





**BERGISCHE  
UNIVERSITÄT  
WUPPERTAL**

Dissertation im Fach  
Sportwissenschaft (Arbeitsgebiet Sportmedizin)

mit dem Titel

Elektromyographische Untersuchungen der Muskulatur am  
Kniegelenk bei Patienten mit schwerer Hämophilie  
Forschungsergebnisse einer multizentrischen  
Querschnittstudie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr. rer. nat.

durch die Fakultät für Human- und  
Sozialwissenschaften  
der Bergischen Universität Wuppertal

vorgelegt von  
Dipl.-Sportwiss. Sandra Rösler  
(geb. Göhler)

aus Dresden

---

Wuppertal, im Juni 2023

# I Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Hämophilie .....	1
1.2	Ätiologie und Pathogenese des Krankheitsbildes.....	3
1.3	Behandlung und Therapie (Substitution) .....	5
1.4	Hämophile Arthropathie.....	8
1.5	Funktionelle Anatomie des Kniegelenkes.....	22
1.6	Physiologie verschiedener posturaler Situationen.....	28
1.7	Elektromyographie .....	34
2	Fragestellungen .....	37
3	Material & Methoden .....	43
3.1	Studiendesign .....	43
3.2	Probandenauswahl.....	47
3.3	Testpositionen der OEMG-Untersuchung.....	61
3.4	Untersuchungsgeräte & Testverfahren.....	68
3.5	Statistik.....	73
4	Ergebnisse .....	77
4.1	Studienteil I: Gesamtsituation - Muskelaktivität Hämophile Patienten versus nicht-hämophile Kontrollgruppe .....	79
4.2	Studienteil II - Kompensationsstrategien .....	106
4.3	Studienteil III - Substitution .....	130
5	Diskussion .....	166
5.1	Studienteil I: Gesamtsituation - Muskelaktivität.....	166
5.2	Studienteil II: Kompensation unterschieden nach Primär- und Sekundärebene .....	179
5.3	Studienteil III: Substitution .....	184
5.4	Überprüfung der aufgestellten Hypothesen.....	190
5.5	Konsequenzen für die Therapie.....	195
5.6	Methodenkritik .....	197
6	Zusammenfassung und Ausblick.....	204
II	Literaturübersicht .....	II
III	Abbildungsverzeichnis .....	XX
IV	Tabellenverzeichnis.....	XXIV
V	Abkürzungsverzeichnis .....	XXVII
VI	Anhang .....	XXX
VII	Danksagung .....	XXXIX
VIII	Selbstständigkeitserklärung.....	XL



# 1 Einleitung

## 1.1 Hämophilie

Die Hämophilie (griech.: haima-; -philos) wurde schon sehr früh als eine angeborene, vorwiegend auf erbliche Übertragung beruhende Konstitutionsstörung angesehen, deren hervorstechendstes Merkmal die Neigung zu häufigen und schwer stillbaren Blutungen ist [300]. Den Namen für das Krankheitsbild Hämophilie prägte Schönlein im Jahre 1828, unter dessen Betreuung die erste Arbeit von seinem Schüler Hopf herausgegeben wurde [146]. Nach der heutigen Definition ist das Krankheitsbild der Hämophilie bzw. Bluterkrankheit zum einen als eine angeborene x-chromosomal rezessiv vererbte oder zum anderen aufgrund von Spontanmutationen hervorgerufene Gerinnungsstörung mit einer erhöhten Blutungsneigung (hämorrhagische Diathese) bekannt, welche durch einen Defekt eines Proteins in der Gerinnungskaskade hervorgerufen wird [28, 135, 247]. In der Fachliteratur hat sich die Krankheitsbezeichnung Hämophilie (hemophilia, hémophilie) weltweit verbreitet.

### Das Blut und Blutgerinnung

Das Gerinnungssystem ist ein wesentlicher Teil des Transportorganes Blut und der Gefäßwand. Die grundsätzliche Funktion des Gerinnungssystems besteht zum einen in der Aufrechterhaltung der Fließfähigkeit des Blutes und zum anderen in der Abdichtung der Gefäßwand (dem Endothel) bei Verletzungen. Um den Blutverlust möglichst gering zu halten, werden unmittelbar nach einer Verletzung simultan physiologische Mechanismen zur Blutstillung (Hämostase) und Blutgerinnung in Gang gesetzt. Eine im Gleichgewicht befindliche Hämostase basiert auf einer intakten Funktion der drei eng miteinander verknüpften Grundpfeiler: den Thrombozyten, der Gefäßwand und des plasmatischen Gerinnungs- und Fibrinolyse-Systems [369].

Der Gerinnungsprozess wird durch eine Gefäß- und Gewebsschädigung ausgelöst und auf zwei Wegen aktiviert. Auf dem exogenen oder extravaskulären Weg (Extrinsic-System) erfolgt die Aktivierung sehr schnell (innerhalb von Sekunden), während der Aktivierungsprozess auf dem endogenen oder intravaskulären Weg (Intrinsic-System) aus zahlreichen Einzelreaktionen besteht und längere Zeit (8-10 Minuten) benötigt (Abb. 1). In beiden Fällen kommt es zur Aktivierung des entweder aus den Thrombozyten oder aus dem verletzten Gewebe freigesetzten Enzym Thrombokinase. Unter Anwesenheit von Kalziumionen wandelt dieses Enzym, Prothrombin in das Enzym Thrombin um [73]. Das entstandene Thrombin ist für die Spaltung des löslichen Fibrinogens verantwortlich und leitet

damit die Bildung des unlöslichen Fibrins ein [343]. Durch Einlagerung von weiteren Blutzellen entsteht der endgültige Thrombus, der sich nach der Gerinnung verfestigt und zu einem faserigen Netzwerk zusammenzieht (Retraktion).

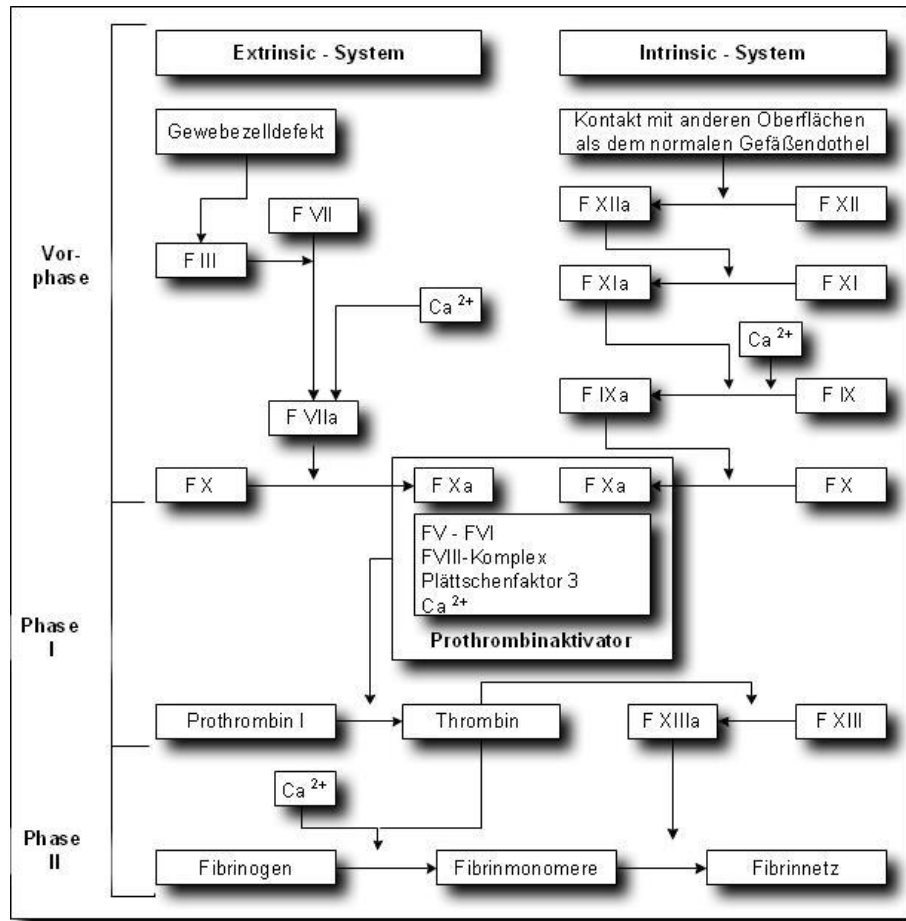


Abb. 1: Gerinnungskaskade nach Schauf et al., 1993 [298],  
(F – Gerinnungsfaktor; a – aktivierter Gerinnungsfaktor)

Über den zeitlichen Ablauf der Blutstillung nach Verletzungen kleinerer Gefäße bestehen genaue Kenntnisse. Innerhalb von 15 Sekunden findet die Sofortreaktion der Gefäßwand (die Vasokonstriktion) statt. Nach 10 Minuten haben die Thrombozyten einen primären Verschlusspfropf gebildet und nach etwa 2 Stunden hat sich ein stabiles Fibrinnetz ausgebildet. In dieses dringen nach Abschluss des Retraktionsvorganges nach 1-2 Tagen Fibroblastensprossen ein und leiten damit den endgültigen bindegewebigen Wundverschluss ein [369]. Grundlage einer intakten Gerinnungskaskade ist eine kettenförmige Reaktion der 13 Gerinnungsfaktoren [292]. Jeder einzelne Gerinnungsfaktor wird von einem anderen aktiviert und nimmt dann selbst die Verstärkerrolle ein. Liegen bereits kleinste Veränderungen in der Faktorenkonzentration vor, ist ein reibungsloser Ablauf der Hämostase

nicht mehr gegeben. Die normale Blutgerinnung unterbleibt infolge von Abwesenheit eines Gerinnungsfaktors [135].

## **1.2 Ätiologie und Pathogenese des Krankheitsbildes**

Im Krankheitsbild der Hämophilie zeigen sich zwei Ausprägungen. Bei der Hämophilie A, die mit 85% am häufigsten auftritt [151], liegt ein Mangel an Faktor VIII zugrunde, bei der Hämophilie B (Christmas-Krankheit) ein Mangel an Faktor IX. Infolge des ungenügenden Vorhandenseins der spezifischen Gerinnungsfaktoren versagt das Intrinsic-System, was eine mengenmäßig ungenügende Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin zur Folge hat. Das Extrinsic-System allein kann eine wirksame Blutstillung nicht gewährleisten.

Demnach zeigt sich die Gerinnungsstörung bei Hämophilen durch eine Verlängerung der Gerinnungszeit, speziell der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) über einen Standardwert von 35-40 Sekunden [292]. Daraus ergibt sich eine verzögerte Bildung des Prothrombinumwandlungsfaktors (Prothrombinase) über das endogene System der plasmatischen Gerinnung [369]. So können selbst kleine Verletzungen erhebliche Blutungen nach sich ziehen und zu hämorrhagischen Diathesen führen [135]. Die größte Blutungsgefahr besteht zwischen dem 2. und 16. Lebensjahr, wobei mit zunehmendem Alter die Blutungsneigung geringer wird [369].

Das Fehlen des Gerinnungsfaktors beider Formen beruht auf einem Gendefekt, welcher auf dem X-Chromosom lokalisiert, d.h. geschlechtsgebunden ist. Demnach manifestiert sich die Krankheit der Hämophilie überwiegend bei Männern, wonach es bei dem weiblichen Geschlecht nur in den seltensten Fällen zum Ausbruch kommt und diese als Überträgerin (Konduktorin) fungiert. Somit ist mit einer 50-prozentigen Wahrscheinlichkeit der Sohn einer Konduktorin hämophil und die Tochter Konduktorin. Bei einem hämophilen Vater fungiert die Tochter als Konduktorin und der Sohn ist gesund [135].

Bei 33 Prozent der Patienten fehlt jedoch eine entsprechende Familienanamnese, so dass hier wahrscheinlich eine Spontanmutation vorliegt [141, 324]. Häufige Mutationen zeigen sich in Inversionen und Deletionen, die den Phänotyp der Erkrankung prägen [151]. So treten bei Hämophilie A 50 Prozent der Mutationen infolge der Inversion im Intron 22 oder Intron 1 auf, was ein Auseinanderbrechen der Sequenz des Faktor VIII Gens zur Folge hat [3, 197]. Die Prävalenz liegt bei 1:10.000 (Hämophilie A) bzw. 1:25.000 (Hämophilie B) [247], wonach in Deutschland ca. 8000 [241] und weltweit 400.000 [324] Hämophilie-erkrankte vorzufinden sind. Zusätzlich kann es mit einer Häufigkeit von 1:1.500.000 durch eine spontane Bildung

von sogenannten Auto-Antikörpern gegen den jeweiligen Gerinnungsfaktor (VIII bzw. IX), zu der Ausprägung einer „erworbenen Hämophilie“ kommen [344]. Die daraus verursachte Inaktivität bzw. reduzierte Aktivität der Gerinnungsfaktoren tritt vermehrt im höheren Alter auf, zu 50 Prozent als Begleiterkrankung oder idiopathisch [168, 170, 344].

Die Hämophilie äußert sich je nach Restaktivität des Faktors in unterschiedlichen Schweregraden. Dieser bestimmt die klinische Ausprägung der Krankheit bei den Patienten (Tab. 1). Dabei ist darauf zu achten, dass die Faktoraktivität bei gesunden Menschen ohne Blutgerinnungsstörung zwischen 60 und 200 Prozent schwanken kann [369].

Tab. 1: Einteilung der Hämophilie A/B nach Schweregrad und der klinischen Manifestation (nach Hoffbrand et al., 1997 [141] , Srivastava et al. 2013 [324] )

Schweregrad der Hämophilie	Restaktivität des Faktors VIII/IX	Klinische Manifestationen
Schwere Hämophilie	< 1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• von frühester Jugend an häufige spontane Blutungsepisoden</li> <li>• Muskel- und Gelenkblutungen (primär in den gewichtstragenden Gelenken)</li> <li>• abnorme Blutungen bereits nach kleinen Verletzungen</li> <li>• Gelenkdeformierung und Verkrüppelung bei unzureichender Behandlung</li> </ul>
Mittelschwere/ Moderate Hämophilie	1-5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutungen nach Verletzungen</li> <li>• gelegentlich spontane Blutungsepisoden</li> </ul>
Leichte/ Milde Hämophilie	5-15%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutungen nach Verletzungen, Operationen bzw. Zahnextraktionen</li> </ul>
Subhämophilie	15-40%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutungen ausschließlich während chirurgischer Eingriffe</li> </ul>

Die kritische Faktoraktivität von 30 Prozent muss vorliegen, um die Hämostase zu gewährleisten. Patienten mit einer Restaktivität zwischen 30 Prozent und 50 Prozent werden nach Aledort [4] als asymptomatisch bezeichnet, da sie vielfach bei chirurgischen Interventionen keine Blutungsepisoden aufweisen, jedoch genetisch zu den Hämophilen zählen. Bei milder Hämophilie und Subhämophilie können die infolge von Verletzungen entstandenen Läsionsblutungen meist ohne Substitution von Plasmaderivaten gestillt werden. Die Krankheitsgeschichte der schweren Krankheitsform, wie sie bei 45 Prozent der Patienten auftritt [286], beginnt schon im frühen Kindesalter mit Verletzungen im Mund und an der Zunge und manifestiert sich im weiteren klinischen Verlauf zu rezidivierenden, schmerzhaften Gelenk- und Muskeleinblutungen [278]. Hierbei ist die Symptomatik der spontan auftretenden Blutungen, mit durchschnittlich 12-20 Blutungsepisoden pro Jahr [296],



charakteristisch und kann selbst bei adäquater Frühbehandlung und Prophylaxe zu schweren Gelenkveränderungen (der hämophilen Arthropathie) bis hin zur Zerstörung des Gelenkes führen [151, 242].

### **1.3 Behandlung und Therapie (Substitution)**

Zur Behandlung der Hämophilie werden Gerinnungsfaktorkonzentrate eingesetzt, die präventiv vor Blutungsepisoden schützen bzw. eine adäquate Reaktion auf eine eingetretene Blutung ermöglichen. Die intravenöse Gabe (Substitution) von Faktor VIII- (Hämophilie A) bzw. Faktor IX-Konzentraten (Hämophilie B), mit dem Ziel die Gerinnungsaktivität des jeweiligen Faktors zu erhöhen, gewährleistet eine deutliche Verbesserung des klinischen Verlaufs der Erkrankung. So haben sich frühere lebensbedrohliche Ausmaße nach operativen und posttraumatischen Blutungen [141], sowohl bei der leichten als auch bei der schweren Verlaufsform, in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts in den Industriestaaten deutlich verbessert [268]. Eine durchschnittliche Lebenserwartung von über 70 Jahren (2001) gegenüber von 8 Jahren (1939) stellt einen deutlichen Zugewinn dar [11].

In den 50er bis hin zu den 70er Jahren erfolgte die Behandlung einer Blutung über die intravenöse Gabe von Vollblut oder Humanplasma, deren Verabreichung ausschließlich in der Klinik erfolgte und somit mit einer zeitlichen Verzögerung zwischen Auftreten der Blutung und klinisch adäquater Behandlung einherging. Dies begünstigte das Blutungsausmaß und die damit verbundene Beschwerdesymptomatik negativ. Zudem kam in den 80er Jahren eine Verunreinigung der Plasmaderivate mit dem HI-Virus und/oder HC-Virus hinzu, wodurch diese Begleiterkrankungen bei älteren Patienten mit Hämophilie gehäuft auftreten [11]. Seither werden die Plasmaderivate verschiedenen Verfahren zur viralen Inaktivierung bzw. einer Virusentfernung unterzogen. Mit der Einführung und Herstellung gentechnisch hergestellter bzw. rekombinanter Faktorkonzentraten in den 90er Jahren [268] kann aktuell eine sichere Substitutionstherapie sichergestellt werden [87]. Zudem konnte mit der Einführung lagerfähiger Faktorkonzentrate eine ärztlich kontrollierte „Heimselfbehandlung“ realisiert werden, was den hämophilen Patienten dazu befähigte die Substitution eigenständig von zu Hause aus durchzuführen und auftretende Blutungen schnell zu behandeln [341]. Ein substitutionsbedingter Aufenthalt im Krankenhaus entfiel somit.

Die Substitutionstherapie unterscheidet grundsätzlich zwischen einer Bedarfsbehandlung der sogenannten On-Demand-Therapie und einer prophylaktischen Behandlung. Letztere unterliegt einer weiteren Differenzierung, die in der folgenden Tabelle 2 aufgeführt wird.

Tab. 2: Definitionen verschiedener Protokolle der Substitutionstherapie nach Srivastava et al. 2013 [324]

\*continuous defined as the intent of treating for 52 weeks/year and receiving a minimum of a prior defined frequency of infusions for at least 45 weeks (85%) of the year under consideration. \*\* large joints = ankles, knees, hips, elbows and shoulders

<b>Protocol</b>	<b>Definition</b>
Episodic (on-demand) treatment	Treatment given at the time of clinically evident bleeding
Primary prophylaxis	Regular continuous* treatment initiated in the absence of documented osteochondral joint disease, determined by physical examination and/or imaging studies, and started before the second clinically evident large joint bleed an age 3 years**
Secondary prophylaxis	Regular continuous* treatment started after 2 or more bleeds into large joints** and before the onset of joint disease documented by physical examination and imaging studies
Tertiary prophylaxis	Regular continuous* treatment started after the onset of joint disease documented by physical examination and plain radiographs of the affected joints
Intermittent (periodic) prophylaxis	Treatment given to prevent bleeding for periods not exceeding 45 weeks in a year

Bei der Behandlung nach Bedarf (On-Demand) erfolgt die Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors ausschließlich bei spontanen oder traumatischen Blutungsepisoden jeglicher Lokalisation, wenn sie ein entsprechendes Ausmaß übersteigen bzw. mit Komplikationen gerechnet werden muss. Eine weitere Form ist die Bedarfsbehandlung, die bei bevorstehenden operativen Eingriffen bzw. besonderen körperlichen und/oder psychischen Belastungen herangezogen wird. Somit verhindert die On-Demand-Therapie nicht das Auftreten neuer Blutungsepisoden und das damit verbundene Auftreten bzw. Fortschreiten der Hämophilen Arthropathie [77].

Demgegenüber wird bei der prophylaktischen Substitutionstherapie der defizitäre Gerinnungsfaktor unabhängig von einer Blutungsepisode zugeführt, mit dem Ziel (neue) Blutungsepisoden zu vermeiden, die akute Phase zu kontrollieren, das Blutungsrisiko zu reduzieren [273] sowie blutungsbedingte Gelenkschädigungen zu vermeiden [31]

Die Häufigkeit, genaue Dosierung der Faktorkonzentrate und Art der Anwendung richtet sich nach klaren Kriterien wie den Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer [19]. Für prophylaktische Therapie existieren hierzu verschiedene Protokolle, wie zum Beispiel das „Malmö“- oder das „Utrecht-Protokoll“ [324]. Weitere Entwicklungen im Bereich der Substitutionstherapie lösen die bisher bestehenden Protokolle aufgrund von Fortschritten in der Gentherapie, durch ein individuell auf den

Patienten abgestimmtes Therapieregime sowie der verlängerten Halbwertszeit der Präparate [97, 209, 242, 256] ab. Letzteres wird unter anderem auch durch die Entwicklung neuer bispezifischer Antikörper, wie zum Beispiel mit Hilfe der „Emicizumab“ für Patienten mit Hämophilie A erreicht. Ein humanisierter monoklonaler Antikörper bindet sowohl an den Gerinnungsfaktor IXa als auch an den Faktor X und vermittelt deren Aktivierung, was bei intaktem Gerinnungssystem die Funktion des Gerinnungsfaktors VIII darstellt [216, 243].

Mittlerweile zählt die prophylaktische Substitutionstherapie in den Industrieländern zum „Gold Standard“ für die Behandlung der schweren Hämophilie [238], wobei die Entscheidung für die Wahl dieses Substitutionsregimes vom Arzt und Patienten in Abhängigkeit verschiedener Faktoren getroffen wird. Neben der Verfügbarkeit und den hohen Kosten der Faktorkonzentrate [208], stellt die regelmäßige intravenöse Injektion des Faktorpräparates [363] und der damit verbundene Zeitaufwand [41] ein deutliches Hindernis der regelmäßigen Substitution dar.

Bezüglich der Substitutionsform existieren verschiedene Behandlungsmodalitäten. Eine blutungsvorbeugende Dauerbehandlung (Prophylaxe) wird vor allem bei Kindern und Jugendlichen angewendet [83, 217]. Bei Erwachsenen [52, 82, 349] mit schwerer Hämophilie wird die Prophylaxe in Form der ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung durchgeführt, mit dem Ziel eine Ausbildung der hämophilen Arthropathie zu verhindern.

In der Vergangenheit wurden einige Studien durchgeführt, die die Gelenksituation in Abhängigkeit vom Beginn sowie dem Verlauf der Behandlung bei Kindern und Jugendlichen untersuchten [5, 15, 178, 207, 212, 234, 255, 353]. Inwieweit jedoch die Behandlungsmodalität einen Einfluss auf die Entwicklung der hämophilen Arthropathie bei Erwachsenen besitzt, fand bisher in nur wenigen Studien Beachtung [84, 355].

## 1.4 Hämophile Arthropathie

Die hämophile Arthropathie ist ein Folgezustand rezidivierender, intraartikulärer Blutungsepisoden (Hämarthros) und führt langfristig zur Ausbildung des charakteristischen Blutergelenkes mit teils schwerster destruktiven Gelenkveränderungen [49, 287, 289]. Die erste detaillierte Beschreibung des klinischen Bildes der hämophilen Arthropathie lieferte König bereits 1892 [175]. Er unterteilte die destruktiven Prozesse der hämophilen Arthropathie in drei Stadien:

- Stadium der ersten Blutung bis zum Hämarthros,
- Stadium der Entzündungsphase bis zum Auftreten der Panarthritits,
- das rückläufige Stadium der Fibrose bis zur Ausbildung von permanenten Gelenkdeformitäten und Kontrakturen.

Auf der Grundlage von König nahm De Palma [63] eine Unterteilung der Arthropathie in vier Grade vor. Arnold und Hilgartner [13] zeigten eine detailliertere Klassifizierung der hämophilen Arthropathie auf, indem sie die klinische durch die radiologische Charakteristika ergänzten und den Verlauf der Arthropathie in fünf Stufen einteilten (Tab. 3).

Die kombinierte klinische und radiologische Klassifizierung der hämophilen Arthropathie ermöglicht meist bis zum dritten radiologischen Stadium eine adäquate gelenkspezifische, konservative Behandlung. Später ist die hämophile Arthropathie nicht mehr reversibel, was langfristig operative Eingriffe notwendig macht [13, 99, 282].

Tab. 3: Klinische und radiologische Klassifikation der hämophilen Arthropathie nach Arnold & Hilgartner 1977 [13]

Klinische Charakteristik		Radiologische Charakteristik	
Kategorie		Stadium	
akuter Hämarthros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spontanblutungen</li> <li>• Gelenksteifheit und Schmerz</li> <li>• Gelenk: <ul style="list-style-type: none"> <li>- gespannt, geschwollen</li> <li>- hart, warm, empfindlich</li> </ul> </li> <li>• Hautoberfläche: <ul style="list-style-type: none"> <li>- glänzend und rot</li> </ul> </li> <li>• Schonhaltung in Flexion</li> <li>• Bewegungseinschränkung</li> </ul>	<b>I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine skeletalen Anomalien</li> <li>• Weichteilschwellung infolge von Gelenkeinblutung</li> </ul>
subakuter Hämarthros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entwicklung nach mehr als zwei akuten Einblutungen</li> <li>• Schmerz ist nicht prominent</li> <li>• verdickte Synovia (Hypertrophie)</li> <li>• moderate Bewegungseinschränkung</li> </ul>	<b>II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporose besonders in Epiphysen</li> <li>• keine Verengung des Knorpelraumes</li> <li>• keine Knochenzysten</li> </ul>
		<b>III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine signifikante Einengung des Gelenkspaltes</li> <li>• subchondrale Zysten</li> <li>• Strukturveränderungen</li> <li>• Vergrößerung der Epiphysen</li> <li>• Eisenablagerung auf der Synovium (getrübbte Erscheinung)</li> <li>• der artikuläre Knorpel ist noch erhalten</li> </ul>
chronischer Hämarthros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nach subakuten Gelenkeinflüssen für mehr als sechs Monate</li> <li>• progressive Gelenkveränderungen destruktiver Natur</li> <li>• Gelenk: <ul style="list-style-type: none"> <li>- fibrotisch</li> <li>- Ausbildung einer Kontraktur</li> <li>- vollständig, zerstörtes Gelenk</li> </ul> </li> </ul>	<b>IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verkleinerung des Gelenkspaltes</li> <li>• Knorpeldestruktion</li> </ul>
		<b>V</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausbildung einer faserigen Gelenkskontraktur</li> <li>• Verlust des Gelenkspaltes</li> <li>• Hypertrophie der Epiphyse</li> <li>• dauerhafte Auflösung der Gelenkstrukturen</li> <li>• Einschränkung der Gelenkbeweglichkeit</li> <li>• Abnahme der Blutungsepisoden</li> </ul>

Das akute klinische Bild einer Gelenkblutung zeigt sich in „kurzfristigen Effekten“ und umfasst Schmerz, Schwellung, Überwärmung, Muskelspasmus und die Bewegungseinschränkung [100, 286, 356]. Jedoch verspüren viele Patienten eine individuelle Empfindsamkeit in den betroffenen Gelenken bereits bevor eine Gelenkblutung klinisch auffällig wird. Dieses Phänomen der sog. „Aura“ [324] könnte das Symptom der Initialen, auf die Gelenkinnenhaut beschränkte Blutung sein, welche einen Druck auf diese ausübt und anschließend in die freie Gelenkhöhle ausbricht. Dieser Aspekt ist jedoch letztlich ungeklärt [151]. Die „langfristigen Effekte“ intraartikulärer Blutungen stellen ein weitaus schwerwiegenderes Problem dar. Die Veränderung der Synovialis und die Zerstörung des Gelenkknorpels sind die zentralen Probleme der hämophilen Arthropathie [286]. Die

Eigenschaften und Folgen der akuten Blutung, Synovitis sowie Hämophilen Arthropathie sind in der folgenden Tabelle 4 zusammengestellt.

Tab. 4: Eigenschaften und Folgen der akuten Blutung, Synovitis und der Hämophilen Arthropathie bei hämophilen Patienten nach van Vulpen et al. 2017 [356]

ROM – Range of Motion

<b>Charateristics</b>	<b>Acute haemarthrosis</b>	<b>Synovitis</b>	<b>Heamophilic arthropathy</b>
<b>Swelling</b>	Acute	Chronic, not tense	Possible (during flare)
<b>Pain</b>	Present	Usually absent	Usually present, no correlation with radiologic findings
<b>ROM</b>	Flexion deformity	In early stages preserved Later mild limitation	Stiffness In large stages deformity, subluxation, laxity, malalignment, spontaneous arthrodesis
<b>Imaging</b>	Effusion, displacement of fat pads	Effusion, synovial thickening	Joint space narrowing, bone cysts, epiphyseal enlargement, osteoporosis, deformity

Das Synovialgewebe kleidet die Innenfläche der Gelenkkapsel aus und bedeckt alle intraartikulären Strukturen mit Ausnahme des Gelenkknorpels [291]. Die Lubrikation und Nutrition des Gelenkknorpels wird über die Produktion von Synovialflüssigkeit (Synovia) gewährleistet. Mit seiner spezifischen Zusammensetzung aus Synovialmembran und subsynovialer Schicht, mit einem darin enthaltenen Fett-, Bindegewebe sowie kapillären Blut- und feinen lymphatischen Gefäßen, wird das Synovialgewebe als eines der „Zielgewebe“ der destruktiven Gelenkvorgänge angesehen [160]. Infolge einer akuten Einblutung in das Gelenk wird eine akute Reaktion des Synovialgewebes, in Form einer Infiltration von polymorphkernigen Zellen, Mono- und Lymphozyten hervorgerufen. Nach ca. einer Woche wird das frei im Gelenk befindliche Blut mit Hilfe von Synoviozyten und eingewanderten Makrophagen wieder vollständig abgebaut [196]. Wiederholte Blutungen überschreiten jedoch die Abbaukapazität, was mit einer längeren Verweildauer von intraartikulären Blut einhergeht. Die aktuellen Konzepte gehen von einer durch Blutkontakt katabol aktivierten Synovialis aus, die sukzessiv den Knorpel zerstört [285, 350, 356]. Somit ist der pathogenetische Mechanismus der hämophilen Arthropathie als multifaktoriell [283] anzusehen und beinhaltet direkte als auch indirekte Wirkungen auf den Gelenkknorpel.

Aledort [4] fasst die für den Prozess der Knorpelzerstörung verantwortlichen Einflussfaktoren in drei Hauptfaktoren zusammen (Abb. 2):

- der enzymatischen Degradation
- dem direkten Effekt von Eisen (Hämosiderin)
- den mechanischen Faktoren.

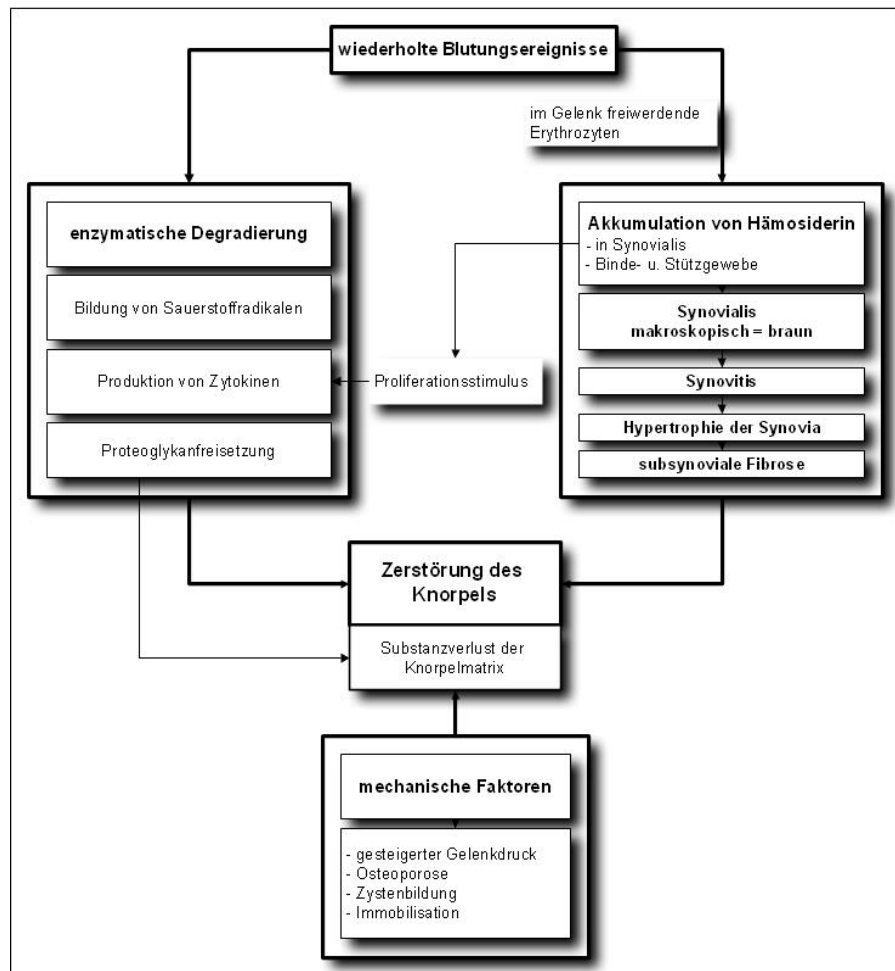


Abb. 2: Die destruktiven Vorgänge am Knorpelgewebe, Entstehung der hämophilen Arthropathie in Anlehnung an Aledort (1985) [4] und Rosendaal et al. (1999) [286] (eigene Darstellung)

Mit jeder erneuten Blutungsepisode geht von dem intraartikulärem Blut und dessen durch Eisen (Hämosiderin) katalysierten Entstehung von Sauerstoffradikalen, eine direkte Wirkung auf den Knorpel aus. Die Akkumulation von Hämosiderin wird als Auslöser für die Entstehung der chronischen Synovitis angesehen, was wiederum den Knorpel schädigt [268] (Abb. 3). Langfristig kommt es infolge der Produktion von Enzymen und Cytokinen aus der Synovialmembran infiltrierten inflammatorischen Zellen, zu einer Zerstörung des Gelenkknorpels [196]. Zudem begünstigt der, durch die Einblutung erhöhte Gelenkinnendruck sowie die mechanische Aufweitung der Gelenkkapsel die Zerstörung der

Knorpelzellen sowie die Inhibition der Proteoglykansynthese [285]. Eine langanhaltende Inhibition der Knorpelmatrix ist bereits nach 4tägiger Exposition von Blut zu verzeichnen [145, 290]. Wobei darauf hingewiesen werden sollte, dass bereits Mikroblutungen, sogenannte „stillen Blutungen“ die Entstehung einer hämophilen Arthropathie verursachen können. Ein Problem stellt hierbei die geringe Flüssigkeitsansammlung dar, so dass die Blutung nicht als Hämarthros wahrgenommen wird, sich dennoch aber Hämosiderin im Gelenk einsiedeln und zu irreversiblen Gelenkschädigungen führen kann [350].

Der beschriebene Ablauf entspricht inflammatorischen sowie degenerativen Gelenkveränderungen, wie sie auch bei der Osteoarthrose und rheumatoiden Arthritis vorzufinden sind [286]. Zusammenfassend setzt sich der Kernprozess einer blutungsinduzierten Gelenkschädigung aus einer synovialen Inflammation, der Knorpeldestruktion und Veränderungen am Knochen (siehe 1.4.1) zusammen, die in der folgenden Abbildung 3 zusammenfasst sind.

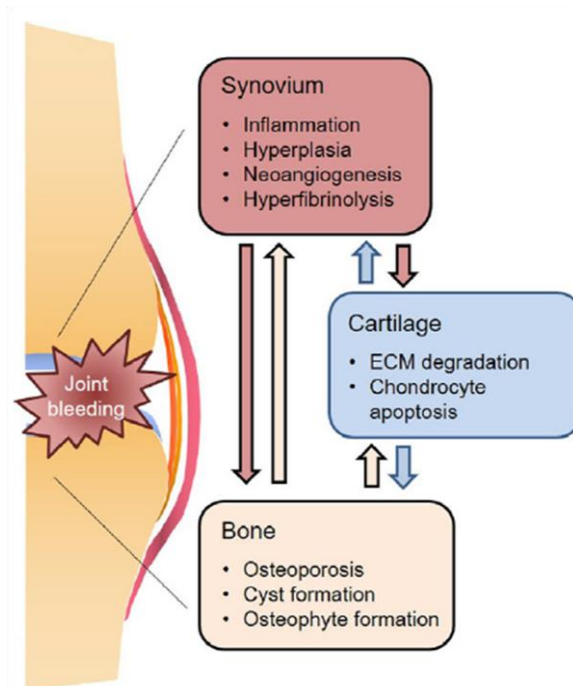


Abb. 3: Effekte einer Gelenkblutung auf das Synovialgewebe („Synovium“), den Gelenkknorpel („Cartilage“) und Knochen („Bone“) nach van Vulpen 2017 [356] ECM-Extra-Cellular-Matrix

Radiologische (z.B. Arnold-Hilgartner-Skala [13], Pettersson Score [257]), magnetresonanztomographische Scoringsysteme (z.B. International Prophylaxis Study Group-MRI-Skala [68]) oder auch Ultraschall-Untersuchungen (z.B. Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultra Sound-Score – Head-US-Score [218, 219]) dienen der Quantifizierung



des artikulären Destruktionsmusters [91, 213]. Die durch die Magnetresonanztomographie (MRT) leicht nachzuweisenden Eisenablagerungen mögen Aussagen über die Schwere der vorliegenden hämophilen Arthropathie zulassen. Jedoch verändert sich die synoviale Morphologie mit zunehmendem Alter und der Anzahl stattgefundener intraartikulärer Blutungen. Während die Synovialis jüngerer Patienten zottenreich (villös) proliferiert und hyperäm ist, stellt sie sich bei älteren Patienten als flach, avillös und fibrotisch dar [329]. Neben der apparativen Diagnostik entwickelte die World Federation of Haemophilia bereits 1985 für die klinische Anwendung und Klassifizierung der Gelenksituation von Sprung-, Knie- und Sprunggelenk den sogenannten „WFH-Score“ [268] bzw. „Gelenkscore nach Gilbert“ [98]. Somit wurde eine Evaluation von ROM, Gelenkdeformität, Schwellung, Krepitation, Instabilität und Muskelatrophie bei erwachsenen Patienten mit Hämophilie möglich und findet bis heute als Untersuchungsinstrument eine breite Anwendung. Für Kinder und Jugendliche im Alter von 4-18 Jahren konzipierte die International Prophylaxis Study Group (IPSG) aus bereits bestehenden Diagnostiktools den „Haemophilia Joint Health Score (HJHS)“ und schaffte in international anerkanntes reliables Untersuchungsinstrument [136].

#### **1.4.1 Muskuloskelettale Probleme (der Kniegelenksarthropathie)**

Häufig rezidivierende Gelenk- und Muskelblutungen führen einerseits zu anatomischen Veränderungen im Bereich der betroffenen Gelenke, wie u.a. zur Osteoporose, Knochenatrophie, Umwandlung der Knorpelschicht und der gelenknahen Knochenabschnitte sowie der Gelenkkapselverdickung [286]. Andererseits können funktionelle Defekte folgen, die sich in der Ausbildung passager oder dauerhafter Kontrakturstellungen äußern [185]. Diese Manifestationen sind in einem sog. „Circulus vitiosus“ [23] organisiert und entwickeln sich als Reaktion auf die akuten Symptome einer Gelenkblutung (Abb. 4).

Als mögliche Ursache für das Auftreten des Schmerzes und der damit verbundenen Aktivierung der Nozizeptoren [337] beim hämophilen Hämarthros sehen Kurme et al. [185] drei verschiedene Aspekte:

- die starke Kapselspannung infolge einer akuten Hämorrhagie
- die Fibrosierung der Gelenkoberflächen durch die Ablagerung gerinnender Produkte und Ausfall von Fibrin
- die Auslösung eines starken chemischen Reizes durch den Zerfall der Erythrozyten und der damit verbundenen Veränderung des örtlichen pH-Wertes, wie sie bei Blutungen in die Bauchhöhle vorzufinden sind.

Schlussendlich kann der erste Aspekt von Kurme et al. aufgegriffen und somit die Dehnung der Synovialis als Schmerzindikator für den akuten Hämarthros angesehen werden [23]. Der Patient nimmt infolge der Synovitis [160, 349] eine Schonhaltung mit einem Knieflexionswinkel von 30-60° ein [72]. Im Experiment ließ sich zeigen, dass dies die Stellung mit dem minimalsten intraartikulären Druck ist, von der ausgehend Bewegungen in jede Richtung die Gelenkspannung erhöhen und schmerzhaft sind [345]. Es kommt zu einer Bewegungseinschränkung mit Kontrakturen der umliegenden Muskulatur, was infolge der schmerzbedingten Immobilisation langfristig in einer Atrophie und propriozeptiven Defiziten [26, 133] der gelenkumspannenden Muskulatur mündet. Diese begünstigt wiederum die artikulare Dysfunktion und provoziert die histologische Veränderung der Synovialis, was den Beginn neuer Blutungsepisoden verursacht [23]. Ohne adäquate Therapie kann dieser Teufelskreis des „Circulus vitiosus“ (Abb. 4) nicht durchbrochen werden und zu langfristigen Schädigungen des Gelenkes bis hin zur Deformität und den Funktionsverlust führen [99].

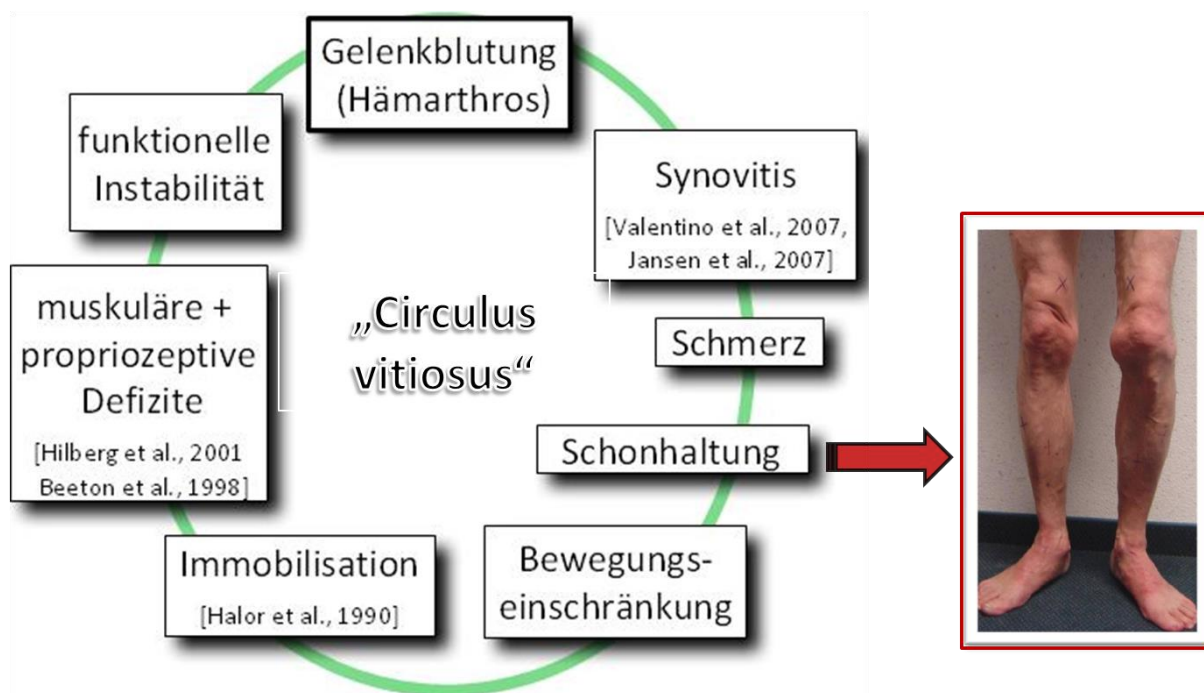


Abb. 4: Circulus vitiosus mit einer Abbildung eines kontrahierten Kniegelenkes mit Überwucherungen der Epiphysen (eigene Darstellung adaptiert nach der HämArthro-Gruppe)

Das Gelenk, was bevorzugt zu wiederholten intraartikulären Blutungen neigt, wird als Zielgelenk („target joint“) bezeichnet [228]. Charakteristisch für ein solches Zielgelenk sind drei oder mehr rezidivierende Spontanblutungen innerhalb eines Zeitraums von 6 Monaten [32, 324]. Hierbei lokalisieren sich die Blutungen besonders in den großen Gelenken der unteren Extremitäten [96]. Einer Studie von Rodriguez-Merchan zur Folge [279] ist im Kleinkindalter das target joint das Sprunggelenk, wobei ab dem fünften Lebensjahr zunehmend das Kniegelenk eine prominente Rolle einnimmt. Der Grund für diese Anfälligkeit des Kniegelenkes gehe mit der mangelnden inneren knöchernen Stabilität einher und leite sich aus dessen Funktion als Rad- und einem Scharniergelenk ab. Dies habe zur Folge, dass alle anders gerichteten Krafteinflüssen, die außerhalb des Scharniermechanismus ablaufen, nicht über eine muskelgedämpfte Ausweichbewegung kompensiert werden und die Überleitung auf den Kapsel-Band-Apparat über ungünstige Hebelarme erfolgt. Das Kniegelenk ist demnach starken Stressoren ausgesetzt und [279] es kommt zu Gewebstraumatisierungen, die bei hämophilen Personen bereits bei Mikrotraumen am Kapsel- und Bandapparat Spontanblutungen auslösen können [143]. Nach den neuen Erkenntnissen [96, 210, 331] hat jedoch das Sprunggelenk das Kniegelenk als „target joint“ abgelöst, was mit zunehmendem Alter eine starke Verschlechterung der Gesamtgelenksituation aufweist [328].

