildung 14: Streudiagramm der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen zwischen Schulter- und Großzehengrundgelenk. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.	45
Abbildung 15: Streudiagramm der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen zwischen Hüft- und Kniegelenk. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.	46
Abbildung 16: Streudiagramm der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen zwischen Großzehengrund- und Hüftgelenk. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.	47
Abbildung 17: Streudiagramm der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen zwischen Großzehengrund- und Kniegelenk. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.	48
Abbildung 18: Streudiagramm zwischen dem Alter und der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen des Schultergelenks. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.	50
Abbildung 19: Streudiagramm zwischen dem Alter und der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen des Hüftgelenks. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.	51
Abbildung 20: Streudiagramm zwischen dem Alter und der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen des Kniegelenks. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.	52
Abbildung 21: Streudiagramm zwischen dem Alter und der mittleren prozentualen Menge an Kalzifizierungen des Großzehengrundgelenks. Die orthogonale Regression wird durch die blaue Linie dargestellt.	53

12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: <i>Biometrische Daten der Studienpopulation (n = 92).</i>	22
Tabelle 2: <i>Prävalenz der Kalzifizierungen im hyalinen Knorpel des Schulter-, Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenkes in der Studienpopulation (n = 92).</i>	32
Tabelle 3: <i>Seitenabhängige quantitative Analyse der mittleren Menge an Kalzifizierungen des Schulter-, Hüft-, Knie- und Großzehengrundgelenks.</i>	37

13 Literaturverzeichnis

Abhishek, A.; Doherty, S.; Maciewicz, R.; Muir, K.; Zhang, W.; Doherty, M. (2013): Evidence of a systemic predisposition to chondrocalcinosis and association between chondrocalcinosis and osteoarthritis at distant joints: a cross-sectional study. In: *Arthritis care & research* 65 (7), S. 1052–1058. DOI: 10.1002/acr.21952.

Abhishek, Abhishek; Doherty, Michael (2016): Update on calcium pyrophosphate deposition. In: *Clinical and experimental rheumatology* 34 (4 Suppl 98), S. 32–38.

Abhishek, Abhishek; Doherty, Sally; Maciewicz, Rose; Muir, Kenneth; Zhang, Weiya; Doherty, Michael (2012): Chondrocalcinosis is common in the absence of knee involvement. In: *Arthritis research & therapy* 14 (5), S. 1–5. DOI: 10.1186/ar4043.

Abreu, M.; Johnson, K.; Chung, C. B.; Lima, J. E. de; Trudell, D.; Terkeltaub, R. et al. (2004): Calcification in calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystalline deposits in the knee: anatomic, radiographic, MR imaging, and histologic study in cadavers. In: *Skeletal radiology* 33 (7), S. 392–398. DOI: 10.1007/s00256-004-0767-9.

Aumüller, Gerhard (2014): Anatomie. 3. aktual. Aufl. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe). Online verfügbar unter <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-99154>.

Barskova, Victoria G.; Kudaeva, Fatima M.; Bozhieva, Liliya A.; Smirnov, Alexander V.; Volkov, Alexander V.; Nasonov, Evgenii L. (2013): Comparison of three imaging techniques in diagnosis of chondrocalcinosis of the knees in calcium pyrophosphate deposition disease. In: *Rheumatology (Oxford, England)* 52 (6), S. 1090–1094. DOI: 10.1093/rheumatology/kes433.

Becerra, José; Andrades, José A.; Guerado, Enrique; Zamora-Navas, Plácido; López-Puertas, José M.; Reddi, A. Hari (2010): Articular cartilage: structure and regeneration. In: *Tissue engineering. Part B, Reviews* 16 (6), S. 617–627. DOI: 10.1089/ten.TEB.2010.0191.

Beltran, J.; Marty-Delfaut, Emmanuelle; Bencardino, Jenny; Rosenberg, Zehava Sadka; Steiner, German; Aparisi, Francisco; Padrón, Mario (1998): Chondrocalcinosis of the hyaline cartilage of the knee: MRI manifestations. In: *Skeletal radiology* 27 (7), S. 369–374. DOI: 10.1007/s002560050400.