## **Skeletale Funktionsstörungen**

Die erste Hämorrhagie in das Gelenk tritt schon besonders bei der schweren Verlaufsform der Hämophilie in der frühen Kindheit auf [43, 279]. Im Rahmen einer chronischen Synovitis kann es bei Kindern zum vorzeitigen Auftreten einer Vergrößerung der Knochenkerne und damit zur Vergrößerung der Epiphysen führen. Dies ist durch die gesteigerte Durchblutung der gelenknahen Strukturen bedingt. Infolgedessen kann es zum verstärkten epiphysären asymmetrischen Wachstum kommen, was zu der Ausbildung von Beinlängendifferenzen und Fehlstellungen führt [151, 279]. Explizit im Kniegelenk ist die Ausbildung von Valgus- sowie Varusdeformitäten ein Resultat asymmetrischer Überwucherungen der Epiphysen [281]. Die zusätzliche Außenrotation der Tibia kann nach langen Deformitäten in einer posterioren Subluxation enden (Abb. 4) [17]. Sobald die Tibia diese Position einnimmt, ist diese mit und ohne Behandlung nicht mehr reversibel und die anatomische Position wird nie mehr erreicht [63]. In einem schweren und sehr fortschreitenden Fall bilden sich Gelenkversteifungen (sog. Ankylosen) aus, was in einer vollständigen Bewegungseinschränkung mündet [278].

Im weiteren Verlauf entwickelt sich ab einem Alter von zehn Jahren im Kniegelenk ein charakteristisches „Knirschen“, eine sogenanntes Krepitationszeichen, welches ein weiteres Resultat der Überwucherungen der Epiphysen und auch der Patella darstellt [63]. Dieses fühlbare nicht kontinuierliche Krepitationszeichen ähnelt einem Reibgeräusch während der passiven Bewegung und kommt sowohl bei Arthrose als auch rheumatoider Arthritis vor [1].

## **Muskuläre Funktionsstörungen**

Einblutungen in die Muskulatur sind ebenso typisch für Patienten mit Hämophilie, treten jedoch mit 13 Prozent sehr viel seltener in Erscheinung als intraartikuläre Gelenkblutungen mit einer Prävalenz von 79 Prozent [142]. Besonders in den unteren Extremitäten findet sich eine Prädominanz für Blutungen, explizit für Blutungen in die Waden- und Oberschenkelmuskulatur und Iliacusblutungen [278]. Mit einer Häufigkeit von 29 Prozent erfolgen Muskelblutungen in die Kniestrecker, mit 19 Prozent in die Wadenmuskulatur und nur mit 9 Prozent in den M. iliacus [142]. Muskelblutungen werden öfter als Gelenkblutungen durch äußere Einwirkungen (Druck, Stoß) verursacht und führen zur Funktionsbehinderung bzw. Spasmus des betroffenen Muskels, was mit starken Schmerzen verbunden ist [23]. Hofmann [142] weist darauf hin, dass für die Auslösung der Muskelblutungen, eher fortgeleitete, als direkte Traumen verantwortlich sind. Somit können arthropathische Störungen der Beinstatik und –kinetik zur Auslösung beitragen. Die Einengung des N. femoralis infolge einer Iliacusblutung kann mit dem Verlust des Patellasehnenreflexes und

neurologischen Defiziten des M. quadrizeps femoris einhergehen, was langläufig dessen Aktivität pathologisch beeinflusst [26, 186, 278].

Komplikationen persistierender Blutungen in nicht abheilenden, blutgefüllten Zysten oder in den gleichen Muskel führen zu der Ausbildung von Pseudotumoren [142, 186], wobei nur bei 1-2 Prozent der Patienten mit schwerer Hämophilie diese im Bereich des Beckens oder Femurs auftreten [27]. Die Ausbildung eines Kompartmentsyndroms mit der Gefahr einer Muskelischämie verbunden mit Kontrakturen und neurologischen Beeinträchtigungen können die Folge sein [26].

#### **1.4.2 Sensorik des Bewegungsapparates (Propriozeption) und dessen Einschränkungen**

Unter Propriozeption werden Sinneseindrücke zusammengefasst, die durch eine Reizung von Muskeln, Sehnen- und Gelenkmechanosensoren entstehen [120]. Es stellt als Sinnessystem die bewusste und unbewusste Verarbeitung afferenter Informationen der Sensomotorik durch das Zentralnervensystem (ZNS) dar und umfasst die Komponenten des Kraft-, Bewegungs- und Gelenkstellungsinns. Im weiteren Sinne kommt die afferente Information aus dem Gleichgewichtsorgan und dem Auge hinzu [265]. Die Propriozeption selbst unterliegt auf mehreren Ebenen einer Regulation kortikaler und subkortikaler elektrischer Signale, was Riemann in Form einer Übersicht [277] genau beschreibt. Unterschiedliche Strukturen (Rezeptoren in Gelenken und Muskeln, Rückenmark und höheren Ebenen des ZNS) und Einflussgrößen (z.B. körperliche Belastung) tragen zur Funktion der Propriozeption bei [220]. Jedoch führt der Großteil afferenter Signale aus Muskeln, Sehnen und Gelenken zu einer unbewussten Sinneswahrnehmung.

Veränderungen in Muskel-, Band- und Kapselstrukturen beeinflussen die Propriozeption durch einen Ausfall von Rezeptorgewebe, was die Störung propriozeptiver Funktionen ausweitet [265]. Laskowski [199] konnte zeigen, dass neben Traumen auch Ergüsse oder Entzündungen, wie sie bei dem hämophilen Patientenkollektiv häufig in Form einer Synovitis vorliegen, ebenfalls eine starke Beeinträchtigung der Propriozeption aufweisen. Diese akute Phase wird von Schmerzen begleitet und bildet einen weiteren negativen Effektor für die neuromuskuläre Funktionsfähigkeit.

Auf dem Gebiet der Schmerzwahrnehmung ging man in frühen 70iger Jahren zunächst von der Theorie der sogenannten „Gate-Control-Theorie“ aus, welche von einer Beeinflussung der Hemm-, Förderungs- und Speicherprozesse nozizeptiver Afferenzen, durch eine Interaktion zwischen afferenten Signalen der Propriozeptoren und Nozizeptoren gesteuert wird [224].

Diese Signale konvergieren gemeinsam an den Interneuronen, die erregende Synapsen von den Nozizeptoren und hemmende Synapsen von den Propriozeptoren enthalten. Eine Aktivitätsminderung der propriozeptiven Afferenzen führe zu einer Enthemmung der Interneuronen, wodurch eine Schmerzempfindung begünstigt und Nozireaktionen hervorgerufen werden können [200, 224]. Aktuelle Theorien basieren auf einer Entladung der Motoneuronen auf Mikroebene und dem gesamten Muskelverhalten auf Makroebene. Hodges und Tucker beschreiben hierbei 5 folgende Schlüsselemente der Schmerzanpassung die nacheinander ablaufen und das Ziel haben den Schmerz zu reduzieren und den schmerzhaften Teil somit zu schützen (Abb.5):

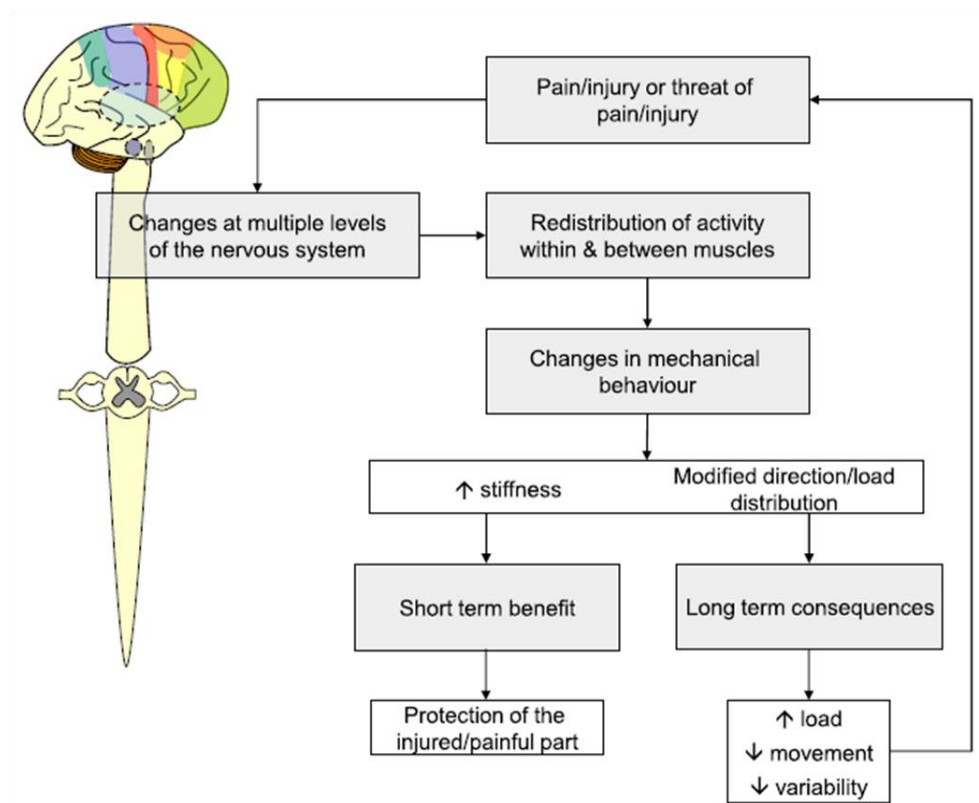
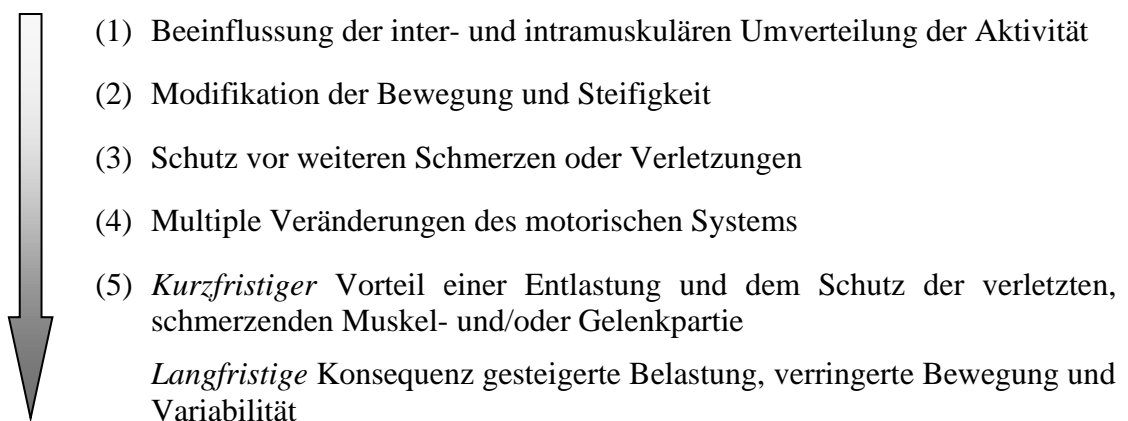


Abb. 5: Die neue Theorie der motorischen Anpassung an den Schmerz nach Hodges & Tucker, 2011 [138]

Patienten mit Hämophilie sind aufgrund der intra-artikulären Blutungen zum einen von akuten Schmerzzuständen betroffen, die sich Begleitsymptom der hämophilen Arthropathie in chronische Schmerzzustände manifestieren [155]. Die Anpassung an den Schmerz geht auf der zuvor beschriebenen Mikroebene mit einer Reduzierung der Motoneuronenentladung einher, was sich während einer dynamischen Beinbewegung in einer verringerten Muskelaktivität des Agonisten und einer erhöhten Muskelaktivität des Antagonisten im Elektromyogramm zeigte [117]. Mellor und Hodges [223] wiesen am Quadrizeps eine verminderte Synchronisierung der Motoneuronen bei einem vorderen Knieschmerz nach. Der Schmerz kann hierbei mit einer Veränderung in der zeitlichen muskulären Aktivierung der medialen und lateralen Köpfe des Quadrizeps assoziiert werden [53, 137].

### **Die Veränderung des Muskeltonus – Ausbildung einer Flexionskontraktur**

Bis sich eine Kontrakturstellung manifestiert, werden zunächst biochemische Prozesse in Gang gesetzt, die den „Spannungszustand der Muskulatur“ verändern. Der sogenannte „Muskeltonus“ wird durch viskoelastische Eigenschaften des Gewebes und durch Reize des Nervensystems hervorgerufen. Man unterscheidet zwischen „passiven“ und „aktiven“ Muskeltonus“ [320].

Bei Irritationen der Gelenkkapsel, zum Beispiel durch Einblutungen, werden die Nozizeptoren aktiviert. Diese generieren zum Schutz des Gelenkes einen intensiven Hypertonus in der Muskulatur [321]. Dieser muskuloskelettale Reflex wird von einem nozizeptiven Input getriggert und als „nozizeptiver Reflex“ bezeichnet [351]. Gekoppelt ist dieser mit einer Kontraktion der Flexorengruppe und einer Inhibition der Extensoren des assoziierenden Gelenkes [297] (Abb. 6). Eine Ausbildung einer Kontrakturstellung kann die Folge sein [78]. Als Kontrakturen werden anhaltende Bewegungseinschränkungen bezeichnet, die sich zunächst von der schmerzbedingten reflektorischen, funktionellen Form zu bleibenden Verkürzungen der Weichteile (strukturellen Kontrakturen) infolge von degenerativen Veränderungen, Lähmungen und Immobilisation entwickeln können [233].

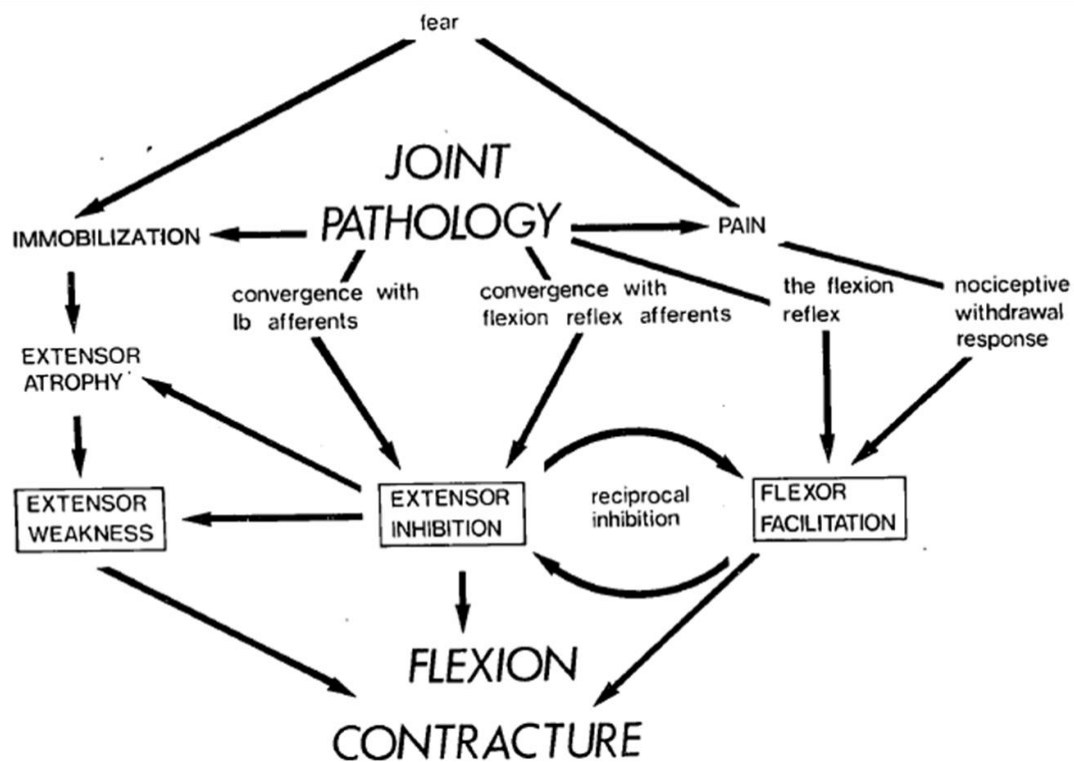


Abb. 6: Netzwerk und Faktoren die zu einer Flexionskontraktur führen (aus Young et al. 1986[371])

Durch Infusion einer Flüssigkeit in das Kniegelenk konnten Wissenschaftler zeigen, dass eine Schwellung die Muskelaktivität des Quadrizeps reduziert [58, 147, 248, 274, 347, 348]. De Andrade und Mitarbeiter [58] wiesen nach, dass bei einem Gelenkinnendruck von höchstens 20 mmHg ein an Sensorezeptoren der Gelenkkapsel gebundener Mechanismus einsetzt, der die Innervation der Vastusmuskulatur reflektorisch inhibitiert. Bei dem hämophilen Patientenkollektiv verleiht diese Reaktion für die Schonhaltung in der Flexionsstellung einen entlastenden Effekt und führt zu einer raschen Atrophie der Vastusgruppe [143].

Einige Studien belegen, dass der M. vastus medialis zuerst atrophiert und im Vergleich zum M. vastus lateralis auf Rehabilitation langsamer reagiert [86, 205, 271]. Infolge der schmerzbedingten Entwicklung des Spasmus der Hamstrings kann sich eine qualitativ und quantitativ unzureichende Muskelführung gelenkbelastend auswirken, was in der Ausbildung einer muskulären Dysbalance mündet. Jede Störung des muskulären Gleichgewichts führt zu einer größeren Beanspruchung der Band- und Knochenführung und verhindert einen reibungslosen Gleitvorgang der Gelenkkörper gegeneinander [202]. Es manifestiert sich eine progressive Beugekontraktur [63].



Bezüglich der Kraftverhältnisse zwischen Extensoren und Flexoren resultiert daraus bei beiden Muskelgruppen eine starke Verminderung, wobei die Extensoren einen höheren Kraftverlust aufweisen [336]. Weitere Studien sehen diese Reflex-Inhibition der Alpha-Motoneuronen der Extensoren und die Fazilitation der Flexoren als Reaktion auf die irritierende, blutungsbedingte Kapseldehnung am Kniegelenk [58, 317]. Pietri [258] weist darauf hin, dass besonders die langsamen Muskelfasern (Typ I) von der Atrophie betroffen sind. Die Prävalenz der Gelenkkontrakturen bei der schweren Form der Hämophilie beläuft sich auf 50 bis 95 Prozent und zeigt sich im Sprunggelenk als Pes equinus (Spitzfuß) oder im Ellbogen und Kniegelenk in Form einer Flexionsstellung bzw. Beugekontraktur [16]. Die Beugekontraktur zieht Achsenfehlstellungen wie relative Beinverkürzungen nach sich, die nur durch einen Spitzfuß bei gleichzeitiger Beugung im Hüftgelenk ausgleichbar sind [233] (Abb. 7). Im Zusammenhang mit eingetretenen Knorpeldestruktionen kann eine erhebliche Instabilität des Gelenkes mit nachfolgender Bandlockerung die Ausbildung eines sogenannten Schlottergelenkes zur Folge haben [78]. Bei vollständigem Knorpelabrieb ist eine komplette Versteifung (Ankylose) des Gelenkes möglich.



Abb. 7: Klinisches Bild eines Patienten mit Flexionskontraktur am Kniegelenk und Pes equinus [272]

## 1.5 Funktionelle Anatomie des Kniegelenkes

Das Kniegelenk, *Articulatio genus*, ist als größtes Gelenk des menschlichen Körpers ein Getriebeelenk, eine Sonderform eines transportablen Drehscharniergelenkes [260]. Neben der Extension und Flexion in der Sagittalebene ist in gebeugter Stellung eine axiale Längsrotation möglich [164]. Das Kniegelenk setzt sich genau betrachtet aus drei Gelenken, die *Articulatio femoropatellaris*, der *Articulatio femorotibialis* und der Verbindung zwischen Tibia und Fibula durch die *Articulatio tibiofibularis* zusammen. Jedoch wird das zuletzt genannte plane Gelenk nicht zum eigentlichen Gelenk gerechnet, da es ausschließlich eine geringe Gleitbewegung von vorn nach hinten und umgekehrt ermöglicht [229].

Hinsichtlich seiner Konstruktion und biomechanischen Funktionen stellen Schumpe et al. [307] das Kniegelenk als kompliziertestes Gelenk des menschlichen Körpers heraus. Sein komplizierter Aufbau erklärt sich in der Erfüllung zwei konträrer Forderungen [229]:

- 1) In der Streckstellung muss es stabil sein und die Tragefunktion übernehmen, um der aus der Last des Teilkörpergewichts und den Band- und Muskelkräften resultierenden Beanspruchungen standzuhalten.
- 2) Ab einem bestimmten Beugungsgrad ist ein großer Bewegungsspielraum im Gelenk notwendig, um zum einen dem Fuß bei unebener Unterstützungsfläche eine optimale Stellung zu gewährleisten und zum anderen ein Durchschwingen des Beines bei der Lokomotion zu ermöglichen.

Das Kniegelenk erfüllt diese Aufgaben mit Hilfe sinnvoll spezialisierter Einrichtungen, jedoch birgt der verringerte Gelenkflächenkontakt (Inkongruenz), der für eine große Beweglichkeit notwendig ist, die Gefahr von Band- und Muskelverletzungen. Das Knie im gestreckten Zustand erleidet vorrangig intraartikuläre Frakturen und Bandverletzungen [164].

### **1.5.1 Biomechanische Aspekte des Kniegelenkes**

Bewegungsspiel und Bewegungsmöglichkeiten des Kniegelenkes werden durch die knöcherne Anatomie von Femur, Tibia und Patella, die Knorpel-, Kapsel- und Bandstrukturen sowie die Muskulatur definiert. Die mechanischen Eigenschaften des Kniegelenkes werden zum einen durch die statischen und dynamischen anatomischen Strukturen und ihre plastischen Eigenschaften und zum anderen durch von außen wirkende Kräfte (z.B. Körpergewicht, Körperschwerpunkt) bestimmt. Bereits 1836 beschrieben die Gebrüder Weber die innere Kniegelenksbewegung und dabei den Roll- und Gleitmechanismus als seither anerkanntes Phänomen. Auf dieser Grundlage führte Rudolf Fick 1911 den Gedanken des Rollens und Gleitens fort und formulierte ein Rollen der Tibia bis ca. 20 Grad Beugung um Achsen im Gelenkspalt. Danach resultiere durch Anspannung der Kreuzbänder eine reine Gleitbewegung auf einem Tibiapunkt [79]. Neue Wege in der Biokinetik zeigte Schumpe 1984 [304], indem er sich von dem Aspekt der Getriebefunktion der Kreuzbänder [225] distanzierte. Er bezog in seiner Vorstellung von der Realisierung der Gelenkfunktion als Roll- und Gleitmechanismus die Wechselwirkung von vier Grundelementen mit ein:

die Gelenkform, den Bandapparat, die Menisken und als zusätzlichen führenden Bestandteil die Muskulatur. Hierbei wies Seuser [313, 314] bezüglich der Kniegelenksbelastung auf einen größtmöglichen Rollanteil hin, der sich mit zunehmendem Umfang umso günstiger auf die Biomechanik des Kniegelenkes auswirkt (siehe 1.6.3 Physiologie der Kniebeuge).

### **1.5.2 Muskulatur des Kniegelenkes**

Ein entscheidender Teil der Bewegungsführung und Feinkoordination im Kniegelenk wird durch die Muskulatur mitgetragen [304]. Gewährleistet wird diese Zusammenarbeit durch eine Reihe von Reflexmechanismen, welche die Strukturen des Knies mit der Muskulatur verbinden [58].

Die Muskulatur am Kniegelenk setzt sich aus einer Extensor- und Flexorgruppe zusammen, wobei letztere entsprechend ihrem Ursprung und Ansatz zusätzlich Anteil an Innen- und Außenrotation haben [360]. Die für diese Arbeit relevante Kniegelenksmuskulatur wird in Tabelle 5 bezüglich Origo, Insertio und nervaler Versorgung aufgeführt.

Tab. 5: Untersuchte Muskeln des Kniegelenkes (Schünke et al., 2005 [308])  
 SIAS - Spina iliaca anterior superior, SIAI – Spina iliaca anterior inferior

Musculus (M.)	Origo	Insertio		Nervus (N.)
M. rectus femoris	SIAI, knöcherner Pfannenrand des Acetabulum (Limbus acetabuli)	via Lig. patellae an der Tuberositas tibiae		N. femoralis (L2 – L4)
M. vastus medialis	Labium mediale der Linea aspera, distaler Teil der Linea intertrochanterica	via Lig. patellae an der Tuberositas tibiae	über Retinaculum patellae mediale der Tuberositas, am Condylus medialis	
M. vastus lateralis	Labium laterale der Linea aspera, laterale Fläche des Trochanter major		über Retinaculum patellae laterale der Tuberositas, am Condylus lateralis	
M. biceps femoris Caput longum	Tuber ischiadicum, Lig. sacrotuberale	Caput fibulae		N. tibialis (L5 – S2)
Caput breve	Labium laterale der Linea aspera im mittleren Drittel des Femur			N. fibularis communis (L5 – S2)
M. semitendinosus	Tuber ischiadicum und Lig. sacrotuberale	medial der Tuberositas tibiae am Pes anserinus superficialis		N. tibialis (L5 – S2)
M. gastrocnemius laterale	Epicondylus lateralis femoris	Tuber calcanei		N. tibialis (S1,2)
M. gastrocnemius mediale	Epicondylus medialis femoris			

Die Extensoren des Kniegelenkes, der M. quadriceps femoris (QF) überwiegen die Flexoren um ein Dreifaches an Leistung. Es handelt sich um einen sehr kräftigen Muskel mit einem physiologischen Querschnitt von im Mittel 148 cm<sup>2</sup>, was in der Arbeit gegen die Schwerkraft begründet ist [164]. Der QF wird von vier Muskelköpfen, dem M. rectus femoris (RF) sowie den Mm. vastus medialis (VM), lateralis (VL) und intermedius (VI) gebildet, welche über eine gemeinsame Sehne an der Tuberositas tibiae inserieren. Letzterer wird von dem RF verdeckt und konnte somit nicht mittels OEMG abgeleitet werden (Abb. 8). Als einziger Streckmuskel im Kniegelenk verhindert der QF das Abkippen des Körpers nach hinten und gewährleistet somit Stabilität [308]. Bezüglich der Kraft nehmen der RF und VI 35 Prozent,

der VL 40 Prozent und der VM 25 Prozent an der Gesamtkraft des QF ein [74]. Der RF, welcher zum einen Flexor im Hüftgelenk und Extensor im Kniegelenk ist, verdient als einziger zweigelenkiger Streckermuskel des Kniegelenkes eine besondere Betrachtung. Aus Sicht des Muskelfaserspektrums unterscheidet er sich (FT-Fasern überwiegen) deutlich von den anderen drei Anteilen des QF, die aufgrund der Dominanz an ST-Fasern vorrangig isometrische Haltearbeit verrichten [346]. Der RF und dessen Wirkung als Kniestrecker ist jedoch von der Hüftgelenkstellung und umgekehrt seine Wirkung als Beuger im Hüftgelenk von der Position des Kniegelenkes abhängig. Wird das Hüftgelenk maximal gestreckt, wie es beim Gehen in der Terminalen Standphase („Heel off“) der Fall ist, folgt eine Vordehnung des RF und seine Verkürzungsmöglichkeit vergrößert sich. Schwingt das Bein im Anschluss daran nach vorn, kontrahiert der RF in der Terminalen Schwungphase („Deceleration“), um gleichzeitig eine Flexion im Hüftgelenk und Extension im Kniegelenk auszuführen [164, 254]. Bei gebeugtem Hüftgelenk bedarf es für die Knieextension den Einsatz der übrigen Muskelköpfe. Bezüglich der spezifischen Funktion des M. vastus medialis gibt es in der Literatur erhebliche Meinungsverschiedenheiten. Nicol 1943 [232] und Steindler 1955 [330] wiesen darauf hin, dass der RF allein nicht zu einer endgradigen Extension in der Lage ist. Die finale Extension (die letzten 10-15°) würde nach Smilie [322] über die Mm. vasti, explizit dem VM vollführt werden, was sich in dessen größter Muskelaktivität in der Endphase der Knieextension zeigte [368]. Diese limitierte Funktion des VM wurde in folgenden elektromyographischen Studien widerlegt, so dass man von einer Aktivierung der Mm. vasti über den gesamten Range of Motion der Extension ausgehen kann [206, 261, 365]. In einer nachfolgenden Studie untersuchten Signorile und Mitarbeiter [319] die Muskelaktivität des Quadrizeps, explizit der VM, während einer isometrischen Kontraktion in verschiedenen Knieflexionswinkeln (90, 150 und 175 Grad) mit innen- außenrotierter und neutraler Fußstellung. Er konnte zeigen, dass alle Anteile des Quadrizeps über den gesamten Range der Extension aktiv sind und bei einem Flexionswinkel von 90 Grad mit neutraler Fußstellung die höchste Aktivität erreichen. Die Auffassung, den M. vastus medialis ausschließlich in der finalen Extension von 15-30 Grad zu trainieren, kann demnach widerlegt werden.

Hinsichtlich der Morphologie sind jeweils zwei voneinander abgegrenzte Muskelanteile bei den Mm. vasti nachzuweisen [205], wobei ausschließlich für den M. vastus medialis obliquus (VMO) et longus (VML) eine getrennte nervale Versorgung besteht [119, 364]. Für die Stabilität des Kniegelenkes sind beide Mm. vasti sehr wichtig. Der weiter nach distal herunterreichende VL ist kräftiger als der VM. Letzterer sorgt mit seinem Übergewicht für die

Vermeidung der lateralen Luxation der Patella. Liegt eine ausgeglichene Kontraktion des VM und VL vor, führt dies zu einer in Richtung der Oberschenkelachse wirkenden Zugkraft. Dominiert einer der beiden Muskeln, beispielsweise der VL über einen atrophierten VM, ist die Gefahr einer Luxation gegeben [164].

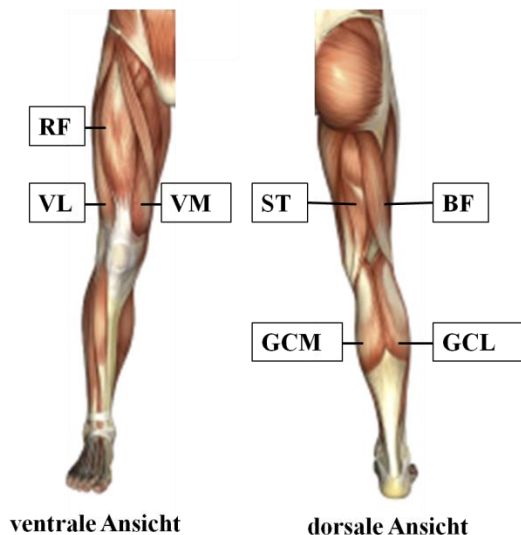


Abb. 8: Untersuchte Muskulatur am Kniegelenk (Schünke et al., 2005 [308])

a) ventrale Ansicht: RF – M. rectus femoris; VL – M. vastus lateralis; VM – M. vastus medialis

b) dorsale Ansicht: BF – M. biceps femoris; ST – M. semitendinosus, GCL – M. gastrocnemius laterale, GCM – M. gastrocnemius mediale

Die Antagonisten der Extensorengruppe, die ischiocrurale Muskulatur bzw. die Hamstrings, werden aus dem M. biceps femoris (BF), dem M. semitendinosus (ST) und dem M. semimembranosus (SM) gebildet. Die Hamstrings nehmen bei der Gelenkstabilität eine wichtige Funktion ein, was sich besonders in der Kniebeugstellung zeigt. Hierbei reduzieren sie in Form einer Cokontraktion die auftretenden Scherkräfte des QF [249], was in einer größeren Gelenkstabilität resultiert [167]. Mit Ausnahme des Caput breve des BF sind alle Muskeln zweigelenkig. Die ischiocruralen Muskeln strecken im Hüft- und beugen im Kniegelenk, wobei hierbei ihre Wirkung von der Hüftgelenksstellung beeinflusst wird. Der Caput breve des BF nimmt erneut eine Sonderstellung ein und ist bezüglich seiner Funktion von der Stellung des Hüftgelenkes unabhängig. Die anderen Muskeln der ischiocruralen Gruppe verstärken durch eine Vordehnung über die Hüftgelenksbeugung die Beugewirkung im Kniegelenk. Neben Flexoren sind die Hamstrings auch Rotatoren. Speziell der ST und SM, die medial der vertikalen Achse des Kniegelenkes inserieren, drehen das Tibiaplateau nach innen und bremsen die Außenrotation im gebeugten Kniegelenk [164]. Der BF gehört zu den Außenrotatoren des Kniegelenkes.

Die beiden Köpfe des M. gastrocnemius (Caput laterale et mediale) bilden gemeinsam mit dem M. soleus den M. triceps surae. Die drei Anteile verflechten sich aponeurotisch und bilden gemeinsam die Achillessehne. Seine fast axiale Lage macht ihn zu einem

hauptsächlich Plantarflexor am Sprunggelenk. Bei maximaler Kontraktion kommt zur Plantarflexion eine Adduktions- und Supinationskomponente hinzu. Die Mm. gastrocnemii bedecken den M. soleus. Letzterer wurde elektromyographisch in dieser Dissertationsschrift nicht betrachtet und wird in der weiteren Ausführung nicht weiter beschrieben. Auf Grundlage des physiologischen Querschnitts ( $23 \text{ cm}^2$ ) und seiner Verkürzungsmöglichkeit (39 mm) bringt der M. gastrocnemius im Vergleich zu den anderen Plantarflexoren am Sprunggelenk die größte Arbeitsleistung auf. Die beiden Köpfe des M. gastrocnemius konvergieren distalwärts zur Mittellinie und bilden somit das distale „V“ der rautenförmig begrenzten Kniekehle (Fossa poplitea). Am Ursprung werden sie medial und lateral von der ischiocruralen Muskulatur flankiert, die wiederum das obere, auf dem Kopf stehende „V“ bilden. Schleimbeutel erleichtern das gegeneinander Gleiten der Gastrocnemiusköpfe und der ischiocruralen Muskelsehnen. Die Funktionsweise des M. gastrocnemius ist vom Maß der Beugung im Kniegelenk abhängig. Bei gestrecktem Knie ist der M. gastrocnemius passiv gedehnt und besonders effektiv, da ein Teil der Kraft des QF auf das Sprunggelenk übertragen wird. Ist das Knie gebeugt, verliert der entspannte M gastrocnemius seine Wirkung und ist somit für die Kniebeugung nicht von Bedeutung [164].

## 1.6 Physiologie verschiedener posturaler Situationen

Die Gleichgewichtsregelung und -stabilisierung beim Sitzen, Stehen und Laufen erfolgt vorwiegend über drei Sinneseingänge: (1) das Auge, (2) das Labyrinth und (3) die Körpersensibilität. Demnach müssen optische, vestibuläre, Gelenk-, Muskel- und hautsensible Sinnesmeldungen (Proprio- und Exterozeptoren) zusammenarbeiten, um eine stabile Kontrolle von Sitz, Stand und Gang zu gewährleisten [163]. Nach Hess [131] wird die Körperstabilität durch die tonische Vorinnervation der Stütz Muskulatur in Form eines bewegungsvorbereitenden Innervationsmusters erzielt, so dass bei jedem Bewegungsentwurf eine antizipierende Muskelaktivierung (feed forward) zur Körperstützung der Zielbewegung vorausgeht. Hinzu kommt eine Kontrollfunktion während der Bewegung, das sogenannte „feed back“ [230].

### 1.6.1 Physiologie des Sitzens

Sitzen ist eine Ruhehaltung und wird immer dann eingenommen, wenn der Mensch das Bedürfnis hat sich zu entspannen. Die Beine werden durch eine direkte Kraftübertragung des Rumpfes über die Sitzbeinhöcker auf die Sitzfläche entlastet. Zusätzlich kann bei der Benutzung der Lehne Gewicht des Rumpfes auf das Sitzgerät übertragen und die Nacken – und Rückenmuskulatur entlastet werden.

Das Konzept der „idealen“ Sitzhaltung hat in der deutschen Literatur eine lange Geschichte. Bereits 1884 schrieb Staffel [325] das Standardwerk für die Position des Sitzens und wurde in den folgenden Jahren von Fick [79], Strasser [335] und Schede [299] zitiert. Akerbloom [2] lieferte in einem Review von 1853-1947 einen Überblick zu den Prinzipien der Sitzhaltung, wobei hierbei primär die Sitzhaltung in ihren primär biomechanischen Zügen in Kombination mit den idealen Sitzmöbeln betrachtet wurde. Um die Sitzhaltung einordnen und untersuchen zu können, nahm Schoberth [302] auf Basis des „*center of gravity*“ und von den Füßen und der Sitzfläche ausgehenden Reaktionskräften eine Kategorisierung vor. Er konnte zeigen, dass in der mittleren Position (Abb. 9 C) die Gravitationskraft direkt über der ischialen Tuberositas angreift und die Füße über 25% des Körpergewichtes auf den Boden übertragen. Zudem machte er röntgenographisch auf die Veränderung in der Lendenwirbelsäule bei der Sitzposition aufmerksam, die durch eine Rotation im Becken von einer Lordose im Stand zu einer Kyphosierung im Sitz führt [302]. Die Beweglichkeit der Hüfte, explizit die Beckenkipfung ist von dem Grad der Hüftflexion abhängig und kann durch die Hamstrings limitiert werden. Bei eingeschränkter Beweglichkeit in der Hüfte oder verkürzten Hamstrings



kann die lumbale Kyphosierung zunehmen [269, 333], so dass die Gravitationskraft hinter der ischialen Tuberositas angreift und über die Füße weniger als 25% des Körpergewichts übertragen werden (Abb. 9 D) [302].

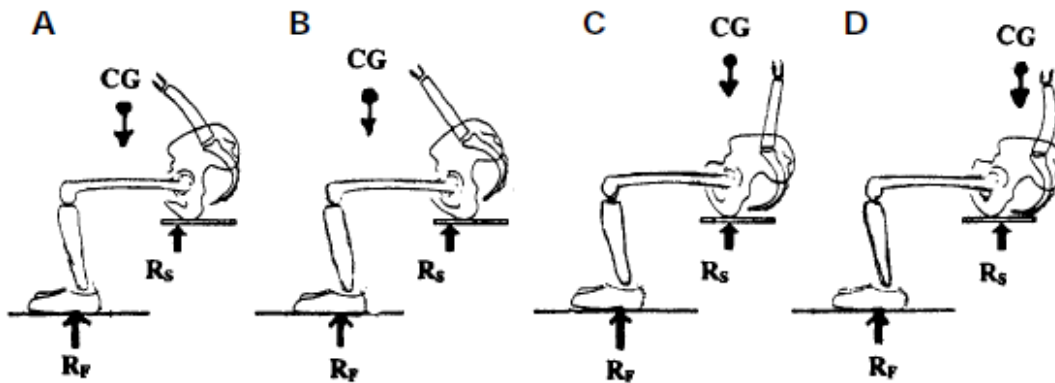


Abb. 9: Schoberth's Kategorien im Sitz [302]

$R_S$  – Reaktionskraft über der Sitzfläche,  $R_F$  – Bodenreaktionskraft,  $C_G$  – Gravitationskraft der Körpermasse oberhalb des Beckens

Eine der frühesten elektromyographischen Untersuchungen in der Sitzposition führte Knutsson et al im Jahr 1966 [171] an der sacrospinalen Muskulatur durch. Viele der späteren elektromyographischen Studien in der Sitzposition kombinieren dies mit dem Druck zwischen den Wirbelkörpern. So konnte Andersson et al (1974) [8-10] zeigen, dass die aufrechte mittlere Sitzposition den geringsten Druck zwischen den Wirbelkörpern verursacht.

Elektromyographische Untersuchungen der kniegelenksumgreifenden Muskulatur in der ruhigen Sitzhaltung finden sich in der Literatur primär als Ausgangslage von „Sit to Stand“ Protokollen [14, 67, 284, 303] und sind sehr rar. Okada [237] wies anhand der relativen Muskelaktivität von Bein-, Hüft- und Rumpfmuskulatur im Sitz eine sehr geringe Aktivität von 2-3% nach. In Abhängigkeit von der Fußposition zeigte nur der Quadrizeps in der Sitzposition eine schwache Aktivierung. Alle weiteren Muskeln waren „praktisch ruhig“ (Abb. 10). An einem mathematischen Model verglichen McHenry und Shields [221] die Kraft des Quadrizeps in Bezug auf die distal des Femurs wirkenden Scher- und Kompressionskräfte im Liegen, Sitzen und Stehen. Im Sitzen zeigten sich die höchsten Scherkräfte und die niedrigsten Kompressionskräfte, demnach erzeugt der Quadrizeps mehr Kraft im Sitzen [215].

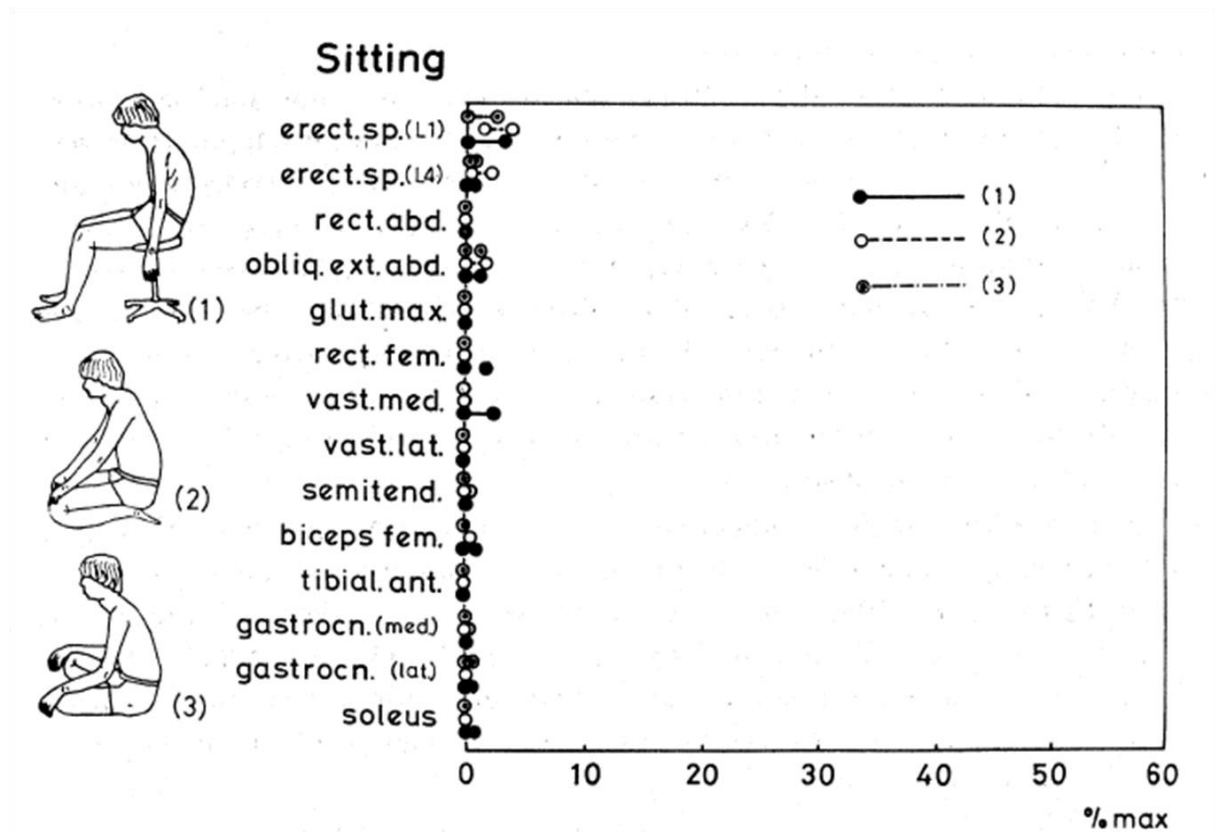


Abb. 10: relative Muskelaktivität im Sitzen (1) auf einem Stuhl (2) in einer knieenden Position und im (3) Schneidersitz , Auf der Abszisse ist der Range zwischen Minimum und Maximum der relativen Muskelaktivität (%max) für den jeweiligen Muskel aufgezeigt (aus Okada, 1972 [237])

### 1.6.2 Physiologie des bipedalen aufrechten Standes

Das aufrechte Stehen ist eine motorische Leistung, deren wir uns nicht bewusst sind, dass es sich um einen aktiven Vorgang handelt, der über die Kontraktion der tonischen Haltemuskulatur hinausgeht. Die Aufgabe des Systems der Standregulation besteht in der Balance des Körperschwerpunktes über einer kleinen Standfläche, was über eine Reihe von ineinandergreifenden Regelkreisen, deren gemeinsamen Effektoren die Muskulatur der Ober- und Unterschenkel und der Hüfte sind, gelöst wird [154]. Der normale „bequeme“ Stand bei gesunden nicht-hämophilen Personen nutzt für die Stabilität nur einen geringfügigen Spielraum, wobei der Körperschwerpunkt 0,6 cm posterior der Hüftgelenksachse und anterior vom Kniegelenk liegt [254]. Der Verlauf des Körperlots ist in Abbildung 9 dargestellt. Gowitzke und Milner [116] beschreiben den ruhenden Stand als eine statisch balancierende Situation, in der die Muskulatur nur geringfügige Aktivitäten zeigt. Um ein Überkippen nach vorn zu verhindern, ist die Aktivität des M. triceps surae notwendig [116]. Soames und Atha [323] untersuchten diesen Aspekt und konnten bei gesunden Personen, bezogen auf die untere Extremität, zeigen, dass der M. tibialis anterior, BF, ST, TFL nur 15 Prozent und der M.

soleus und RF 36 Prozent der Standzeit (20 sec) aktiv waren. Der M. gastrocnemius nahm hierbei zwei Drittel der gesamten Standzeit ein und fungiert demnach bei der posturalen Kontrolle als Indikatormuskel.

Bei dem hämophilen Patientenkollektiv kann die aufrechte Haltung trotz einer fixierten Beugekontraktur durch eine übermäßige Dorsalextension im oberen Sprunggelenk erhalten werden (Abb. 11) [254], was jedoch nur selten gelingt. Véle [357] konnte zeigen, dass bei Funktionsstörungen des Bewegungssystems häufig eine spontane Muskelaktivität im ruhigen Stand nachweisbar ist. Dies äußert sich bei der Hämophilie-Gruppe in einer generell erhöhten Muskelaktivität der Extensorengruppe des Kniegelenkes, explizit den Mm. vasti [106, 108, 184, 187].

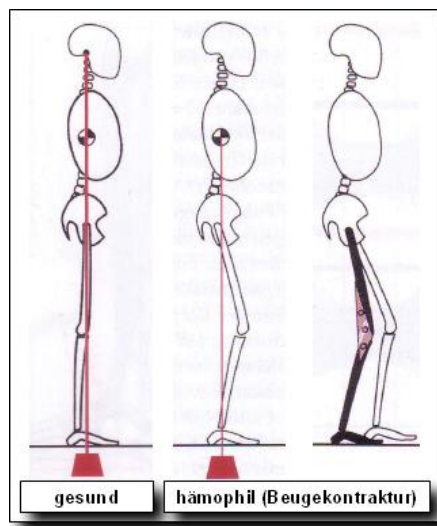


Abb. 11: Körperhaltung und Körperlot bei unterschiedlichen Voraussetzungen (gesund vs. hämophil mit bestehender Beugekontraktur) in Anlehnung an Perry (2003) [254]

### 1.6.3 Physiologie der Kniebeuge

Die Kniebeuge der Squat, stellt eine funktionelle, mehrgelenkige Bewegung in der geschlossenen kinematischen Kette dar und wird von einer Roll-Gleitbewegung dominiert. Das Verhältnis zwischen Rollen und Gleiten, wobei ein hoher Rollanteil angestrebt wird, ist von dem Kniebeugewinkel und der Belastung abhängig und ein Produkt aller kniebildenden Strukturen (siehe 1.5.1 Biomechanische Aspekte des Kniegelenkes) [304]. Um den Mechanismus und die Vorteile des Rollens besser beschreiben zu können, wird die Tibia als unbeweglich angenommen und die praktisch nicht zu trennenden Einzelbewegungen des Kniegelenkes schematisch aufgeteilt. Mit zunehmender Beugung rollt der Femur auf der Tibiafläche nach hinten und gleitet auf der Tibia nach vorn. Im Bewegungsfluss ist das Roll-

Gleiten als Bewegung anzusehen. Somit wandert der Kontaktpunkt der korrespondierenden Gelenkflächen unidirektional nach dorsal. Bei zunehmender Beugung verlagert sich der Kontaktpunkt (AA', BB', CC') weiter nach dorsal, die Strecke ( $R_1 < R_2 < R_3$ ) verlängert sich und der Stellungswinkel D ( $D_1 < D_2 < D_3$ ) wird größer (Abb. 12).

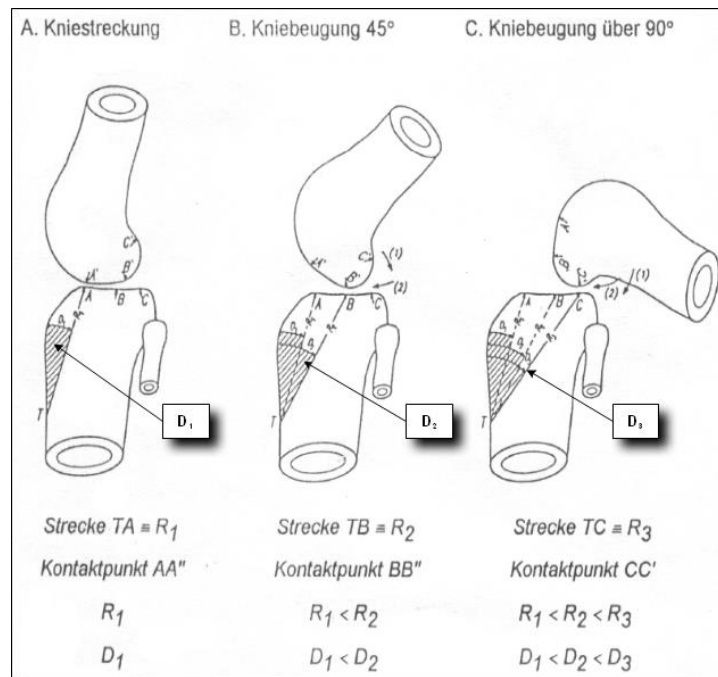


Abb. 12: Der Roll-Gleitmechanismus des Kniegelenkes

Der Stellungswinkel D ergibt sich aus der Tibiavorderkante und dem momentanen Kontaktpunkt von Femur und Tibia. Die Strecke R beschreibt den Abstand zwischen dem Punkt T und dem momentanen Kontaktpunkt (Brüggemann, 1995) [37]

Infolge der Verschiebung der Dreh- und Kontaktpunkte werden unterschiedliche Anteile der korrespondierenden Gelenkflächen belastet. Beim Rollen treffen die Gelenkflächen senkrecht aufeinander. Demnach kommt es zu einer senkrechten Belastung des Knorpels, welcher aufgrund seiner Säulenstruktur auf diese angewiesen ist, um explizit den hämatogenen mangelernährten Knorpel durch mechanische „Druckwalkung“ zu ernähren und zu entschlacken [313, 314]. Im Gegensatz dazu geht das Gleiten ohne eine senkrechte Belastung einher und produziert vermehrt sagittale Krafteinleitungen, wodurch schon kleine Kräfte zur Störung der Lamina splendens (ein- bis zweilagige Zellschicht) oberhalb der Knorpelschicht ausreichen und den Knorpel insgesamt angreifbarer gegenüber mechanischen Stressoren macht. Als Folge tritt ein verstärkter Abrieb ein, der zur Verformung der Kondylen führt [307]. Zusammenfassend konnte von Schumpe [304] gezeigt werden, dass ein normales Roll-Gleitverhalten einen Rollanteil von über 10 Grad enthalten muss, was jedoch von dem hämophilen Patientenkollektiv infolge der blutungsbedingten muskuloskelettalen

Veränderungen nicht erfüllt werden kann und in einem Verlust der Rollmomente mündet [305].

Um ein stabiles Gleichgewicht in jeder Phase der dynamischen Kniebeuge zu garantieren und die resultierenden Kräfte zu minimieren, ist eine weitreichende Muskelarbeit der kniegelenksumspannenden Muskulatur notwendig. In zahlreichen Untersuchungen wurden während der Beschleunigungsphase geringe Aktivitäten des QF und der Hamstrings festgestellt, was sich in der folgenden exzentrischen Phase mit einer Steigerung der Kniegelenksaktivität umkehrte [65, 71, 159]. Hierbei zeigten die Mm. vasti gegenüber dem RF höhere Aktivitäten, wobei der VMO den VL um 30 Prozent überstieg, der wiederum eine 40 prozentig höhere Aktivität als der VML und RF aufwies [65]. Demgegenüber sichern die Hamstrings in dieser Phase die Kniegelenksstabilität und verhindern eine überhöhte Hüftflexion, was sich im Vergleich zum QF in einer geringeren Aktivitätssteigerung widerspiegelt [65, 236]. Dieser Aspekt der erhöhten Muskelaktivität resultiert aus einer Verlagerung des Kraftangriffspunktes (Center of pressure) von der Ferse (in der Beschleunigungsphase, Muskelarbeit mit der Schwerkraft) auf den Vorfuß (in der exzentrischen Phase, Muskelarbeit gegen die Schwerkraft). Einige Autoren gaben an, dass die erhöhte Aktivität der Hamstrings während der Kniebeuge auf den Versuch zurückzuführen ist, durch deren Kontraktion die vorderen Scherkräfte zu reduzieren. Somit versuchen die Hamstrings der durch den QF verursachten Verschiebung der Tibia nach anterior entgegenzuwirken [249, 270, 370]. Ohkoshi und Mitarbeiter [236] kamen bei der Untersuchung einer statischen Kniebeuge (Flexionswinkel 30 Grad) zu ähnlichen Ergebnissen, verwiesen auf eine simultane elektromuskuläre Aktivität des QF und der Hamstrings und konnten weiterführend eine Erhöhung der Hamstrings-Aktivität bei einer Oberkörperverneigung zeigen.

Von der physiologischen Kinematik ausgehend können bei pathologischen Veränderungen innerhalb der Muskelkette Funktionseinschränkungen bzw. Veränderungen im Aktivitätsverhalten auftreten. Somit müssen bei gegebener Insuffizienz der Vastusgruppe andere Strukturen, in dem Fall der RF, das statische Gleichgewicht aufrecht halten und in der Kniebeugung mehr Kraft aufbringen als die Vastusgruppe leisten müsste [143]. Bei einer vorherrschenden Prädominanz des VL über den VMO weisen Karst et al. [166] auf die Gefahr eines „Patellofemorales Schmerzsyndroms“ hin.

## **1.7 Elektromyographie**

Eine der zur Beurteilung der Muskelfunktion häufig eingesetzte apparative Methode stellt die Elektromyographie dar. Das auf der Muskelzellmembran erzeugte Aktionspotential ruft in dem die Muskelfaser umgebendem, elektrolytisch schwach leitenden Körpergewebe ein elektrisches Potentialfeld hervor. Mit Hilfe der bipolaren Verschaltung können die elektrischen Potentialdifferenzen der vorliegenden Summenpotentiale mehrerer willkürlich aktivierter motorischer Einheiten abgeleitet und normalisiert werden. Hieraus entsteht ein charakteristischer räumlicher und zeitlicher Aktivitätsverlauf der Muskulatur, ein Elektromyogramm.

### **1.7.1 Möglichkeiten und Grenzen der Elektromyographie**

Zur Beurteilung neuromuskulärer Abläufe wird bei gesunden, verletzten oder z.B. neurologisch erkrankten Personen häufig das EMG herangezogen. Es ist ein Abbild der elektrophysiologischen Erregungsprozesse im untersuchten Muskel und ermöglicht die Erfassung von Muskelaktivität, inter- und intramuskulärer Koordination sowie Ermüdungsprozessen [59]. Jedoch besteht eine kontroverse Diskussion, inwieweit Rückschlüsse auf die Muskelkraft tatsächlich möglich sind. Auf der einen Seite wurde frühzeitig eine positive lineare Beziehung zwischen der isometrischen Muskelkraft und den OEMG-Amplituden dokumentiert [226, 227], wobei andere Wissenschaftler dem sehr kritisch gegenüberstehen [59, 140]. Hierbei konnte Hof [140] zwar bei einer isolierten statisch-isometrischen Kontraktion eines einzelnen Muskels (M. soleus) eine direkte meist lineare Beziehung zwischen dem EMG und der Muskelkraft nachweisen. Jedoch relativierte er diese Aussage, indem meistens mehr als nur ein Muskel im Gelenk aktiv ist. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ein EMG zu einer relativen Beurteilung über die Tendenz der Kraftänderung herangezogen werden kann [29].

Das aufgezeichnete EMG-Signal hängt nicht nur von der muskulären Aktion, sondern auch von der Qualität der Aufzeichnungstechnik ab. Hierbei wird bezüglich der Ableitung zwischen drei Elektrodenformen, den Nadel-, Oberflächen und Drahtelektroden unterschieden, wobei letztere in der weiteren Ausführung vernachlässigt werden.

Für die klinisch-neurologische Diagnostik werden vorrangig Nadelelektroden zur elektromyographischen Einzelpotentialanalyse verwendet [254]. Vorteil dieser Methode ist die geringe Empfindlichkeit gegenüber der Einstreuung von Umgebungspotentialen im Vergleich zum Oberflächen-EMG, da die Oberfläche der Messnadel relativ klein ist (geringer

Sensitivitätsradius). Es besteht jedoch der Nachteil der u.U. schmerzhaften Implantation mit möglichen entzündlichen Komplikationen. Ebenfalls ist die Reliabilität der Untersuchung mit der Nadelimplantation an exakt der gleichen Untersuchungsposition gering [101].

Demgegenüber ist infolge der vorgeschriebenen Elektrodenlokalisierung nach SENIAM [130] bei der Verwendung von Oberflächenelektroden eine große Reliabilität gegeben. Das Oberflächen-EMG (OEMG) wird für sport-, arbeitsmedizinische und leistungsphysiologische Untersuchungen bevorzugt angewendet [89, 90, 173, 177]. Im Gegensatz zur Nadel-EMG stellt es nicht nur ein lokales Bild der Muskelaktivität dar. Aufgrund des größeren Sensitivitätsradius von ca. 3 cm werden Potentialänderungen myoelektrischer Prozesse größerer muskulärer Areale erfasst. Dies hat nachteilige Cross-Talk-Effekte, d.h. sich überschneidende myoelektrische Aktivitäten anderer ebenfalls aktivierter Muskeln, zur Folge. Dieser Aspekt kann durch kleine Inter-Elektrodenabstände reduziert werden [94]. Mittels der OEMG erfolgt hauptsächlich die Erfassung oberflächlich liegender Muskeln. Jedoch konnte gezeigt werden, dass in diese EMG-Signale anteilig auch die Aktivitäten aus tieferen Muskelschichten eingehen [318]. Ein wichtiger Vorteil des OEMG ist die schmerzlose und komplikationsarme Applikation der Elektroden, was diese Methode für die Untersuchung hämophiler Personen präferiert [280].

### **1.7.2 OEMG-Messungen der kniegelenksumgreifenden Muskulatur bei der hämophilen Patientengruppe**

Die Fachliteratur zu elektromyographischen Untersuchungen des Krankheitsbildes Hämophilie ist bisher sehr rar. Richtet man den Fokus ausschließlich auf Arbeiten, die das OEMG als Diagnostikum verwendeten, treten zwei veröffentlichte Arbeiten in Erscheinung, die für die weiterführende Forschung im Bereich der OEMG bei erwachsenen Hämophilen richtungsweisend waren:

- Die Arbeitsgruppe um Bittscheidt im Jahre 1978 [30]:  
„Elektromyographische Untersuchung an der Oberschenkelmuskulatur bei hämophilem Kniegelenkserguß und bei Reizzuständen“
- Battistella & Sobrinho im Jahre 1986 [23]:  
„Electromyography in hemophilic patients“.

Beide Arbeiten konnten eine reflektorische Innervationshemmung der Oberschenkelmuskulatur zeigen und führten dies auf eine Reizung der Kapselpropriozeptoren aufgrund eines Gelenkergusses (1) bzw. der Atrophie der Typ II Fasern (2) zurück.

Eine weitere Arbeit entstand im Rahmen des siebten Hämophilie-Symposium Hamburg (1976), in der Bittscheid und Mitarbeiter [29] Ergebnisse vergleichender elektromyographischer Messungen an der Oberschenkelmuskulatur vor und nach einem unspezifischen Muskeltraining vorstellten. Er konnte zeigen, dass bei einer vorliegenden Beugekontraktur der ST als Vertreter der Flexoren auch durch ein unspezifisches Training nicht wesentlich steigerungsfähig ist, was für die Extensoren nicht zutrif.

Weiterhin entstanden im Rahmen des Haemophilia & Exercise Project (HEP) Arbeiten die das Ansteuerungsverhalten der kniegelenksumgreifenden Muskulatur (RF, VM, VL, BF) zwischen Patienten mit Hämophilie und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe untersuchten [184, 187]. Hierbei konnte für die hämophile Patientengruppe im Vergleich zu nicht-hämophilen Personen im bipedalen Stand eine durchschnittlich erhöhte Ruheaktivität der examinierten Muskeln, besonders des VL festgestellt werden [192, 193, 195]. Im Einbeinstand [187] und in der Kniebeuge [105] zeigte sich, entgegen der vermuteten physiologischen Aktivitätssteigerung, keine Erhöhung der Muskelaktivität. Die Notwendigkeit und der Erfolg einer zielgerichteten sporttherapeutischen Intervention konnte zum einen in der Annäherung des Aktivierungsverhältnisses der Muskulatur (Extensoren/Flexoren) [184] sowie in einer Reduktion der Muskelaktivität der Mm. vasti im ruhigen bipedalen Stand nachgewiesen werden [190].

Um die Reaktion der Muskulatur auf die muskuloskelettalen Einschränkungen infolge der hämophilen Athropathie besser eingrenzen zu können, folgten elektromyographische Untersuchungen unter dem Fokus des Zustandes der Gelenksituation. Bei Einschränkungen der Beweglichkeit (Range) am Kniegelenk [106] sowie bei einer Flexionskontraktur am Kniegelenk [108] wiesen die Mm. vasti im bipedalen Stand signifikant höhere Amplitudenwerte auf. Patienten mit Kontrakturstellung reduzierten diese erhöhte Muskelaktivität in der Position der Kniebeuge [107]. In einer differenzierten Subgruppenanalyse des Alters zeigten die Extensoren des Kniegelenks, explizit die Mm. vasti mit zunehmendem Alter eine deutliche Zunahme der Muskelaktivitäten im bipedalen Stand [110], wobei die Verschlechterung der Gelenksituation simultan verlief.

Seither folgten in der Literatur zu elektromyografischen Untersuchungen an der kniegelenksumgreifenden Muskulatur bei Patienten mit schwerer Hämophilie ausschließlich zwei Studien von Calatayud et al. [45, 47], die ein Training mit Theraband für die unteren Extremitäten bei moderater Intensität für die Patientengruppe als sehr gut tolerierbar nachwiesen. Zudem wurden dabei höhere Muskelaktivitäten als bei konventionellem Training in der geschlossenen Kette deutlich.



## 2 Fragestellungen

Elektromyographische Untersuchungen zu Auswirkungen der hämophilen Arthropathie auf die Aktivierung der kniegelenksumgreifenden Muskulatur, fokussierten bisher ausschließlich die Testpositionen im bipedalen Stand als eine „quasi“ Ruheposition [108, 110, 192] und die Kniebeuge mit einem Flexionswinkel von 30 Grad [105, 107]. Um den gesamten Range der elektrischen Aktivierung der Muskulatur am Kniegelenk abbilden zu können, benötigt es eine Erweiterung der posturalen Situationen durch eine Position im Sitz, einer Kniebeuge mit einem größeren Flexionswinkel sowie der maximalen Aktivierung.

Bisherige eigene Untersuchungen [106] zeigten bei eingeschränkter Gelenksituation ein verändertes Aktivitätsverhalten der kniegelenksumgreifenden Muskulatur. Für einen differenzierten Blick des Ansteuerungsverhaltens stellt sich die Frage ob und wenn ja welche muskulären Strategien die hämophilen Patienten nutzen, um die verschiedenen Testpositionen zu bewältigen. Lassen sich hieraus Kompensationen ableiten die von hämophilen Patienten genutzt werden um die jeweilige Standposition zu realisieren? In früheren Studien zu elektromyographischen Untersuchungen posturaler Standpositionen wurde hierbei die Gelenksituation berücksichtigt [105], so dass auf einer Primärebene – eine körpereigene Kompensation in Abhängigkeit des Gelenkzustandes erfolgt. Auf der Sekundärebene – werden womöglich zusätzliche Kompensationen über eine Modifikation der Körperposition oder der Zuhilfenahme von externen Hilfsmitteln genutzt, um die jeweilige Testposition zu realisieren.

Zudem wurde der Einfluss der Behandlungsmodalität auf die Entwicklung der hämophilen Arthropathie bei Erwachsenen in nur wenigen Studien betrachtet [84, 355]. Einige Autoren ziehen die prophylaktische Behandlung, aufgrund reduzierteren Blutungsereignissen, der On-Demand Behandlung vor [51, 239, 349]. Studien die einen längeren Zeitraum betrachten fehlen [340]. Zudem wurde bislang in diesem Zusammenhang der Zustand und die Funktionsweise des muskuloskelettalen Systems vorrangig über Scoring-Systeme beurteilt [169, 339]. In elektromyographischen Studien fand die Behandlungsform bisher ausschließlich als beschreibende Größe Beachtung [188, 192]. Es stellt sich die Frage, ob sich das Ansteuerungsverhalten der Muskulatur innerhalb der hämophilen Patienten mit unterschiedlichem Behandlungsregime (Prophylaxe versus On-Demand Behandlung) ebenfalls voneinander unterscheidet. Zusätzlich ist zu prüfen, inwieweit die Behandlungsform die Sensorik des Bewegungsapparates beeinflusst und gruppenspezifische Veränderungen in posturalen Bedingungen vorliegen.

Aus diesen Ausführungen ergeben sich für die vorliegende Dissertationsschrift folgende Fragestellungen, die in Abbildung 13 zusammengefasst sind.

### **Studienteil I: Gesamtsituation - Muskelaktivität**

#### Fragestellungen:

- a) Haben Patienten mit Hämophilie gegenüber nicht-hämophilen Kontrollpersonen ein anderes Aktivitätsverhalten der kniegelenksumgreifenden Muskulatur in verschiedenen Testpositionen, ausgehend von der Ruheposition im Sitz bis hin zur maximal, willkürlichen Aktivierung?
- b) Unterscheidet sich die Differenz der Muskelaktivität zwischen Patienten mit Hämophilie und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit zunehmender Belastungsanforderung (Testpositionen: Ruhe versus Stand versus Kniebeuge versus maximal, willkürlicher Muskelkontraktion) am Beispiel des M. quadrizeps femoris?

### **Studienteil II: Kompensation unterschieden nach Primär- und Sekundärebene**

#### Fragestellungen

##### Kompensation auf der Primärebene

##### – Vergleich der Patienten mit Hämophilie versus nicht-hämophile Kontrollpersonen

- a) Hat der Gelenkzustand bei Patienten mit Hämophilie im Vergleich zu nicht-hämophilen Kontrollpersonen einen Einfluss auf das Ansteuerungsverhalten der kniegelenksumgreifenden Muskulatur in der Kniebeuge?
- b) Existieren muskuläre Kompensationsstrategien bei Patienten mit Hämophilie im Vergleich zu nicht-hämophilen Kontrollpersonen bei unterschiedlichem Gelenkzustand in der Kniebeuge.

### Kompensation auf der Sekundärebene

#### – Vergleich innerhalb der Patienten mit Hämophilie

- c) Gibt es bei den Patienten mit Hämophilie sekundäre, kompensatorische Mechanismen im bipedalen Stand und in der Kniebeuge?
- d) Wie wirken sich bei Patienten mit Hämophilie die sekundären Kompensationsstrategien auf das Aktivierungsverhalten der Muskulatur am Kniegelenk in den Positionen bipedaler Stand und der Kniebeuge aus.

### **Studienteil III: Behandlungsform - Substitution**

Beeinflusst die Behandlungsform (Prophylaxe versus On-Demand) das Ansteuerungsverhalten der Muskulatur am Kniegelenk in verschiedenen posturalen Situationen bei Patienten mit Hämophilie?

- a) Gibt es Unterschiede in der Ruheaktivität der Muskulatur zwischen hämophilen Patienten mit prophylaktischer und On-Demand Behandlung?
- b) Welchen Einfluss haben die Behandlungsformen auf das Ansteuerungsverhalten der Muskulatur in verschiedenen Standpositionen (im bipedalen Stand und einer graduellen Kniebeuge)?

Übersicht zu den Inhalten der Dissertationsschrift  
Fokus: Muskelaktivität der kniegelenksumfangreiche Muskulatur

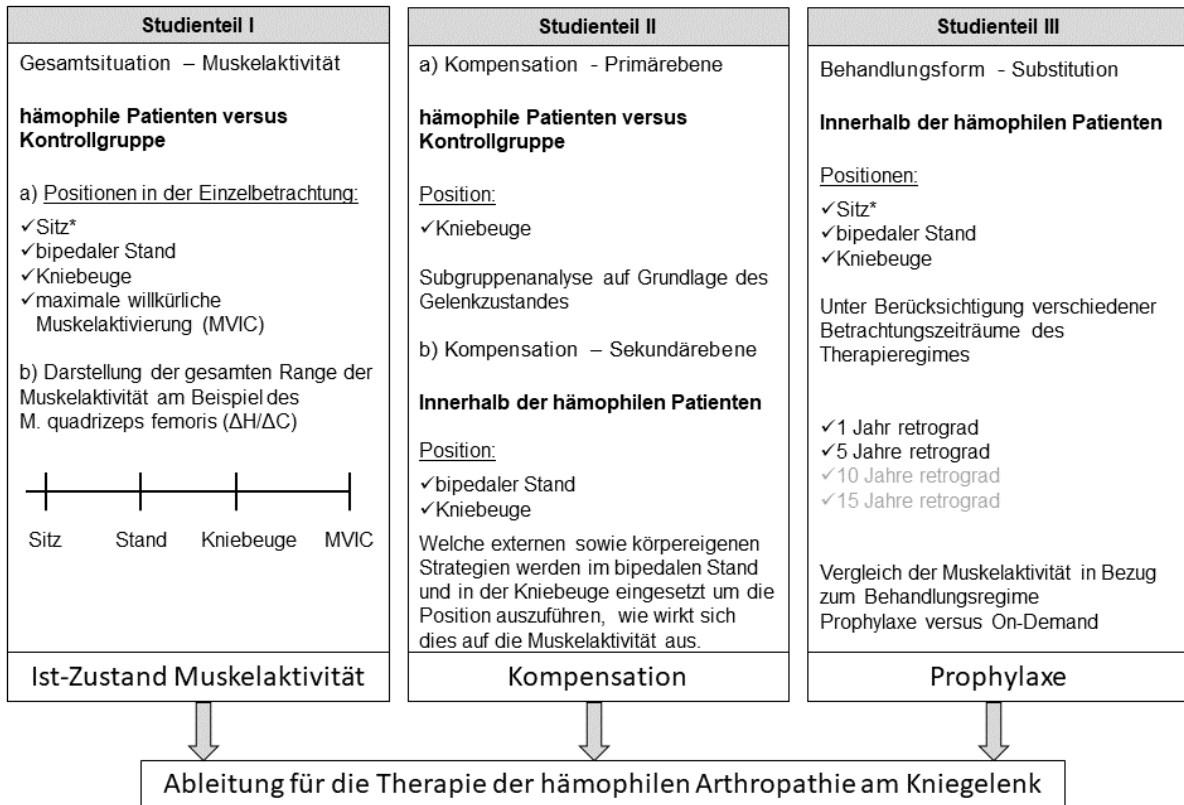


Abb. 13: Überblick zu den Inhalten der Dissertationsschrift,  $\Delta H$  – Differenz zwischen den einzelnen Standpositionen für die hämophilen Personen,  $\Delta C$  – Differenz zwischen den einzelnen Standpositionen für die nicht-hämophile Kontrollgruppe, \*die Position Sitz wurde ausschließlich beschrieben und nicht in die Statistik einbezogen

Folgende Hypothesen wurden aufgestellt.

### **Studienteil I: Gesamtsituation - Muskelaktivität**

- a) Patienten mit Hämophilie weisen gegenüber nicht-hämophilen Kontrollpersonen in den verschiedenen Testpositionen, ausgehend von der Ruheposition im Sitz bis hin zur maximal, willkürlichen Aktivierung ein verändertes Aktivitätsverhalten der kniegelenksumgreifenden Muskulatur auf.
- b) Die Differenz der Muskelaktivität zwischen Patienten mit Hämophilie und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe unterscheidet sich mit zunehmender Belastungsanforderung (Testpositionen: Ruhe versus Stand versus Kniebeuge versus maximal, willkürlicher Muskelkontraktion) am Beispiel des M. quadrizeps femoris?

### **Studienteil II: Kompensation unterschieden nach Primär- und Sekundärebene**

#### Kompensation auf der Primärebene

- a) Der Gelenkzustand beeinflusst das Ansteuerungsverhalten der kniegelenksumgreifenden Muskulatur in der Kniebeuge bei Patienten mit Hämophilie im Vergleich zu nicht-hämophilen Kontrollpersonen?
- b) Es existieren muskuläre Kompensationsstrategien bei Patienten mit Hämophilie im Vergleich zu nicht-hämophilen Kontrollpersonen bei unterschiedlichem Gelenkzustand in der Kniebeuge.

#### Kompensation auf der Sekundärebene

- c) Patienten mit Hämophilie nutzen sekundäre, kompensatorische Mechanismen und können mit Hilfe einer geringfügigen Veränderung der Körperposition oder dem Einsatz von externen Hilfsmitteln (z.B. Unterlagerung der Ferse) die Testpositionen, bipedaler Stand und die Kniebeuge realisieren.
- d) Der Einsatz von sekundären Kompensationsstrategien ermöglicht zum einen die Ausführung der Testpositionen bipedaler Stand und Kniebeuge und hat eine Reduzierung der Muskelaktivität der kniegelenksumgreifenden Muskulatur zur Folge.

### **Studienteil III: Behandlungsform - Substitution**

Die Behandlungsform (Prophylaxe versus On-Demand) beeinflusst das Ansteuerungsverhalten der Muskulatur am Kniegelenk in verschiedenen posturalen Situationen bei Patienten mit Hämophilie?

- a) Es existieren Unterschiede in der Ruheaktivität der Muskulatur zwischen hämophilen Patienten mit prophylaktischer und On-Demand Behandlung?
- b) Die Behandlungsformen beeinflussen das Ansteuerungsverhalten der Muskulatur in verschiedenen Standpositionen (im bipedalen Stand und einer graduellen Kniebeuge) in Form einer erhöhten Muskelaktivität in der hämophilen Gruppe mit On-Demand Behandlung im Vergleich zu der hämophilen Gruppe mit prophylaktischer Behandlung.

## **3 Material & Methoden**

In dem Material & Methodenteil werden das Studiendesign, die Probandenauswahl mit den verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Testpositionen der Oberflächenelektromyographie aufgeführt. Den Abschluss dieses Abschnittes bildet die Beschreibung der verwendeten Statistik.

### **3.1 Studiendesign**

Das Studiendesign untergliedert sich in der folgenden Ausführung in die Datenerhebung, die Darstellung der Untersuchungsinhalte der Gesamtstudie „HämArthro“ sowie in einen Überblick zu den Studienteilen I-III der vorliegenden Dissertationsschrift.

#### **3.1.1 Datenerhebung**

Mit einer schriftlichen Fixierung der Studieninhalte in Form des Studienverlaufsplanes begann im August 2009, unter dem Namen „HämArthro – einer umfassenden Diagnostik des Gelenk- und Muskelstatus“, die inhaltliche, organisatorische und konzeptionelle Arbeit. Zur Umsetzung der „Multizentrischen Beobachtungsstudie zur Untersuchung des Einflusses unterschiedlicher Behandlungsregimes (Prophylaxe, On-Demand) auf den Verlauf der hämophilen Arthropathie“ folgte im Oktober 2009 die Formierung des gesamten „HämArthro-Teams“. Die Umsetzung des umfangreichen Diagnostiktools (Abb. 14), bestehend aus einer Gelenkuntersuchung (Dipl.-Sportwiss. Franziska Stäuber), Maximalkraftmessung der Kniegelenkextensoren (Dipl.-Sportwiss. Alexander Stäuber), der 3-D Bewegungsanalyse (Mareike Wendel und Dr. Axel Seuser) und der Muskelaktivitätsmessung (Dipl.-Sportwiss. Sandra Rösler) sowie weiteren Fragebogeninstrumenten zur Anamnese (Allgemeiner Fragebogen), zur Beurteilung der Lebensqualität (SF 36) und der physischen sowie psychischen Aktivität (HEP-Test-Q) startete im November 2009.



Abb. 14: Übersicht zu dem Diagnostiktool von „HämArthro“ (eigene Darstellung)

Über einen Rekrutierungszeitraum von 3 Jahren (November 2009 bis Oktober 2012) konnten mit Hilfe der Unterstützung von insgesamt 24 Hämophilie-Zentren 240 Patienten mit schwerer Hämophilie in retrospektive, multizentrische Beobachtungsstudie einbezogen werden. Die Untersuchungen der hämophilen Patienten fanden nach Möglichkeit in den beteiligten Behandlungszentren vor Ort statt oder wurden in eigens organisierten Räumlichkeiten durchgeführt. Die Abbildung 15 gibt einen Überblick zu den beteiligten Zentren von „HämArthro“.



Abb. 15: Untersuchungsstandorte im Rahmen des „HämArthro-Projektes“ (eigene Abbildung der HämArthro-Gruppe)

Vom Erstkontakt, der meist im Rahmen von Vorträgen oder Kongressen stattfand, bis zur Umsetzung der Studie in den beteiligten Behandlungszentren waren zahlreiche organisatorische und konzeptionelle Aspekte zu klären. Für die Studie lag ein Votum der Ethikkommission Wuppertal vor, wobei in einigen Fällen die zusätzliche Einholung eines lokalen Ethikvotums notwendig war, so dass die Planung und Vorbereitung der Untersuchungen und der Austausch mit Patienten und Ärzten parallel verlief. Die folgende Darstellung gibt einen Einblick in die erfolgte inhaltliche und organisatorische Planungsarbeit (Abb. 16).



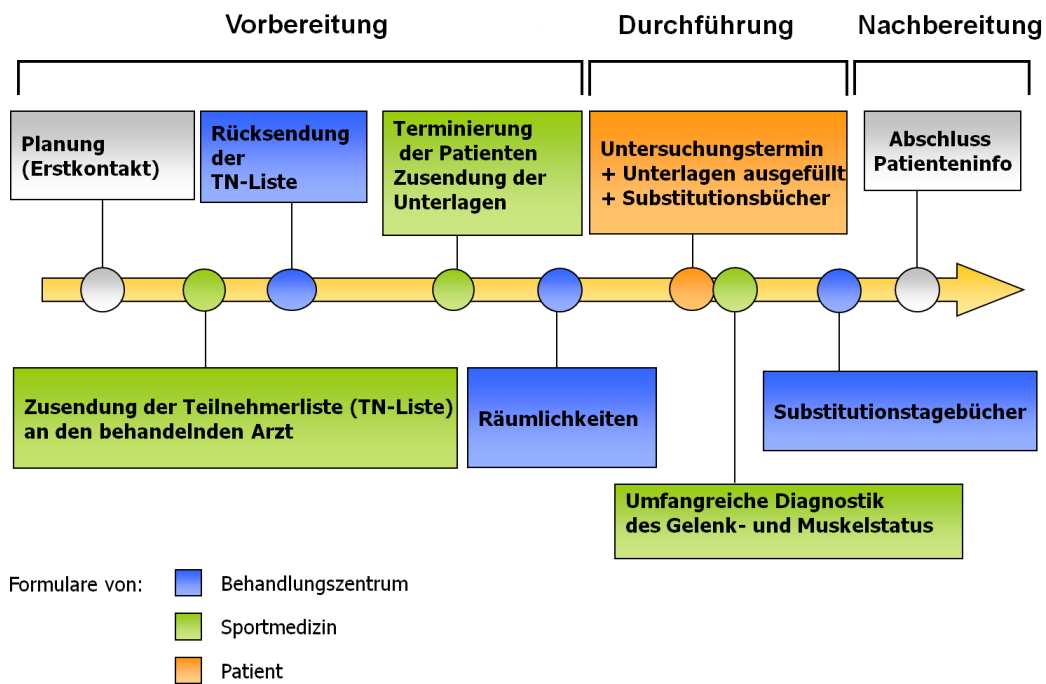


Abb. 16: Übersicht zur Planungsarbeit von „HämArthro“ (eigene Abbildung der HämArthro-Gruppe)

### 3.1.2 Untersuchungsinhalte „HämArthro“

Die Untersuchungsinhalte von „HämArthro“ umfassten nach der Aufklärung und Anamnese der Probanden, die Einschätzung der Gelenkfunktion über eine modifizierte Form des Gelenkscores nach Gilbert, die Maximalkraftmessung am Kniegelenkstrecker auf dem Kraftmessstuhl (Fa. Schnell, Peutenhausen), gefolgt von der Bewegungsanalyse auf dem Laufband mittels Ultraschalltopometrie. Die Diagnostik der Bewegungsanalyse wurde in Kooperation mit den Kollegen des Instituts für Bewegungsanalyse Bonn unter der Leitung von Dr. Axel Seuser durchgeführt. Das Dissertationsprojekt, der Muskelaktivitätsmessung mittels Oberflächenelektromyographie bildete den Abschluss der umfangreichen Diagnostik des Gelenk- und Muskelstatus. Jeder Proband durchlief das Messpanel (Abb. 17) in der gleichen Reihenfolge, so dass der Einfluss einer unterschiedlichen Vorbelastung ausgeschlossen werden konnte. Für einen Untersuchungsablauf waren etwa 150 Minuten (2,5 Std.) einzuplanen, so dass maximal 7-10 Patienten pro Tag gemessen wurden.

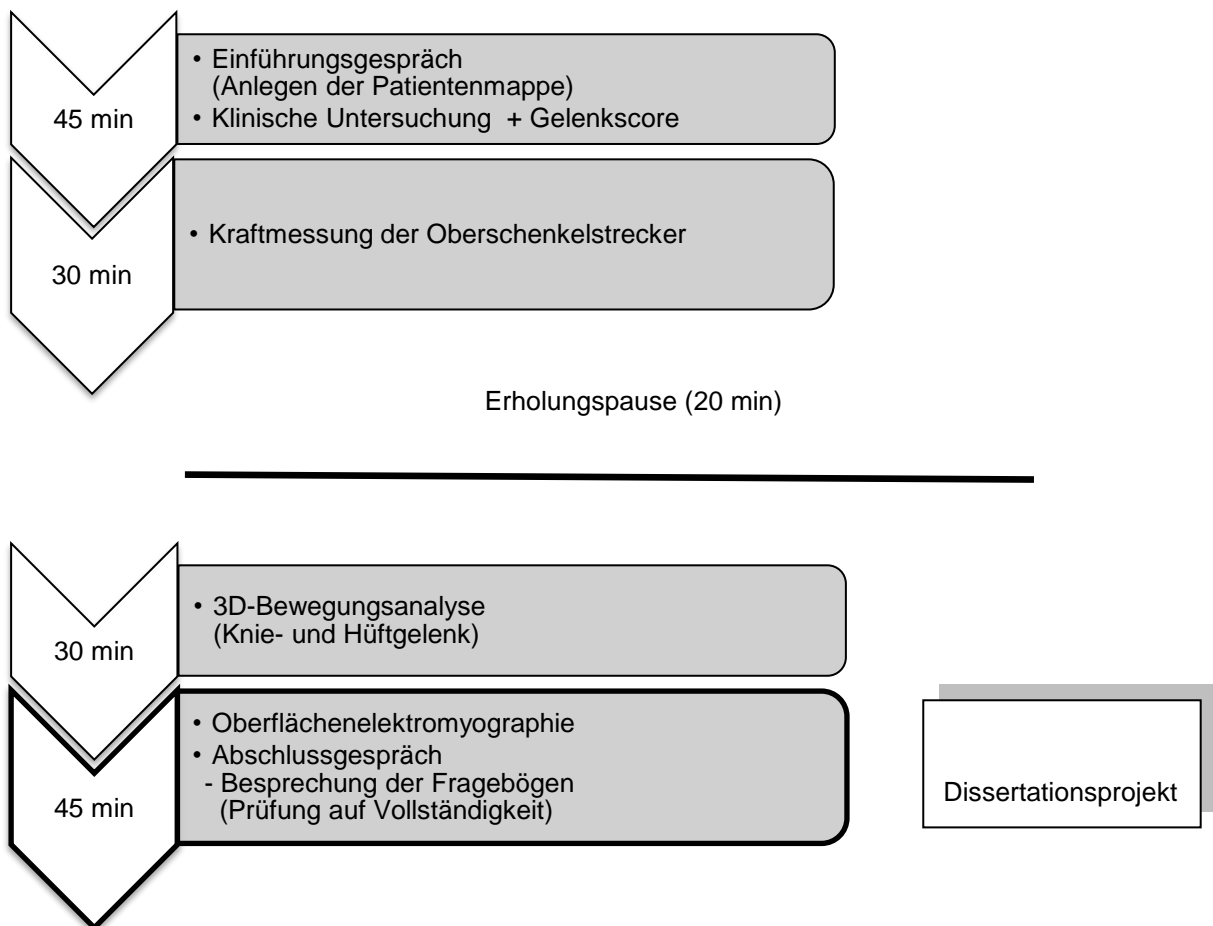


Abb. 17: Ablauf und zeitlicher Rahmen des Messpanels im Rahmen des HämArthro-Projektes (eigene Abbildung)

In der Nachbereitung wurden den Patienten ausgewählte Befunde des Gelenkscores, der Kraft- und Bewegungsanalyse in Form einer Patienteninformation per Post zugesandt. Im Anschluss daran erfolgte eine Auswertung mit individueller Trainingsempfehlung vor Ort, am Telefon oder per Mail. Ein Muster der Auswertung ist im Anhang hinterlegt.

Die Probanden der nicht-hämophilen Kontrollgruppe wurden über Aushänge oder direkte Kontaktaufnahme auf die Studie aufmerksam und für die Messungen im Zeitraum vom 16.03.2010 bis zum 28.03.2012 rekrutiert. Das Messpanel wurde bei der nicht-hämophilen Kontrollgruppe ebenfalls beibehalten (Abb. 17). Aufgrund der räumlichen Distanz konnte die Bewegungsanalyse bei den Kontroll-Probanden nicht durchgeführt werden. Um die Vergleichbarkeit der Teststruktur zu sichern, führten die Probanden auf dem Laufband die gleiche Testsystematik durch.

Die vorliegende Dissertationsschrift begrenzt sich inhaltlich auf die Untersuchung der Muskelaktivität der kniegelenksumgreifenden Muskulatur. Zur Beschreibung der Gelenksituation wurden ausgewählte Parameter der Gelenkuntersuchung herangezogen.

## 3.2 Probandenauswahl

In der folgenden Darstellung der Probandenauswahl werden die Ein- und Ausschlusskriterien aufgeführt. Zudem wird eine Separierung nach den Studienteilen I-III vorgenommen.

### 3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die in die Gesamtstudie HämArthro einbezogenen 240 Patienten mit schwerer Hämophilie A (N=212) und Hämophilie B (N=28) setzten sich aus den folgenden anthropometrischen Daten zusammen (Tab.6).

Tab. 6: Alter und anthropometrische Daten der im Rahmen von HämArthro untersuchten Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 240), Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Min-Max) und Median (M)

Gesamtgruppe (HämArthro)	N	Alter (Jahre)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Hämophile Patienten	240	39,9 $\pm$ 12,3 (17,0-69,0) M: 40,0	1,78 $\pm$ 0,08 (1,55-1,96) M: 1,77	81,9 $\pm$ 14,5 (51,9-132,4) M: 79,8	25,9 $\pm$ 4,2 (17,7-42,9) M: 25,5

Nach den in Tabelle 7 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurden von der hämophilen Gesamtgruppe 49 Patienten ausgeschlossen. Somit konnten von den 240 Patienten 191 männliche Patienten im Alter von 18 bis 69 Jahren mit schwerer Hämophilie A (N=164) oder B (N=27) und 46 Kontrollpersonen im Alter von 21 bis 63 Jahren ohne Hämophilie in die vorliegende Studie zur Muskelaktivitätsmessung einbezogen und per Oberflächenelektromyographie untersucht werden.

Tab. 7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Oberflächenelektromyographie, H – Patienten mit schwerer Hämophilie, C – nicht-hämophile Kontrollgruppe, X – das aufgeführte Ausschlusskriterium ist für die jeweilige Gruppe relevant

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	H	C
<b>Hämophile Patienten (H)</b> ✓ männlich ✓ schwere Hämophilie (FVIII bzw. IX < 0,01 I.E./ml)	- arterielle Hypertonie der Stufe II (RR $\geq$ 160/100 mmHg)	X	X
	- klinisch relevante akute Gelenk- und/oder Weichteilblutungen in der unteren Extremität < 2 Wochen vor dem Untersuchungszeitpunkt	X	X
<b>nicht-hämophile Kontrollpersonen (C)</b> ✓ männlich ✓ keine Koagulopathie	- organischen und/oder entzündlichen Erkrankungen, die mit der elektromyografischen Diagnostik nicht zu vereinbaren sind	X	X
	- fehlende Compliance	X	X
	- muskuloskelettale Einschränkungen in der unteren Extremität zum Untersuchungszeitpunkt	-	X
	- Invasiver Eingriff in den Gelenken der unteren Extremität, 1 Jahr retrograd zum Untersuchungszeitraum	-	X
	- Vorliegen eines akuten/chronischen Schmerzzustandes am Hüft-, Knie-, und/oder Sprunggelenk	-	X
	- war mehr als zwei Mal die Woche sportlich aktiv	-	X

### 3.2.2 Überblick Studienteile - Probanden

Zu Beginn der Studie erfolgte eine ausführliche mündliche sowie schriftliche Aufklärung über Ablauf und Inhalt der Untersuchungen. Alle untersuchten Personen stimmten in Form einer Einverständniserklärung der Durchführung der Untersuchungen zu.

Zur Beantwortung der Fragestellungen in Studienteil I-III wurden die 191 hämophilen Patienten und die 46 nicht-hämophilen Kontrollpersonen gruppenspezifisch aufgeteilt. Die folgende Grafik gibt einen Überblick zu den untersuchten Gruppen (Abb. 18). Aufgrund der Komplexität der Fragestellung III wird diese separat in Flow-Charts unter 3.2.4.3 dargestellt (siehe Abb. 20-21) aufgeführt.