- Boivin, G.; Lagier, R. (1983): An ultrastructural study of articular chondrocalcinosis in cases of knee osteoarthritis. In: *Virchows Archiv. A, Pathological anatomy and histopathology* 400 (1), S. 13–29. DOI: 10.1007/BF00627005.
- Bühling, Kai J. (Hg.) (2000): Intensivkurs: Allgemeine und spezielle Pathologie. Zum GK2 und GK3 ; mit 86 Tabellen. 2., aktualisierte und erw. Aufl. München: Urban & Fischer.
- Catelli, Antonio; Venetucci, Pietro; Castaldo, Anna; Loiudice, Giovanni; Tarulli, Filippo Rosati; Carpinello, Mariapaola et al. (2020): Calcium pyrophosphate deposition disease: The role of imaging in their detection and in differential diagnosis of crystal arthropathies. In: *Radiology case reports* 15 (10), S. 1773–1776. DOI: 10.1016/j.radcr.2020.07.012.
- Decker, Rebekah S.; Koyama, Eiki; Pacifici, Maurizio (2015): Articular Cartilage: Structural and Developmental Intricacies and Questions. In: *Current osteoporosis reports* 13 (6), S. 407–414. DOI: 10.1007/s11914-015-0290-z.
- Derfus, B. A.; Kurtin, S. M.; Camacho, N. P.; Kurup, I.; Ryan, L. M. (1996): Comparison of matrix vesicles derived from normal and osteoarthritic human articular cartilage. In: *Connective tissue research* 35 (1-4), S. 337–342. DOI: 10.3109/03008209609029209.
- Derfus, Beth A.; Kurian, Jason B.; Butler, Jeffrey J.; Daft, Laureen J.; Carrera, Guillermo F.; Ryan, Lawrence M.; Rosenthal, Ann K. (2002): The high prevalence of pathologic calcium crystals in pre-operative knees. In: *The Journal of rheumatology* 29 (3), S. 570–574.
- Dorozhkin, Sergey V. (2011): Calcium orthophosphates: occurrence, properties, biomineralization, pathological calcification and biomimetic applications. In: *Biomatter* 1 (2), S. 121–164. DOI: 10.4161/biom.18790.
- Ea, Hang-Korng; Blanchard, Anne; Dougados, Maxime; Roux, Christian (2005a): Chondrocalcinosis secondary to hypomagnesemia in Gitelman's syndrome. In: *The Journal of rheumatology* 32 (9), S. 1840–1842.
- Ea, Hang-Korng; Lioté, Frédéric (2009): Advances in understanding calcium-containing crystal disease. In: *Current opinion in rheumatology* 21 (2), S. 150–157. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283257ba9.

Ea, Hang-Korng; Nguyen, Christelle; Bazin, Dominique; Bianchi, Arnaud; Guicheux, Jérôme; Reboul, Pascal et al. (2011): Articular cartilage calcification in osteoarthritis: insights into crystal-induced stress. In: *Arthritis and rheumatism* 63 (1), S. 10–18. DOI: 10.1002/art.27761.

Ea, Hang-Korng; Uzan, Benjamin; Rey, Christian; Lioté, Frédéric (2005b): Octacalcium phosphate crystals directly stimulate expression of inducible nitric oxide synthase through p38 and JNK mitogen-activated protein kinases in articular chondrocytes. In: *Arthritis research & therapy* 7 (5), S. 1–12. DOI: 10.1186/ar1763.

Ehrfeld, Hans (2023): Charakteristische Befunde und Diagnosekriterien entzündlich-rheumatologischer Erkrankungen. Kristallarthropatien. Unter Mitarbeit von Roland Hansen und Katja Will-Schweiger. Hg. v. Bioscientia MVZ Labor Karlsruhe GmbH. Online verfügbar unter <https://www.labor-karlsruhe.de/leistungen/rheumatologie/charakteristische-befunde-und-diagnosekriterien-entzuendlich-rheumatischer-erkrankungen>, zuletzt geprüft am 01.09.2020.