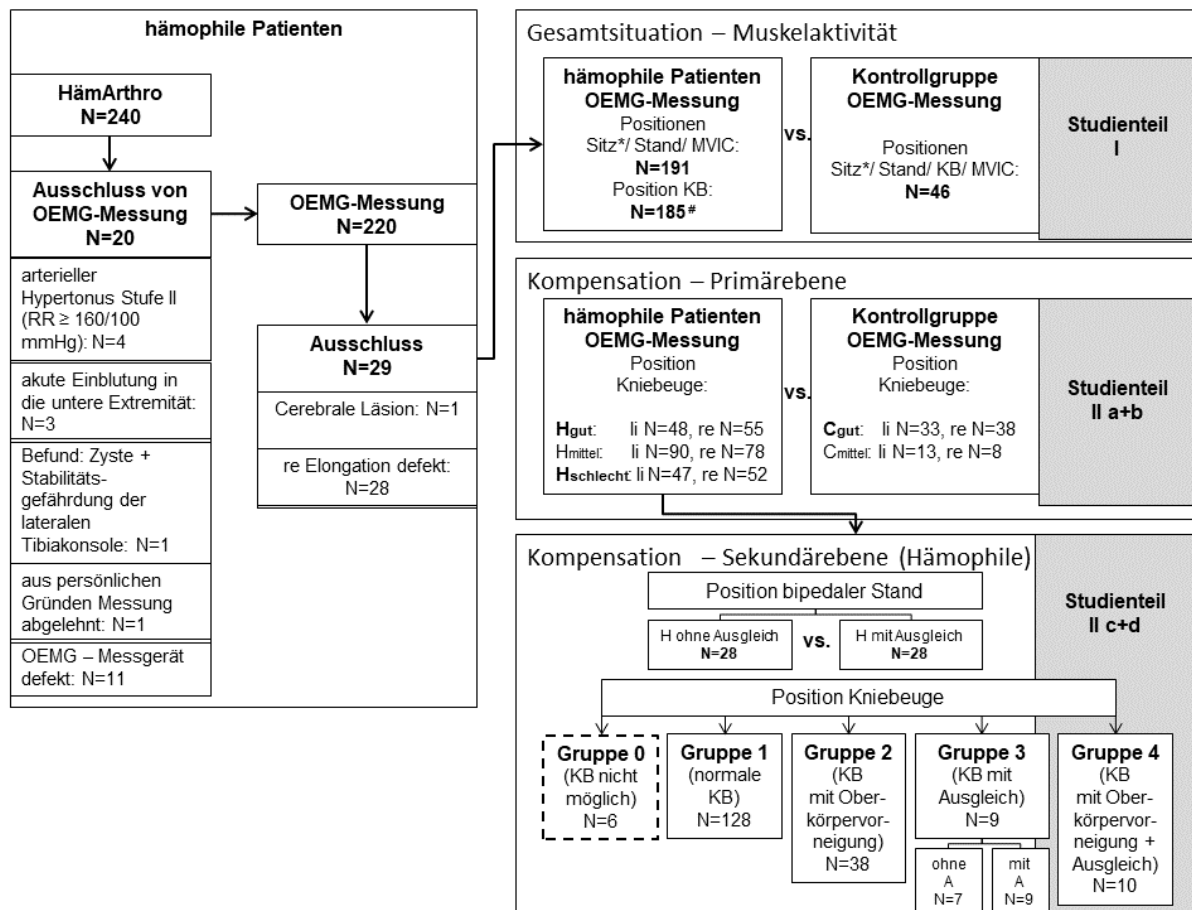


Abb. 18: Gesamtübersicht zu den ein- und ausgeschlossenen Probanden der Oberflächenelektromyografie (OEMG) für Studienteil I,IIa+b,IIc+d; Studienteil III folgt in einer separaten Grafik

\*die Position Sitz wurde ausschließlich beschrieben und nicht in die Statistik einbezogen, #N=6 - Kniebeuge war nicht möglich (keine OEMG-Diagnostik), KB – Kniebeuge, MVIC – Maximal Willkürliche Isometrische Muskelkontraktion, der hämophilen Personen (H) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C) mit gutem (gut: klinischer WFH-Score nach Gilbert, Score  $\leq$  4), mittlerem (mittel: klinischer WFH-Score nach Gilbert, Score  $>$  4 und  $<$  12) oder schlechtem (schlecht: klinischer WFH-Score nach Gilbert, Score  $\geq$  12) Gelenkzustand, re – rechts, li – links, vs. – versus, A – Ausgleich unter der Ferse

### 3.2.3 Studienteil IIa+b: Kompensation auf der Primärebene

#### Kriterien der Gruppeneinteilungen unter Berücksichtigung des Gelenkzustandes

Der muskuloskeletale Zustand der Gelenke kann im Seiten- sowie im Gruppenvergleich variieren und die Ansteuerung der Muskulatur beeinflussen [106, 194]. Um die individuellen Unterschiede des Gelenkzustandes zu berücksichtigen und dessen Einfluss auf die Muskelaktivität zu untersuchen, wurde eine Unterteilung der Gruppen in einen guten, mittleren und schlechten Gelenkzustand vorgenommen. Im weiteren Verlauf der Dissertationsschrift wird diese Einteilung als Kompensation auf der Primärebene beschrieben. Als Orientierung dienten hierbei die erhobenen Daten aus dem klinischen Gelenkscore nach Gilbert [98] (siehe Tabelle 20). Das Knie- als auch das Sprunggelenk sind beim hämophilen Patientenkollektiv am häufigsten von den Folgen der hämophilen Arthropathie betroffen [239, 244], so dass für die Einteilung des Gelenkzustandes der Gesamtscore aus Knie- und Sprunggelenk herangezogen. Die Untersuchung erfolgte im Seitenvergleich und wurde nach links und rechts unterschieden. Die Grenze für die Einteilung in die Gruppe mit gutem Gelenkzustand ( $H_{\text{gut}}/C_{\text{gut}}$ ) richtete sich nach dem oberen Quartil der Kontrollgruppe ( $C_{Q(75)}:4,0$ ) und für die Einteilung in die Gruppe mit schlechtem Gelenkzustand ( $H_{\text{schlecht}}/C_{\text{schlecht}}$ ) nach dem oberen Quartil der Hämophiliegruppe ( $H_{Q(75)}:12,0$ ). Bei einem Gelenkscore größer 4 und kleiner 12 erfolgte die Zuordnung in die Zwischengruppe mit einem mittleren Gelenkzustand ( $H_{\text{mittel}}/C_{\text{mittel}}$ ). Für eine klare Abgrenzung der Gelenksituation wurde die Zwischengruppe in der weiteren statistischen Berechnung vernachlässigt. Die sich daraus ergebenden Gruppen ist der folgenden Abbildung 19 zu entnehmen.

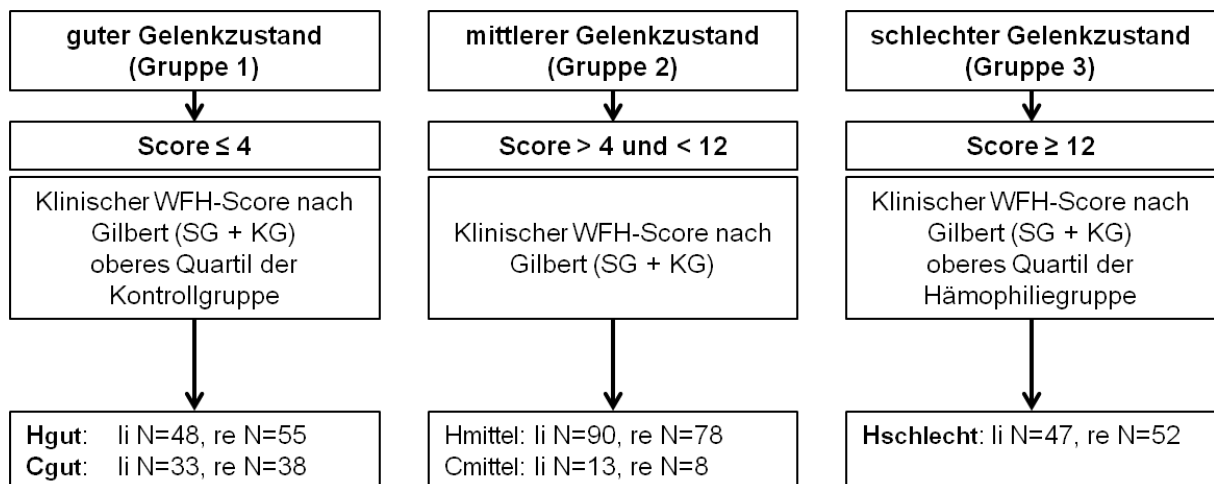





Abb. 19: Kriterien zur Gruppeneinteilungen der hämophilen Personen (H) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C) mit gutem (gut), mittlerem (mittel) oder schlechtem (schlecht) Gelenkzustand; SG - Sprunggelenk, KG - Kniegelenk, li - links, re - rechts

### 3.2.4 Studienteil III: Einteilung der Probanden hinsichtlich des Substitutionsregimes

Im dritten Studienteil erfolgte die Gruppeneinteilung auf der Basis der Substitutionsunterlagen sowie Fragebögen. Die genaue Vorgehensweise und die Einordnung in die jeweiligen Therapieregimes ist im Folgenden aufgeführt.

#### 3.2.4.1 Substitutionsdokumentation

Die Substitutionsdokumentation und die Daten bezüglich der Blutungsereignisse waren zentrale Voraussetzungen für eine erfolgreiche Umsetzung der HämArthro-Studie. Diese lagen nicht immer vollständig im Behandlungszentrum bzw. bei dem Patienten vor. Für die Teilnahme an dieser Studie wurden die Patienten aufgefordert, die Substitutionsunterlagen digital oder in Form der Substitutionstagebücher entsprechend zum Untersuchungstermin mitzubringen. In den Substitutionstagebüchern dokumentierte der Patient bei jeder Injektion mit Faktor VIII bzw. IX Konzentrat den Zeitpunkt, die Menge der gespritzten Einheiten, sowie Grund und Lokalisation der Blutung. Beim Fehlen der Substitutionsunterlagen wurde sekundär der Fragebogen „Substitution/Blutungen“ (erhoben von A. Stäuber) und tertiär der Allgemeine Fragebogen verwendet. Diese Reihenfolge der Gruppeneinteilung ist in den entsprechenden Datenbanken in drei unterschiedlichen Farben gekennzeichnet:

	<b>I</b>	<b>Substitutionstagebücher</b>
	<b>II</b>	<b>Fragebogen Substitution/ Blutung</b>
	<b>III</b>	<b>Allgemeiner Fragebogen</b>

Neben dem bereits festgelegten Zeitraum (der letzten 5 Jahre bis lebenslang) wurden zusätzlich folgende Zeiträume hinsichtlich der Substitution und Blutungsdaten retrospektiv betrachtet:

- 1 Jahr
- 5 Jahre
- (10 Jahre)
- (15 Jahre)
- (lebenslang)

Aufgrund der geringen Fallzahl für die Zeiträume 10 und 15 Jahre sowie lebenslang wurden diese in der weiteren Analyse nicht betrachtet.

### 3.2.4.2 Einteilung der Therapieregimegruppen: Prophylaxe versus On-Demand

In der Literatur besteht kein vollständiger Konsens bezüglich der Einteilung bzw. Abgrenzung der Behandlungsformen Prophylaxe versus On-Demand (Hay, 2007). Die Prophylaxe wird u.a. als eine unabhängig von einer Blutung, regelmäßige Faktorgabe beschrieben (Blanchette, 2010). Leitlinien [240, 324] empfehlen jedoch eine prophylaktische Therapie von  $\geq 2x/Woche$ . Nach Sichtung der vorliegenden Substitutionsunterlagen wurde deutlich, dass nicht bei allen untersuchten Patienten eine klare Einteilung nach der vorgegebenen Definition in eine Prophylaxe- bzw. On-Demand Gruppe möglich war und darüber hinaus Abweichungen zu eigenen Angaben auftraten. Ein Teil der Patienten wurde zum einen nicht leitlinienbasiert therapiert bzw. die Therapie wurde durch den Patienten verändert. So gaben zum Beispiel Patienten eine prophylaktische Therapie an, obwohl die Injektionshäufigkeit  $1x/Woche$  betrug oder ein ständiger Wechsel in der Substitutionsform vorgenommen wurde. Infolgedessen war es notwendig eine Gruppe mit „Teilprophylaxe“ zu ergänzen und einen ständigen Wechsel des Therapieregimes in Form einer „Mix – Gruppe“ ebenfalls zu berücksichtigen. Daraus ergab sich eine Unterteilung der Therapieregimes in vier Gruppen, die in der folgenden Tabelle 8 zusammenfassend aufgeführt sind.

Tab. 8: Darstellung der unterschiedlichen Therapieregimes  
(entstanden aus der HämArthro-Gruppe: Brunner, Stäuber, Göhler)

	Gruppenbezeichnung	Beschreibung
<b>I</b>	<b>Volle Prophylaxe (VP)</b>	- kontinuierliche Prophylaxe mit $\geq 85\%$ des Zeitraumes $\geq 45$ Wochen/ Jahr und $\geq 2x/ Woche$ - Prophylaktische Therapie $\geq 5$ Jahre bzw. lebenslang vor Studienbeginn
<b>II</b>	<b>On-Demand (OD)</b>	- On-Demand mit $\geq 85\%$ des Zeitraumes, $\geq 45$ Wochen/ Jahr - On-Demand Therapie $\geq 5$ Jahren bzw. lebenslang vor Studienbeginn
<b>III</b>	<b>Teilprophylaxe (TP)</b>	- kontinuierliche Prophylaxe mit $\geq 85\%$ des Zeitraumes $\geq 45$ Wochen/ Jahr und $< 2x/ Woche$ - Prophylaktische Therapie $\geq 5$ Jahre bzw. lebenslang vor Studienbeginn
<b>IV</b>	<b>Mix</b>	- Wechsel innerhalb des gesamten Zeitraumes - Therapieform mit $< 85\%$ des Zeitraumes, $\leq 45$ Wochen/ Jahr



Jedoch zeigte die Zuteilung der Patienten in eine der vier Gruppen (I-IV) deutliche Grenzen auf. Die Blutungswochen wurden in Tabelle 8 kaum berücksichtigt, so dass eine differenziertere Betrachtung für 1 und 5 Jahre notwendig wurde (siehe Tabelle 9 und Tabelle 10). Ziel war es die substitutionspflichtigen Blutungsereignisse nach den genannten Leitlinien, um eine Volle Prophylaxe ( $\geq 2x/KW$ ), eine On-Demand-KW ( $0x/KW$ ) oder eine Teilprophylaxe-KW ( $1x/KW$ ) zu definieren.

Die Eingabe der analog vorliegenden Daten aus den Substitutionsunterlagen erfolgte in eine aufwendig erstellte Excel-Matrix. Die Faktorgabe und Blutungen wurden für alle betrachteten Zeiträume je in einzelne Tabellenblätter retrograd zum Untersuchungstermin eingegeben. Hierbei wurde eine Einteilung nach Kalenderwochen vorgenommen, wobei die erste Kalenderwoche dem Messzeitpunkt entsprach und retrograd weitergeführt wurde.

Bei der Eingabe der Blutungen wurde die Initialblutung dokumentiert. Ziel war es die Blutungen als Blutungsereignis zu dokumentieren, so wurde über eine WENN-DANN Funktion das Vorliegen einer Blutung (unabhängig von der Anzahl der Blutung) mit einer „1“ und wenn dies nicht zutraf mit einer „0“ dokumentiert. So war eine genaue Betrachtung der Substitution unabhängig einer Blutung möglich.

Die Berechnungen wurden für jede Kalenderwoche (KW) separat vorgenommen. Eine weiterführende Einteilung in die Substitutionsgruppen folgte für jedes Jahr einzeln und wurde später für 1 Jahr und 5, 10 und 15 Jahre bis lebenslang zusammengeführt.

Jedoch lag ein Problem im Umgang mit der Bewertung von Gerinnungsfaktorgaben in den Kalenderwochen mit Blutungsereignissen vor. Zum Beispiel wäre es möglich, dass ein Patient mit sonst regulärer On-Demand-Behandlung ( $0x/KW$ ) irrtümlicherweise eine prophylaktische Behandlung in dieser KW vortäuscht. Um dies auszuschließen wurden entsprechende KW im Falle substitutionspflichtiger Blutungsereignisse als Blutungswoche gekennzeichnet. Somit konnten auch Patienten mit mittlerer ( $< 17$  Blutungswochen pro Jahr) und sehr hoher Blutungshäufigkeit ( $\geq 17$  Blutungswochen pro Jahr) in den blutungsfreien Wochen gemäß des Substitutionsverhaltens einer entsprechenden Gruppe zugeordnet werden. Fehlten für einen Zeitraum von mehr als 7 KW pro Jahr ( $< 35$  KW/5Jahre) die Substitutionsunterlagen, wurde der Patient mit Hilfe der Angaben im Fragebogen/Substitution (Gruppe 6: Sonderfall B) eingeteilt. Die Kriterien zur Gruppeneinteilung sind für 1 Jahr und 5 Jahre in Tabelle 7-8 aufgeführt. Die Excel-Matrizen sind auf der Daten-DVD hinterlegt.

Tab. 9: Differenzierte Einteilung der Therapieregimes für die Betrachtung 1 Jahr retrograd  
KW – Kalenderwochen (entstanden aus der HämArthro-Gruppe: Brunner, Stäuber, Göhler)

Gruppenbezeichnung		Beschreibung
1	<b>Volle Prophylaxe (VP)</b>	kontinuierliche Prophylaxe mit $\geq 85\%$ des Zeitraumes $\geq 45$ KW/Jahr und $\geq 2x/$ Woche
2	<b>On-Demand (OD)</b> <i>(Problem: erfasst nur Fälle mit sehr wenig oder gar keinen Blutungen)</i>	On-Demand mit $\geq 85\%$ des Zeitraumes, $\geq 45$ Wochen/ Jahr
3	<b>Teilprophylaxe (TP)</b>	kontinuierliche Teilprophylaxe (1x/ Woche ) mit $\geq 85\%$ des Zeitraumes $\geq 45$ KW/Jahr; Summe aus 1 ( $\geq 2x/KW$ ) und 3 ( $1x/KW$ ) $\geq 45$ KW/Jahr
4	<b>Tendenz</b>	- Wechsel innerhalb des gesamten Zeitraumes - Therapieform mit $< 85\%$ des Zeitraumes, $< 17$ Blutungswochen
	Tendenz Prophylaxe	Wenn 1 $\geq 35$ KW/Jahr und jeweils 2,3 $< 7$ KW
	Tendenz On-Demand	On-Demand $\geq 26$ KW und Prophylaxe 1 ( $\geq 2x/Woche$ ) $< 7$ KW
	Tendenz Teilprophylaxe	Wenn die Summe aus 1 ( $\geq 2x/KW$ ) und 3 ( $1x/KW$ ) $\geq 35$ KW/Jahr beträgt und 2 $< 7$ KW
	Keine Tendenz	Wechsel zwischen allen Gruppen, keine Tendenz erkennbar
5	<b>Sonderfall A</b>	sehr viele Blutungen ( $\geq 17$ KW); daher kein o.g. Kriterium zutreffend
	a) Tendenz Prophylaxe	Jeweils 2,3 $< 7$ KW & Prophylaxe $\geq 17$ KW
	b) Tendenz On-Demand	Jeweils 1,3 $< 7$ KW & On-Demand $\geq 17$ KW
	c) Tendenz Teilprophylaxe	- Gruppe 1 und 3 und keine Fälle Gruppe 2; - 1+3 $\geq 26$ KW und Gruppe 2 $< 7$ KW
	d) Keine Tendenz	O.g. Fälle nicht zutreffend
6	<b>Sonderfall B</b> ( $>7$ KW fehlen)	<b>Einteilung via Fragebogen aufgrund zu viel fehlender KW</b> 6a: Prophylaxe 6b: On-Demand 6c: Teilprophylaxe 6d: Wechsel

Tab. 10: Differenzierte Einteilung der Therapieregimes für die Betrachtung 5 Jahre retrograd KW – Kalenderwochen (entstanden aus der HämArthro-Gruppe: Brunner, Stäuber, Göhler)

Gruppenbezeichnung		Beschreibung
1	<b>Volle Prophylaxe (VP)</b>	kontinuierliche Prophylaxe ( $\geq 2x/$ Woche) mit $\geq 85\%$ des Zeitraumes ( $\geq 221$ KW)
2	<b>On-Demand (OD)</b> <i>(Problem: erfasst nur Fälle mit sehr wenig oder gar keinen Blutungen)</i>	On-Demand mit $\geq 85\%$ des Zeitraumes ( $\geq 221$ KW)
3	<b>Teilprophylaxe (TP)</b>	kontinuierliche Teilprophylaxe (1x/ Woche) mit $\geq 85\%$ ( $\geq 221$ KW); Summe aus 1 und 3 ( $\geq 221$ KW)
4	<b>Tendenz</b>	- Wechsel innerhalb des gesamten Zeitraumes - Therapieform mit $< 85\%$ des Zeitraumes (221 KW), $< 85$ KW Blutungen
	a) Tendenz Prophylaxe	Wenn 1 $\geq 173$ KW und jeweils 2,3 $< 35$ KW
	b) Tendenz On-Demand	On-Demand $\geq 130$ KW und Prophylaxe 1 $< 35$ KW
	c) Tendenz Teilprophylaxe	Wenn die Summe aus 1 ( $\geq 2x/KW$ ) und 3 (1x/KW) $\geq 173$ KW beträgt und 2 $< 35$ KW
	d) Keine Tendenz	Wechsel zwischen allen Gruppen, keine Tendenz erkennbar
5	<b>Sonderfall A</b>	sehr viele Blutungen ( $\geq 85$ KW); daher kein o.g. Kriterium zutreffend
	a) Tendenz Prophylaxe	Jeweils 2,3 $< 35$ KW & Prophylaxe $\geq 87$ KW
	b) Tendenz On-Demand	Jeweils 1,3 $< 35$ KW & On-Demand $\geq 87$ KW
	c) Tendenz Teilprophylaxe	- Gruppe 1 und 3 und keine Fälle Gruppe 2; - 1+3 $\geq 130$ KW und Gruppe 2 $< 35$ KW
	d) Keine Tendenz	O.g. Fälle nicht zutreffend
6	<b>Sonderfall B</b> ( $>35$ KW fehlen)	<b>Einteilung via Fragebogen aufgrund zu viel fehlender KW</b> 6a: Prophylaxe 6b: On-Demand 6c: Teilprophylaxe 6d: Wechsel

Hinsichtlich einer differenzierten Implementierung der Blutungscharakteristik wurden die Therapieregimes für die statistische Betrachtung in Gruppen (Typ A bis Typ D) zusammengeführt (Tabelle 11). Einige Gruppen (Therapieregimes Typ A, Typ D und Typ E) waren jedoch in der Patientenverteilung mit einer sehr geringen Patientenzahl besetzt, was dem folgenden Flow Chart unter 3.2.2.4 (Abb. 18-19) zu entnehmen ist. Eine statistische Betrachtung der Gruppen stellte sich hierbei als nicht sinnvoll heraus. Aus diesem Grund werden ausschließlich die Therapieregimes Typ B und Typ C in der weiteren Ausführung statistisch geprüft (Tabelle 11, siehe Markierung). Im Therapieregime Typ B erfolgte die Gruppenzuteilung ausschließlich auf Grundlage der Daten aus den vorliegenden Substitutionsunterlagen, was eine konservative Betrachtung der Therapieregimes ermöglicht.

Beim Therapieregime Typ C wurden zusätzlich die Daten aus dem Fragebogen „Substitution/Blutungen“ hinzugezogen (Tabelle 11). Die Daten der weiteren Therapieregime Typ A, Typ D und Typ E sind dem Anhang (siehe beiliegende DVD der Hardcover-Version) zu entnehmen.

Tab. 11: Gruppeneinteilung, Übersicht zu den Therapieregimes  
(entstanden aus der HämArthro-Gruppe: Brunner, Stäuber, Göhler)

<b>Varianten des Therapieregimes</b>	<b>Codierung</b>	<b>Beschreibung</b>
Typ A	1 – volle Prophylaxe 2 – On-Demand 3 – Teilprophylaxe 4a – Tendenz volle Prophylaxe 4b – Tendenz On-Demand 4c – Tendenz Teilprophylaxe 4d – keine Tendenz 5a – Tendenz volle Prophylaxe 5b – Tendenz On-Demand 5c – Tendenz Teilprophylaxe 5d – keine Tendenz 6a – Fragebogen volle Prophylaxe 6b – Fragebogen On-Demand 6c – Fragebogen Teilprophylaxe 6d – Fragebogen Mix	Betrachtung aller Gruppen einzeln
<b>Typ B</b>	<b>1) 1, 4a, 5a (volle Prophylaxe)</b> <b>2) 2, 4b, 5b (On-Demand)</b> <b>3) 3, 4c, 5c (Teilprophylaxe)</b> <b>4) 4d, 5d (Mix)</b>	<b>Konservative Betrachtung Zusammenführung der Gruppen ohne 6a-d</b>
<b>Typ C</b>	<b>1) 1, 4a, 5a, 6a (volle Prophylaxe)</b> <b>2) 2, 4b, 5b, 6b (On-Demand)</b> <b>3) 3, 4c, 5c, 6c (Teilprophylaxe)</b> <b>4) 4d, 5d, 6d (Mix)</b>	<b>Zusammenführung der Gruppen mit 6a-d (Fragebögen)</b>
Typ D	1) 4a, 5a (volle Prophylaxe) 2) 4b, 5b (On-Demand) 3) 4c, 5c (Teilprophylaxe) 4) 4d, 5d (Mix)	Zusammenführung der Gruppen mit Ausschluss der Low-Bleeder (1,2,3 → Blutungen < 7 KW)
Typ E	1) 1, 4a (volle Prophylaxe) 2) 2, 4b (On-Demand) 3) 3, 4c (Teilprophylaxe) 4) 4d (Mix)	Zusammenfassung der Gruppen mit Ausschluss der High-Bleeder (5a-d)

### 3.2.4.3 Probanden – Vollständigkeit der Substitutionsunterlagen

Die Abbildungen 20 und 21 geben einen Überblick über die Vollständigkeit der Substitutionsunterlagen bei den insgesamt 191 elektromyographisch untersuchten Patienten mit schwerer Hämophilie für die Zeiträume 1 Jahr retrograd und 5 Jahre retrograd. In Kapitel 5 werden die Patienten für jeden Zielparame-ter hinsichtlich ihrer anthropometrischen und klinischen Charakteristika beschrieben. Für die Zeiträume 10 Jahre (N=14), 15 Jahre (N=7) retrograd und lebenslang (N=2) lagen zu wenig Substitutionsunterlagen vollständig vor, so dass diese Zeiträume in der Dissertationsschrift nicht weiter statistisch betrachtet wurden.

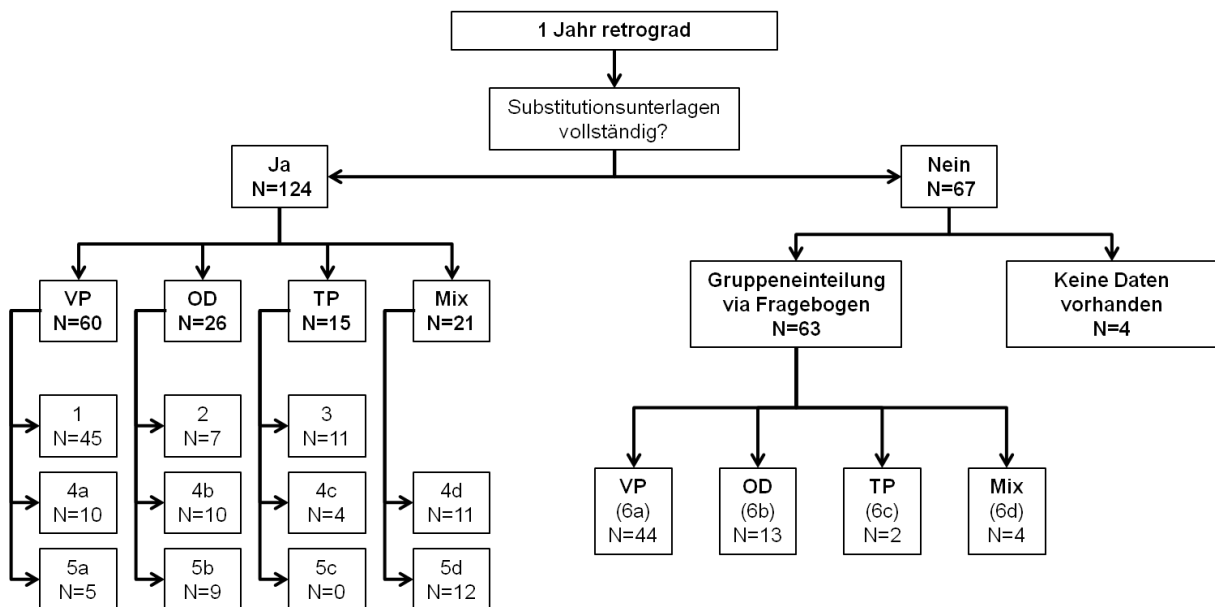


Abb. 20: Übersicht über die Vollständigkeit der Substitutionsunterlagen 1 Jahr retrograd und Einteilung der Therapieregimegruppen. VP = volle Prophylaxe, OD = On-Demand, TP = Teilprophylaxe; Untergruppen: 1 = Prophylaxe, 2 = On-Demand, 3 = Teilprophylaxe, 4a/5a/6a = Tendenz Prophylaxe, 4b/5b/6b = Tendenz On-Demand, 4c/5c/6c = Tendenz Teilprophylaxe, 4d/5d/6d = keine Tendenz hinsichtlich eines Therapieregimes (Mix)

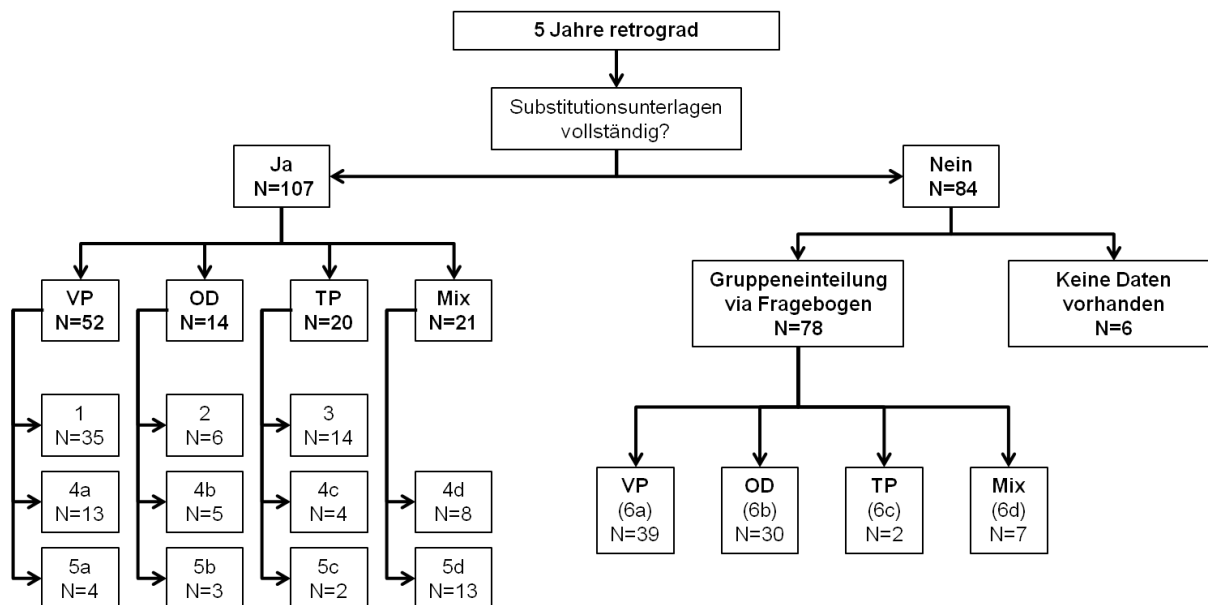


Abb. 21: Übersicht über die Vollständigkeit der Substitutionsunterlagen 5 Jahre retrograd und Einteilung der Therapieregimegruppen. VP = volle Prophylaxe, OD = On-Demand, TP = Teilprophylaxe; Untergruppen: 1 = Prophylaxe, 2 = On-Demand, 3 = Teilprophylaxe, 4a/5a/6a = Tendenz Prophylaxe, 4b/5b/6b = Tendenz On-Demand, 4c/5c/6c = Tendenz Teilprophylaxe, 4d/5d/6d = keine Tendenz hinsichtlich eines Therapieregimes (Mix)

### 3.2.5 Anamnese

Zur Erfassung personenbezogener Daten wurden in Form eines Allgemeinen Fragebogens Angaben zur Person, Medikation und zur körperlichen Aktivität (siehe beiliegende DVD der Hardcover-Version) erhoben. Weiterführend wurde hierbei eine umfassende Anamnese durchgeführt.

### 3.2.6 Gelenkscore

Der orthopädische Gelenkscore nach Gilbert [98] ist ein weit verbreitetes und von der Orthopaedic Advisory Committee of the WFH (World Federation of Haemophilia) empfohlenes Untersuchungsinstrument zur Klassifikation der hämophilen Arthropathie. Mittels des Gelenkscores wurden jeweils die Ellenbogen-, Knie- und Sprunggelenke hinsichtlich funktioneller und struktureller Einschränkungen sowie deren Schmerzstärke überprüft (Tab. 12). Höhere Werte implizieren einen schlechteren Gelenkzustand. In diese Arbeit fließen ausschließlich die klinischen Scores von Sprung- und Kniegelenk als beschreibende Größe ein (Abb. 22).



Abb. 22: Untersuchung des Bewegungsausmaßes (Range of motion) mit Goniometer am linken Kniegelenk (eigene Abbildung)

Tab. 12: Zusammensetzung des WFH-Score nach Gilbert [98]  
(entstanden aus der HämArthro-Gruppe: Brunner, Stäuber, Göhler)

<b>Zusammensetzung des WFH-Score nach Gilbert</b>		
Score	max. Score (Gesamtscore)	Teilscore
0 – 3	max. 18 (Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke)	Schmerzsore
<b>0 – 12</b>	<b>max. 48 (Knie- und Sprunggelenke)</b>	<b>Klinischer Score</b>
0 – 8	max. 20 (Ellenbogengelenk)	

Die Inhalte des klinischen Scores sind Tabelle 13 zu entnehmen. Die Normwerte für das Bewegungsausmaß der Gelenke orientierten sich in Anlehnung an Debrunner [126]. Die Schmerzerfassung umfasste das subjektive Ausmaß der Gelenkschmerzen (kein, geringer, moderater und ausgeprägter Schmerz) unter Berücksichtigung der beruflichen und privaten Alltagseinschränkungen. Die Dokumentation der erhobenen Parameter erfolgte in digitaler Form.

Tab. 13: Bestandteile des von der WFH empfohlenen Physical joint examination instrument (WFH-Score) [98]  
(entstanden aus der HämArthro-Gruppe: Brunner, Stäuber, Göhler)

<b>Physical Examination Scores</b>	<b>Score</b>	<b>Guidelines for Physical Examination Scores</b>
Swelling	0 or 2 +(S)	0 = None 2 = Present S = Added after score if chronic synovitis is present
Muscle atrophy	0-1	0 = Non or minimal (< 1cm) 1 = Present
Axial deformity		
a) Knee	0-2	0 = Normal = 0-7° valgus 1 = 8-15° valgus or 0-5° varus 2 = >15° valgus or >5° varus
b) Ankle	0-2	0 = No deformity 1 = Up to 10° valgus or up to 5° varus 2 = >10° valgus or >5° varus
Crepitus on motion	0-1	0 = None 1 = Present
Range of motion	0-2	0 = Loss of 10% of total full range of motion (FROM) 1 = Loss of 33% of FROM 2 = Loss of >33% of FROM
Flexion contracture	0 or 2	0 = <15° FFC (fixed flexion contracture) 2 = 15° or greater FFC at hip and knee and equinus at ankle
Instability	0-2	0 = None 1 = Present, but neither interferes with function nor requires bracing 2 = Instability that creates a functional deficit or requires bracing

Im Rahmen des Gelenkscores wurde ergänzend eine klinische Untersuchung zur Erfassung der anthropometrischen Daten, wie der Körpergröße, des Körpergewichts, des BMI, des Körperfetts, des Blutdrucks, des Taillen- und Hüftumfangs durchgeführt.



### **3.3 Testpositionen der OEMG-Untersuchung**

Mit Hilfe des OEMG wurden einzelne Muskelpotentiale in verschiedenen Standpositionen bipolar abgeleitet. Die Gesamtdauer der elektromyographischen Untersuchung betrug je Proband 45 Minuten, von denen 20 Minuten zur Vorbereitung der Haut und Instrumentierung benötigt wurden. Die Messung des OEMG erfolgte seitensymmetrisch an ausgewählten Muskeln der unteren Extremitäten. Alle Standpositionen wurden von den Probanden barfuß absolviert. Um einen Einfluss von unterschiedlichen Bodenbelägen auf die Messung der Standpositionen ausschließen zu können, wurde ein Brett unterlagert. Begonnen wurde in einer Ruheposition, einem modifizierten Sitz auf dem Stuhl. Um die Amplitudenwerte zu einer einheitlichen und für alle Probanden validen Referenz skalieren zu können [75, 172], folgte nach der Ruhemessung eine Maximal-Willkürlich-Isometrische-Muskelkontraktion (MVIC). Die MVIC-Testung wurde aus verletzungsprophylaktischen Gründen ausschließlich am Kniestreckler für jede Seite separat je 3 mal 10 Sekunden durchgeführt. Im Anschluss folgte der bipedale (bp) Stand auf dem Boden (Bo) ohne Ausgleich für eine Dauer von 15 Sekunden. Bei einem vorhandenen Spitzfuß (Pes equinus) war eine Unterlagerung der Ferse mit einem entsprechend hohem Holzklötzchen notwendig. Eine Referenzmessung mit Ausgleich (A) wurde ergänzt. Zum Abschluss der OEMG-Messung wurden die Probanden aufgefordert eine graduelle Kniebeuge (KB) mit einem Flexionswinkel von 50° einzunehmen und diese nach einem Probeversuch für je 10 Sekunden in drei aufeinanderfolgenden Messungen zu halten. Diese Standposition wurde bei einer notwendigen Unterlagerung der Ferse ebenfalls mit Ausgleich durchgeführt (Tab. 14).

Tab. 14: Testpositionen zur Erhebung der sensomotorischen Qualitäten  
 Gesamtdauer: 45 Minuten, Pausen zwischen den Testpositionen mindestens 1 Minute bis maximal 2 Minuten,  
 MVIC - *Maximum Voluntary Isometric Contraction*

Testposition	Parameter	Ziel
Ruhemessung im Sitz 1x15 Sekunden	Muskelaktivität in $\mu\text{V}$	quasi „elektrische Stille“ der Muskulatur
MVIC-Messung der Kniegelenksexensoren (jeweils 3x 10 Sekunden: links/rechts)	Muskelaktivität in $\mu\text{V}$	Maximal willkürliche Muskelkontraktion
Bipedaler Stand in Ruhe 1x15 Sekunden*	Muskelaktivität in $\mu\text{V}$	Aktivierungsverhalten der Muskulatur in einer alltagsnahen, globalen Gleichgewichtsregulation
Graduelle Kniebeuge* (Flexionswinkel 50 Grad) 3x10 Sekunden	Muskelaktivität in $\mu\text{V}$	Aktivierungsverhalten der Muskulatur bei einer höheren Belastungsanforderung während einer quasi-statisch, isometrischen Arbeitsweise der Muskulatur

\* Bei bestehender Spitzfußstellung erfolgen die Messungen zusätzlich mit Ausgleich

### 3.3.1 Testposition Sitz

Zu Beginn der Messungen war es das Ziel eine Ruheposition zu wählen, in der eine sehr geringe elektrische Aktivität, quasi eine sogenannte „elektrische Stille“, in der abzuleitenden Muskulatur erwartet werden kann und die zugleich für alle Patienten ohne eine zusätzliche muskuläre Anstrengung umsetzbar war. Demnach wurde die Position im Sitz, der Position in Rückenlage vorgezogen. Zur Ruhemessung im Sitz wurde der Proband aufgefordert eine für ihn subjektiv entspannte Haltung im aufrechten Sitz einzunehmen (siehe Abb. 23). Die Fußstellung war hierbei vom Probanden frei wählbar. Es folgte eine weitere Instruktion eine Position zu wählen,



Abb. 23: Testposition Ruhemessung im Sitz  
(eigene Darstellung)

die für den Probanden subjektiv einer Entlastung der unteren Extremität entsprach. Zur Reduzierung der Bewegungsartefakte wurde ein Anlehnen an die Stuhllehne sowie ein zu weites nach hinten Rutschen auf der Sitzfläche vermieden. Der Proband bekam hierzu die Anweisung die Sitzbeinhöcker auf der vorderen Stuhlkante zu platzieren. Zusätzlich wurde der Proband aufgefordert die Arme vor der Brust zu verschränken, so dass Irritationen der Verstärker, durch ein Abstützen der Hände auf die Oberschenkel oder Bewegungsartefakte durch die Arme ausgeschlossen werden konnten. Die Testsituation sollte für 15 Sekunden beibehalten und dabei ruhig geatmet werden.

### 3.3.2 Testposition MVIC-Messung

Um die mittels der Oberflächenelektromyographie erfassten Muskelaktivitäten während ausgewählter Standpositionen (Sitz, bipedaler Stand und graduelle Kniebeuge) zu einer einheitlichen und für alle Probanden validen Referenz zu skalieren [75, 172], wurde nach der Ruhemessung eine MVIC-Normalisierung vorgenommen. Dies erlaubt den direkten quantitativen Vergleich von EMG-Werten zwischen Individuen. Weiterhin geben MVIC-normalisierte EMG-Werte ein besseres Verständnis darüber, auf welchem Anstrengungsniveau der Muskel innerviert wird.

Unter isometrischen Bedingungen wurde aufgrund von verletzungsprophylaktischen Gründen ausschließlich die maximale Muskelkontraktion der Kniegelenksexensoren durchgeführt. Vielfach wird das MVIC-Maximum erst bei der zweiten oder dritten Wiederholung infolge einer zunehmenden Gewöhnung an die Testsituation erreicht [88]. Ausgehend von eigenen Probemessungen



Abb. 24: Testposition MVIC Messung am M. quadriceps femoris der linken Extremität

an hämophilen Patienten wurden die MVIC-Messungen der Kniegelenksexensoren jeweils drei Mal pro Seite durchgeführt [104]. In die weiteren Berechnungen ging der Peak-Wert aus den 3 Versuchen ein.

Die Fixierung eines Bandes wurde aufgrund der Gefahr von erhöhten Druckstellen vermieden. Zusätzlich ermöglichte die Fixierung des Beines durch die Untersucherin eine individuell, den krankheitsbedingten Einschränkungen angepasste Ausführung der Testposition. Somit konnte eine maximale Aktivierung der Oberschenkelstrecker, die zu dem Messzeitpunkt in einem schmerzfreien Bereich möglich war, erreicht werden (Abb. 24). Die Kriterien der Testposition MVIC sind in der folgenden Tabelle 15 aufgeführt.

Tab. 15: Beschreibung der Testposition Maximal-Willkürlich-Isometrische-Kontraktion (MVIC)

Dauer	Bewegungskriterierung zur Standardisierung
Spannungsaufbau: 3-5 s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufrechter Sitz</li> <li>• Hände werden neben den Körper platziert</li> <li>• Knie- und Hüftwinkel von 90°</li> <li>• Untersucher stützt Patella und fixiert mit der anderen Hand den Unterschenkel</li> <li>• Proband versucht mit maximaler Kraft gegen Druck der Untersucherin das Bein zu strecken</li> <li>• Ziel: Knieflexionswinkel von 70-75 Grad</li> </ul>
Spannung halten: 5 s	
Pause: 30-60s	
Wiederholung: 3x	

### 3.3.3 Testposition bipedaler Stand

Bei der Beschreibung des bipedalen aufrechten Standes (Bo) wird auf die Arbeit von Bohannon et al. verwiesen [35]. Im Stand betrug der Abstand zwischen beiden Füßen eine Handbreite des Untersuchers. Lag eine Spitzfußstellung vor, wurde die Standposition über einen Ausgleich unter der Ferse modifiziert. Der Proband wurde angewiesen auf das vor ihm fixierte Kreuz zu schauen. Die Arme hingen hierbei locker neben den Körper. Um eine Beeinflussung verschiedener Bodenbeläge auf die Standregulation auszuschließen und die Testpositionen zu standardisieren führte der Proband die Standpositionen auf einem rechteckigen Brett aus (Abb. 25).

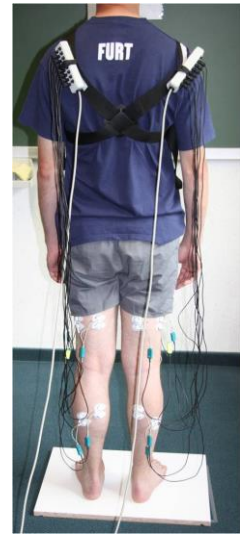


Abb. 25:  
Testposition  
bipedaler Stand

### 3.3.4 Testposition Graduelle Kniebeuge

Der gewählte Knieflexionswinkel bei der Kniebeuge sollte dem Anspruch gerecht werden, eine Belastung der tensilen Strukturen zu gewährleisten und zugleich die Wahrscheinlichkeit eines patellofemorales Schmerzes während der Versuche zu minimieren. Ab einem Flexionswinkel von 45 Grad wird das System aus der „Comfortzone“ bewegt, so dass der Stress auf das patellofemorale Gelenk zunimmt [152, 252]. Huberti et al. [153] verwiesen auf eine maximale Kraft der Quadrizeps- und der Patellasehne bei einem Flexionswinkel von 60 Grad im Kniegelenk. Ninos und Mitarbeiter [235] konnten zeigen, dass die Mm. vasti und der M. biceps femoris zwischen 50-60 Grad Knieflexion die höchste Muskelaktivität erreichen.

Für die Testposition „graduelle Kniebeuge“ wurde in Vorversuchen deutlich, dass ein Knieflexionswinkel von 50 Grad zum einen für den Großteil der Patienten umsetzbar und zum anderen am besten dem

Anspruch einer gegenüber dem ruhigen, bipedalen Stand höheren Belastungsanforderung der kniegelenksumspannenden Muskulatur gerecht wird. Eigens für die Testposition wurde ein Winkel (50 Grad) aus Holz angefertigt, der dem Patienten als Orientierungshilfe diente (Abb. 26). Der Proband wurde aufgefordert die folgende Position 3 Mal hintereinander einzunehmen und für 10 Sekunden statisch zu halten. Die Kriterien der Testposition Kniebeuge sind in der folgenden Tabelle 16 aufgeführt.