Englund, Martin; Roemer, Frank W.; Hayashi, Daichi; Crema, Michel D.; Guermazi, Ali (2012): Meniscus pathology, osteoarthritis and the treatment controversy. In: *Nature reviews. Rheumatology* 8 (7), S. 412–419. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.69.

Eyre, David (2002): Collagen of articular cartilage. In: *Arthritis research* 4 (1), S. 30–35. DOI: 10.1186/ar380.

Felson, D. T.; Anderson, J. J.; Naimark, A.; Kannel, W.; Meenan, R. F. (1989): The prevalence of chondrocalcinosis in the elderly and its association with knee osteoarthritis: the Framingham Study. In: *The Journal of rheumatology* 16 (9), S. 1241–1245.

Fuchs, Judith; Kuhnert, Ronny; Scheidt-Nave, Christa (2017): 12-Monats-Prävalenz von Arthrose in Deutschland.

Fuerst, M.; Bertrand, J.; Lammers, L.; Dreier, R.; Echtermeyer, F.; Nitschke, Y. et al. (2009a): Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis. In: *Arthritis and rheumatism* 60 (9), S. 2694–2703. DOI: 10.1002/art.24774.

Fuerst, M.; Haybaeck, J.; Zustin, J.; Rütger, W. (2009b): Kristallarthropathien. In: *Der Orthopäde* 38 (6), S. 501–510. DOI: 10.1007/s00132-008-1397-z.

Fuerst, M.; Zustin, J.; R  ther, W. (2011): Kristallarthropathien. In: *Der Pathologe* 32 (3), S. 193–199. DOI: 10.1007/s00292-011-1422-6.

Fuerst, Martin; Niggemeyer, Oliver; Lammers, Lydia; Schäfer, Fritz; Lohmann, Christoph; R  ther, Wolfgang (2009c): Articular cartilage mineralization in osteoarthritis of the hip. In: *BMC musculoskeletal disorders* 10, S. 166. DOI: 10.1186/1471-2474-10-166.

Gajjerman, Sivakumar; Narayanan, Karthikeyan; Hao, Jianjun; Qin, Chunlin; George, Anne (2007): Matrix macromolecules in hard tissues control the nucleation and hierarchical assembly of hydroxyapatite. In: *The Journal of biological chemistry* 282 (2), S. 1193–1204. DOI: 10.1074/jbc.M604732200.

Golub, Ellis E. (2011): Biomineralization and matrix vesicles in biology and pathology. In: *Seminars in Immunopathology* 33 (5), S. 409–417. DOI: 10.1007/s00281-010-0230-z.

Gordon, G. V.; Villanueva, T.; Schumacher, H. R.; Gohel, V. (1984): Autopsy study correlating degree of osteoarthritis, synovitis and evidence of articular calcification. In: *The Journal of rheumatology* 11 (5), S. 681–686.

Gubbiotti, Maria A.; Neill, Thomas; Iozzo, Renato V. (2017): A current view of perlecan in physiology and pathology: A mosaic of functions. In: *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology* 57-58, S. 285–298. DOI: 10.1016/j.matbio.2016.09.003.

Hardingham, T. E.; Fosang, A. J. (1992): Proteoglycans: many forms and many functions. In: *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 6 (3), S. 861–870.

Hawellek, T.; Hubert, J.; Hischke, S.; Krause, M.; Bertrand, J.; Pap, T. et al. (2016a): Articular cartilage calcification of the hip and knee is highly prevalent, independent of age but associated with histological osteoarthritis: evidence for a systemic disorder. In: *Osteoarthritis and cartilage* 24 (12), S. 2092–2099. DOI: 10.1016/j.joca.2016.06.020.

Hawellek, Thelonijs; Hubert, Jan; Hischke, Sandra; Krause, Matthias; Bertrand, Jessica; Schmidt, Burkhard C. et al. (2018): Calcification of the acetabular labrum of the hip: prevalence in the general population and relation to hip articular

cartilage and fibrocartilage degeneration. In: *Arthritis research & therapy* 20 (1), S. 104. DOI: 10.1186/s13075-018-1595-y.