Abb. 26:  
Testposition  
Kniebeuge mit  
einem Winkel aus  
Holz als Orientier-  
ungshilfe (Knie-  
flexion: 50 Grad)


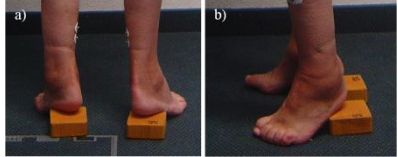
Tab. 16: Beschreibung der Testposition Kniebeuge (Flexionswinkel 50 Grad)

Dauer	Bewegungskriterierung zur Standardisierung
Position halten: 10 s Pause: 30-60s Wiederholung: 3x	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arme vor der Brust verschränkt</li> <li>• Gesäß hinter die Ferse bringen</li> <li>• Oberkörper so gerade wie möglich</li> <li>• Fersen bleiben am Boden</li> <li>• Blick ist nach vorn auf ein an der Wand fixiertes Kreuz gerichtet</li> </ul>

Infolge der hämophilen Arthropathie und den daraus resultierenden muskulären und skelettalen Einschränkungen, war es für einige Patienten notwendig, die Ausführung der Kniebeugeposition zu modifizieren, um die Testposition zu bewältigen. Diese Abweichungen von den genannten Bewegungskriterien (siehe Tabelle 17) führten nicht zum Ausschluss der hämophilen Patienten, sondern wurden als „Kompensation der Testposition Graduelle Kniebeuge“, mit dem Ziel die spezifische muskuläre Situation der hämophilen Patienten abzubilden, integriert. Als erste Kompensation erfolgte die Ausführung der Kniebeuge zunächst über eigene körperliche Strategien, zum Beispiel bei einer Einschränkung der Beweglichkeit im Sprunggelenk mit dem Abheben der Fersen vom Boden. Diese Position ging für den Großteil der hämophilen Patienten mit einer erheblichen Instabilität in der Kniebeuge einher und machte ein Halten der Testposition für 10 Sekunden nicht möglich. Infolge dessen wurde eine Gewichtsverlagerung des Oberkörpers nach vorn („Oberkörperverneigung“- Gruppe 2) akzeptiert, so dass durch die Verlagerung des Kraftvektors nach hinten, die Fersen auf dem Boden positioniert und die Testposition isometrisch für 10 Sekunden eingenommen werden konnte. Als weitere Modifikation wurde die Testposition bei einer kontrakten Sprunggelenksituation durch den Einsatz von externen Hilfsmitteln, wie die „Unterlagerung der Ferse durch einen Ausgleich“ (Gruppe 3), erweitert. Eine Kombination aus den beschriebenen Modifikationen, in Form einer „Oberkörperverneigung und Unterlagerung der Ferse mit Hilfe eines Ausgleichs“ (Gruppe 4), wurde ebenfalls als Kompensation akzeptiert, um die Testposition „Graduelle Kniebeuge“ auszuführen. Die genannten Modifikationen sind in Tabelle 17 zusammengestellt.

In den weiteren Ausführungen der vorliegenden Dissertationsschrift werden die beschriebenen Kompensationen bzw. die Modifikationen der Testposition „Graduelle Kniebeuge“ als *Kompensation auf der Sekundärebene* bezeichnet.

Tab. 17: Modifikationen in der Ausführung der Testposition Kniebeuge – Kompensation auf der Sekundärebene Gruppe 1 führte die Kniebeuge mit normaler Ausführung durch

Gruppe	Kompensation	Beschreibung	Position
2	Oberkörper- vorneigung	<p>Mit dem Ziel die Fersen bei der Ausführung der Kniebeugeposition auf dem Boden zu belassen, wurde ein Vorneigen des Oberkörpers zugelassen. Die Einhaltung des Körperlots zwischen Articulatio coxae und dem Malleolus lateralis (Abb.27) wurde dabei inspektorisch von der Untersucherin geprüft.</p> <p>Für einige Patienten mit vorliegender muskuloskelettaler Instabilität stellte bereits die Standzeit von 10 Sekunden in der vorgegebenen Position eine Herausforderung dar. Durch eine Verlängerung der Standzeit aufgrund der zusätzlichen Anlage eines Goniometers zur genauen Ableitung dem Grad der Oberkörpervorneigung wurde bewusst verzichtet.</p>	 <p>Abb. 27: Testposition Kniebeuge mit Oberkörpervorneigung unter Berücksichtigung des Körperlots zwischen Articulatio coxae und dem Malleolus lateralis</p>
3	normale Ausführung + Ausgleich unter der Ferse	<p>Aufgrund der Spitzfußstellung (Pes equinus) war die Unterlagerung der Ferse mit Hilfe eines Holzklotzes in angepasster Höhe notwendig (Abb.28).</p> <p>Die Höhe des Ausgleichs wurde in Abstimmung mit dem Patienten individuell angepasst.</p>	 <p>Abb. 28: Testposition Kniebeuge mit Ausgleich unter der Ferse a) Ansicht von dorsal b) Ansicht von lateral</p>
4	Oberkörper- vorneigung + Ausgleich unter der Ferse	Kombination aus den vorherigen Kompensationen	

### 3.4 Untersuchungsgeräte & Testverfahren

Die folgenden Ausführungen zu dem verwendeten Untersuchungsgerät umfasst die Beschreibung der Methode der Oberflächenelektromyographie (OEMG), die Durchführung der OEMG-Messung und der anschließenden Datenbearbeitung. Die Datenbearbeitung ist in Signableitung und Signalverarbeitung untergliedert.

#### 3.4.1 Die Oberflächenelektromyographie

Mittels der apparativen Methode der Oberflächenelektromyographie wurden folgende Muskeln seitensymmetrische, bipolar abgeleitet: M. rectus femoris (RF), M. vastus medialis (VM), M. vastus lateralis (VL), M. biceps femoris (BF), M. semitendinosus (ST), M. gastrocnemius laterale (GCL) und mediale (GCM). Die optimale Ableitung des elektrischen Potentials erfolgte über die Mitte des Muskelbauchs [59], so dass sich die Lokalisation der Elektroden an den „European Recommendations for Surface ElectroMyoGraphy (SENIAM Project) [130] orientierte (Tab. 18). Die Steckkanäle der Elektroden wurden über einen Schultergurt auf dem Rücken des Probanden befestigt.

Tab. 18: Elektrodenlokalisierung in Anlehnung an Hermens et al. (1999) [130]  
SIAS – Spina iliaca anterior superior

Muskel	Lokalisation
M. rectus femoris (RF)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mitte Distanz SIAS – Oberkante Patella, auf Linie</li></ul>
M. vastus medialis (VM)	<ul style="list-style-type: none"><li>• 8/10 Distanz SIAS – medialer Gelenkspalt, 80° zur Linie</li></ul>
M. vastus lateralis (VL)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Linie zwischen SIAS und Lateralkante der Patella, 2/3 distal</li></ul>
M. biceps femoris (BF)	<ul style="list-style-type: none"><li>• 50 Prozent der Linie zwischen Tuber ischiadicum und Epicondylus lateralis der Tibia</li></ul>
M. semitendinosus (ST)	<ul style="list-style-type: none"><li>• 50 Prozent der Linie zwischen Tuber ischiadicum und Epicondylus medialis der Tibia</li></ul>
M. gastrocnemius laterale (GCL)	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1/3 der Linie zwischen Fibulakopf und Calcaneus</li></ul>
M. gastrocnemius mediale (GCM)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Auf höchster Erhebung des Muskelbauches, auf senkrechter Linie</li></ul>

Der Interelektrodenabstand betrug 2,5 cm. Die Referenzelektrode wurde auf der Patella positioniert. Der gesamte Ablauf einer OEMG-Prozedur wurde von einer Untersucherin durchgeführt und ist in Abbildung 29 dargestellt.





Abb. 29: Überblick der vorbereitenden Maßnahmen zur OEMG-Diagnostik

- 1 Elektrodenlokalisierung nach SENIAM (23) am Beispiel des M. vastus medialis
- 2 Zusätzlicher Sichtbefund und Aktivierung der Muskulatur im Zehenspitzenstand zur Elektrodenlokalisierung am Beispiel des M. gastrocnemius laterale
- 3 Entfernung der Haare zur Reduzierung der Störeinflüsse auf das OEMG-Signal
- 4 Reinigung der Haut mittels einer Abrasionspaste zur Reduzierung der Hautimpedanz
- 5 Bipolare Fixierung der Oberflächenelektroden auf der Haut in Richtung des Faserverlaufs des Muskels
- 6 Befestigung der Verstärker der Fa. Biovision am Beispiel des M. quadrizeps femoris (Referenzelektrode wurde auf der Patella positioniert, Interelektrodenabstand = 2,5cm)

### 3.4.2 OEMG-Messung

Zu Beginn der OEMG-Messung erfolgte eine Funktionsprüfung der Verstärker und Kontrolle der Kabel, so dass diese auch den richtigen Kanälen der abgeleiteten Muskulatur zugewiesen waren. Hierzu wurde eine Muskelfunktionsprüfung durchgeführt (siehe Beispiel Abb.: 29-2). Zur Vermeidung von Störsignalen (Artefakte durch Bewegung) wurden die zuführenden Leitungen mit einer zusätzlichen Zugentlastung gesichert. Es folgte in der Ruheposition, dem Sitz eine Kontrolle des Rohsignals auf ein Grundrauschen und der Nulllinienverschiebung. Im gesunden, ruhenden Muskel ist keine elektrische Aktivität aufgrund des Fehlens von Membran-Depolarisation und zugehörigen Aktionspotentialen messbar [262]. Das EMG-Signal ist stochastischer Natur. Somit kann eine Roh-EMG-Kurve in ihrer exakten Form nur einmal reproduziert werden, da sich der jeweils aktive Set erfasster motorischer Einheiten konstant ändert und demnach im räumlichen Durchmesser des Muskelquerschnitts immer wieder unterschiedliche Konstellationen entstehen [176]. Jedoch ist ein komplett rauschfreies Messen nahezu unmöglich. In der entspannten Lagerung sollte kein Grundrauschen enthalten sein, was größer 1-5  $\mu\text{V}$  [88] ist. Der Hersteller der verwendeten Verstärker (Fa. Biovision) gibt ein Grundrauschen von 1  $\mu\text{V}$  an. Die Firma Noraxon detektiert ein Rauschen bis zu einem Wert von 3  $\mu\text{V}$ . Für die Referenzmessung in Ruhe, in der nur geringe Amplitudenwerte zu erwarten waren, wurden die Amplitudenwerte auf weitere Artefakte geprüft. Ausgehend von dem Krankheitsbild des hämophilen Patientenklintels mit einer erhöhten Muskelaktivität in Ruhe [106, 188, 191] bestand hierbei die Schwierigkeit die physiologische,

neuromuskuläre Aktivierung der abgeleiteten Muskulatur vom Grundrauschen zu unterscheiden. Zur Kontrolle des Grundrauschens wurde der Kanal „aufgezoomt“ und das Signal geprüft. Zudem trat bei der weiteren Kontrolle des elektrischen Signals der Muskelaktivität bei einigen Patienten mit Hämophilie (N=38) eine Verschiebung bzw. Abweichung von der Nulllinie auf. Ein sogenanntes „Offset“ [176], was ein Zeichen dafür sein kann, dass der Patient nicht entspannt war. Es folgte die erneute Anweisung von der Untersucherin die Muskulatur zu entspannen. Es wurde eine erneute Kalibrierung des Signals mit einer Adaptionskonstante von 0,05 vorgenommen und somit die Nulllinie angepasst. Jede nicht durch neuromuskuläre Aktivierung bedingte Abweichung von der Nulllinie ist als Artefakt zu werten [88].

### **3.4.2.1 Signalableitung**

Die Aufzeichnung der gemessenen Muskelaktivität erfolgte mittels bipolarer Ableitung mit einem Interelektrodenabstand von 2,5cm. Die Eingangssignale aller Elektrodensignale wurden um den Faktor 1000 verstärkt. Die Verstärker der Fa. Biovision (Wehrheim, Deutschland) besaßen für die Messsignale einen RC Filter dritter Ordnung mit einem Frequenzbereich von 10-500 Hz. Der Eingangswiderstand der Verstärker lag bei 1200 GΩ. Die meiste Frequenzleistung des OEMG befindet sich zwischen 10 und 250 Hz und die Leitlinien empfehlen einen EMG-Frequenzbereich von 10-500 Hz. Somit werden Frequenzen zwischen 10 Hz bis 500 Hz mit  $\pm 3\text{dB}$  gemessen, was dem Frequenzbereich physiologischer, neuromuskulärer Aktivitäten entspricht [88]. Hieraus resultiert eine empfohlene Messfrequenz von 1000 Hz oder besser noch 1500 Hz [176]. In der vorliegenden Untersuchung wurde mit einer Frequenz von 2000 Hz gemessen.

Zur Wandlung des analogen Messsignals in ein digitales Signal wurde ein 48 Kanal-EMG-System „TOM – Tower of Measurements“ der Firma GJB Datentechnik GmbH, Ilmenau verwendet. Um das analoge Signal in eine digitale Form zu konvertieren kam der A/D-Wandler (24bit) zum Einsatz. Die Abtastrate beschreibt die Anzahl der digital dargestellten Datenpunkte pro Sekunde. Für die ausreichende Übersetzung des gesamten Frequenzsignals sollte daher die Konvertierungsrate des A/D Wandlers mindestens doppelt so schnell sein, wie die höchste erwartete Frequenz innerhalb des Signals [176]. Wird dies missachtet, entsteht ein Aliasing-Effekt durch den hohe Frequenzanteile eliminiert werden [33, 176]. Somit sollte bei einem oberen Frequenzbereich von bis zu 500 Hz eine Abtastrate von mindestens 1000/s oder besser 2000/s gewählt werden. In der vorliegenden Untersuchung wurde mit einer Abtastrate von 2000 Datenpunkten pro Sekunde gearbeitet, was einem minimalen zeitlichen

Detektionsabstand von 0,5 ms entspricht. Eine genaue Auflösung ( $1,0\mu\text{V}$ ) des Frequenzspektrums wird somit möglich. Ein Notebook der Fa. Samsung (2001) mit dem Betriebssystem Windows 2007 (Microsoft Corporation, USA) diente zur Aufzeichnung der Daten.

### **3.4.2.2 Signalverarbeitung**

Nachdem die Rohdaten in digitaler Form vorlagen, wurden diese zunächst mit dem Analyseprogramm ATISAprö 2.9.5.64 für Windows V1.1 (GJB Datentechnik GmbH, Ilmenau, Deutschland) angesehen und überprüft. Eigens für die Studie wurde die Möglichkeit einer Kettenfunktion entwickelt, die eine schrittweise Bearbeitung der großen Datenmenge ermöglichte.

Die Kettenfunktion beinhaltete eine erneute Anpassung der Nulllinie, die bereits zu Beginn der Messung manuell angepasst wurde. Jedoch war ein Abweichen von der Nulllinie auch während der Messung vereinzelt sichtbar. Die Adaptationskonstante von 0,05 wurde beibehalten. Als nächsten Schritt folgte die Rektifizierung (Vollgleichrichtung) durch Positivierung aller negativen Amplituden. Zur weiteren Bearbeitung des OEMG-Signals kamen der Hochpassfilter mit einer unteren Grenzfrequenz von 20 Hz und der Tiefpassfilter mit einer oberen Grenzfrequenz von 400 Hz [61] zur Anwendung.

Mittels dem Hochpassfilter von 20 Hz [6] konnten niederfrequente Störeinflüsse eliminiert und neben Bewegungsartefakten (langsame Schwankungen) auch niederfrequente EKG-Einflüsse (T-Welle) beseitigt werden. Zudem wurden die OEMG-Rohdaten einer Tiefpassfilterung mit 400 Hz unterzogen, um hochfrequente Störeinflüsse zu eliminieren, da der erwartete Hauptteil der auftretenden Frequenzen der abgeleiteten Muskelaktivitäten in einem Bereich unterhalb von 150 Hz lag [176]. Ein Bandreject-Filter mit einem Frequenzbereich von 50 Hz wurde zur Eliminierung möglicher Netzspannungsartefakten verwendet.

Infolge einer signalimmanenten Variabilität durch Variationen der innervierten motorischen Einheiten erhält die elektrische Summierung von Aktionspotentialen Zufallscharakter. Dieser Aspekt resultiert in der Tatsache, dass ein gegebenes Roh-EMG in seiner exakten Form nicht ein zweites Mal reproduziert werden kann. Dieses Problem wird durch Glättungsverfahren minimiert, bei denen die Amplitudenspitzen eliminiert werden. Als Glättungsalgorithmus wurde in dieser Untersuchung der gemittelte Signaltrend, der „root mean square“ (RMS), genutzt. Der RMS entspricht rechnerisch der Quadratwurzel der mittleren quadrierten EMG-

Amplitude (gemessener Originalwert) über einen definierten Zeitabschnitt und wird standardmäßig für die EMG-Signalbearbeitung empfohlen [22, 59, 176]. Der Zeitabschnitt lag bei 200 ms. Mit Hilfe des RMS-Wertes kann eine Aussage getroffen werden, ob und wie stark es zu einer Muskelaktivierung kommt [62].

Zur Vereinfachung der Übertragung der in ATISApro bearbeiteten Daten-Files in Excel, wurde gemeinsam mit den Mitarbeitern der Firma GJB Datentechnik ein Programm „ATISA2EXCEL 1.0.0.1“ entwickelt, was das Bearbeiten von großen Datenmengen erheblich vereinfachte. Es ermöglichte im ersten Schritt, eine zuvor in Excel erstellte Datenmaske hochzuladen und die dat-files auf Vollständigkeit zu prüfen. Mit Hilfe einer Verknüpfung zur Auswertesoftware konnte die Berechnung gestartet werden. Der Status der Berechnung war zu jeder Zeit zu verfolgen. Die berechneten RMS wurden automatisch in Excel übertragen, so dass für jeden Probanden (N=191) ein Tabellenblatt angelegt wurde, in dem alle RMS der 7 Muskeln pro Seite und der Testsituationen inkludiert waren. Der dem Programm hinterlegte Quellcode der Benutzer-INI wurde der aktuellen Studie angepasst und ist auf der Daten DVD hinterlegt.

Eine weitere Kontrolle der Daten wurde über eine Konsistenzprüfung erreicht. Zur Feststellung von Artefakten wurde der RMS aller Muskeln in jeder Testposition angesehen. Ein Artefakt ist eine durch menschliche oder technische Einwirkung entstandene elektrische Aktivität, die nicht der tatsächlichen neuromuskulären Aktivierung entspricht. Es wurde von Artefakt ausgegangen, wenn zum Beispiel konstant in mehreren Standpositionen (Sitz, bipedaler Stand, Kniebeuge) ein Wert kleiner 3 Microvolt ( $\mu\text{V}$ ) auftrat. Aufgrund einer defekten Elongation kam es bei 28 Personen zum Ausschluss (siehe Abb. 18). Handelte es sich dabei um nicht gemessene Situationen, wurde dieser Wert akzeptiert.

Die Zusammenführung der Probanden in ein Tabellenblatt erfolgte durch eine Verkettungsfunktion in Excel, so dass im Folgenden alle RMS-Dateien der untersuchten Probanden pro Testsituation in einem Tabellenblatt vorlagen und für die weitere Berechnung in das Statistikprogramm überführt wurden.

### Normalisierung der Amplitudenwerte

Die OEMG-Daten wiesen bei hämophilen Patienten eine hohe Inter-Subjekt Variabilität auf. Um diesen Aspekt zu reduzieren und den direkten quantitativen Vergleich von EMG-Werten zwischen Individuen vornehmen zu können, wurden die Daten zu einer validen Referenz in Form einer *MVIC*-Normalisierung (*MVIC = Maximum Voluntary Isometric Contraction*) skaliert. Um die gesamte kniegelenksumgreifende Muskulatur mit einer Referenz vergleichen zu können, wurde mit Hilfe einer Verhältnisrechnung der prozentuale Anteil eines Muskels an der Gesamtkontraktion [70, 354] ermittelt. In weiteren Ausführungen wird dieses Ansteuerungsmuster der intermuskulären Koordination als „muscle ratio“ bezeichnet (siehe Gleichung 1). Die Berechnung wurde für jede Extremität (links bzw. rechts) separat vorgenommen.

Gleichung (1) am Beispiel des M. rectus femoris (RF):

$$RF[\%] = \frac{RF \times 100}{(RF + VM + VL + ST + BF + GCL + GCM)}$$

Zur Einordnung der normalisierten Daten wurden die Amplitudenwerte (RMS) als Betrachtungsgrundlage herangezogen.

Weiterhin wurde der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median, das untere und obere Quartil der Amplitude bestimmt. Explizit bei der graduellen Kniebeuge wurde der Median aus den drei Messungen in der elektromyographischen Berechnung verwendet. Der Medianwert wurde zur gemeinsamen, mittleren Betrachtung aller Messungen verwendet, da er gegenüber Ausreißern, im Gegensatz zum Mittelwert, als besonders „robust“ gilt [122].

### **3.5 Statistik**

Bezüglich der Datenstruktur ist zu erwähnen, dass die OEMG-Amplituden-Werte (RMS) in Microvolt ( $\mu\text{V}$ ) und die relativen Amplitudenwerte in Prozent (%) angegeben werden und in ihrer Ausprägung personen- und muskelbezogen sind. Somit konnte jeder Wert einer Person aus einer Gruppe einem bestimmten Muskel zugeordnet werden. Die Messungen wurden bei allen statistisch betrachteten Gruppen nach linker und rechter Kniegelenksseite unterschieden. Die Amplitudenwerte (RMS) sowie die „muscle ratio“ wurden für die ersten beiden Fragestellungen mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 25 ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt.

### **3.5.1 Studienteil I: Gesamtsituation – Muskelaktivität Hämophile Patienten versus nicht-hämophile Kontrollgruppe**

Der Vergleich zweier unabhängiger Gruppen (H/C) in den Positionen bipedaler Stand und Kniebeuge verlangte bei fehlender Normalverteilung nach einem nicht-parametrischen Testverfahren, dem Mann-Whitney-U-Test. Um bei dem vorliegenden multiplen Testproblem dem falschpositiven Ergebnis aus dem Weg zu gehen, wurde eine Alpha-Adjustierung nach Bonferroni-Holm [144] verwendet. Die Testposition Sitz wurde aufgrund der bereits geschilderten Problematik, der schweren Abgrenzung vom Grundrauschen, nicht in die Statistik einbezogen. Auf einen Gruppenvergleich wurde verzichtet. Im Ergebnisteil werden die Amplitudenwerte der Testposition Sitz ausschließlich beschrieben. Für den Vergleich zu den Testpositionen Stand, Kniebeuge und Maximal Willkürliche Muskelaktivierung (MVIC) wurde die Testposition Sitz integriert. Dies wurde in Form der Differenzen vorgenommen.

### **3.5.2 Studienteil II: Kompensation auf der Primär- und Sekundärebene**

Um einen Einblick in die Kompensationsstrategien der hämophilen Patienten während der Kniebeugeposition von mehreren unabhängigen Gruppen auf die Muskelaktivität zu bekommen, wurden die RMS mit Hilfe der Varianzanalyse geprüft. Die Varianzanalyse (ANOVA) stellt einen parametrischen Signifikanztest für den Mittelwertsvergleich zwischen unabhängigen Gruppen dar. Hierbei findet eine Varianzzerlegung, in eine Varianz innerhalb der Gruppe und eine Varianz zwischen den Gruppen, statt. Des Weiteren liefert die ANOVA Aussage über Wechselwirkungen, d.h. die systematische Auswirkung der Interaktion zweier oder mehrerer unabhängiger Variablen (Faktoren) auf die abhängige Variable [102]. Obwohl die vorliegenden Daten aufgrund der fehlenden Normalverteilung die Anwendung eines nicht-parametrischen Tests fordern, wurde darauf verzichtet, da auf eine andere Weise eine Feinaufschlüsselung der vielfältigen Wechselwirkungen der Faktoren nur schwer zu bestimmen ist. Nach Glass et al. [103] können bei schiefen Verteilungen, wie es bei den vorliegenden Stichproben der Fall ist, die Abweichungen von der Normalverteilung vernachlässigt werden. Der F-Test der Varianzanalyse ist demgegenüber sehr robust. Die Testung der Varianzhomogenität nach Levene ergab zum größten Teil homogene Varianzen, sodass eine ANOVA mit Interaktion durchgeführt werden konnte.

Die varianzanalytische Vorgehensweise bestimmte sich anhand der Fragestellung. Demnach wurde bei den Positionen Kniebeuge und bipedaler Stand nach der linken und rechten Extremität unterschieden. Die vorgenommene Varianzanalyse betrachtete zwei Faktoren, die

Gruppe und den jeweiligen Muskel. Hierbei weist der Faktor Gruppe bei der Kompensation auf der Primärebene eine fünffach-, in der Kompensation auf der Sekundärebene eine vierfach- und der Faktor Muskel eine siebenfache Stufung auf. Demnach ergaben sich für die Kompensation auf der Primärebene  $5*7$  und für die Kompensation auf der Sekundärebene  $4*7$  experimentelle Kombinationen der Faktorstufen.

Im ersten Schritt der Varianzanalyse erfolgte im zweifaktoriellen Fall die Prüfung auf unterschiedliche Wirkungen der beiden Faktoren durch einen Vergleich der Mittelwerte in allen Zellen [18]. Die Nullhypothese, welche von der Gleichheit der Mittelwerte ausgeht, wurde mit Hilfe des F-Tests geprüft. Die ANOVA testet ausschließlich, ob Unterschiede zwischen den Faktoren und dessen Stufungen vorliegen. Bei vorläufiger Annahme der  $H_1$  kann jedoch keine Aussage getroffen werden, welche Mittelwertdifferenz der Faktoren signifikant von Null verschieden ist. Zur Klärung dieser Fragestellung wurde ein sogenannter post hoc-Test (posteriori Test) durchgeführt. Hierbei weist der Tukey-Test (Tukey's HSD – honestly significant differences) gegenüber der Scheffé-Prozedur eine höhere Teststärke auf und reagiert gegenüber ungleichen Stichprobengrößen robust [295]. Er eignete sich daher für den Einsatz im Rahmen dieser Untersuchung. Die Modifizierung des  $\alpha$ -Niveaus ist in diesem posteriori Test enthalten, sodass die kumulierte  $\alpha$ -Fehlerwahrscheinlichkeit berücksichtigt und eine  $\alpha$ -Adjustierung vorgenommen wurde [362].

Als Ergänzung zur Untersuchung der Kompensation auf der Sekundärebene wurde innerhalb der hämophilen Patienten in den Positionen bipedaler Stand und Kniebeuge, jeweils mit und ohne Ausgleich, die Muskelaktivität mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben verglichen.

### 3.5.3 Studienteil III: Substitution

Zur Darstellung und ersten Betrachtung der Daten wurde eine einfache deskriptive Statistik der Ziel- und Nebenzielparameter stratifiziert nach den Kategorien des Therapieregimes Typ A bis Typ E für jeweils 1 Jahr und 5, 10, 15 Jahre sowie lebenslang durchgeführt. Infolge der in 3.2.4.2 ausgeführten Gründe bezog sich das weitere statistische Vorgehen ausschließlich auf die Therapieregimes Typ B und Typ C für jeweils 1 Jahr und 5 Jahre. Zur Beurteilung von quantitativen Unterschieden zwischen den Therapieregimes kam die Varianzanalyse (ANOVA) mit dem Faktor Therapieregime für alle Ergebnisse der metrisch skalierten Ziel- und Nebenzielparameter zum Einsatz. Die Analysen der vorab definierten paarweisen Mittelwertsvergleiche erfolgten mit Hilfe der Methode nach Dunnett mit der Referenzklasse Prophylaxe. Für die Beurteilung aller Testresultate wurde ein statistisches Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  zu Grunde gelegt. Das Therapieregime „Mix“ war aufgrund der im HämArthro-Projektplan formulierten Fragestellung kein Bestandteil der statistischen Prüfung, wird jedoch aufgrund der Vollständigkeit der Datenübersicht im Ergebnisteil aufgeführt.

Der statistische Support zur Fragestellung III erfolgte durch Herrn Dr. Hans-Peter Hucke, GASD mbH, und wurde durch die inhaltliche Zuarbeit seitens des Lehrstuhls für Sportmedizin unterstützt. Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit Hilfe des statistischen Auswertungssystems SAS, Version 9.3.

Die gesamten Daten der Auswertung sind der beiliegenden DVD der Hardcover-Version zu entnehmen.



## 4 Ergebnisse

In diesem weiterführenden Teil wird die Dreigliedrigkeit der Fragestellungen als Orientierungsgrundlage in der Ergebnisdarstellung fortgeführt, sodass die folgende Vorgehensweise gilt:

### Studienteil I

Die Testposition Sitz wird in der Einzelbetrachtung ausschließlich beschrieben. Gruppenvergleiche zwischen hämophilen Patienten und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe in den Positionen bipedaler Stand, Kniebeuge, der Maximal Willkürlich Isometrischen Muskelkontraktion (MVIC), sowie in allen Testpositionen (Sitz, bipedaler Stand, Kniebeuge, MVIC) in Form der Differenz

### Studienteil II

- a) Kompensationsstrategie in der Kniebeuge – auf der *Primärebene* bei unterschiedlichem Gelenkzustand zwischen hämophilen Patienten und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe
- b) Kompensationsstrategien im bipedalen Stand und in der Kniebeuge - auf der *Sekundärebene* innerhalb der hämophilen Patientengruppe

### Studienteil III

Vergleich der hämophilen Patientengruppe hinsichtlich Substitutionsregime (Prophylaxe versus On-Demand)

Im Abschnitt 3.4.2.2 wurden die Vorzüge der Verwendung des Medians als Lagemaß bei der Analyse der elektromyographischen Daten aufgezeigt. In der folgenden Ergebnisdarstellung werden bei der Anwendung von parametrischen Verfahren die Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung bzw. bei nicht-parametrischen Verfahren die Daten in Whisker-Boxplots als Median (oberes -  $Q_{75}$  und unteres Quartil -  $Q_{25}$ ) dargestellt. Die Whisker reichen bis zu den Minimal- bzw. Maximalwerten, betragen jedoch maximal das 1,5fache des Interquartilabstandes und enden an dem Punkt, an dem sich der letzte Wert befindet, der nicht weiter als 1,5 Interquartilabstände vom  $Q_{25}$  bzw.  $Q_{75}$  entfernt liegt [183]. Somit kann es möglich sein, dass die Whisker in den folgenden Grafiken nicht gleich lang sind.

Ausreißerwerte die außerhalb des 1,5fachen Interquartilabstandes liegen, sind in den Diagrammen nicht enthalten. Auf der Daten DVD sind alle Ergebnisse der Varianzanalyse aufgeführt. In der nachfolgenden Darstellung der Ergebnisse werden die Amplitudenwerte der Muskelaktivität (RMS) in der Einheit Microvolt ( $\mu\text{V}$ ) und die relativen Amplitudenwerte – „muscle ratios“ in Prozent angegeben.

## 4.1 Studienteil I: Gesamtsituation - Muskelaktivität

### Hämophile Patienten versus nicht-hämophile Kontrollgruppe

In der folgenden Gegenüberstellung der Muskelaktivität von hämophilen und nicht-hämophilen Personen wurden 191 Personen mit Hämophilie (H) und 46 Personen ohne Hämophilie (C) im Rahmen dieser Arbeit untersucht. Bei 6 Personen war eine Ausführung der vorgegebenen Kniebeugeposition nicht möglich, so dass bei dem vorliegenden Gruppenvergleich 185 hämophile Patienten versus 46 nicht-hämophile Personen statistisch betrachtet wurden. Nachstehend werden anthropometrische und klinische Parameter sowie die Muskelaktivitäten der Testpositionen separat und in Form der Differenz gemeinsam dargestellt.

#### 4.1.1 Anthropometrische und klinische Parameter

Im Alter unterscheiden sich die Patienten in den Positionen Sitz, bipedaler Stand und MVIC signifikant zur Kontrollgruppe. Die hämophile Gruppe weist in der Position Kniebeuge hierbei keine Unterschiede auf. In Größe, Gewicht und BMI gibt es keine Gruppenunterschiede (Tab. 19).

Tab. 19: Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie ( $H_{\text{Sitz/Stand/MVIC}}$ :  $N = 191$ / $H_{\text{Kniebeuge}}$ :  $N = 185$ ) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe ( $C$ :  $N = 46$ ), Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Min-Max) und Median (M), \*Gruppenunterschied zu C,  $p < 0,05$  (Mann-Whitney-U-Test)

Gruppe <sup>Position</sup>	N	Alter (Jahre)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
$H_{\text{Sitz/Stand/MVIC}}$	191	<b>40,4 <math>\pm</math> 12,0*</b> (17,0-69,0) M: 41,0	1,78 $\pm$ 0,08 (1,55-1,96) M: 1,78	82,4 $\pm$ 15,2 (51,9-132,4) M: 80,7	26,0 $\pm$ 4,3 (17,7-42,9) M: 25,7
$H_{\text{Kniebeuge}}$	185	39,8 $\pm$ 11,6 (17,0-67,0) M: 40,0	1,78 $\pm$ 0,08 (1,55-1,96) M: 1,78	82,4 $\pm$ 15,2 (51,9-132,4) M: 80,7	25,9 $\pm$ 4,3 (17,7-42,9) M: 25,5
C	46	36,6 $\pm$ 13,4 (21,0-63,0) M: 30,5	1,80 $\pm$ 0,08 (1,65-1,94) M: 1,80	83,2 $\pm$ 11,6 (52,9-104,3) M: 83,2	25,7 $\pm$ 3,5 (19,4-36,1) M: 24,8

Beim Gelenkscore weisen die hämophilen Patienten im Vergleich zu der nicht-hämophilen Kontrollgruppe signifikant höhere Werte, demnach einen schlechteren Gelenkzustand am Knie- und Sprunggelenk separat sowie bei der Betrachtung der gesamten Kette auf. Hierbei zeigt das Sprunggelenk im Vergleich zum Kniegelenk bei der hämophilen Gruppe deutlich höhere Werte. Innerhalb der Extremitäten werden bei beiden Gruppen im Seitenvergleich keine Unterschiede deutlich. Anhand der Spannweite bzw. dem Interquartilabstand zeigt sich die Heterogenität innerhalb der hämophilen Gruppe. Die hämophilen Patienten weisen beim Kniegelenk ausgehend von einem maximal erreichbaren Scorewert von 12, bei der linken

Extremität einen maximalen Scorewert von 10 und 11 bei der rechten Extremität auf. Wohingegen die nicht-hämophile Kontrollgruppe einen maximalen Scorewert von 5 (links) bzw. 4 (rechts) erreicht. Für das Sprunggelenk zeigt sich ein ähnliches Bild (Tab.20).

Tab. 20: klinischer WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie H<sub>Sitz/Stand/MVIC</sub>: N = 191/ H<sub>Kniebeuge</sub>: N = 185) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N = 46) für das Knie- und Sprunggelenk separat und in der Summe, Mittelwert ± Standardabweichung (Min-Max) und Median (M: (unteres/oberes Quartil)), \* Gruppenunterschied zu C, p < 0,001 (Mann-Whitney-U-Test)

Gruppe <sup>Position</sup>	N	Kniegelenk (Score <sub>max</sub> : 12)		Sprunggelenk (Score <sub>max</sub> : 12)		Knie- und Sprunggelenk (Score <sub>max</sub> : 24)	
		links	rechts	links	rechts	links	rechts
H <sub>Sitz/Stand/MVIC</sub>	191	<b>3,1 ± 2,8*</b> (0-10) M: 2,0 (1,0/5,0)	<b>3,0 ± 3,1*</b> (0-11) M: 1,0 (0/6,0)	<b>4,9 ± 2,5*</b> (0-10) M:5,0 (3,0/7,0)	<b>5,1 ± 2,5*</b> (0-11) M: 5,0 (3,0/7,0)	<b>8,3 ± 4,8*</b> (0-21) M: 7,0 (4,0/12,0)	<b>8,4 ± 5,1*</b> (0-20) M: 7,0 (4,0/12,0)
H <sub>Kniebeuge</sub>	185	<b>3,0 ± 2,7*</b> (0-10) M: 2,0 (1,0/5,0)	<b>2,9 ± 3,1*</b> (0-11) M: 1,0 (0,0/5,0)	<b>4,8 ± 2,4*</b> (0-10) M:5,0 (3,0/6,5)	<b>5,0 ± 2,4*</b> (0-10) M: 5,0 (3,0/7,0)	<b>8,0 ± 4,6*</b> (0-21) M: 7,0 (4,0/12,0)	<b>8,1 ± 4,9*</b> (0-20) M: 7,0 (4,0/12,0)
C	46	1,4 ± 1,0 (0-5) M: 1,0 (1,0/2,0)	1,0 ± 0,9 (0-4) M: 1,0 (0/1,0)	2,4 ± 1,0 (0-4) M: 2,0(2,0/3,0)	2,1 ± 1,0 (1-6) M: 2,0 (1,0/3,0)	3,8 ± 1,5 (0-8) M: 4,0 (3,0/5,0)	3,0 ± 1,4 (1-7) M: 3,0 (2,0/4,0)

In der Ergebnisdarstellung der elektromyographischen Daten wurde in eine linke und rechte Kniegelenksseite unterschieden. Die Testposition Sitz wird zur Vollständigkeit aufgeführt. Somit ergeben sich folgende Subkategorien:

#### 4.1.2 Sitzposition – H versus C

##### 4.1.2.1 Sitz – gemittelte Amplitudenwerte

##### 4.1.2.2 Sitz – relative Amplitudenwert

#### 4.1.3 bipedaler Stand (Bo) – H versus C

##### 4.1.3.1 Bipedaler Stand – gemittelte Amplitudenwerte

##### 4.1.3.2 Bipedaler Stand – relative Amplitudenwerte

#### 4.1.4 Kniebeuge (KB) – H versus C

##### 4.1.4.1 Kniebeuge – gemittelte Amplitudenwerte

##### 4.1.4.2 Kniebeuge – relative Amplitudenwerte

#### 4.1.5 Maximal Willkürlich Isometrische Muskelkontraktion (MVIC) – H versus C

##### 4.1.5.1 MVIC – gemittelte Amplitudenwerte

##### 4.1.5.2 MVIC – relative Amplitudenwerte

#### 4.1.6 Darstellung des des gesamten Umfangs der Muskelaktivität am Beispiel des M. quadrizeps femoris

#### 4.1.7 Kurzzusammenfassung Studienteil I

## **4.1.2 Sitzposition**

### **4.1.2.1 Sitz – gemittelte Amplitudenwerte**

Die Position Sitz diente als Ausgangslage und Position in Ruhe. Dargestellt sind die gemittelten Amplitudenwerte (RMS) beider Gruppen (H/C). Die Daten im Sitz machten kleinste Unterschiede sichtbar, was für eine gute Messqualität spricht. Jedoch fallen diese in den Bereich des Grundrauschens und sind daher nicht zu interpretieren. Es wurde deutlich, dass beide Gruppen im Median den Wert  $1\mu\text{V}$  nicht überschritten. Der Hersteller der Verstärker (Fa. Biovision) gibt ein Grundrauschen von  $1\mu\text{V}$  an. Die oberen Whisker beschreiben das Maximum der elektrischen Muskelaktivität. Die Patienten mit Hämophilie wiesen gegenüber der nicht-hämophilen Kontrollgruppe höhere obere Whisker auf. Die Mm. gastrocnemii der Patienten mit Hämophilie waren mit 3 bis  $3,5\mu\text{V}$  gegenüber der nicht-hämophilen Kontrollgruppe in Ruhe höher aktiv. Generell wiesen die Patienten mit Hämophilie einen größeren Interquartilabstand auf (Abb.30-31).

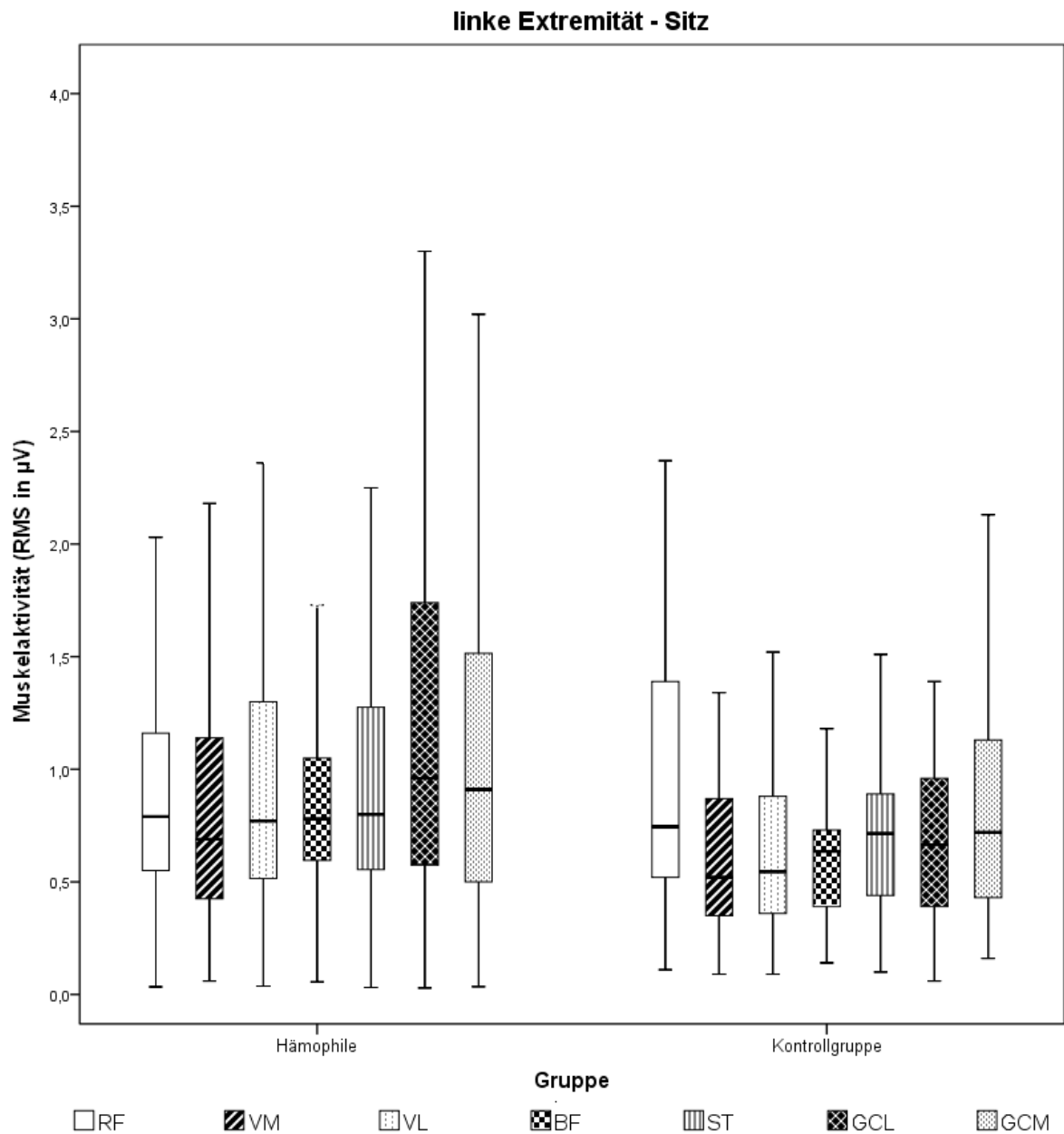


Abb. 30: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität in der Sitzposition von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=191) und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Whisker-Boxplots

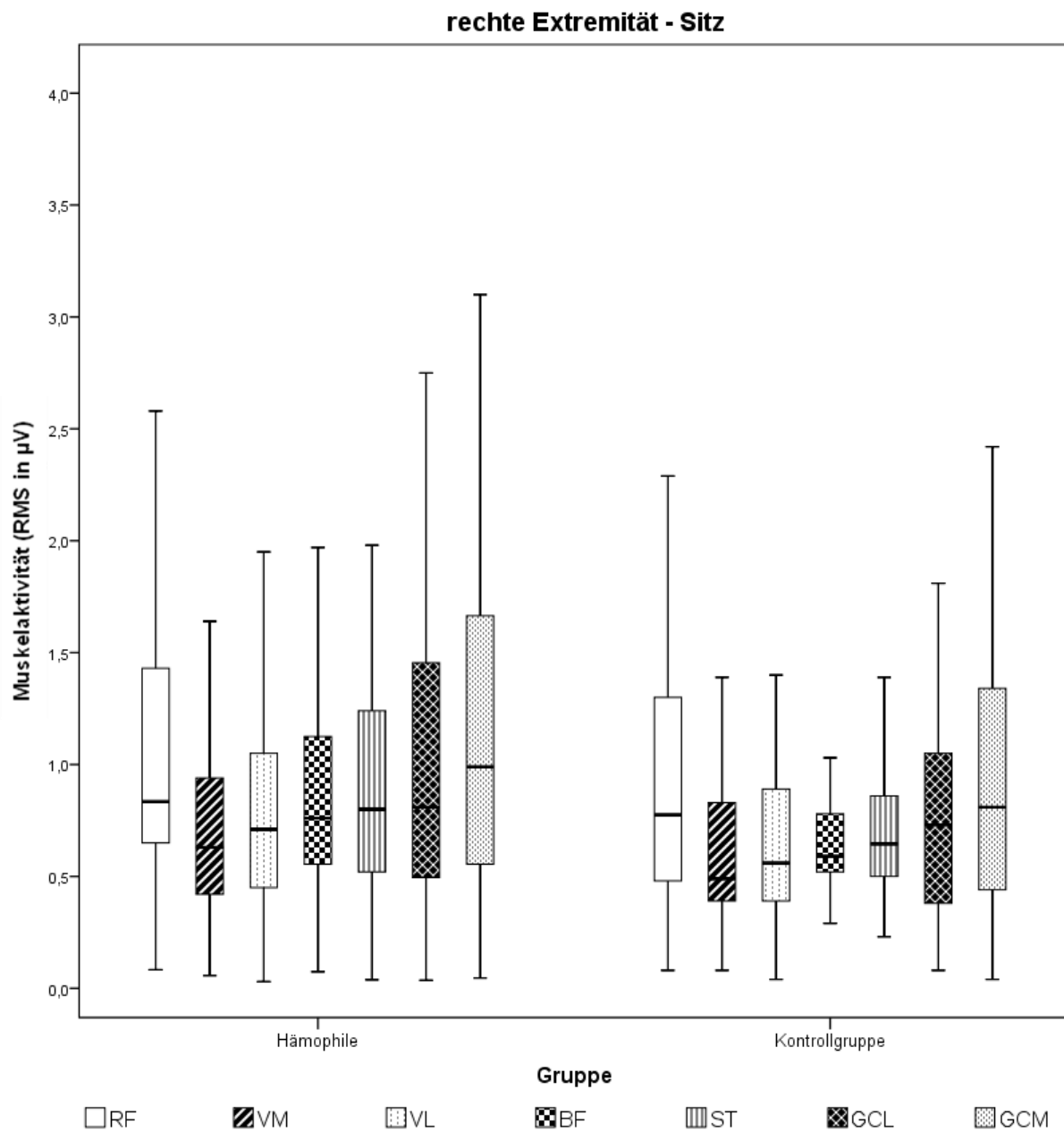


Abb. 31: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Sitzposition von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=191) und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Whisker-Boxplots



#### 4.1.2.2 Sitz – relative Amplitudenwerte

In der relativen Betrachtung werden in der Tendenz ausschließlich für den M. rectus femoris der linken Extremität Unterschiede zwischen Patienten mit Hämophilie und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe deutlich. Bei der nicht-hämophilen Kontrollgruppe nahm der M. rectus femoris einen höheren Anteil an der Gesamtkontraktion in der ruhigen Sitzposition ein, als dies bei Patienten mit Hämophilie der Fall war (Abb. 32).