Hawellek, Thelonius; Hubert, Jan; Hischke, Sandra; Rolvien, Tim; Krause, Matthias; Püschel, Klaus et al. (2017): Microcalcification of lumbar spine intervertebral discs and facet joints is associated with cartilage degeneration, but differs in prevalence and its relation to age. In: *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 35 (12), S. 2692–2699. DOI: 10.1002/jor.23591.

Hawellek, Thelonius; Hubert, Jan; Hischke, Sandra; Vettorazzi, Eik; Wegscheider, Karl; Bertrand, Jessica et al. (2016b): Articular cartilage calcification of the humeral head is highly prevalent and associated with osteoarthritis in the general population. In: *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 34 (11), S. 1984–1990. DOI: 10.1002/jor.23227.

Herold, Gerd (2020): Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2020 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.

Hollander, A. P.; Heathfield, T. F.; Webber, C.; Iwata, Y.; Bourne, R.; Rorabeck, C.; Poole, A. R. (1994): Increased damage to type II collagen in osteoarthritic articular cartilage detected by a new immunoassay. In: *The Journal of clinical investigation* 93 (4), S. 1722–1732. DOI: 10.1172/JCI117156.

Hollander, Anthony P.; Dickinson, Sally C.; Kafienah, Wael (2010): Stem cells and cartilage development: complexities of a simple tissue. In: *Stem cells (Dayton, Ohio)* 28 (11), S. 1992–1996. DOI: 10.1002/stem.534.

Hubert, Jan; Hawellek, Thelonius; Hischke, Sandra; Bertrand, Jessica; Krause, Matthias; Püschel, Klaus et al. (2016): Hyaline cartilage calcification of the first metatarsophalangeal joint is associated with osteoarthritis but independent of age and BMI. In: *BMC musculoskeletal disorders* 17 (1), S. 474. DOI: 10.1186/s12891-016-1324-0.

Hubert, Jan; Weiser, Lukas; Hischke, Sandra; Uhlig, Annemarie; Rolvien, Tim; Schmidt, Tobias et al. (2018): Cartilage calcification of the ankle joint is associated with osteoarthritis in the general population. In: *BMC musculoskeletal disorders* 19 (1), S. 1–8. DOI: 10.1186/s12891-018-2094-7.

- Johnson, K.; Hashimoto, S.; Lotz, M.; Pritzker, K.; Goding, J.; Terkeltaub, R. (2001a): Up-regulated expression of the phosphodiesterase nucleotide pyrophosphatase family member PC-1 is a marker and pathogenic factor for knee meniscal cartilage matrix calcification. In: *Arthritis and rheumatism* 44, S. 1071–1081. DOI: 10.1002/1529-0131(200105)44:5<1071::AID-ANR187>3.0.CO;2-3.
- Johnson, K.; Terkeltaub, R. (2004): Upregulated ank expression in osteoarthritis can promote both chondrocyte MMP-13 expression and calcification via chondrocyte extracellular PPI excess. In: *Osteoarthritis and cartilage* 12 (4), S. 321–335. DOI: 10.1016/j.joca.2003.12.004.
- Johnson, Kristen; Hashimoto, Sanshiro; Lotz, Martin; Pritzker, Kenneth; Terkeltaub, Robert (2001b): Interleukin-1 Induces Pro-Mineralizing Activity of Cartilage Tissue Transglutaminase and Factor XIIIa. In: *The American Journal of Pathology* 159 (1), S. 149–163.
- Juchtmans, Nele; Dhollander, Aad A. M.; Coudenys, Julie; Audenaert, Emmanuel A.; Pattyn, Christophe; Lambrecht, Stijn; Elewaut, Dirk (2015): Distinct dysregulation of the small leucine-rich repeat protein family in osteoarthritic acetabular labrum compared to articular cartilage. In: *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 67 (2), S. 435–441. DOI: 10.1002/art.38930.
- Knudson, C. B.; Knudson, W. (2001): Cartilage proteoglycans. In: *Seminars in cell & developmental biology* 12 (2), S. 69–78. DOI: 10.1006/scdb.2000.0243.
- Kohn, N. N.; Hughes, R. E.; McCarty, D. J.; Faires, J. S. (1962): The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients: the "pseudogout syndrome". II. Identification of crystals. In: *Annals of internal medicine* 56, S. 738–745. DOI: 10.7326/0003-4819-56-5-738.
- Krishnan, Yamini; Grodzinsky, Alan J. (2018): Cartilage diseases. In: *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology* 71-72, S. 51–69. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.05.005.
- Kroesen, S.; Schmid, W.; Theiler, R. (2000): Induction of an Acute Attack of Calcium Pyrophosphate Dihydrate Arthritis by Intra-articular Injection of Hylan G-F 20 (Synvisc). In: *Clinical Rheumatology* 19 (2), S. 147–149. DOI: 10.1007/s100670050034.

Lüllmann-Rauch, Renate (2006): Taschenlehrbuch Histologie. 10 Tabellen. 2., komplett überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme.

MacMullan, Paul; McMahon, Gillian; McCarthy, Geraldine (2011): Detection of basic calcium phosphate crystals in osteoarthritis. In: *Joint bone spine* 78 (4), S. 358–363. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.10.008.

McCarthy, G. M.; Westfall, P. R.; Masuda, I.; Christopherson, P. A.; Cheung, H. S.; Mitchell, P. G. (2001): Basic calcium phosphate crystals activate human osteoarthritic synovial fibroblasts and induce matrix metalloproteinase-13 (collagenase-3) in adult porcine articular chondrocytes. In: *Annals of the rheumatic diseases* 60 (4), S. 399–406. DOI: 10.1136/ard.60.4.399.

McCarty, D. J.; Lehr, J. R.; Halverson, P. B. (1983): Crystal populations in human synovial fluid. Identification of apatite, octacalcium phosphate, and tricalcium phosphate. In: *Arthritis and rheumatism* 26 (10), S. 1220–1224. DOI: 10.1002/art.1780261008.

Miksaneck, Jennifer; Rosenthal, Ann K. (2015): Imaging of Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. In: *Current Rheumatology Reports* 17 (3), S. 1–6. DOI: 10.1007/s11926-015-0496-1.

Mitrovic, D. R.; Stankovic, A.; Iriarte-Borda, O.; Uzan, M.; Quintero, M.; Miravet, L.; Kuntz, D. (1988): The prevalence of chondrocalcinosis in the human knee joint. An autopsy survey. In: *The Journal of rheumatology* 15 (4), S. 633–641.

Mitsuyama, H.; Healey, R. M.; Terkeltaub, R. A.; Coutts, R. D.; Amiel, D. (2007): Calcification of human articular knee cartilage is primarily an effect of aging rather than osteoarthritis. In: *Osteoarthritis and cartilage* 15 (5), S. 559–565. DOI: 10.1016/j.joca.2006.10.017.

Mönckeberg, J. G. (1903): Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. In: *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin* 171 (1), S. 141–167. DOI: 10.1007/BF01926946.

Mow, V. C.; Ratcliffe, A.; Poole, A. R. (1992): Cartilage and diarthrodial joints as paradigms for hierarchical materials and structures. In: *Biomaterials* 13 (2), S. 67–97. DOI: 10.1016/0142-9612(92)90001-5.

Muir, H. (1995): The chondrocyte, architect of cartilage. Biomechanics, structure, function and molecular biology of cartilage matrix macromolecules. In: *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology* 17 (12), S. 1039–1048. DOI: 10.1002/bies.950171208.

Narayan, Sharmal; Pazar, Borbala; Pazar, Borbola; Ea, Hang-Korng; Kolly, Laetitia; Bagnoud, Nathaliane et al. (2011): Octacalcium phosphate crystals induce inflammation in vivo through interleukin-1 but independent of the NLRP3 inflammasome in mice. In: *Arthritis and rheumatism* 63 (2), S. 422–433. DOI: 10.1002/art.30147.

Nasi, Sonia; So, Alexander; Combes, Christèle; Daudon, Michel; Busso, Nathalie (2016): Interleukin-6 and chondrocyte mineralisation act in tandem to promote experimental osteoarthritis. In: *Annals of the rheumatic diseases* 75 (7), S. 1372–1379. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207487.

Neame, R. L.; Carr, A. J.; Muir, K.; Doherty, M. (2003): UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. In: *Annals of the rheumatic diseases* 62 (6), S. 513–518. DOI: 10.1136/ard.62.6.513.