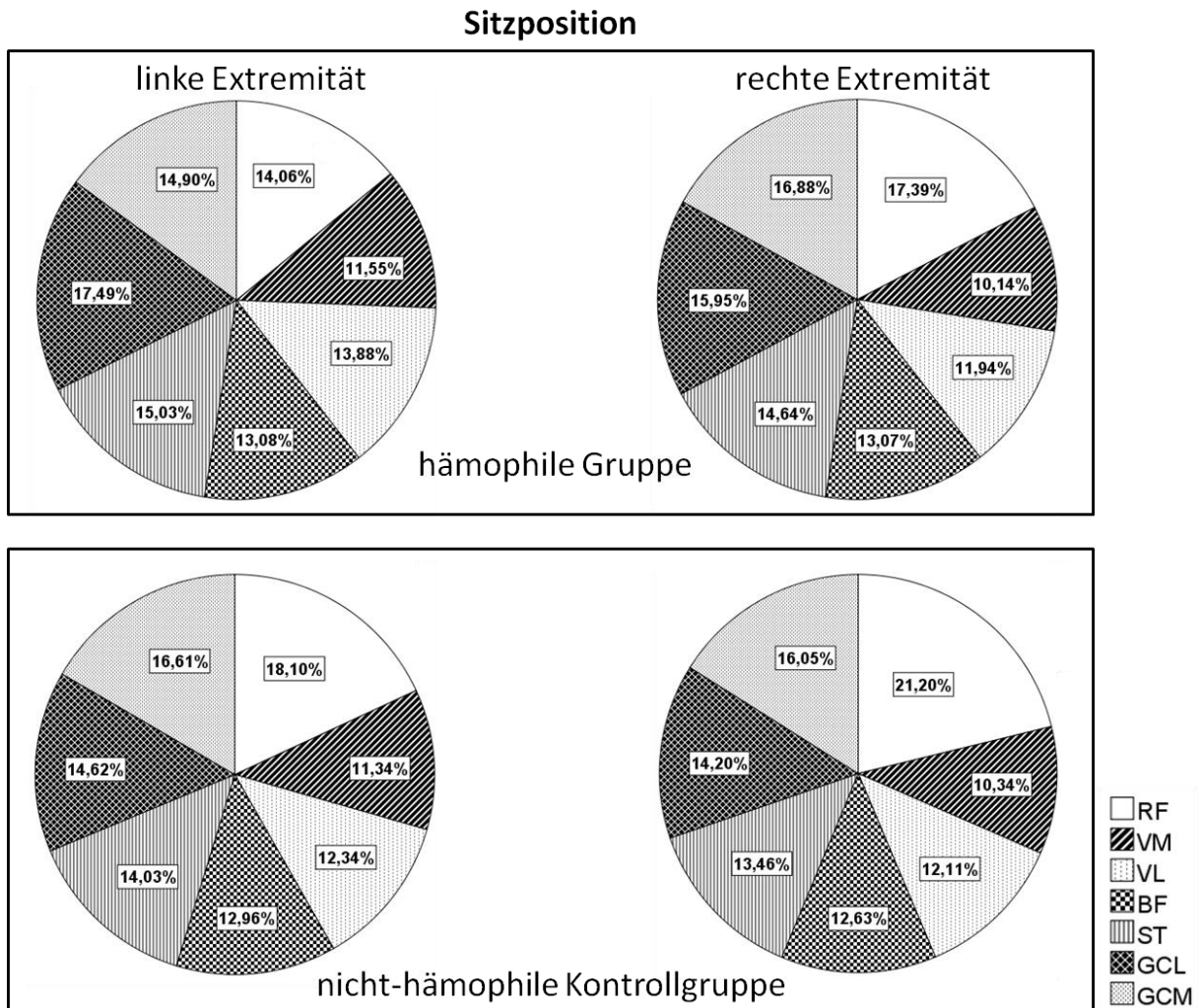


Abb. 32: Kreisdiagramme zur Darstellung der Muskel Ratios (%) für die linke Extremität und rechte Extremität während der Sitzposition im Vergleich der hämophilen Gruppe (N=191) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe (N=46), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale

### **4.1.3 Bipedaler Stand**

#### **4.1.3.1 Bipedaler Stand – gemittelte Amplitudenwerte**

Obwohl während dem bipedalen Stand bei der hämophilen Gruppe die Extensoren des Kniegelenkes im oberen Quartil deutlich höhere Amplitudenwerte im Vergleich zu der nicht-hämophilen Gruppe aufwiesen, wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede deutlich. Bei beiden Gruppen zeigte die Sprunggelenksmuskulatur die höchste Aktivierung (Abb. 33-34).

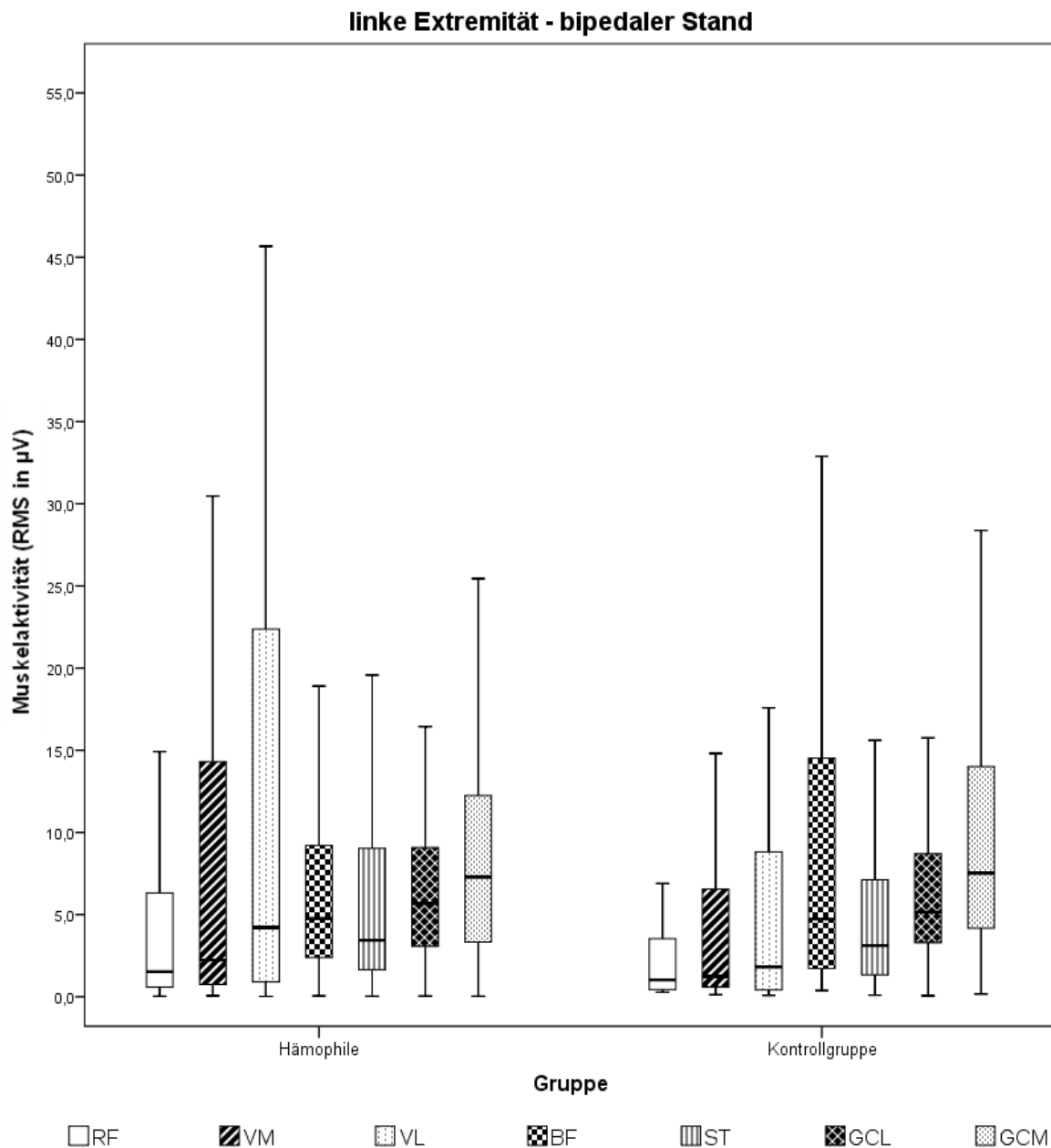


Abb. 33: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität im bipedalen Stand von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=191) und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Whisker-Boxplots

Tab. 21: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der linken Extremität im bipedalen Stand von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=191) und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt in Microvolt ( $\mu\text{V}$ ),\*Gruppenunterschied zur nicht-hämophilen Kontrollgruppe bei  $p < 0,05$ , Mann-Whitney-U-Test nach Alpha-Adjustierung nach Bonferroni-Holm [144])

linke Extremität - Stand								
Muskel	H (N=191)			C (N=46)			p-Wert U-Test	Bonferroni-Holm-Korrektur (p<0,05)
	Median	unteres Quartil	oberes Quartil	Median	unteres Quartil	oberes Quartil		
RF	1,5	0,6	6,4	1,0	0,4	3,9	0,435	-
VM	2,2	0,8	14,6	1,2	0,6	6,7	0,049	-
VL	4,2	0,9	22,5	1,8	0,4	9,6	0,022	-
BF	4,8	2,4	9,5	4,7	1,7	15,1	0,976	-
ST	3,4	1,7	9,1	3,1	1,3	8,1	0,625	-
GCL	5,7	3,0	9,1	5,2	3,3	9,1	0,947	-
GCM	7,3	3,3	12,3	7,5	4,2	14,3	0,508	-

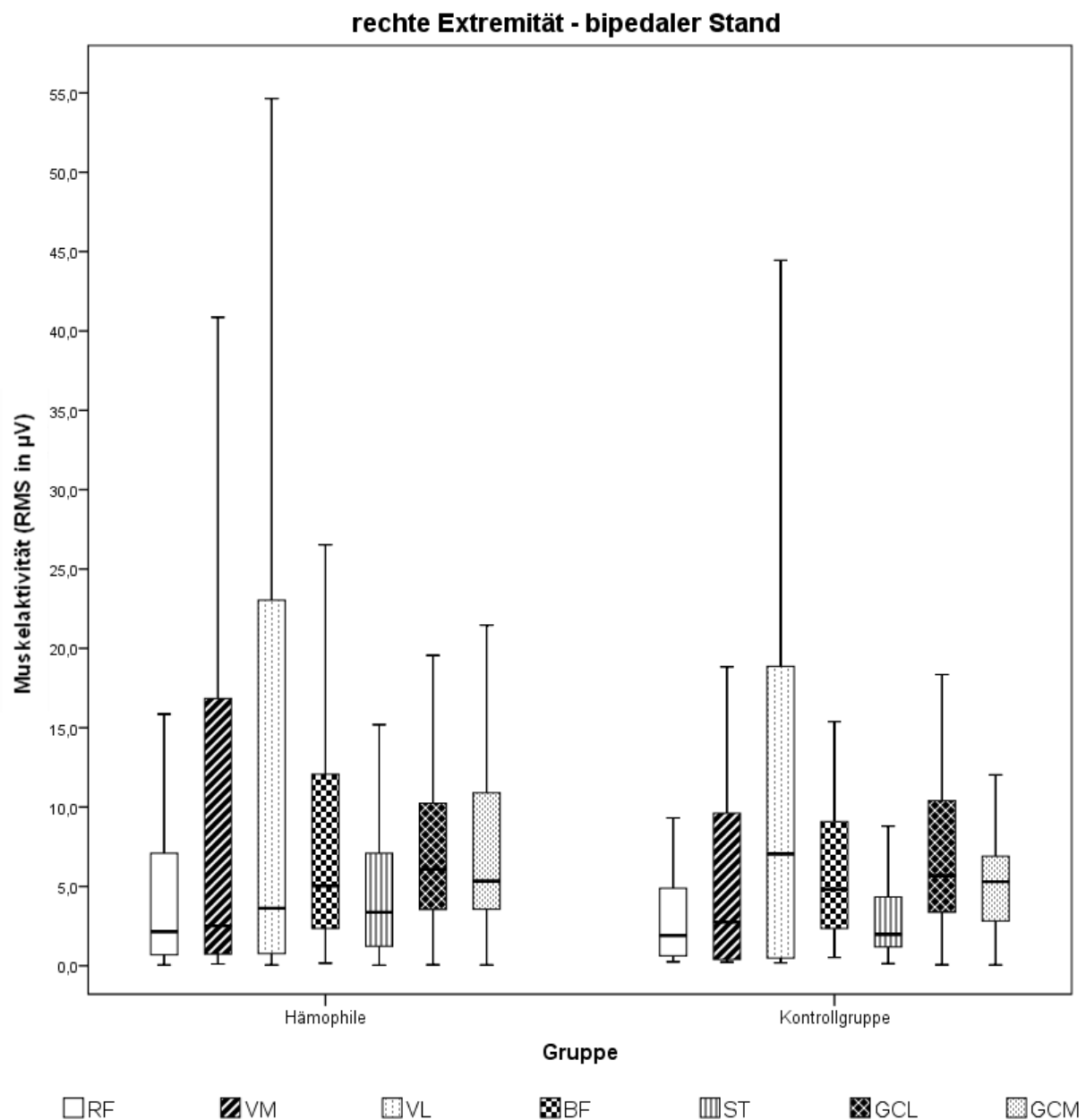


Abb. 34: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität im bipedalen Stand von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=191) und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Whisker-Boxplots

Tab. 22: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der rechten Extremität im bipedalen Stand von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=191) und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt in Microvolt ( $\mu\text{V}$ ), \*Gruppenunterschied zur nicht-hämophilen Kontrollgruppe bei  $p < 0,05$ , Mann-Whitney-U-Test nach Alpha-Adjustierung nach Bonferroni-Holm [144])

rechte Extremität - Stand								
Muskel	H (N=191)			C (N=46)			p-Wert U-Test	Bonferroni-Holm-Korrektur (p<0,05)
	Median	unteres Quartil	oberes Quartil	Median	unteres Quartil	oberes Quartil		
RF	2,2	0,7	7,1	1,9	0,6	4,9	0,198	-
VM	2,5	0,7	17,3	2,8	0,4	9,9	0,258	-
VL	3,6	0,8	23,2	7,1	0,5	19,2	0,705	-
BF	5,0	2,4	12,1	4,8	2,2	9,3	0,661	-
ST	3,4	1,2	7,1	2,0	1,2	4,4	0,072	-
GCL	6,1	3,5	10,4	5,7	3,3	10,5	0,785	-
GCM	5,3	3,5	11,0	5,3	2,8	6,9	0,089	-

### 4.1.3.2 Bipedaler Stand (relativ)

Im Vergleich der relativen Amplitudenwerte zwischen Patienten mit Hämophilie und den nicht-hämophilen Kontrollpersonen wurden keine Gruppenunterschiede deutlich (Abb. 35).

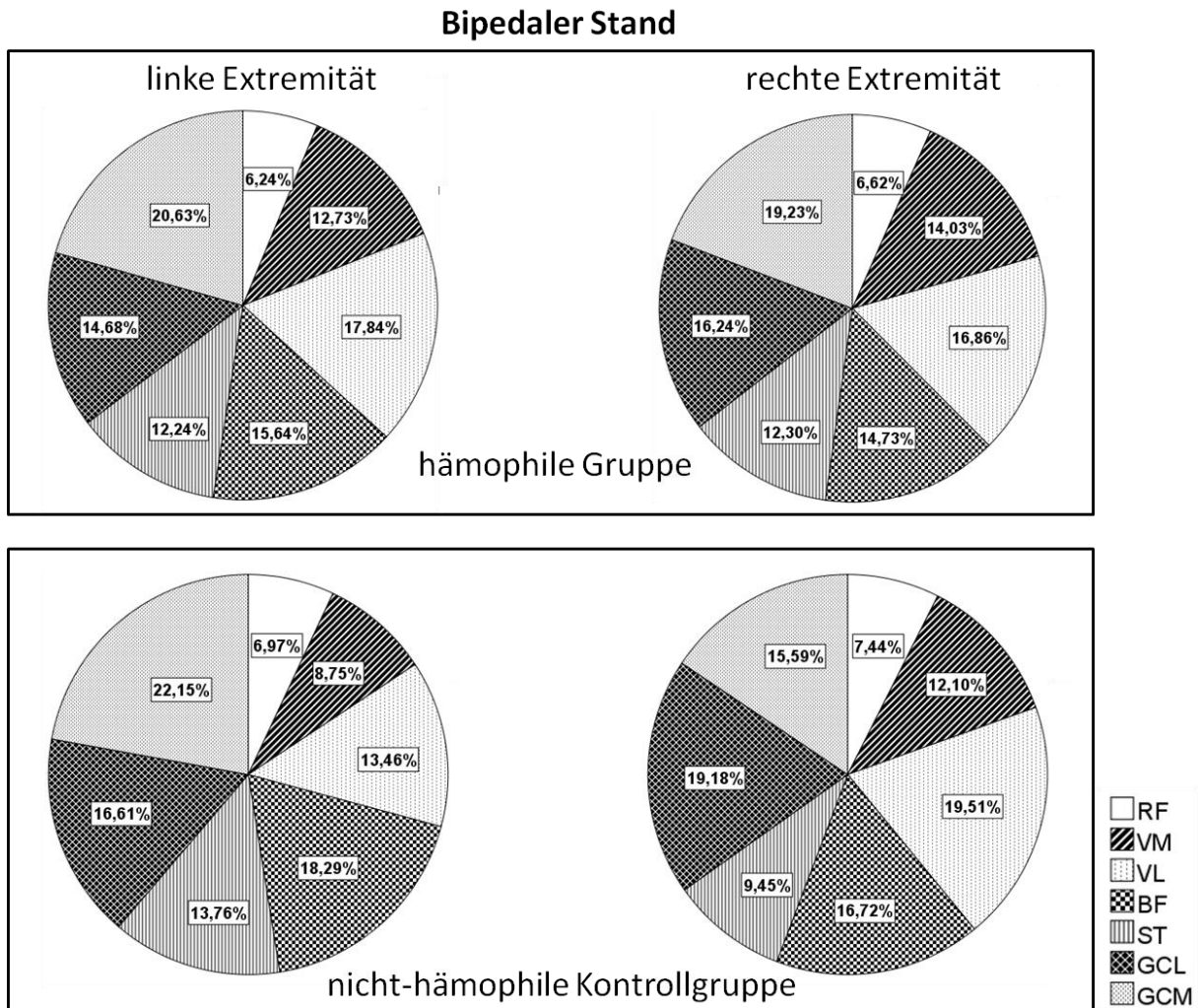


Abb. 35: Kreisdiagramme zur Darstellung der Muskel Ratios (%) für die linke Extremität und rechte Extremität während dem bipedalen Stand im Vergleich der hämophilen Gruppe (N=191) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe (N=46), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale

## **4.1.4 Kniebeuge**

### **4.1.4.1 Kniebeuge – gemittelte Amplitudenwerte**

In der Kniebeugepositionen zeigten Patienten mit Hämophilie für die Flexoren des Kniegelenkes deutlich höhere Amplitudenwerte (RMS), so dass für den M. semitendinosus beidseits und für den M. biceps femoris der rechten Extremität signifikante Unterschiede im Vergleich zu der nicht-hämophilen Kontrollgruppe vorlagen (Abb.37). Die Extensoren des Kniegelenkes zeigten im Gruppenvergleich ähnliche Aktivierungsmuster, wobei der M. rectus femoris der linken Extremität bei Patienten mit Hämophilie im Vergleich zur nicht-hämophilen Kontrollgruppe geringere Amplitudenwerte aufwies (Abb.36).



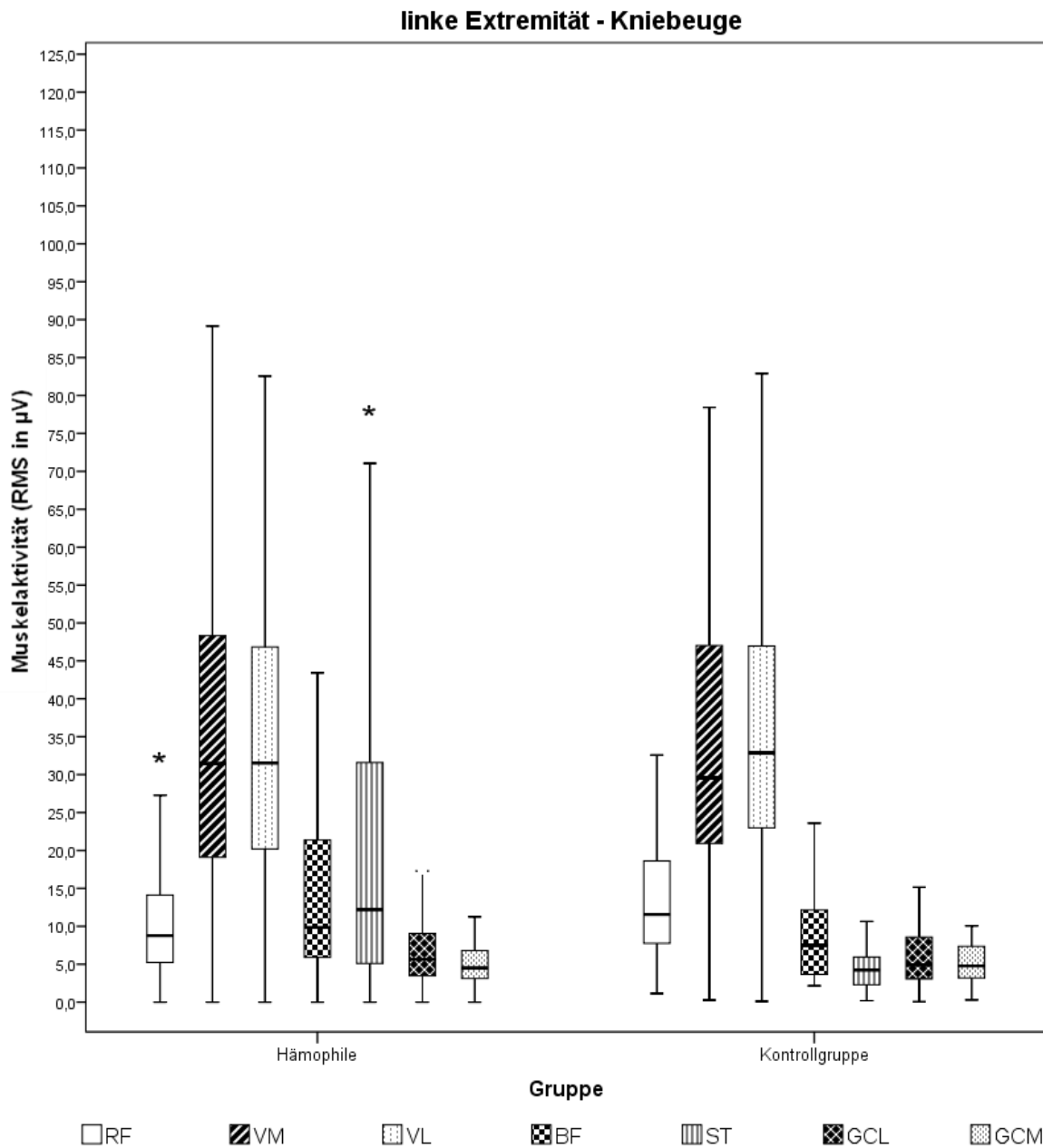


Abb. 36: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität in der Kniebeuge von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=185) und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Whisker-Boxplots \*Gruppenunterschied zur nicht-hämophilen Kontrollgruppe bei  $p < 0,05$ , Mann-Whitney-U-Test nach Alpha-Adjustierung nach Bonferroni-Holm [144])

Tab. 23: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der linken Extremität in der Kniebeuge von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=185) und ein einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt in Microvolt ( $\mu$ V), \*Gruppenunterschied zur nicht-hämophilen Kontrollgruppe bei  $p < 0,05$ , Mann-Whitney-U-Test nach Alpha-Adjustierung nach Bonferroni-Holm [144])

linke Extremität - Kniebeuge								
Muskel	H (N=185)			C (N=46)			p-Wert U-Test	Bonferroni-Holm Korrektur (p<0,05)
	Median	unteres Quartil	oberes Quartil	Median	unteres Quartil	oberes Quartil		
RF	8,8	5,2	14,3	11,6	7,7	18,7	0,004	*
VM	31,3	18,7	48,4	29,6	20,6	47,3	0,925	-
VL	31,4	20,1	46,8	32,9	22,5	47,1	0,540	-
BF	9,9	5,9	21,6	7,5	3,6	12,7	0,009	-
ST	12,4	5,1	31,7	4,2	2,3	6,3	0,000	*
GCL	5,7	3,5	9,2	4,9	2,8	8,7	0,656	-
GCM	4,5	3,0	6,8	4,8	3,2	7,5	0,598	-

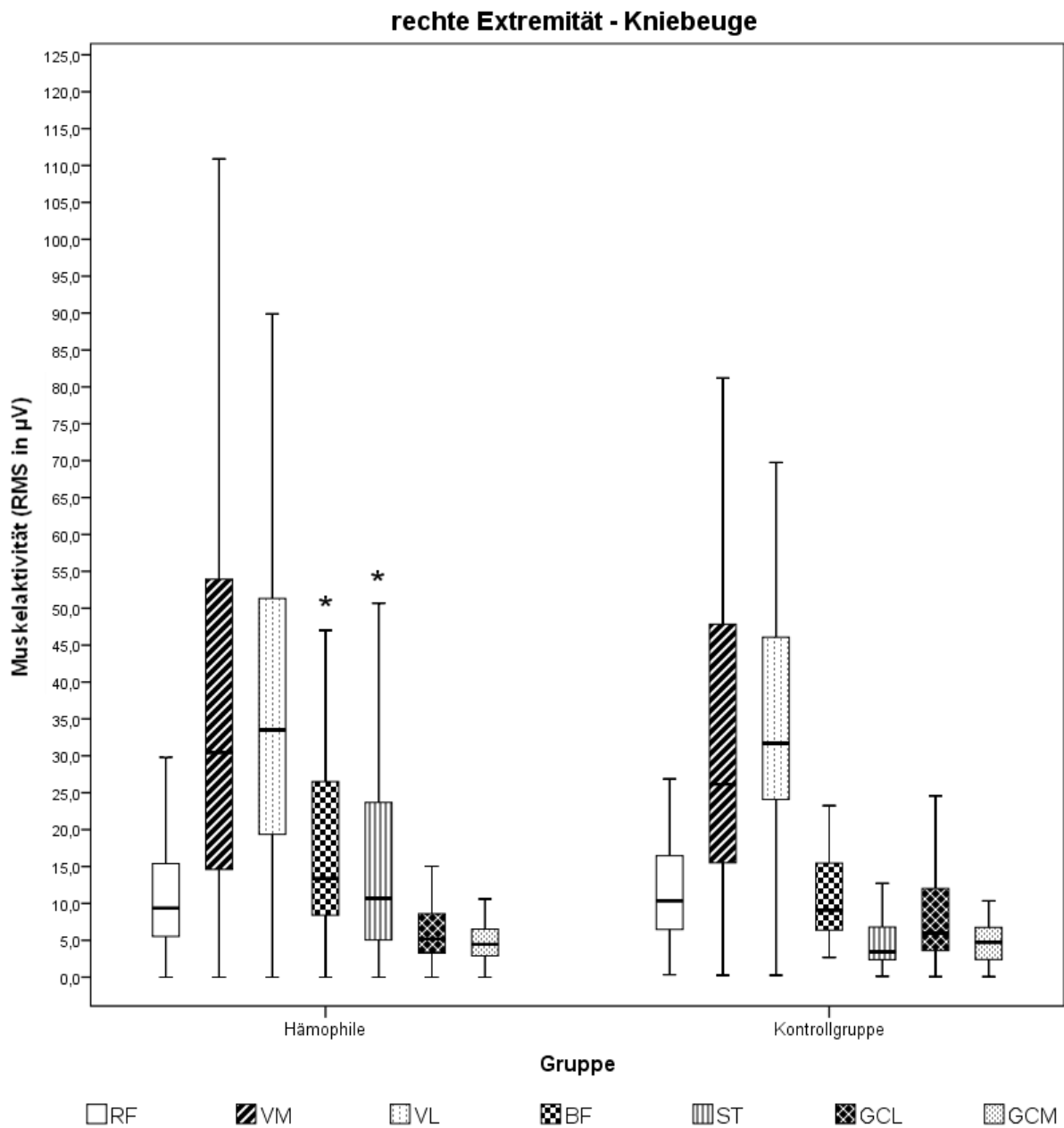


Abb. 37: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Kniebeuge von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=185) und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Whisker-Boxplots \*Gruppenunterschied zur nicht-hämophilen Kontrollgruppe bei  $p < 0,05$ , Mann-Whitney-U-Test nach Alpha-Adjustierung nach Bonferroni-Holm [144])

Tab. 24: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der rechten Extremität in der Kniebeuge von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=185) und ein einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt in Microvolt ( $\mu V$ ),\*Gruppenunterschied zur nicht-hämophilen Kontrollgruppe bei  $p < 0,05$ , Mann-Whitney-U-Test nach Alpha-Adjustierung nach Bonferroni-Holm [144])

rechte Extremität - Kniebeuge								
Muskel	H (N=185)			C (N=46)			p-Wert U-Test	Bonferroni-Holm Korrektur ( $p < 0,05$ )
	Median	unteres Quartil	oberes Quartil	Median	unteres Quartil	oberes Quartil		
RF	9,5	5,5	15,4	10,4	6,5	16,5	0,407	-
VM	30,9	14,6	53,9	26,2	15,3	47,9	0,293	-
VL	33,4	19,1	51,5	31,7	23,9	46,2	0,940	-
BF	13,4	8,3	26,7	9,1	6,1	15,5	0,001	*
ST	10,8	5,0	24,2	3,4	2,4	7,0	0,000	*
GCL	5,2	3,2	8,7	6,0	3,6	12,3	0,186	-
GCM	4,5	2,9	6,5	4,7	2,4	6,8	0,968	-

#### 4.1.4.2 Kniebeuge – relative Amplitudenwerte

In der vergleichenden Betrachtung der relativen Amplitudenwerte werden sowohl für die Extensoren als auch für die Flexoren des Kniegelenkes Unterschiede deutlich. Bei beiden Gruppen wird die Kniebeugeposition im Großteil über die Aktivierung der Extensoren realisiert, wobei die Extensoren der nicht-hämophilen Kontrollgruppe annähernd drei Viertel der Gesamtkontraktion einnehmen. Primär zeigen sich Gruppenunterschiede für den M. rectus femoris, der bei hämophilen Patienten im Vergleich zu nicht-hämophilen Personen geringer aktiviert wird, für die linke Extremität signifikant. Die Flexoren nehmen in der Kniebeuge bei hämophilen Patienten einen größeren Anteil an der Gesamtkontraktion ein als dies bei der nicht-hämophilen Kontrollgruppe deutlich wird. Für den M. semitendinosus ist dieser Gruppenunterschied beidseits signifikant (Abb. 38).

## Kniebeuge

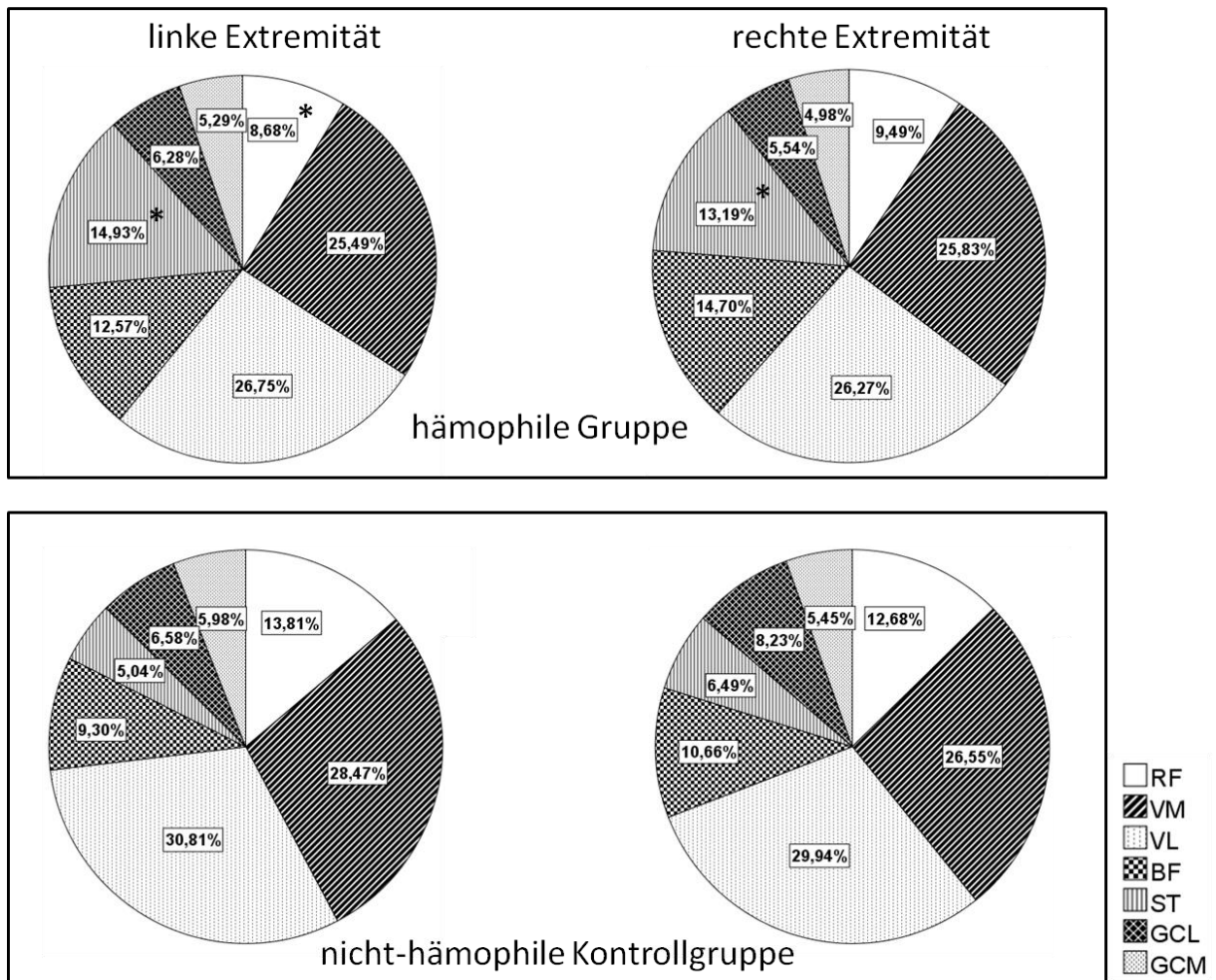


Abb. 38: Kreisdiagramme zur Darstellung der Muskel Ratios (%) für die linke Extremität und rechte Extremität während der Kniebeuge im Vergleich der hämphilen Gruppe (N=185) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe (N=46), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale \*Gruppenunterschied zur nicht-hämophilen Kontrollgruppe für RF links und für ST beidseits bei  $p < 0,05$ , Mann-Whitney-U-Test nach Alpha-Adjustierung nach Bonferroni-Holm [144]

#### 4.1.5 Maximal Willkürlich Isometrische Muskelkontraktion – MVIC

Die hämophilen Patienten zeigten beidseits im Vergleich zu der nicht-hämophilen Kontrollgruppe geringere Amplitudenwerte (RMS). Für den M. rectus femoris und M. vastus lateralis waren diese Unterschiede signifikant (Abb. 39-40). Bei der Betrachtung der maximalen Amplitudenwerte erreichten die hämophilen Patienten bei 151  $\mu\text{V}$  (M. vastus medialis links) und die nicht-hämophilen Kontrollpersonen bei 211  $\mu\text{V}$  (M. rectus femoris links) ihren gruppenspezifischen Peak-Wert.

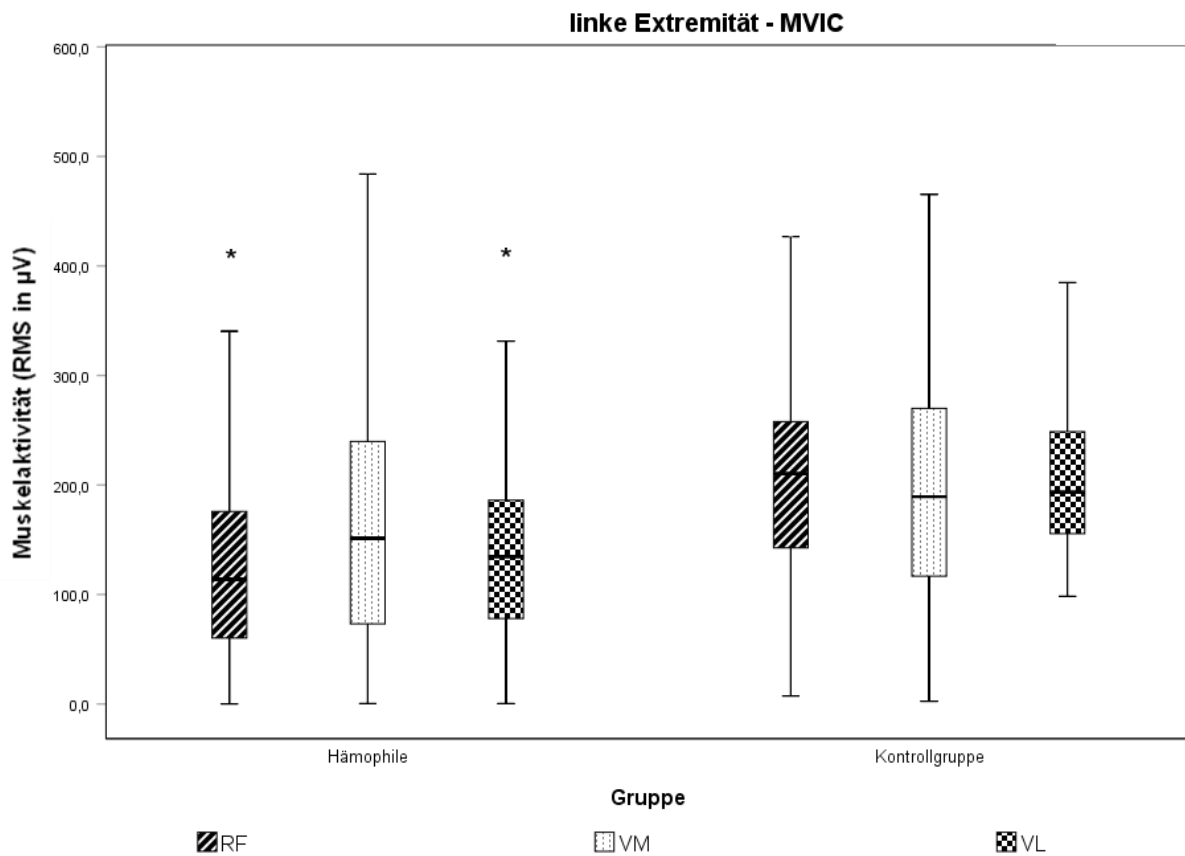


Abb. 39: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=191) und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Whisker-Boxplots \*Gruppenunterschied zur nicht-hämophilen Kontrollgruppe bei  $p < 0,05$ , Mann-Whitney-U-Test nach Alpha-Adjustierung nach Bonferroni-Holm [144])

Tab. 25: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der linken Extremität in der Maximal Willkürlich Isometrischen Muskelkontraktion von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=191) und ein einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, Daten sind dargestellt in Microvolt ( $\mu\text{V}$ ),\*Gruppenunterschied zur nicht-hämophilen Kontrollgruppe bei  $p < 0,05$ , Mann-Whitney-U-Test nach Alpha-Adjustierung nach Bonferroni-Holm [144])

linke Extremität - MVIC								
Muskel	H (N=191)			C (N=46)			p-Wert U-Test	Bonferroni-Holm Korrektur (p<0,05)
	Median	unteres Quartil	oberes Quartil	Median	unteres Quartil	oberes Quartil		
RF	113,8	60,1	176,4	210,5	142,6	258,5	0,000	*
VM	151,4	72,3	240,7	189,3	116,6	280,5	0,062	-
VL	134,6	77,7	186,1	193,5	153,3	250,6	0,000	*

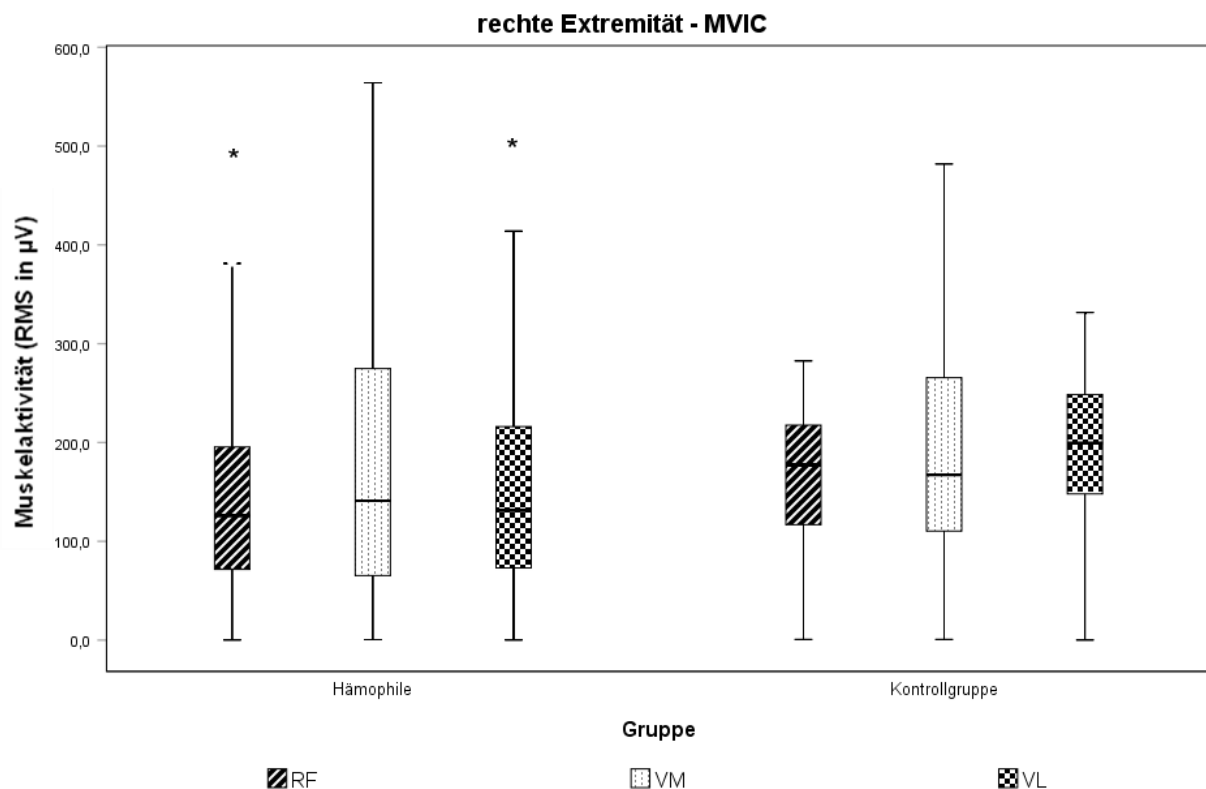


Abb. 40: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Maximal Willkürlich Isometrischen Muskelkontraktion von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=191) und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, Daten sind dargestellt als Whisker-Boxplots \*Gruppenunterschied zur nicht-hämophilen Kontrollgruppe bei  $p < 0,05$ , Mann-Whitney-U-Test nach Alpha-Adjustierung nach Bonferroni-Holm [144])

Tab. 26: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der rechten Extremität in der Maximal Willkürlich Isometrischen Muskelkontraktion von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=191) und ein einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, Daten sind dargestellt in Microvolt ( $\mu\text{V}$ ),\*Gruppenunterschied zur nicht-hämophilen Kontrollgruppe bei  $p < 0,05$ , Mann-Whitney-U-Test nach Alpha-Adjustierung nach Bonferroni-Holm [144])

rechte Extremität - MVIC								
Muskel	H (N=191)			C (N=46)			p-Wert U-Test	Bonferroni-Holm Korrektur (p<0,05)
	Median	unteres Quartil	oberes Quartil	Median	unteres Quartil	oberes Quartil		
RF	126,0	71,5	198,3	177,3	115,9	220,6	0,004	*
VM	141,1	64,2	275,8	167,3	107,6	266,2	0,325	-
VL	131,3	72,8	216,9	199,4	146,6	248,4	0,003	*

#### 4.1.5.1 MVIC – relative Amplitudenwerte

Bei der Maximal Willkürlich Isometrischen Muskelaktivität des M. quadrizeps femoris wird bei beiden Gruppen eine ähnliche prozentuale Aufteilung der Aktivierung deutlich. Bei der hämophilen Gruppe nimmt der M. vastus medialis einen größeren Anteil an der Gesamtaktivierung ein, was bei der linken Extremität auf Kosten des M. rectus femoris erreicht wird. Dieser Unterschied ist für den M. rectus femoris links im Vergleich zur nicht-hämophilen Kontrollgruppe signifikant (Abb.41).

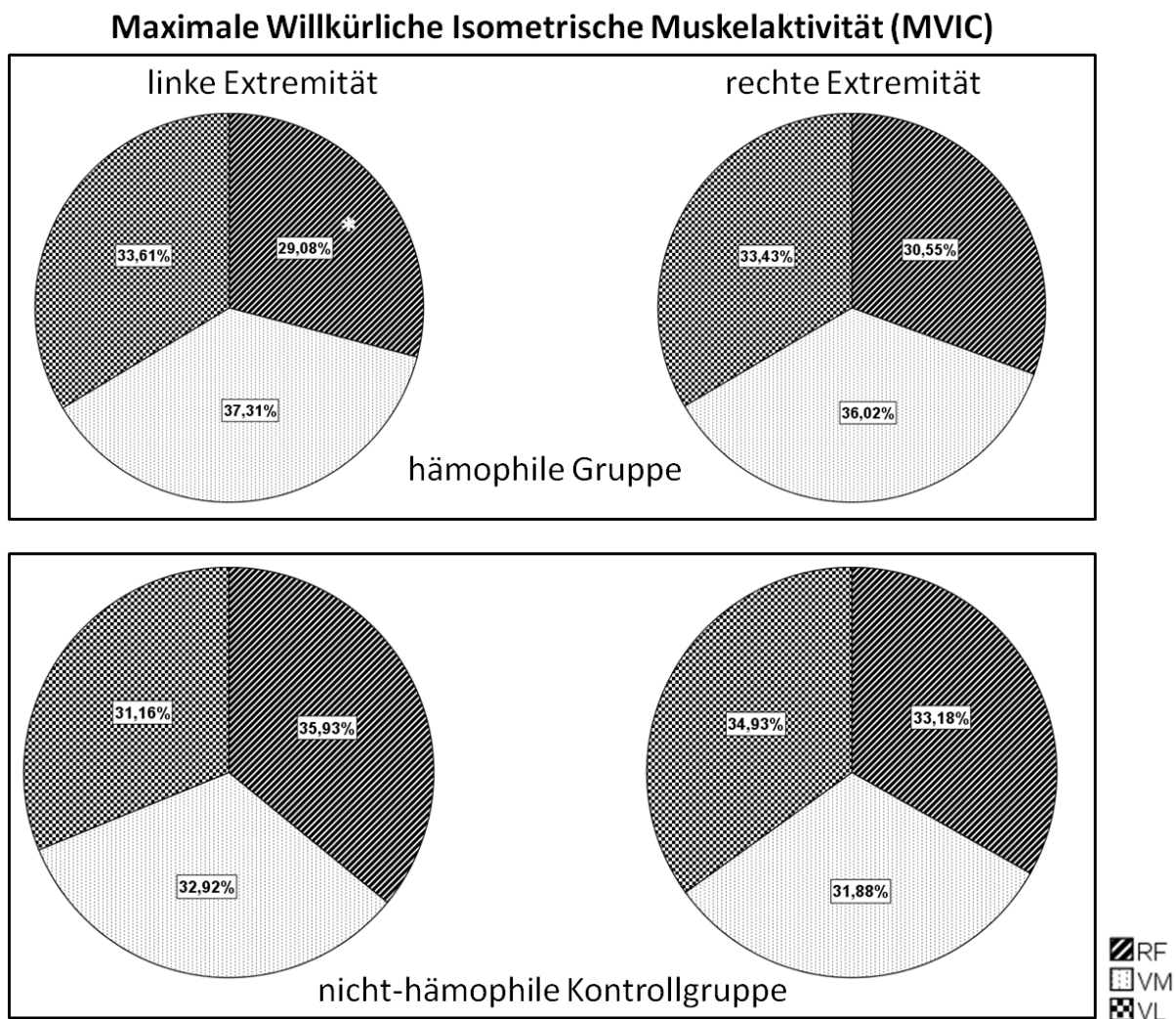


Abb. 41: Kreisdiagramme zur Darstellung der Muskel Ratios (%) für die linke Extremität und rechte Extremität während der Maximal Willkürlich Isometrischen Muskelkontraktion im Vergleich der hämophilen Gruppe (N=191) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe (N=46), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, \*Gruppenunterschied zur nicht-hämophilen Kontrollgruppe für RF links bei  $p < 0,05$ , Mann-Whitney-U-Test nach Alpha-Adjustierung nach Bonferroni-Holm [144]

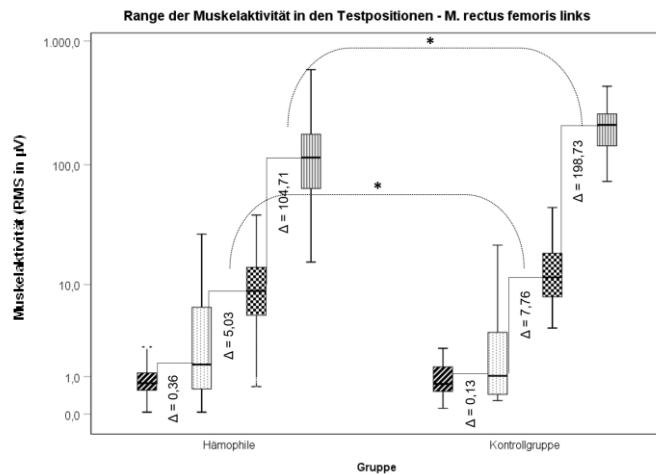


#### **4.1.6 Darstellung der gesamten Range der Muskelaktivität am Beispiel des M. quadrizeps femoris**

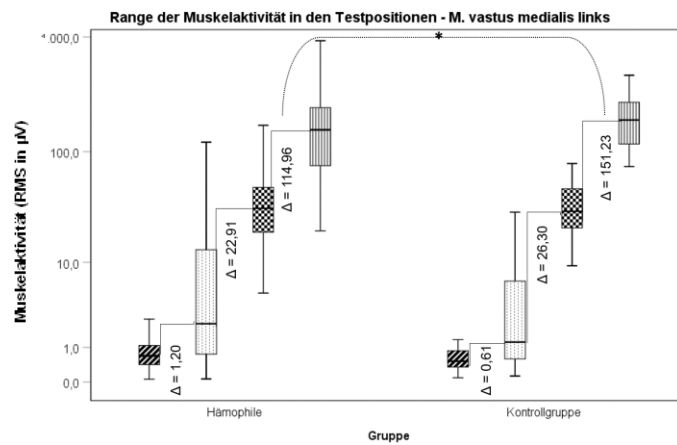
Beide Gruppen zeigten ausgehend vom Sitz bis hin zur der Maximal Willkürlich Isometrischen Muskelkontraktion (MVIC) einen deutlichen Anstieg in der Muskelaktivität (Abb. 42,43). Im Gruppenvergleich war dieser Anstieg bei der nicht-hämophilen Kontrollgruppe gegenüber den Patienten mit Hämophilie größer. Ausgehend von den Ruhepositionen Sitz und bipedaler Stand wiesen beide Gruppen geringe Anstiege zwischen beiden Positionen in der Muskelaktivität auf. Mit zunehmender Belastungsanforderung in der Kniebeuge zeigte die nicht-hämophile Kontrollgruppe gegenüber den Patienten mit Hämophilie eine deutlich höhere Zunahme der Muskelaktivität, für M. rectus femoris links signifikant ( $\Delta_{\text{Kniebeuge}}$ :  $p < 0,05$ ). In der Position mit Maximal Willkürlicher Isometrischer Muskelkontraktion nahm diese Steigerung in der Muskelaktivität bei der nicht-hämophilen Kontrollgruppe im Vergleich zur hämophilen Gruppe deutlich zu ( $p < 0,05$ , ausgenommen M. vastus medialis rechts). Bei der Betrachtung der maximalen Differenz zur Kniebeuge ( $\Delta_{\text{MVIC}}$ ) wiesen die nicht-hämophilen Personen im Vergleich zu den hämophilen Patienten, eine annähernd um das Doppelte höhere maximale Aktivitätssteigerung auf ( $C\Delta_{\text{MVIC}}$ :  $199 \mu\text{V}$ , M. rectus femoris links /  $H\Delta_{\text{MVIC}}$ :  $115 \mu\text{V}$ , M. vastus medialis rechts).

## Range der Muskelaktivitäten in den Testpositionen Sitz-Stand-Kniebeuge-MVIC (1)

(A)  
M.  
rectus  
femoris  
links



(B)  
M.  
vastus  
medialis  
links



(C)  
M.  
vastus  
lateralis  
links

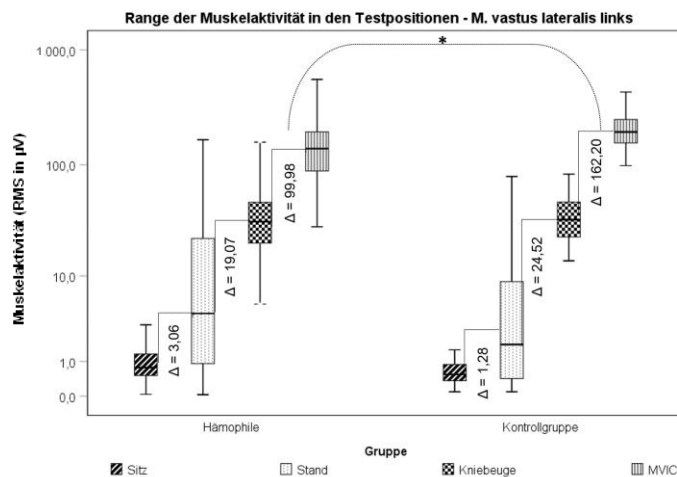
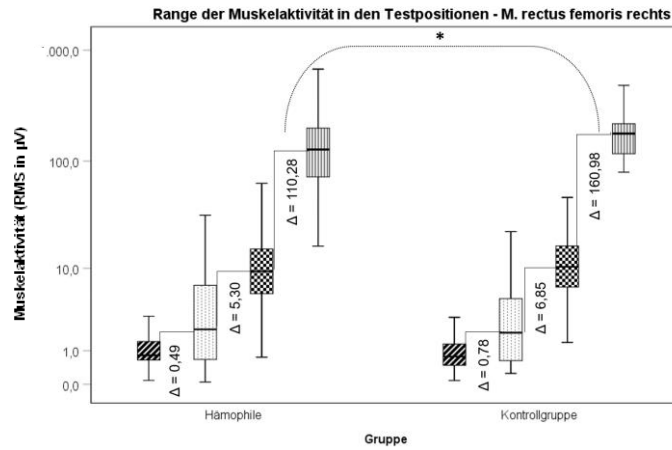


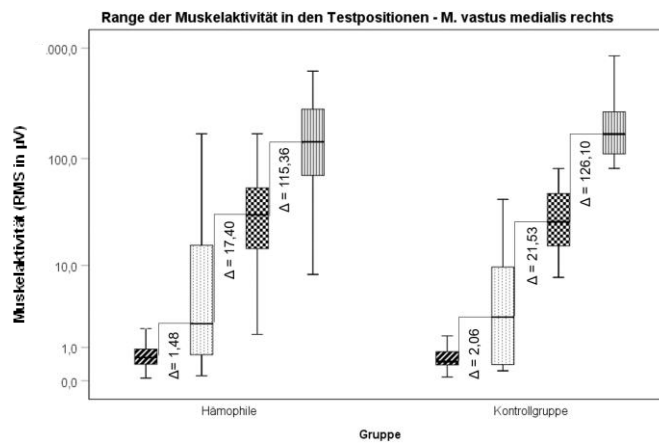
Abb. 42: Range der Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität in den untersuchten Testpositionen Sitz, bipedaler Stand, Kniebeuge und der Maximal Willkürlich Isometrischer Muskelkontraktion (MVIC) im Vergleich der hämophilen Gruppe ( $N_{\text{Sitz/Stand}}=191$   $N_{\text{Kniebeuge/MVIC}}=185$ ) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe ( $N=46$ ), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, Daten sind dargestellt als Whisker-Boxplots, logarithmierte y-Skala,  $\Delta$  - Differenz zwischen den Testpositionen, \*Gruppenunterschied zur nicht-hämophilen Kontrollgruppe bei  $p<0,05$  (Mann-Whitney-U-Test nach Alpha-Adjustierung nach Bonferroni-Holm [144])

## Range der Muskelaktivitäten in den Testpositionen Sitz-Stand-Kniebeuge-MVIC (2)

(A)  
M.  
rectus  
femoris  
rechts



(B)  
M.  
vastus  
medialis  
rechts



(C)  
M.  
vastus  
lateralis  
rechts

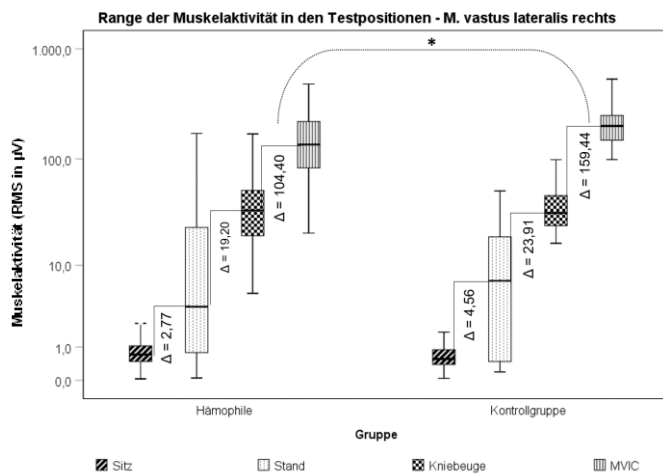


Abb. 43: Range der Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in den untersuchten Testpositionen Sitz, bipedaler Stand, Kniebeuge und der Maximal Willkürlich Isometrischer Muskelkontraktion (MVIC) im Vergleich der hämphilen Gruppe ( $N_{\text{Sitz/Stand}}=191$   $N_{\text{Kniebeuge/MVIC}}=185$ ) und der nicht-hämphilen Kontrollgruppe ( $N=46$ ), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, Daten sind dargestellt als Whisker-Boxplots, logarithmierte y-Skala,  $\Delta$  – Differenz zwischen den Testpositionen, \*Gruppenunterschied zur nicht-hämphilen Kontrollgruppe bei  $p < 0,05$  (Mann-Whitney-U-Test nach Alpha-Adjustierung nach Bonferroni-Holm [144])

Tab. 27: Muskelaktivitäten als Differenzen ( $\Delta$ ) der linken Extremität in den untersuchten Testpositionen Sitz, bipedaler Stand, Kniebeuge und der Maximal Willkürlich Isometrischen Muskelkontraktion (MVIC) im Vergleich der hämophilen Gruppe ( $N_{\text{Sitz/Stand}}=191$   $N_{\text{Kniebeuge/MVIC}}=185$ ) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe ( $N=46$ ),  $\Delta_{\text{Stand}}$ : Differenz aus Stand und Sitz,  $\Delta_{\text{Kniebeuge}}$ : Differenz aus Kniebeuge und Stand,  $\Delta_{\text{MVIC}}$ : Differenz aus MVIC und Kniebeuge, RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, Daten sind dargestellt in Microvolt ( $\mu\text{V}$ ),\*Gruppenunterschied zur nicht-hämophilen Kontrollgruppe bei  $p<0,05$ , Mann-Whitney-U-Test nach Alpha-Adjustierung nach Bonferroni-Holm [144])

linke Extremität - Differenzen									
Differenz	Muskel	H ( $N_{\Delta \text{Stand}}=191/N_{\Delta \text{Kniebeuge/MVIC}}=185$ )			C ( $N=46$ )			p-Wert U-Test	Bonferroni-Holm-Korrektur ( $p<0,05$ )
		Median	unteres Quartil	oberes Quartil	Median	unteres Quartil	oberes Quartil		
$\Delta \text{ Stand}$	RF	0,4	-0,1	4,6	0,1	-0,1	3,2	0,686	-
	VM	1,3	0,1	13,5	0,6	0,1	6,1	0,298	-
	VL	3,1	0,0	20,9	1,3	0,0	8,4	0,199	-
$\Delta \text{ Kniebeuge}$	RF	5,0	0,2	11,1	7,8	4,9	15,7	0,002	*
	VM	22,9	3,7	41,6	26,3	14,0	38,2	0,243	-
	VL	19,1	0,6	32,4	24,5	14,5	34,5	0,810	-
$\Delta \text{ MVIC}$	RF	104,7	51,7	161,6	198,7	118,3	245,4	0,000	*
	VM	115,0	44,4	195,9	151,2	89,6	251,2	0,035	*
	VL	100,0	51,9	153,3	162,2	115,3	208,0	0,000	*

Tab. 28: Muskelaktivitäten als Differenzen ( $\Delta$ ) der rechten Extremität in den untersuchten Testpositionen Sitz, bipedaler Stand, Kniebeuge und der Maximal Willkürlich Isometrischen Muskelkontraktion (MVIC) im Vergleich der hämophilen Gruppe ( $N_{\text{Sitz/Stand}}=191$   $N_{\text{Kniebeuge/MVIC}}=185$ ) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe ( $N=46$ ),  $\Delta_{\text{Stand}}$ : Differenz aus Stand und Sitz,  $\Delta_{\text{Kniebeuge}}$ : Differenz aus Kniebeuge und Stand,  $\Delta_{\text{MVIC}}$ : Differenz aus MVIC und Kniebeuge, RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, Daten sind dargestellt in Microvolt ( $\mu\text{V}$ ),\*Gruppenunterschied zur nicht-hämophilen Kontrollgruppe bei  $p<0,05$ , Mann-Whitney-U-Test nach Alpha-Adjustierung nach Bonferroni-Holm [144])

rechte Extremität - Differenzen									
Differenz	Muskel	H ( $N_{\Delta \text{Stand}}=191/N_{\Delta \text{Kniebeuge/MVIC}}=185$ )			C ( $N=46$ )			p-Wert U-Test	Bonferroni-Holm-Korrektur ( $p<0,05$ )
		Median	unteres Quartil	oberes Quartil	Median	unteres Quartil	oberes Quartil		
$\Delta \text{ Stand}$	RF	0,5	-0,1	5,4	0,8	0,0	3,3	0,702	-
	VM	1,7	0,1	16,5	2,1	0,2	9,5	0,700	-
	VL	2,8	0,0	21,1	4,6	0,0	18,5	0,893	-
$\Delta \text{ Kniebeuge}$	RF	5,3	0,3	11,9	6,9	4,3	11,3	0,032	-
	VM	17,4	1,4	43,0	21,5	8,2	36,4	0,526	-
	VL	19,2	0,5	39,7	23,9	3,6	39,4	0,331	-
$\Delta \text{ MVIC}$	RF	110,3	58,3	177,4	161,0	106,9	209,2	0,003	*
	VM	115,4	36,4	219,7	126,1	77,2	234,5	0,234	-
	VL	104,4	55,6	166,5	159,4	118,0	212,6	0,001	*

#### 4.1.7 Kurzzusammenfassung Studienteil I

Im Gruppenvergleich zwischen Patienten mit Hämophilie (PmH) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (C) wurden in der Kniebeuge sowie der Maximal Willkürlichen Muskelaktivität (MVIC) Unterschiede deutlich. Für den bipedalen Stand war dies nicht der Fall.

In der *Ruheposition im Sitz* waren die gemittelten Amplitudenwerte kaum vom Grundrauschen zu unterscheiden und blieben unter dem Wert von  $1\mu\text{V}$ . Der bipedale Stand wies demgegenüber höhere Amplitudenwerte auf. Die Position im Sitz kann dennoch herangezogen werden, um eine Grundaktivität der untersuchten Muskeln abzuleiten.

Die *Position der Kniebeuge* führten beide Gruppen zum großen Teil über die Aktivierung der Mm. vasti aus, wobei die PmH im Vergleich zu nicht-hämophilen Kontrollpersonen zusätzlich die Hamstrings aktivierten, um die Position zu realisieren.

Bei der *maximalen Aktivierung* erreichten die PmH im Vergleich zu C geringere Amplituden- und gruppenspezifische Peakwerte.

In der abschließenden gemeinsamen Betrachtung der untersuchten Testpositionen mit zunehmenden Belastungsanforderungen wurde ausgehend vom Sitz, zum bipedalen Stand über eine Kniebeuge bis hin zur MVIC ein stetiger Anstieg der Muskelaktivität des M. quadriceps femoris deutlich. Bei PmH war dieser Anstieg von der Kniebeuge zur MVIC deutlich geringer als bei nicht-hämophilen Kontrollpersonen.

## 4.2 Studienteil II: Kompensationsstrategien

In den folgenden Untersuchungen zu den Kompensationsstrategien in der Kniebeuge wurde die Gesamtgruppe der elektromyographisch erfassten hämophilen Personen ( $N_{\text{gesamt}}_{185}$ ) auf der Primär- und Sekundärebene betrachtet. Bei 6 Personen war eine Ausführung der vorgegebenen Kniebeugeposition nicht möglich, so dass diese bei der vorliegenden Berechnung statistisch nicht betrachtet wurden.

### 4.2.1 Studienteil II a+b: Kompensation Primärebene

Unter Berücksichtigung des Gelenkzustandes wurden die hämophile Gesamtgruppe ( $N_{\text{gesamt}}_{185}$ ) sowie die nicht-hämophile Kontrollgruppe ( $N_{\text{gesamt}}_{46}$ ) in der Kniebeugeposition, nach den in 3.2.3. beschriebenen Kriterien je einer Gruppe mit gutem ( $H/C_{\text{gut}}$ ), mittlerem ( $H/C_{\text{mittel}}$ ) oder schlechtem Gelenkzustand zugeordnet ( $H_{\text{schlecht}}$ ). Die nicht-hämophile Kontrollgruppe konnte letzterem nicht zugewiesen werden. Die sich daraus ergebende Gruppeneinteilung ist in der folgenden Abbildung 44 dargestellt. Es wurde zwischen einer linken und rechten Gelenksseite unterschieden.

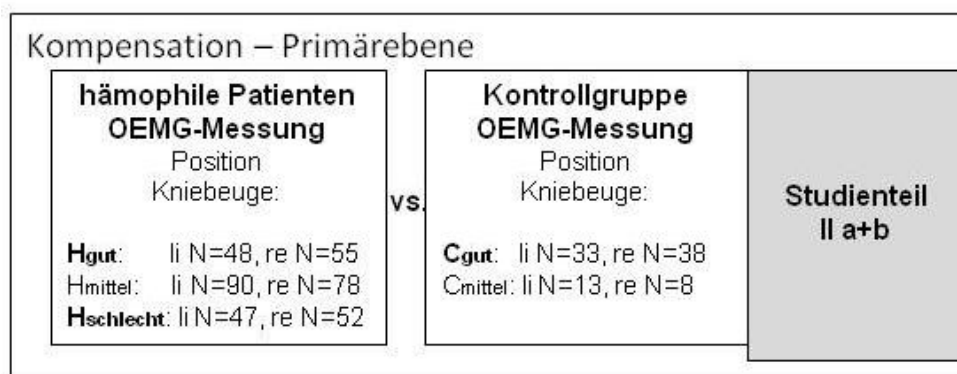


Abb. 44: Überblick zur Gruppeneinteilung für Studienteil IIa+b auf Primärebene im Vergleich der hämophilen Personen (H) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C) mit gutem (gut: WFH-Score  $\leq 4$ ), mittlerem (mittel: WFH-Score  $> 4$  und  $< 12$ ) sowie schlechtem (schlecht: WFH-Score  $\geq 12$ ) Gelenkzustand

#### 4.2.1.1 Anthropometrische und klinische Parameter

Im Alter sowie bei der Größe unterscheiden sich die Patienten mit schlechtem Gelenkzustand signifikant zur Kontrollgruppe mit gutem Gelenkzustand. Diese Unterschiede werden ebenfalls innerhalb der hämophilen Gruppe zwischen den Personen mit gutem und schlechtem Gelenkzustand deutlich. In den weiteren anthropometrischen Daten zeigen sich keine Gruppenunterschiede (Tab. 29).

Tab. 29: Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie in der Kniebeuge (H: N = 185) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N = 46) unter Berücksichtigung des guten, mittleren oder schlechten Gelenkzustand, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Min-Max) und Median (M), \* $p < 0,05$  zu  $C_{\text{gut}}$ , # $p < 0,05$  zu  $C_{\text{mittel}}$ , + $p < 0,05$  zu  $H_{\text{mittel}}$ ,  $\times p < 0,05$  zu  $H_{\text{schlecht}}$  (ANOVA + Post hoc Test Tukey HSD)

Gruppe	N		Alter (Jahre)		Größe (m)		Gewicht (kg)		BMI (kg/m <sup>2</sup> )	
	li	re	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts
H <sub>gut</sub>	48	55	30,5 $\pm$ 8,1 <sup>+x#</sup> (17,0-46,0) M: 30,0	30,1 $\pm$ 8,2 <sup>+x#</sup> (17,0-46,0) M: 29,0	1,80 $\pm$ 0,07 <sup>x</sup> (1,65-1,96) M: 1,81	1,80 $\pm$ 0,06 <sup>x</sup> (1,65-1,96) M: 1,80	80,4 $\pm$ 13,3 (58,5-116,0) M: 77,5	79,5 $\pm$ 11,7 (57,9-116,0) M: 79,4	24,7 $\pm$ 3,5 (18,7-35,8) M: 24,2	24,6 $\pm$ 3,5 <sup>+</sup> (17,7-35,8) M: 24,7
H <sub>mittel</sub>	90	78	39,2 $\pm$ 9,8 <sup>x</sup> (17,0-59,0) M: 40,0	<b>40,4 <math>\pm</math> 9,9<sup>*x</sup></b> (19,0-66,0) M: 40,0	1,79 $\pm$ 0,08 <sup>x</sup> (1,62-1,96) M: 1,79	1,80 $\pm$ 0,08 <sup>x</sup> (1,65-1,96) M: 1,80	83,3 $\pm$ 16,3 (51,9-132,4) M: 81,9	86,2 $\pm$ 16,7 (55,5-132,4) M: 84,5	26,1 $\pm$ 4,4 (17,7-39,6) M: 25,4	26,6 $\pm$ 4,3 (17,7-39,6) M: 26,1
H <sub>schlecht</sub>	47	52	<b>50,3 <math>\pm</math> 9,2<sup>*#</sup></b> (30,0-67,0) M: 50,0	<b>49,1 <math>\pm</math> 8,9<sup>*</sup></b> (30,0-67,0) M: 48,0	<b>1,75 <math>\pm</math> 0,07<sup>*</sup></b> (1,55-1,92) M: 1,75	<b>1,74 <math>\pm</math> 0,07<sup>*</sup></b> (1,55-1,88) M: 1,74	82,6 $\pm$ 14,7 (55,5-128,4) M: 81,5	79,6 $\pm$ 14,9 (51,9-128,4) M: 79,5	26,9 $\pm$ 4,5 (17,7-42,9) M: 26,4	26,3 $\pm$ 4,7 (19,5-42,9) M: 25,8
C <sub>gut</sub>	33	38	34,7 $\pm$ 12,0 (21,0-58,0) M: 30,0	34,3 $\pm$ 11,8 (21,0-60,0) M: 30,0	1,80 $\pm$ 0,08 (1,65-1,94) M: 1,80	1,81 $\pm$ 0,08 (1,65-1,94) M: 1,82	82,7 $\pm$ 12,2 (52,9-104,3) M: 82,7	82,9 $\pm$ 11,6 (52,9-103,0) M: 83,2	25,4 $\pm$ 3,7 (19,4-36,1) M: 24,5	25,3 $\pm$ 3,2 (19,4-31,5) M: 24,7
C <sub>mittel</sub>	13	8	41,5 $\pm$ 15,8 (23,0-63,0) M: 35,0	47,8 $\pm$ 15,5 (23,0-63,0) M: 55,5	1,79 $\pm$ 0,07 (1,66-1,88) M: 1,80	1,75 $\pm$ 0,04 (1,70-1,84) M: 1,75	84,4 $\pm$ 10,3 (64,4-99,6) M: 86,4	84,8 $\pm$ 12,4 (66,5-104,3) M: 85,1	26,5 $\pm$ 2,9 (22,0-30,4) M: 25,7	27,7 $\pm$ 4,4 (22,0-36,1) M: 27,4

In der Ergebnisdarstellung der elektromyographischen Daten wurde in eine linke und rechte Kniegelenksseite unterschieden. Somit ergeben sich folgende Subkategorien:

#### 4.2.1.2 Kniebeuge mit unterschiedlicher Gelenksituation – H versus C

##### 4.2.1.2 Kniebeuge – gemittelte Amplitudenwerte

##### 4.2.1.3 Kniebeuge – relative Amplitudenwerte

Zu Gunsten einer klaren Trennschärfe zwischen den Gruppen wurden bei der grafischen Ergebnisdarstellung der Amplitudenwerte auf die Gruppen mit mittlerem Gelenkzustand verzichtet. Zur Vollständigkeit werden diese in der Ergebnistabelle aufgeführt.

#### **4.2.1.2 Kniebeuge mit unterschiedlicher Gelenksituation – gemittelte Amplitudenwerte**

Im Vergleich der Gruppen mit gutem Gelenkzustand zeigten die Patienten mit Hämophilie im Aktivierungsverhalten ein ähnliches Bild wie die nicht-hämophile Kontrollgruppe. Die Kniebeugeposition wurde bei beiden Gruppen zum größten Teil über die Aktivierung der Mm. vasti bewältigt (Abb. 45,46). Hervorzuheben sind hierbei die hohen Amplitudenwerte der Mm. vasti im Vergleich zu der Hämophiliegruppe mit schlechtem sowie der nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit gutem Gelenkzustand. Aufgrund der hohen Streuung waren diese Unterschiede im Gruppenvergleich nicht signifikant. Bei den hämophilen Patienten mit schlechtem Gelenkzustand wurde im Vergleich zur nicht-hämophilen Kontrollgruppe eine deutlich höhere Aktivierung der Hamstrings beidseits deutlich (M. biceps femoris, M. semitendinosus,  $p < 0,05$ ).



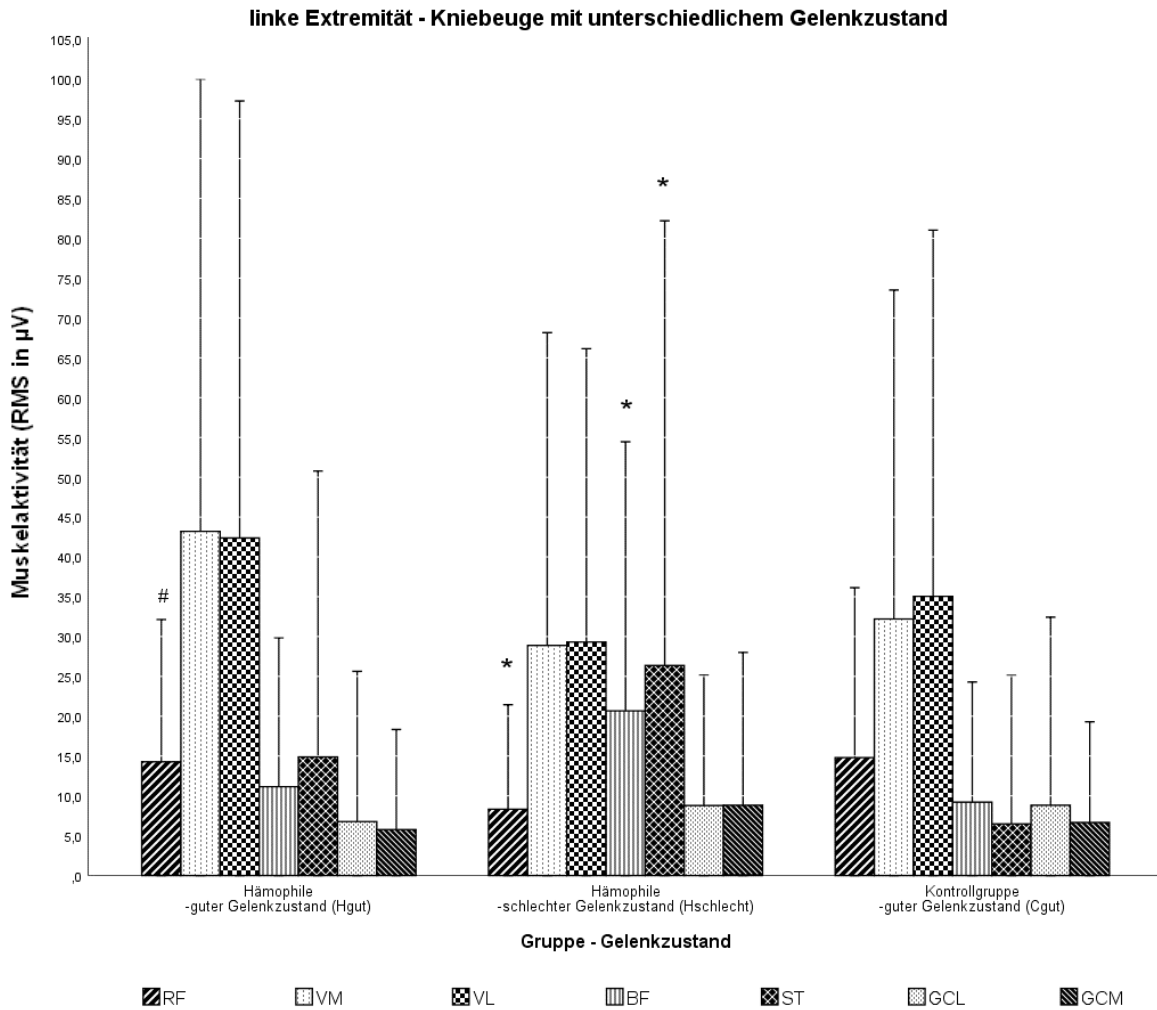


Abb. 45: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität in der Kniebeuge mit unterschiedlichem Gelenkzustand im Vergleich der hämophilen Gruppe mit gutem ( $H_{\text{gut}}$ :  $N=48$ ), schlechtem Gelenkzustand ( $H_{\text{schlecht}}$ :  $N=47$ ) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit gutem Gelenkzustand ( $C_{\text{gut}}$ :  $N=33$ ), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. \*Gruppenunterschied nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit gutem Gelenkzustand ( $C_{\text{gut}}$ ) bei  $p < 0,05$ , #Gruppenunterschied zur hämophilen Gruppe mit schlechtem Gelenkzustand ( $H_{\text{schlecht}}$ ) (ANOVA, post hoc test Tukey HSD)

Tab. 30: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der linken Extremität in der Kniebeuge mit unterschiedlichem Gelenkzustand im Vergleich der hämophilen Gruppe mit gutem (H<sub>gut</sub>: N=48), mittlerem (H<sub>mittel</sub>: N=90) und schlechtem Gelenkzustand (H<sub>schlecht</sub>: N=47) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit gutem Gelenkzustand (C<sub>gut</sub>: N=33); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt in Microvolt (µV), \*Gruppenunterschied bei p<0,05 (ANOVA, post hoc test Tukey HSD)

linke Extremität - Kniebeuge											
Muskel	Gruppe	N	Mittelwert	Standardabweichung	ANOVA		post hoc Test Tukey HSD				
					F	Sig.	Hgut	Hmittel	Hschlecht	Cgut	Cmittel
RF	Hgut	48	14,3	8,9	2,885	0,023		0,634	0,041	0,999	1,000
	Hmittel	90	11,6	13,1			0,634		0,356	0,586	0,897
	Hschlecht	47	8,1	6,6			0,041	0,356		0,048	0,317
	Cgut	33	14,8	10,7			0,999	0,586	0,048		1,000
	Cmittel	13	14,5	7,2			1,000	0,897	0,317	1,000	
VM	Hgut	48	43,2	28,4	1,877	0,115		0,778	0,077	0,420	0,876
	Hmittel	90	37,4	34,2			0,778		0,377	0,895	0,998
	Hschlecht	47	28,3	19,9			0,077	0,377		0,973	0,946
	Cgut	33	32,2	20,6			0,420	0,895	0,973		0,999
	Cmittel	13	34,8	22,4			0,876	0,998	0,946	0,999	
VL	Hgut	48	42,4	27,4	1,575	0,182		0,908	0,116	0,768	0,961
	Hmittel	90	38,1	33,9			0,908		0,327	0,983	1,000
	Hschlecht	47	28,7	18,7			0,116	0,327		0,849	0,896
	Cgut	33	35,0	23,0			0,768	0,983	0,849		1,000
	Cmittel	13	36,5	12,7			0,961	1,000	0,896	1,000	
BF	Hgut	48	11,2	9,4	3,686	0,006		0,076	0,091	0,989	0,995
	Hmittel	90	19,3	23,5			0,076		0,998	0,042	0,776
	Hschlecht	47	20,2	17,0			0,091	0,998		0,049	0,713
	Cgut	33	9,2	7,5			0,989	0,042	0,049		0,956
	Cmittel	13	13,3	11,2			0,995	0,776	0,713	0,956	
ST	Hgut	48	14,9	17,9	6,554	0,000		0,166	0,100	0,418	0,699
	Hmittel	90	23,5	23,8			0,166		0,977	0,001	0,055
	Hschlecht	47	25,8	27,9			0,100	0,977		0,001	0,033
	Cgut	33	6,5	9,3			0,418	0,001	0,001		1,000
	Cmittel	13	6,2	6,4			0,699	0,055	0,033	1,000	
GCL	Hgut	48	6,8	9,4	0,515	0,724		0,986	0,846	0,838	0,999
	Hmittel	90	7,6	7,7			0,986		0,966	0,956	0,977
	Hschlecht	47	8,6	8,2			0,846	0,966		1,000	0,885
	Cgut	33	8,8	11,8			0,838	0,956	1,000		0,870
	Cmittel	13	6,1	3,8			0,999	0,977	0,885	0,870	
GCM	Hgut	48	5,8	6,3	0,573	0,683		0,933	0,599	0,994	1,000
	Hmittel	90	7,1	12,2			0,933		0,910	0,999	0,997
	Hschlecht	47	8,6	9,6			0,599	0,910		0,896	0,921
	Cgut	33	6,7	6,3			0,994	0,999	0,896	0,903	1,000
	Cmittel	13	6,1	6,0			1,000	0,997	0,921	1,000	

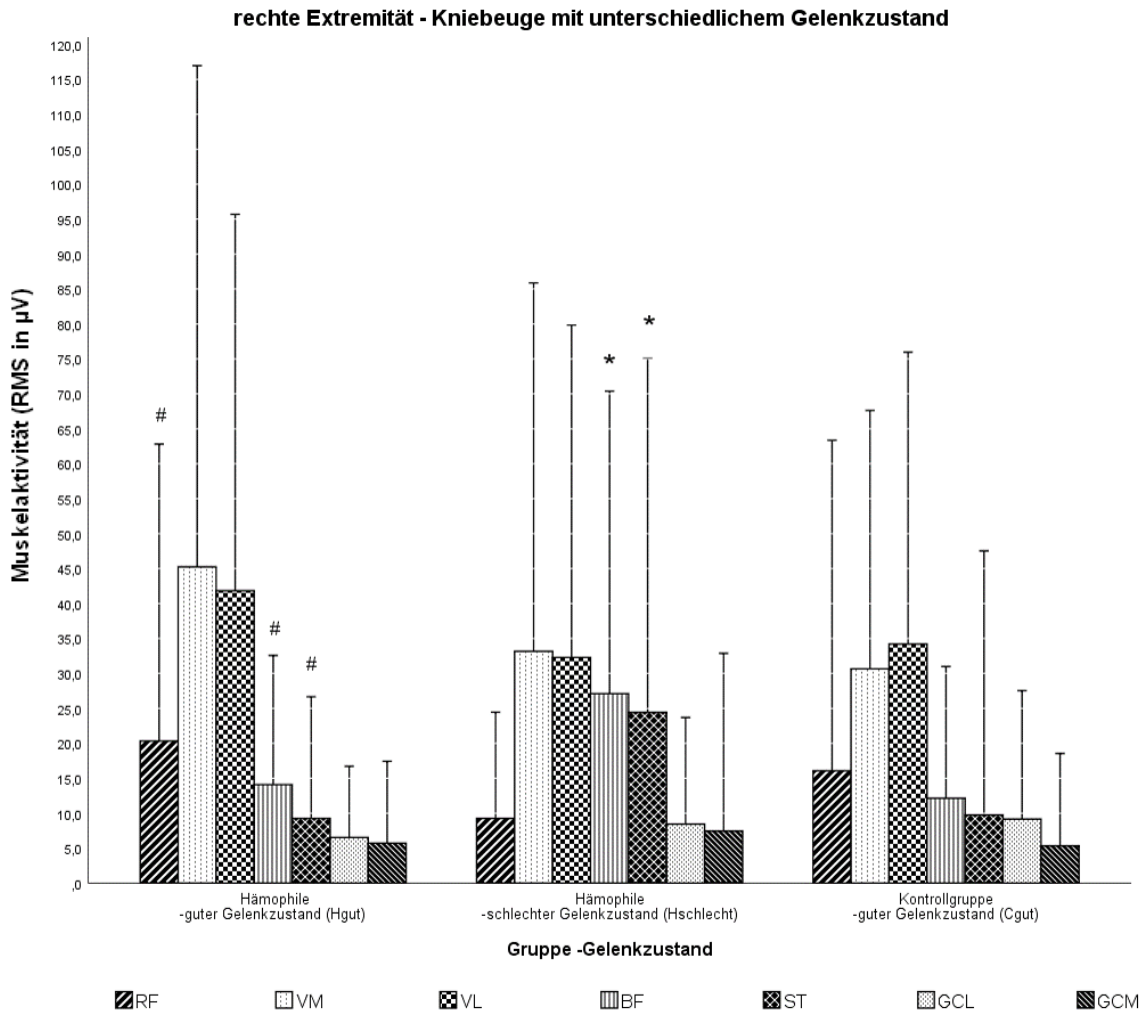


Abb. 46: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Kniebeuge mit unterschiedlichem Gelenkzustand im Vergleich der hämophilen Gruppe mit gutem ( $H_{\text{gut}}$ :  $N=55$ ), schlechtem Gelenkzustand ( $H_{\text{schlecht}}$ :  $N=52$ ) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit gutem Gelenkzustand ( $C_{\text{gut}}$ :  $N=38$ ), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. \*Gruppenunterschied nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit gutem Gelenkzustand ( $C_{\text{gut}}$ ) bei  $p < 0,05$ , #Gruppenunterschied zur hämophilen Gruppe mit schlechtem Gelenkzustand ( $H_{\text{schlecht}}$ ) (ANOVA, post hoc test Tukey HSD)

Tab. 31: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der rechten Extremität in der Kniebeuge mit unterschiedlichem Gelenkzustand im Vergleich der hämophilen Gruppe mit gutem (H<sub>gut</sub>: N=55), mittlerem (H<sub>mittel</sub>: N=78) und schlechtem Gelenkzustand (H<sub>schlecht</sub>: N=52) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit gutem Gelenkzustand (C<sub>gut</sub>: N=38); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt in Microvolt (µV), \*Gruppenunterschied bei p<0,05 (ANOVA, post hoc test Tukey HSD)

rechte Extremität - Kniebeuge											
Muskel	Gruppe	N	Mittelwert	Standardabweichung	ANOVA		post hoc Test Tukey HSD				
					F	Sig.	Hgut	Hmittel	Hschlecht	Cgut	Cmittel
RF	Hgut	55	20,3	21,2	4,040	0,003		0,023	0,005	0,752	1,000
	Hmittel	78	11,4	10,4			0,023		0,926	0,622	0,591
	Hschlecht	52	8,9	7,7			0,005	0,926		0,274	0,371
	Cgut	38	16,1	23,6			0,752	0,622	0,274		0,962
	Cmittel	8	20,5	33,6			1,000	0,591	0,371	0,962	
VM	Hgut	55	45,2	35,9	2,004	0,095		0,610	0,152	0,151	0,554
	Hmittel	78	37,7	32,6			0,610		0,822	0,766	0,909
	Hschlecht	52	31,9	26,6			0,152	0,822		1,000	0,997
	Cgut	38	30,7	18,5			0,151	0,766	1,000		0,999
	Cmittel	8	28,0	27,1			0,554	0,909	0,997	0,999	
VL	Hgut	55	41,8	26,9	1,425	0,227		0,943	0,187	0,615	1,000
	Hmittel	78	38,4	27,8			0,943		0,484	0,916	0,999
	Hschlecht	52	31,0	24,1			0,187	0,484		0,978	0,858
	Cgut	38	34,2	20,9			0,615	0,916	0,978		0,966
	Cmittel	8	40,7	17,9			1,000	0,999	0,858	0,966	
BF	Hgut	55	14,1	9,2	6,445	0,000		0,243	0,001	0,976	0,966
	Hmittel	78	19,7	16,9			0,243		0,154	0,103	0,473
	Hschlecht	52	26,1	21,8			0,001	0,154		0,000	0,060
	Cgut	38	12,1	9,4			0,976	0,103	0,000		0,998
	Cmittel	8	10,2	7,9			0,966	0,473	0,060	0,998	
ST	Hgut	55	9,2	8,7	6,346	0,000		0,009	0,002	1,000	0,964
	Hmittel	78	20,8	21,9			0,009		0,938	0,039	0,163
	Hschlecht	52	23,5	25,3			0,002	0,938		0,010	0,079
	Cgut	38	9,7	18,9			1,000	0,039	0,010		0,954
	Cmittel	8	4,3	3,8			0,964	0,163	0,079	0,954	
GCL	Hgut	55	6,5	5,1	1,414	0,230		1,000	0,758	0,373	0,852
	Hmittel	78	6,5	6,2			1,000		0,702	0,308	0,843
	Hschlecht	52	8,1	7,7			0,758	0,702		0,955	0,995
	Cgut	38	9,2	9,2			0,373	0,308	0,955		1,000
	Cmittel	8	9,2	7,5			0,852	0,843	0,995	1,000	
GCM	Hgut	55	5,7	5,9	0,403	0,807		0,967	0,911	1,000	0,973
	Hmittel	78	6,7	8,2			0,967		0,998	0,929	0,998
	Hschlecht	52	7,2	12,5			0,911	0,998		0,859	1,000
	Cgut	38	5,3	6,6			1,000	0,929	0,859	0,903	0,953
	Cmittel	8	7,7	7,1			0,973	0,998	1,000	0,953	

### 4.2.1.3 Kniebeuge mit unterschiedlicher Gelenksituation – relative Amplitudenwerte

Bei der Betrachtung der relativen Amplitudenwerte bestätigt sich das Bild der absoluten Amplitudenwerte. Die hämophilen Patienten mit schlechtem Gelenkzustand ( $H_{\text{schlecht}}$ ) führten die Kniebeugeposition zu gleichen Anteilen über eine Aktivierung der Vorder- und Rückseite der Oberschenkelmuskulatur aus (RF, Mm.vasti und Hamstrings). Im Vergleich zu den Gruppen mit gutem Gelenkzustand ( $H_{\text{gut}}/C_{\text{gut}}$ ), die die Kniebeuge zum überwiegenden Teil mit Hilfe der Aktivierung des M. quadrizeps femoris realisierten, war dieser Unterschied signifikant (Abb.47,48). Somit zeigten die hämophilen Patienten mit einem schlechten Gelenkzustand im Vergleich zu den Gruppen mit gutem Gelenkzustand für die Hamstrings eine höhere (M. biceps femoris und M. semitendinosus beidseits,  $H_{\text{gut}}/C_{\text{gut}}$  versus  $H_{\text{schlecht}}$   $p < 0,05$ ) und bei dem M. quadrizeps femoris eine geringere Muskelaktivität (M.rectus femoris und M. vastus medialis beidseits,  $H_{\text{gut}}/C_{\text{gut}}$  versus  $H_{\text{schlecht}}$   $p < 0,05$ ).

Linke Extremität – Kniebeuge mit unterschiedlichem Gelenkzustand

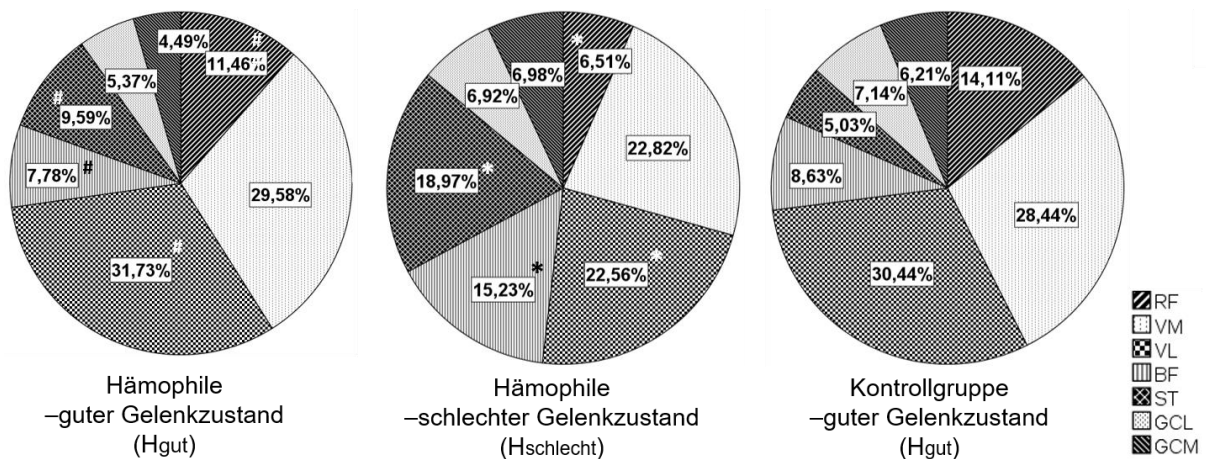


Abb. 47: Kreisdiagramme zur Darstellung der Muskel Ratios (%) für die linke Extremität in der Kniebeuge mit unterschiedlichem Gelenkzustand im Vergleich der hämophilen Gruppe mit gutem ( $H_{\text{gut}}$ :  $N=48$ ) und schlechtem Gelenkzustand ( $H_{\text{schlecht}}$ :  $N=47$ ) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit gutem Gelenkzustand ( $C_{\text{gut}}$ :  $N=33$ ), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, \*Gruppenunterschied zur nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit gutem Gelenkzustand ( $C_{\text{gut}}$ ) bei  $p < 0,05$ , #Gruppenunterschied zur hämophilen Gruppe mit schlechtem Gelenkzustand ( $H_{\text{schlecht}}$ ) (ANOVA, post hoc test Tukey HSD)

### Rechte Extremität – Kniebeuge mit unterschiedlichem Gelenkzustand

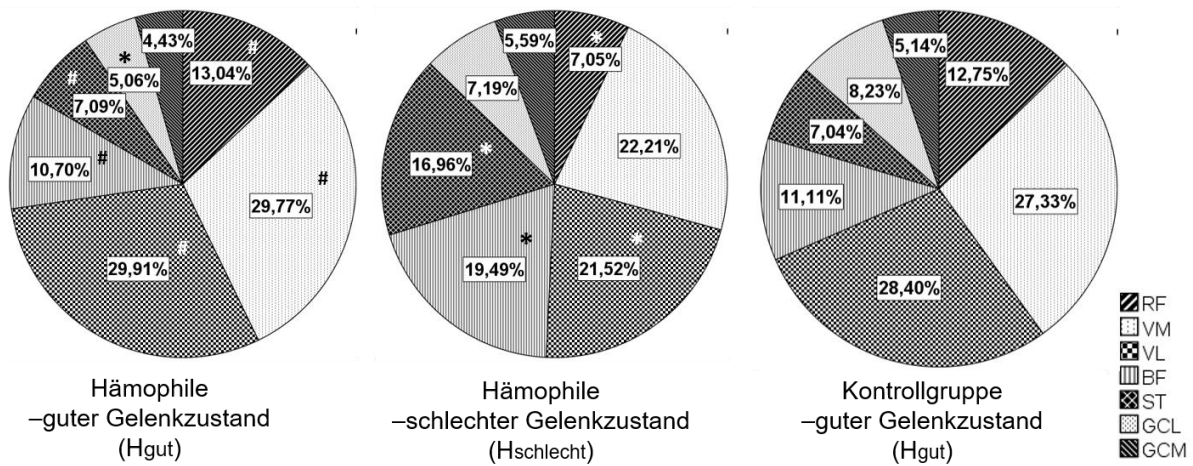


Abb. 48: Kreisdiagramme zur Darstellung der Muskel Ratios (%) für die rechte Extremität in der Kniebeuge mit unterschiedlichem Gelenkzustand im Vergleich der hämophilen Gruppe mit gutem ( $H_{gut}$ :  $N=55$ ) und schlechtem Gelenkzustand ( $H_{schlecht}$ :  $N=52$ ) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit gutem Gelenkzustand ( $C_{gut}$ :  $N=38$ ), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, \*Gruppenunterschied zur nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit gutem Gelenkzustand ( $C_{gut}$ ) bei  $p<0,05$ , #Gruppenunterschied zur hämophilen Gruppe mit schlechtem Gelenkzustand ( $H_{schlecht}$ ) (ANOVA, post hoc test Tukey HSD)

## 4.2.2 Studienteil II c+d: Kompensation Sekundärebene

Bei der hämophilen Gruppe führten einige Patienten (N=28) die Position bipedaler Stand jeweils mit und ohne Ausgleich aus. Diese Subgruppe wurde im ersten Schritt separat betrachtet. Die Gesamtgruppe der hämophilen Personen (N=185) wurde im weiteren Verlauf je nach Ausführung der Kniebeuge in folgende vier Gruppen unterteilt (siehe Abbildung 49). Als Ergänzung wurden die hämophilen Patienten der Gruppe 3, die die Position der Kniebeuge ebenfalls mit und ohne Ausgleich durchführten, separat betrachtet. Bei 2 Personen der Hämophiliegruppe war die Ausführung der Kniebeuge ohne Ausgleich nicht möglich.

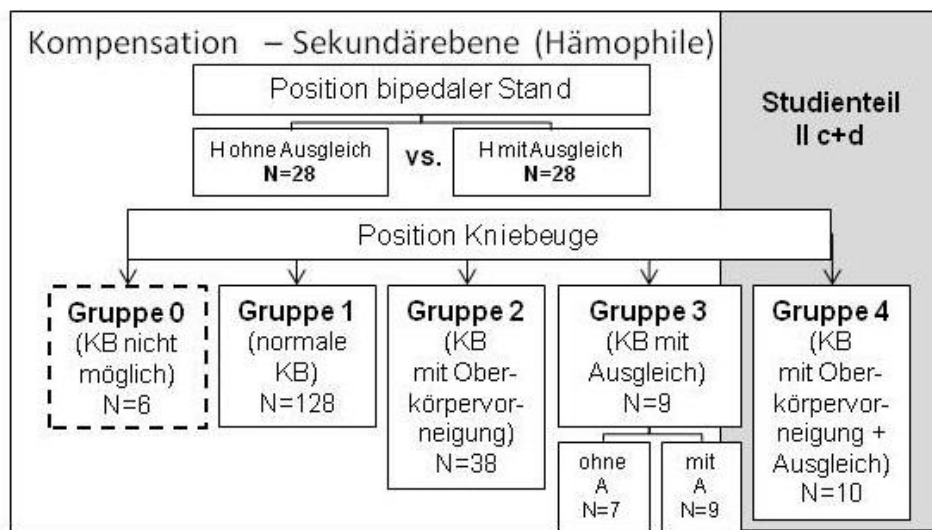


Abb. 49: Überblick zur Gruppeneinteilung für Studienteil IIc+d auf Sekundärebene im Vergleich bei hämophilen Personen (H) im bipedalen Stand sowie in der Kniebeuge (KB) mit und ohne Ausgleich (A) unter der Ferse

### 4.2.2.1 Anthropometrische und klinische Parameter

Im Folgenden sind die anthropometrischen sowie gelenkbezogenen Daten der hämophilen Gruppe dargestellt, die separat im bipedalen Stand mit und ohne Ausgleich betrachtet wurden. Die hämophile Gruppe setzt sich aus älteren Personen im Alter von 53 Jahren zusammen (Tab.32). Bei der Betrachtung des klinischen Gesamtscores weist die Gruppe für das Knie- und Sprunggelenk separat sowie in der Kette (KG+SG) einen mittleren Scorewert auf (Tab.33). Die Gruppe zeichnet sich durch eine Bewegungseinschränkung besonders am Kniegelenk in Form eines Extensionsdefizits (links: -10; rechts: -15,5) aus (Tab.34). Am Sprunggelenk liegt demgegenüber eine geringe Bewegungseinschränkung im Bereich der Dorsalextension vor (links: -1,0; rechts: 0,0).

Tab. 32: Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie im bipedalen Stand mit und ohne Ausgleich (H: N = 28), Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Min-Max) und Median (M)

Hämophile Gruppe	N	Alter (Jahre)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
mit und ohne Ausgleich	28	53,4 $\pm$ 9,9 (30,0-69,0) M: 53,0	1,8 $\pm$ 0,1 (1,59-1,88) M: 1,77	82,2 $\pm$ 16,2 (51,9-128,4) M: 81,7	26,9 $\pm$ 5,4 (17,7-42,9) M: 26,2

Tab. 33: klinischer WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie im bipedalen Stand mit und ohne Ausgleich (H: N = 28) für das Knie- und Sprunggelenk separat und in der Summe, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Min-Max) und Median (M)

Hämophile Gruppe	N	Kniegelenk (Score <sub>max</sub> : 12)		Sprunggelenk (Score <sub>max</sub> : 12)		Knie- und Sprunggelenk (Score <sub>max</sub> : 24)	
		links	rechts	links	rechts	links	rechts
mit und ohne Ausgleich	28	6,0 $\pm$ 2,9 (0-10) M: 6,0	7,0 $\pm$ 2,3 (1-10) M: 8,0	7,1 $\pm$ 1,8 (3-10) M: 7,0	7,3 $\pm$ 1,9 (4-11) M: 8,0	14,0 $\pm$ 4,1 (4-21) M: 14,0	14,1 $\pm$ 3,2 (7-20) M: 15,0

Tab. 34: Bewegungseinschränkung am Kniegelenk (Extensionsdefizit) und am Sprunggelenk (Dorsalextension) aus dem klinischen WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie im bipedalen Stand mit und ohne Ausgleich (H: N = 28), Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Min-Max) und Median (M)

Hämophile Gruppe	N	Bewegungseinschränkung Kniegelenk Extensionsdefizit (0/0/135)		Bewegungseinschränkung Sprunggelenk Dorsalextension (20/0/50)	
		links	rechts	links	rechts
mit und ohne Ausgleich	28	-11,4 $\pm$ 11,4 (-40-0) M: -10,0 (-15,0/-1,3)	-14,8 $\pm$ 8,5 (-30-5) M: -15,5 (-20,0/-10,0)	-3,8 $\pm$ 9,2 (-35-10) M: -1,0 (-10,0/4,3)	-0,9 $\pm$ 8,5 (-20-15) M: 0,0 (-8,0/5,0)

Beim Vergleich der Kompensationsstrategien in der Kniebeuge unterscheiden sich die hämophilen Patienten im Alter. In der Gruppe 1, in der die Kniebeuge nach der normalen Ausführung möglich war, ist das mittlere Alter der hämophilen Gruppe mit 36 Jahren am geringsten. Mit Hinzunahme von physiologischen bzw. externen Kompensationshilfen in der Kniebeuge steigt das Alter in den hämophilen Gruppen an. In der Gruppe 0, bei der die Kniebeuge nicht möglich war, ist das Alter am höchsten. Bezüglich der anthropometrischen Daten gibt es keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Tab. 35).



Tab. 35: Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N = 191), Mittelwert ± Standardabweichung (Min-Max) und Median (M)

Gruppe	N	Alter (Jahre)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
0 Kniebeuge nicht möglich	6	59,8 ± 7,3 (50,0-69,0) M: 59,5	1,72 ± 0,08 (1,59-1,80) M: 1,75	83,9 ± 19,6 (65,6-115,3) M: 77,6	28,3 ± 5,4 (22,2-36,8) M: 26,3
1 normale Ausführung	128	36,0 ± 10,4 (17,0-59,0) M: 35,0	1,79 ± 0,08 (1,62-1,96) M: 1,79	82,2 ± 14,8 (51,9-132,4) M: 81,0	25,6 ± 4,0 (17,7-39,6) M: 25,4
2 Oberkörperverneigung	38	45,9 ± 8,7 (28,0-67,0) M: 46,0	1,77 ± 0,08 (1,55-1,92) M: 1,78	82,6 ± 16,6 (55,2-131,2) M: 79,8	26,2 ± 4,5 (19,5-39,5) M: 25,6
3 normale Ausführung + Ausgleich	9	52,2 ± 8,9 (38,0-66,0) M: 55,0	1,74 ± 0,05 (1,65-1,80) M: 1,77	87,7 ± 19,9 (55,5-128,4) M: 86,6	28,8 ± 7,5 (17,7-42,9) M: 29,3
4 Oberkörperverneigung + Ausgleich	10	52,9 ± 12,1 (30,0-67,0) M: 52,0	1,76 ± 0,07 (1,64-1,88) M: 1,77	79,0 ± 9,7 (62,9-91,8) M: 78,9	25,4 ± 2,9 (19,8-29,7) M: 25,5

Tabelle 36 gibt eine Übersicht zu den klinischen Parametern.

Tab. 36: Klinische Parameter von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N = 191) dargestellt als absolute Häufigkeiten (Gruppe 0 – Kniebeuge nicht möglich, Gruppe 1 – normale Ausführung, Gruppe 2 – Oberkörperverneigung, Gruppe 3 – normale Ausführung + Ausgleich, Gruppe 4 – Oberkörperverneigung + Ausgleich), TEP UE = Totalendoprothese in der unteren Extremität (Hüft-, Knie- oder Sprunggelenk), k.A. = keine Angaben

Gruppe	Gruppe 0 (N=6)	Gruppe 1 (N = 128)	Gruppe 2 (N = 38)	Gruppe 3 (N = 9)	Gruppe 4 (N = 10)
Hämophilieform	A: N = 5 B: N = 1	A: N = 105 B: N = 23	A: N = 37 B: N = 1	A: N = 8 B: N = 1	A: N = 9 B: N = 1
HIV	Ja: N = 2 Nein: N = 4	Ja: N = 22 Nein: N = 100 k.A.: N = 6	Ja: N = 10 Nein: N = 27 k.A.: N = 1	Ja: N = 3 Nein: N = 6	Ja: N = 3 Nein: N = 6 k.A.: N = 1
Hepatitis	Ja: N = 0 Nein: N = 6	Ja: N = 46 Nein: N = 77 k.A.: N = 5	Ja: N = 5 Nein: N = 31 k.A.: N = 2	Ja: N = 0 Nein: N = 9	Ja: N = 1 Nein: N = 9
TEP UE	Ja: N = 2 Nein: N = 4	Ja: N = 16 Nein: N = 110 k.A.: N = 2	Ja: N = 6 Nein: N = 32	Ja: N = 3 Nein: N = 6	Ja: N = 4 Nein: N = 6

Hinsichtlich der Gelenksituation zeigt die Gruppe 0, in der die Kniebeugeposition nicht möglich war, im Vergleich zu den anderen Gruppen (1-4) die höchsten und demnach die schlechtesten Scorewerte für das Knie- und Sprunggelenk separat sowie in der Gelenkkette. Ausgehend von Gruppe 1 steigen die Scorewerte des Gelenkscores für das Sprung- und Kniegelenk bis hin zu Gruppe 4 an. Somit weisen die Patienten, die verschiedene

Kompensationsstrategien (Gruppe 2-4) nutzen müssen um die Kniebeugeposition zu realisieren, im Vergleich zu Gruppe 1 eine deutlich schlechtere Gelenksituation auf ( $p < 0,05$ ). Bei der gelenkspezifischen Betrachtung fällt auf, dass in allen Gruppen das Sprunggelenk höhere Scorewerte aufweist, als das Kniegelenk (Tab. 37).

Tab. 37: klinischer WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N = 191) für das Knie- und Sprunggelenk separat und in der Summe, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Min-Max) und Median (M: (unteres/oberes Quartil)), \*Gruppenunterschied zur normalen Ausführung (Gruppe 1) bei  $p < 0,001$ ; # Gruppenunterschied zur Oberkörperverneigung (Gruppe 2) bei  $p < 0,05$  (ANOVA post hoc-Test Tukey HSD)

Gruppe	N	Kniegelenk (Score <sub>max</sub> : 12)		Sprunggelenk (Score <sub>max</sub> : 12)		Knie- und Sprunggelenk (Score <sub>max</sub> : 24)	
		links	rechts	links	rechts	links	rechts
0 Kniebeuge nicht möglich	6	<b>6,7 <math>\pm</math> 3,5*</b> (1-10) M: 8,0 (3,3/9,3)	<b>7,7 <math>\pm</math> 1,6* #</b> (5-10) M: 8,0 (6,5/8,5)	<b>8,0 <math>\pm</math> 1,3*</b> (7-10) M: 7,5 (7,0/9,3)	<b>7,8 <math>\pm</math> 1,9*</b> (6-11) M: 7,5 (6,0/9,5)	<b>15,7 <math>\pm</math> 4,6* #</b> (8-20) M: 18,0 (11,0/18,5)	<b>16,7 <math>\pm</math> 2,5* #</b> (13-20) M: 16,0 (15,3/19,3)
1 normale Ausführung	128	2,3 $\pm$ 2,2 (0-10) M: 1,0 (1,0/3,0)	1,8 $\pm$ 2,5 (0-11) M: 1,0 (0/2,0)	4,0 $\pm$ 2,3 (0-9) M: 4,0 (2,0/6,0)	4,3 $\pm$ 2,3 (0-9) M: 4,0 (2,0/6,0)	6,5 $\pm$ 3,7 (0-17) M: 6,0 (3,0/8,0)	6,3 $\pm$ 3,9 (0-18) M: 5,5 (3,0/8,0)
2 Oberkörperverneigung	38	<b>4,0 <math>\pm</math> 2,9*</b> (0-9) M: 4,0 (1,0/6,3)	<b>4,4 <math>\pm</math> 3,1*</b> (0-11) M: 4,5 (1,0/7,0)	<b>6,0 <math>\pm</math> 1,9*</b> (1-10) M: 6,0 (4,8/7,3)	<b>6,2 <math>\pm</math> 1,8*</b> (2-10) M: 6,0 (5,0/7,3)	<b>10,5 <math>\pm</math> 4,1*</b> (3-19) M: 10,0 (7,0/14,0)	<b>11,0 <math>\pm</math> 4,2*</b> (2-17) M: 12,0 (7,0/15,0)
3 normale Ausführung + Ausgleich	9	<b>5,3 <math>\pm</math> 3,1*</b> (0-10) M: 6,0 (3,0/7,0)	<b>6,0 <math>\pm</math> 2,6*</b> (1-9) M: 6,0 (4,0/8,0)	<b>7,3 <math>\pm</math> 2,2*</b> (4-10) M: 8,0 (5,0/9,5)	<b>6,7 <math>\pm</math> 1,8*</b> (4-10) M: 6,0 (5,5/8,0)	<b>13,3 <math>\pm</math> 3,0*</b> (10-20) M: 13,0 (11,0/14,5)	<b>13,2 <math>\pm</math> 3,3*</b> (7-19) M: 14,0 (11,0/14,5)
4 Oberkörperverneigung + Ausgleich	10	<b>6,4 <math>\pm</math> 3,0*</b> (1-10) M: 7,0 (4,3/9,0)	<b>7,1 <math>\pm</math> 2,5* #</b> (3-10) M: 7,0 (5,0/10,0)	<b>6,9 <math>\pm</math> 2,1*</b> (3-10) M: 7,0 (5,8/8,3)	<b>8,1 <math>\pm</math> 1,7*</b> (5-10) M: 9,0 (7,3/9,0)	<b>14,1 <math>\pm</math> 4,7*</b> (4-21) M: 14,5 (12,3/16,8)	<b>16,1 <math>\pm</math> 3,3* #</b> (10-20) M: 17,5 (13,0/19,0)

Bei der separaten Betrachtung des Items zur Bewegungseinschränkung aus dem klinischen Gelenkscore werden am Knie- und Sprunggelenk signifikante Gruppenunterschiede deutlich. Am Kniegelenk zeigt sich bei der Gruppe 1 (normale Ausführung der Kniebeuge) ein geringes Extensionsdefizit von 2 Grad, was in den fortlaufenden Gruppen mit verschiedenen Kompensationsstrategien bis Gruppe 4 bei dem linken Kniegelenk bis auf 13 Grad und bei dem rechten Kniegelenk bis auf 17 Grad ansteigt. Am Sprunggelenk gleicht sich dieses Bild, so dass bei Gruppe 1 die Dorsalextension mit 13 Grad geringfügig eingeschränkt ist und dies bis zu Gruppe 4 deutlich zunimmt (Defizit in der Dorsalextension von 3 Grad). Die Gruppe 0, in der die Durchführung der Kniebeugeposition nicht möglich war, zeigt deutliche Einschränkungen in der Dorsalextension. Wo hingegen mit einem Dorsalextensionsdefizit

von 3 Grad die Kniebeugeposition mit Ausgleich und Oberkörperverneigung (Gruppe 3+4) noch realisiert werden kann, ist es bei einem Defizit von 10 Grad nicht mehr möglich (Tab. 38).

Tab. 38: Bewegungseinschränkung am Kniegelenk (Extensionsdefizit) und am Sprunggelenk (Dorsalextension) aus dem klinischen WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N = 191), Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Min-Max) und Median (M: (unteres/oberes Quartil)), \*Gruppenunterschied zur normalen Ausführung (Gruppe 1) bei  $p < 0,05$ ; # Gruppenunterschied zur Oberkörperverneigung (Gruppe 2) bei  $p < 0,05$ ; + Gruppenunterschied zu Kniebeuge nicht möglich (Gruppe 0) bei  $p < 0,05$  (ANOVA post hoc-Test Tukey HSD)

Gruppe	N	Bewegungseinschränkung Kniegelenk Extensionsdefizit (0/0/135)		Bewegungseinschränkung Sprunggelenk Dorsalextension (20/0/50)	
		links	rechts	links	rechts
0 Kniebeuge nicht möglich	6	-10,0 $\pm$ 8,4 (-20-0) M: -12,5 (-16,3/0,0)	<b>-15,8 <math>\pm</math> 5,8*</b> (-20-(-5)) M: -17,5 (-20,0/-12,5)	<b>-10,8 <math>\pm</math> 12,4* #</b> (-35-0) M: -7,5 (-16,3/-3,8)	<b>-9,7 <math>\pm</math> 6,3* #</b> (-20-0) M: -10,0 (-12,5/-6,0)
1 normale Ausführung	128	-2,0 $\pm$ 6,3 (-30-10) M: 0,0 (-2,0/0,0)	-2,3 $\pm$ 7,1 (-35-10) M: 0,0 (-2,0/0,0)	12,3 $\pm$ 7,8 (-10-25) M: 15,0 (8,0/20,0)	13,1 $\pm$ 7,3 (-10-30) M: 15,0 (8,5/20,0)
2 Oberkörperverneigung	38	-5,8 $\pm$ 8,5 (-30-5) M: -3,5 (-12,0/0,0)	<b>-8,0 <math>\pm</math> 8,7*</b> (-25-5) M: -6,5 (-15,0/0,0)	<b>3,0 <math>\pm</math> 7,5*</b> (-20-5) M: 3,5 (0,0/8,0)	<b>4,7 <math>\pm</math> 6,7*</b> (-10-20) M: 5,0 (0,0/8,0)
3 normale Ausführung + Ausgleich	9	<b>-9,7 <math>\pm</math> 13,1*</b> (-40-0) M: -5,0 (-15,0/0,0)	<b>-10,2 <math>\pm</math> 9,7*</b> (-25-5) M: -10,0 (-17,5/-1,0)	<b>-3,7 <math>\pm</math> 8,4*</b> (-20-5) M: 0,0 (-10,0/3,5)	<b>2,9 <math>\pm</math> 7,8* +</b> (-8-15) M: 5,0 (-5,0/9,0)
4 Oberkörperverneigung + Ausgleich	10	<b>-13,3 <math>\pm</math> 12,1*</b> (-40-0) M: -9,0 (-21,3/-5,0)	<b>-17,2 <math>\pm</math> 8,1* #</b> (-30-(-5)) M: -17,5 (-25,0/-11,0)	<b>-3,2 <math>\pm</math> 5,8*</b> (-10-5) M: -3,5 (-10,0/-1,3)	<b>-3,4 <math>\pm</math> 7,1* #</b> (-15-5) M: -4,5 (-10,0/5,0)

Die Ergebnisdarstellung wurde in eine linke und rechte Kniegelenksseite unterschieden und wird in folgenden Subkategorien dargestellt:

#### 4.2.2.2 bipedaler Stand mit und ohne Ausgleich

– gemittelte Amplitudenwerte

#### 4.2.2.3 Kniebeuge – gemittelte Amplitudenwerte

#### 4.2.2.4 Kniebeuge – relative Amplitudenwerte

#### 4.2.2.5 Kniebeuge mit und ohne Ausgleich – gemittelte Amplitudenwerte

#### 4.2.2.2 Bipedaler Stand mit und ohne Ausgleich – gemittelte Amplitudenwerte

Im Gruppenvergleich innerhalb der hämophilen Patienten in der Position bipedaler Stand mit und ohne Ausgleich zeigte die Unterlagerung der Ferse eine deutliche Reduzierung der Muskelaktivität der sprunggelenksumgreifenden Muskulatur (M. gastrocnemius laterale und M. gastrocnemius mediale beidseits,  $p < 0,05$ ). Bei der Muskulatur der Oberschenkelvorder- und -rückseite wurde ein geringfügiger Anstieg infolge des Ausgleiches unter der Ferse deutlich (Tab.39, 40).

Tab. 39: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der linken Extremität im bipedalen Stand ohne und mit Ausgleich bei der hämophilen Gruppe (H: N=28); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt in Microvolt ( $\mu V$ ), \*Gruppenunterschied bei  $p < 0,05$  (Wilcoxon bei gepaarten Stichproben)

linke Extremität - Stand ohne Ausgleich versus mit Ausgleich						
Muskel	H ohne Ausgleich (N=28)		H mit Ausgleich (N=28)		p-Wert Wilcoxon	Signifikanz ( $p < 0,05$ )
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung		
RF	8,1	7,6	9,1	8,2	0,374	-
VM	29,2	31,9	32,5	31,6	0,649	-
VL	36,8	43,1	41,9	45,4	0,122	-
BF	8,2	6,4	12,2	20,9	0,585	-
ST	10,3	11,6	9,3	10,7	0,866	-
GCL	9,3	7,8	6,8	4,8	0,031	*
GCM	10,0	8,2	6,0	3,7	0,006	*

Tab. 40: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der rechten Extremität im bipedalen Stand ohne und mit Ausgleich bei der hämophilen Gruppe (H: N=28); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt in Microvolt ( $\mu V$ ), \*Gruppenunterschied bei  $p < 0,05$  (Wilcoxon bei gepaarten Stichproben)

rechte Extremität - Stand ohne Ausgleich versus mit Ausgleich						
Muskel	H ohne Ausgleich (N=28)		H mit Ausgleich (N=28)		p-Wert Wilcoxon	Signifikanz ( $p < 0,05$ )
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung		
RF	9,2	7,0	9,8	8,0	0,838	-
VM	33,8	35,6	36,3	45,7	0,733	-
VL	37,2	38,6	36,1	37,4	0,927	-
BF	20,0	23,0	16,4	15,7	0,412	-
ST	9,6	13,0	10,1	15,5	0,873	-
GCL	16,0	31,3	12,9	23,2	0,040	*
GCM	8,7	8,1	6,6	6,5	0,023	*

### **4.2.2.3 Kniebeuge – gemittelte Amplitudenwerte**

Ausgehend von der Betrachtung der Amplitudenwerte (RMS) der Gruppe 1 mit normaler Ausführung der Kniebeugeposition zeigen die Extensoren des Kniegelenkes, explizit die Mm. vasti, im Vergleich zu den anderen drei Gruppen mit unterschiedlichen Kompensationsstrategien die höchste Aktivierung. In den Gruppen mit Oberkörpervorneigung (Gruppe 2 und Gruppe 4) nimmt die Muskelaktivität der Hamstrings zu, was bei der linken Extremität für den M. biceps femoris im Vergleich zur Gruppe 1 mit normaler Ausführung der Kniebeuge signifikant unterschiedlich ist (Abb. 50). Mit der Hinzunahme des Ausgleiches unter den Fersen werden bei den Gruppen 3 und 4 im Vergleich zur Gruppe 1 mit normaler Ausführung der Kniebeuge für die Muskulatur des Sprunggelenkes höhere Amplitudenwerte deutlich. Für den M. gastrocnemius laterale der rechten Extremität sind die genannten Gruppenunterschiede signifikant (Abb. 51).

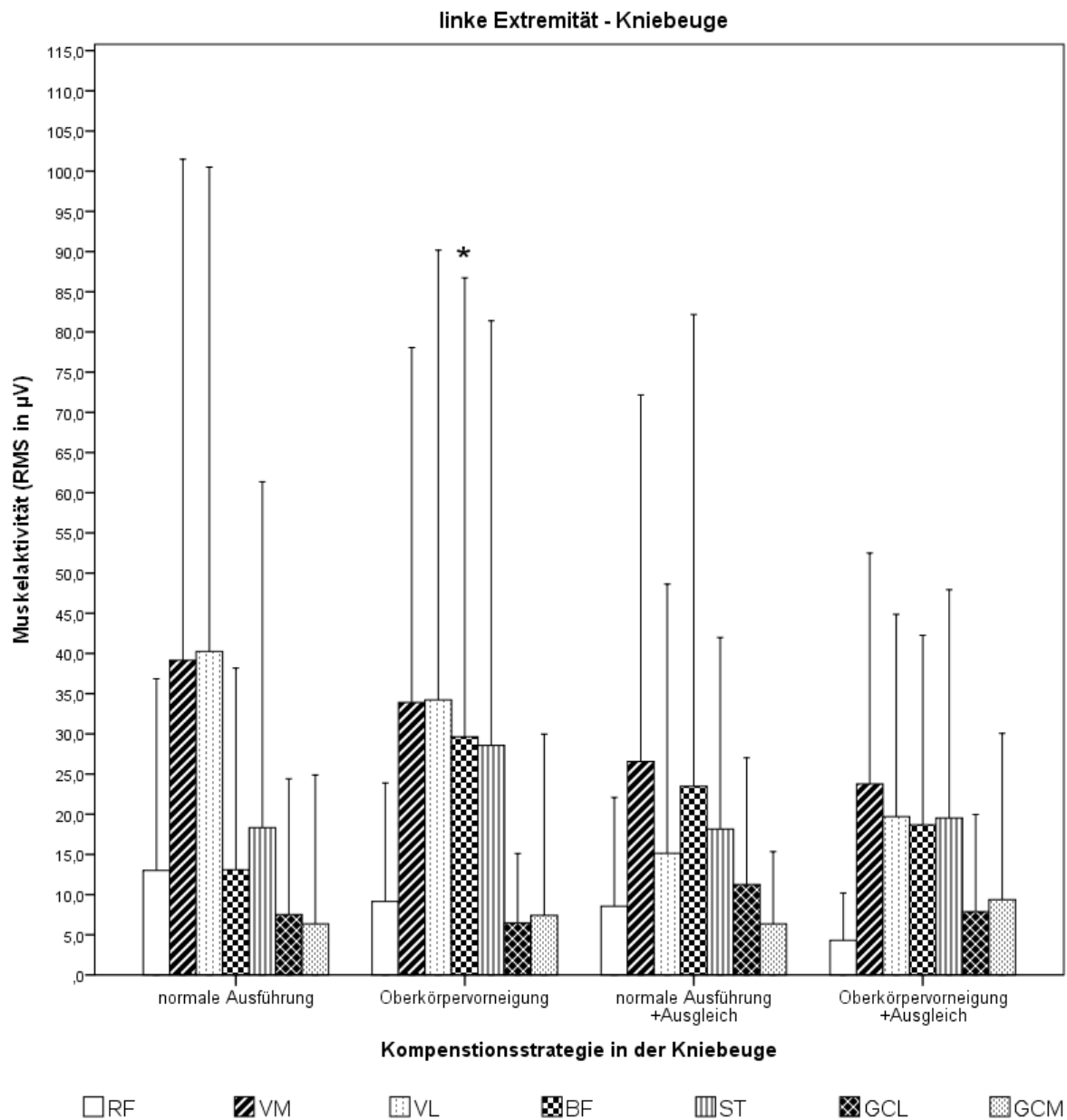


Abb. 50: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität bei Patienten mit Hämophilie in der Kniebeuge mit verschiedenen Kompensationsstrategien: normale Ausführung (N=128), Oberkörperverneigung (N=38), normale Ausführung+Ausgleich (N=9), Oberkörperverneigung+Ausgleich (N=10); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. \*Gruppenunterschied zur normalen Ausführung (Gruppe1) bei  $p < 0,05$  (ANOVA, post hoc test Tukey HSD)

Tab. 41: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der linken Extremität bei Patienten mit Hämophilie in der Kniebeuge mit verschiedenen Kompensationsstrategien: normale Ausführung (N=128), Oberkörperverneigung (N=38), normale Ausführung+Ausgleich (N=9), Oberkörperverneigung+Ausgleich (N=10); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt in Microvolt ( $\mu V$ ), \*Gruppenunterschied bei  $p < 0,05$  (ANOVA, post hoc test Tukey HSD)

linke Extremität - Kniebeuge										
Muskel	Gruppe	H (N)	Mittelwert	Standardabweichung	ANOVA		post hoc Test Tukey HSD			
					F	Sig.	normale Ausführung	Oberkörperverneigung	normale Ausführung + Ausgleich	Oberkörperverneigung + Ausgleich
RF	normale Ausführung	128	13,0	11,9	3,221	0,024		0,207	0,619	0,065
	Oberkörperverneigung	38	9,1	7,4			0,207		0,999	0,578
	normale Ausführung + Ausgleich	9	8,5	6,8			0,619	0,999		0,822
	Oberkörperverneigung + Ausgleich	10	4,3	2,9			0,065	0,578	0,822	
VM	normale Ausführung	128	39,2	31,2	1,501	0,216		0,752	0,576	0,357
	Oberkörperverneigung	38	33,9	22,1			0,752		0,899	0,750
	normale Ausführung + Ausgleich	9	26,6	22,8			0,576	0,899		0,997
	Oberkörperverneigung + Ausgleich	10	23,8	14,4			0,357	0,750	0,997	
VL	normale Ausführung	128	40,2	30,1	3,636	0,014		0,666	0,056	0,130
	Oberkörperverneigung	38	34,2	28,0			0,666		0,276	0,483
	normale Ausführung + Ausgleich	9	15,1	16,7			0,056	0,276		0,985
	Oberkörperverneigung + Ausgleich	10	19,7	12,6			0,130	0,483	0,985	
BF	normale Ausführung	128	13,1	12,5	8,716	0,000		0,000	0,339	0,778
	Oberkörperverneigung	38	29,6	28,5			0,000		0,789	0,317
	normale Ausführung + Ausgleich	9	23,5	29,3			0,339	0,789		0,938
	Oberkörperverneigung + Ausgleich	10	18,7	11,8			0,778	0,317	0,938	
ST	normale Ausführung	128	18,3	21,5	2,155	0,095		0,061	1,000	0,998
	Oberkörperverneigung	38	28,6	26,4			0,061		0,580	0,656
	normale Ausführung + Ausgleich	9	18,2	11,9			1,000	0,580		0,999
	Oberkörperverneigung + Ausgleich	10	19,5	14,2			0,998	0,656	0,999	
GCL	normale Ausführung	128	7,5	8,4	0,955	0,415		0,883	0,492	0,999
	Oberkörperverneigung	38	6,5	4,3			0,883		0,336	0,955
	normale Ausführung + Ausgleich	9	11,2	7,9			0,492	0,336		0,774
	Oberkörperverneigung + Ausgleich	10	7,9	6,0			0,999	0,955	0,774	
GCM	normale Ausführung	128	6,4	9,3	0,383	0,765		0,935	1,000	0,775
	Oberkörperverneigung	38	7,4	11,3			0,935		0,991	0,939
	normale Ausführung + Ausgleich	9	6,4	4,5			1,000	0,991		0,903
	Oberkörperverneigung + Ausgleich	10	9,4	10,3			0,775	0,939	0,903	

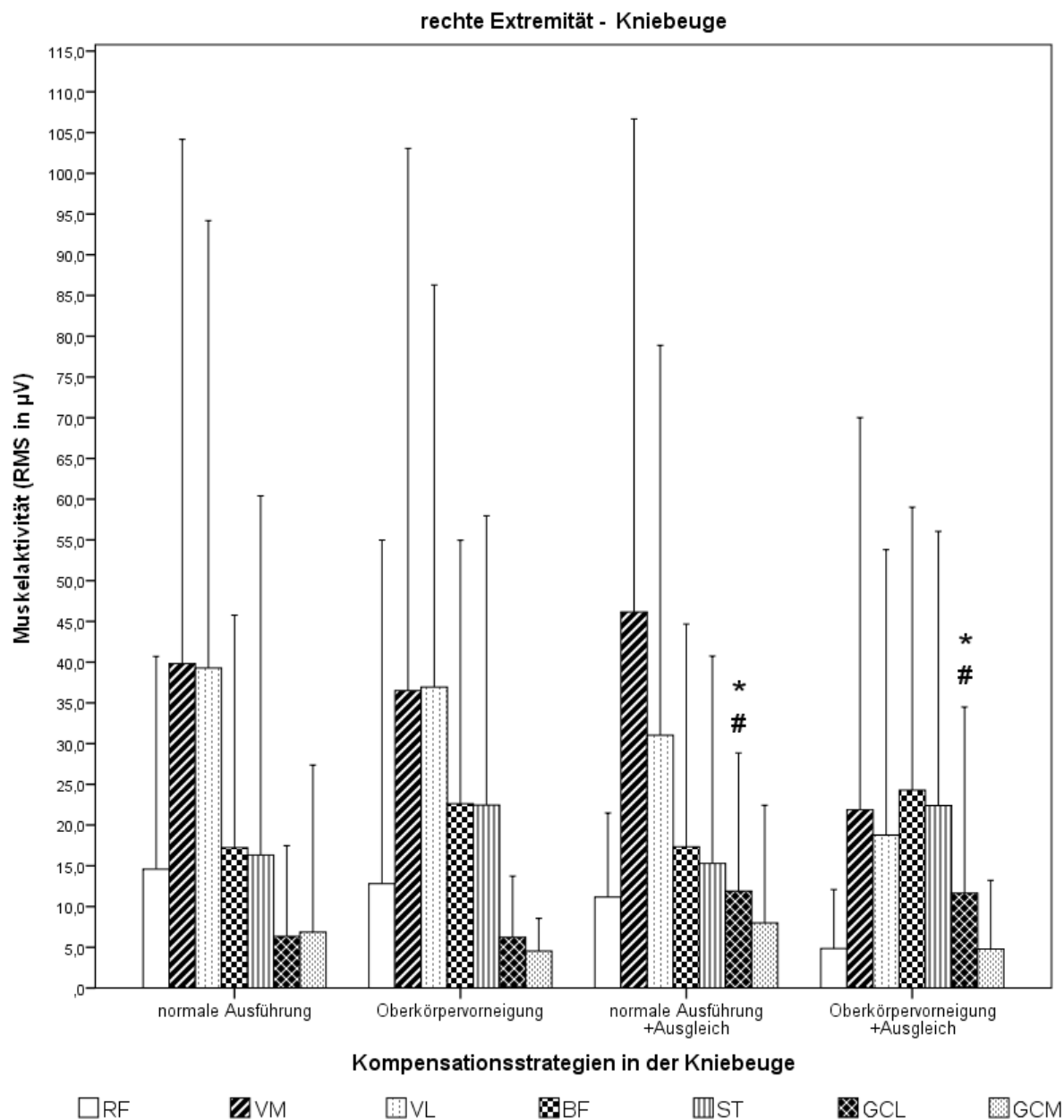


Abb. 51: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität bei Patienten mit Hämophilie in der Kniebeuge mit verschiedenen Kompensationsstrategien: normale Ausführung (N=128), Oberkörperverneigung (N=38), normale Ausführung+Ausgleich (N=9), Oberkörperverneigung+Ausgleich (N=10); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. \*Gruppenunterschied zur normalen Ausführung (Gruppe1) bei  $p < 0,05$ , #Gruppenunterschied zur Oberkörperverneigung (Gruppe2) bei  $p < 0,05$  (ANOVA, post hoc test Tukey HSD)



Tab. 42: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der rechten Extremität bei Patienten mit Hämophilie in der Kniebeuge mit verschiedenen Kompensationsstrategien: normale Ausführung (N=128), Oberkörperverneigung (N=38), normale Ausführung+Ausgleich (N=9), Oberkörperverneigung+Ausgleich (N=10); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt in Microvolt ( $\mu V$ ), \*Gruppenunterschied bei  $p < 0,05$  (ANOVA, post hoc test Tukey HSD)

rechte Extremität - Kniebeuge										
Muskel	Gruppe	H (N)	Mittelwert	Standardabweichung	ANOVA		post hoc Test Tukey HSD			
					F	Sig.	normale Ausführung	Oberkörperverneigung	normale Ausführung + Ausgleich	Oberkörperverneigung + Ausgleich
RF	normale Ausführung	128	14,6	13,1	1,515	0,212		0,913	0,904	0,179
	Oberkörperverneigung	38	12,8	21,1			0,913		0,990	0,417
	normale Ausführung + Ausgleich	9	11,2	5,2			0,904	0,990		0,782
	Oberkörperverneigung + Ausgleich	10	4,9	3,6			0,179	0,417	0,782	
VM	normale Ausführung	128	39,8	32,2	1,195	0,313		0,944	0,940	0,322
	Oberkörperverneigung	38	36,5	33,3			0,944		0,848	0,572
	normale Ausführung + Ausgleich	9	46,1	30,3			0,940	0,848		0,352
	Oberkörperverneigung + Ausgleich	10	21,9	24,1			0,322	0,572	0,352	
VL	normale Ausführung	128	39,3	27,5	2,062	0,107		0,963	0,801	0,086
	Oberkörperverneigung	38	36,9	24,7			0,963		0,931	0,215
	normale Ausführung + Ausgleich	9	31,0	23,9			0,801	0,931		0,742
	Oberkörperverneigung + Ausgleich	10	18,8	17,5			0,086	0,215	0,742	
BF	normale Ausführung	128	17,2	14,3	1,808	0,147		0,203	1,000	0,470
	Oberkörperverneigung	38	22,6	16,2			0,203		0,770	0,989
	normale Ausführung + Ausgleich	9	17,3	13,7			1,000	0,770		0,737
	Oberkörperverneigung + Ausgleich	10	24,3	17,4			0,470	0,989	0,737	
ST	normale Ausführung	128	16,3	22,0	1,070	0,363		0,378	0,999	0,807
	Oberkörperverneigung	38	22,4	17,8			0,378		0,786	1,000
	normale Ausführung + Ausgleich	9	15,3	12,7			0,999	0,786		0,877
	Oberkörperverneigung + Ausgleich	10	22,4	16,8			0,807	1,000	0,877	
GCL	normale Ausführung	128	6,3	5,6	4,939	0,003		1,000	0,033	0,032
	Oberkörperverneigung	38	6,2	3,8			1,000		0,047	0,048
	normale Ausführung + Ausgleich	9	11,9	8,5			0,033	0,047		1,000
	Oberkörperverneigung + Ausgleich	10	11,7	11,4			0,032	0,048	1,000	
GCM	normale Ausführung	128	6,9	10,3	0,894	0,446		0,480	0,982	0,891
	Oberkörperverneigung	38	4,5	2,0			0,480		0,714	1,000
	normale Ausführung + Ausgleich	9	8,0	7,2			0,982	0,714		0,858
	Oberkörperverneigung + Ausgleich	10	4,8	4,2			0,891	1,000	0,858	

#### 4.2.2.4 Kniebeuge – relative Amplitudenwerte

Bei der Betrachtung der relativen Amplitudenwerte der Gruppe 1 mit normaler Ausführung der Kniebeuge nehmen die Extensoren des Kniegelenkes den größten Teil an der Gesamtkontraktion ein (Abb. 52-53). Mit der Hinzunahme des Oberkörpers durch dessen Vorneigung (Gruppe 2 und Gruppe 4) verlagert sich der prozentuale Anteil der Hamstrings an der Gesamtkontraktion zur Ausführung der Kniebeugeposition. Die Muskelaktivität der Hamstrings nimmt im Vergleich zur normalen Ausführung (Gruppe 1) signifikant zu, wobei die bei Gruppe 4 nur für die rechte Extremität zutrifft (Abb. 53). Diese Umverteilung vollzieht sich auf Kosten der Aktivität der Extensoren des Kniegelenkes. Für den M. rectus femoris der Gruppe 2 und 4 zeigen sich für die linke Extremität und für die Mm. vasti ausschließlich für die rechte Extremität der Gruppe 4 signifikante Unterschiede zur normalen Ausführung (Gruppe 1). Bei der Kompensation durch eine Unterlagerung der Ferse über den Ausgleich nimmt die Aktivität der Muskulatur des Sprunggelenkes zu, für den M. gastrocnemius laterale der rechten Extremität signifikant in Gruppe 3 und 4 im Vergleich zur Gruppe 1 sowie bei Gruppe 4 ebenfalls im Vergleich zu Gruppe 2.