Nero, Patrícia; Nogueira, Isabel; Vilar, Rui; Pimentão, J. Bravo; Branco, Jaime C. (2006): Identificação de cristais no líquido sinovial por microscopia electrónica. In: *Acta reumatologica portuguesa* 31 (1), S. 75–81.

Nguyen, Christelle; Bazin, Dominique; Daudon, Michel; Chatron-Colliet, Aurore; Hannouche, Didier; Bianchi, Arnaud et al. (2013): Revisiting spatial distribution and biochemical composition of calcium-containing crystals in human osteoarthritic articular cartilage. In: *Arthritis research & therapy* 15 (5), R103. DOI: 10.1186/ar4283.

Niethard, Fritz Uwe; Pfeil, Joachim; Biberthaler, Peter (2014): *Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie*. 7. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG.

Olmez, Nese; Schumacher, H. Ralph, JR (1999): Crystal deposition and osteoarthritis. In: *Current Rheumatology Reports* 1 (2), S. 107–111. DOI: 10.1007/s11926-999-0006-4.

Papadatou-Pastou, Marietta; Ntolka, Eleni; Schmitz, Judith; Martin, Maryanne; Munafò, Marcus R.; Ocklenburg, Sebastian; Paracchini, Silvia (2020): Human

handedness: A meta-analysis. In: *Psychological bulletin* 146 (6), S. 481–524. DOI: 10.1037/bul0000229.

Paracuellos, Patricia; Kalamajski, Sebastian; Bonna, Arkadiusz; Bihan, Dominique; Farndale, Richard W.; Hohenester, Erhard (2017): Structural and functional analysis of two small leucine-rich repeat proteoglycans, fibromodulin and chondroadherin. In: *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology* 63, S. 106–116. DOI: 10.1016/j.matbio.2017.02.002.

Pendleton, Adrian; Johnson, Michelle D.; Hughes, Anne; Gurley, Kyle A.; Ho, Andrew M.; Doherty, Michael et al. (2002): Mutations in ANKH cause chondrocalcinosis. In: *American journal of human genetics* 71 (4), S. 933–940. DOI: 10.1086/343054.

Pritzker, K. P. H.; Gay, S.; Jimenez, S. A.; Ostergaard, K.; Pelletier, J-P; Revell, P. A. et al. (2006): Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. In: *Osteoarthritis and cartilage* 14 (1), S. 13–29. DOI: 10.1016/j.joca.2005.07.014.

Punzi, L.; Calò, L.; Schiavon, F.; Pianon, M.; Rosada, M.; Todesco, S. (1998): Chondrocalcinosis is a feature of Gitelman's variant of Bartter's syndrome. A new look at the hypomagnesemia associated with calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. In: *Revue du rhumatisme (English ed.)* 65 (10), S. 571–574.

R Core Team (2014): R: A language and environment for statistical computing. Hg. v. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. Online verfügbar unter <https://www.R-project.org/>, zuletzt geprüft am 08.05.2023.

Rabenberg, Martina (2013): Arthrose. Berlin: Robert Koch-Inst (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 54). Online verfügbar unter <https://www.gbe-bund.de/pdf/Arthrose.pdf>.

Ramonda, R.; Musacchio, E.; Perissinotto, E.; Sartori, L.; Punzi, L.; Corti, M. C. et al. (2009): Prevalence of chondrocalcinosis in Italian subjects from northeastern Italy. The Pro.V.A. (PROgetto Veneto Anziani) study. In: *Clinical and experimental rheumatology* 27 (6), S. 981–984.

Rexwinkle, Joe T.; Hunt, Heather K.; Pfeiffer, Ferris M. (2017): Characterization of the surface and interfacial properties of the lamina splendens. In: *Frontiers of Mechanical Engineering* 12 (2), S. 234–252. DOI: 10.1007/s11465-017-0409-2.

- Roemhildt, M. L.; Beynnon, B. D.; Gardner-Morse, M. (2012): Mineralization of articular cartilage in the Sprague-Dawley rat: characterization and mechanical analysis. In: *Osteoarthritis and cartilage* 20 (7), S. 796–800. DOI: 10.1016/j.joca.2012.04.011.
- Roemhildt, M. L.; Gardner-Morse, M. G.; Morgan, C. F.; Beynnon, B. D.; Badger, G. J. (2014): Calcium phosphate particulates increase friction in the rat knee joint. In: *Osteoarthritis and cartilage* 22 (5), S. 706–709. DOI: 10.1016/j.joca.2014.02.938.
- Rosenthal, Ann K.; Ryan, Lawrence M. (2014): Nonpharmacologic and pharmacologic management of CPP crystal arthritis and BCP arthropathy and periarticular syndromes. In: *Rheumatic diseases clinics of North America* 40 (2), S. 343–356. DOI: 10.1016/j.rdc.2014.01.010.
- Rosenthal, Ann K.; Ryan, Lawrence M. (2016): Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. In: *The New England journal of medicine* 374 (26), S. 2575–2584. DOI: 10.1056/NEJMra1511117.
- Ruchholtz, Steffen; Wirtz, Dieter Christian; Berdel, Philipp (2019): Orthopädie und Unfallchirurgie essentials. Intensivkurs zur Weiterbildung. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage (essentials: Intensivkurs zur Weiterbildung).
- Sage, Andrew P.; Tintut, Yin; Demer, Linda L. (2010): Regulatory mechanisms in vascular calcification. In: *Nature reviews. Cardiology* 7 (9), S. 528–536. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.115.
- Sanmartí, R.; Pañella, D.; Brancós, M. A.; Canela, J.; Collado, A.; Brugués, J. (1993a): Prevalence of articular chondrocalcinosis in elderly subjects in a rural area of Catalonia. In: *Annals of the rheumatic diseases* 52 (6), S. 418–422. DOI: 10.1136/ard.52.6.418.
- Sanmartí, R.; Serrarols, M.; Galinsoga, A.; Pañella, D.; Kanterewicz, E.; Brugués, J. (1993b): Enfermedades asociadas a la condrocalcinosis articular: análisis de una serie de 95 casos. In: *Medicina clinica* 101 (8), S. 294–297.
- Schafer, Cora; Heiss, Alexander; Schwarz, Anke; Westenfeld, Ralf; Ketteler, Markus; Floege, Jurgen et al. (2003): The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic

calcification. In: *The Journal of clinical investigation* 112 (3), S. 357–366. DOI: 10.1172/JCI117202.

Schinke, Thorsten; McKee, Marc D.; Karsenty, Gerard (1999): Extracellular matrix calcification: where is the action? In: *Nature Genetics* 21 (2), S. 150–151. DOI: 10.1038/5928.

Schneider, P. Internist—Rheumatologe Chefarzt der Abteilung für Rheumatologie; Schneider, I. (2004): Calciumpyrophosphatdihydrat (CPPD)—Kristallarthropathie (Arthropathie bei Chondrocalcinose). In: *Zeitschrift für Rheumatologie* 63 (1), S. 10–21. DOI: 10.1007/s00393-004-0597-0.

Speer, Mei Y.; Giachelli, Cecilia M. (2004): Regulation of cardiovascular calcification. In: *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology* 13 (2), S. 63–70. DOI: 10.1016/S1054-8807(03)00130-3.

Steitz, S. A.; Speer, M. Y.; Curinga, G.; Yang, H. Y.; Haynes, P.; Aebbersold, R. et al. (2001): Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. In: *Circulation research* 89 (12), S. 1147–1154. DOI: 10.1161/hh2401.101070.

Sun, Yubo; Mauerhan, David R.; Honeycutt, Patrick R.; Kneisl, Jeffrey S.; Norton, H. James; Zinchenko, Natalia et al. (2010): Calcium deposition in osteoarthritic meniscus and meniscal cell culture. In: *Arthritis research & therapy* 12 (2), S. 1–9. DOI: 10.1186/ar2968.

Terkeltaub, R. A. (2001): Inorganic pyrophosphate generation and disposition in pathophysiology. In: *American journal of physiology. Cell physiology* 281 (1), C1-C11. DOI: 10.1152/ajpcell.2001.281.1.C1.

Thouverey, C.; Bechkoff, G.; Pikula, S.; Buchet, R. (2009): Inorganic pyrophosphate as a regulator of hydroxyapatite or calcium pyrophosphate dihydrate mineral deposition by matrix vesicles. In: *Osteoarthritis and cartilage* 17 (1), S. 64–72. DOI: 10.1016/j.joca.2008.05.020.

Touraine, Sébastien; Ea, Hang Korng; Bousson, Valérie; Cohen-Solal, Martine; Laouisset, Liess; Chappard, Christine et al. (2013): Chondrocalcinosis of femoro-tibial and proximal tibio-fibular joints in cadaveric specimens: a high-resolution CT

imaging study of the calcification distribution. In: *PLoS one* 8 (1), e54955. DOI: 10.1371/journal.pone.0054955.

Ulfig, Norbert (2011): Kurzlehrbuch Histologie. 3., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme. Online verfügbar unter <http://ebooks.thieme.de/9783131355737/1>.

Wachsmuth, L.; Söder, S.; Fan, Z.; Finger, F.; Aigner, T. (2006): Immunolocalization of matrix proteins in different human cartilage subtypes. In: *Histology and histopathology* 21 (5), S. 477–485. DOI: 10.14670/HH-21.477.

Weiss, C.; Mirow, S. (1972): An ultrastructural study of osteoarthritis changes in the articular cartilage of human knees. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 54 (5), S. 954–972.

Wilkins, E.; Dieppe, P.; Maddison, P.; Evison, G. (1983): Osteoarthritis and articular chondrocalcinosis in the elderly. In: *Annals of the rheumatic diseases* 42 (3), S. 280–284. DOI: 10.1136/ard.42.3.280.

Williams, Charlene J.; Zhang, Yun; Timms, Andrew; Bonavita, Gina; Caeiro, Francisco; Broxholme, John et al. (2002): Autosomal dominant familial calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease is caused by mutation in the transmembrane protein ANKH. In: *American journal of human genetics* 71 (4), S. 985–991. DOI: 10.1086/343053.

Yavorsky, Alexander; Hernandez-Santana, Aaron; McCarthy, Geraldine; McMahon, Gillian (2008): Detection of calcium phosphate crystals in the joint fluid of patients with osteoarthritis - analytical approaches and challenges. In: *The Analyst* 133 (3), S. 302–318. DOI: 10.1039/b716791a.

Zhang, W.; Doherty, M.; Bardin, T.; Barskova, V.; Guerne, P-A; Jansen, T. L. et al. (2011): European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. In: *Annals of the rheumatic diseases* 70 (4), S. 563–570. DOI: 10.1136/ard.2010.139105.

Žitňan, D.; Sit'AJ, Š. (1963): Chondrocalcinosis articularis Section L Clinical and radiological study. Žitňan, D.; Sit'AJ, Š. In: *Annals of the rheumatic diseases* 22, S. 142–152. DOI: 10.1136/ard.22.3.142.

14 Danksagung

Zu guter Letzt möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit motiviert, inspiriert und unterstützt haben.

An erster Stelle bedanke ich mich hiermit bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Frank Timo Beil für die Bereitstellung dieser Arbeit.

Mein größter Dank gebührt PD Dr. med. Jan Hubert für die Ermöglichung, dass ich ein Teil dieser spannenden Studie sein konnte. Zudem für seine außerordentliche Betreuung, das stetig offene Ohr sowie die kompetente Unterstützung.

Des Weiteren möchte ich an dieser Stelle Sandra Wolf für ihre Unterstützung bezüglich der statistischen Auswertung und den dazugehörigen Abbildungen danken.

Zuletzt soll ein besonderer Dank auch an meine Familie – insbesondere meinen Vater – gehen, die mir zu jeder Zeit unterstützend mit Rat und Tat zur Seite stand. Zudem an meinen Freund Dr. med. Nick Blümel, der zur gleichen Zeit an seiner Promotion gearbeitet hat, wodurch wir uns gegenseitig motivieren konnten.

15 Curriculum Vitae

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

16 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: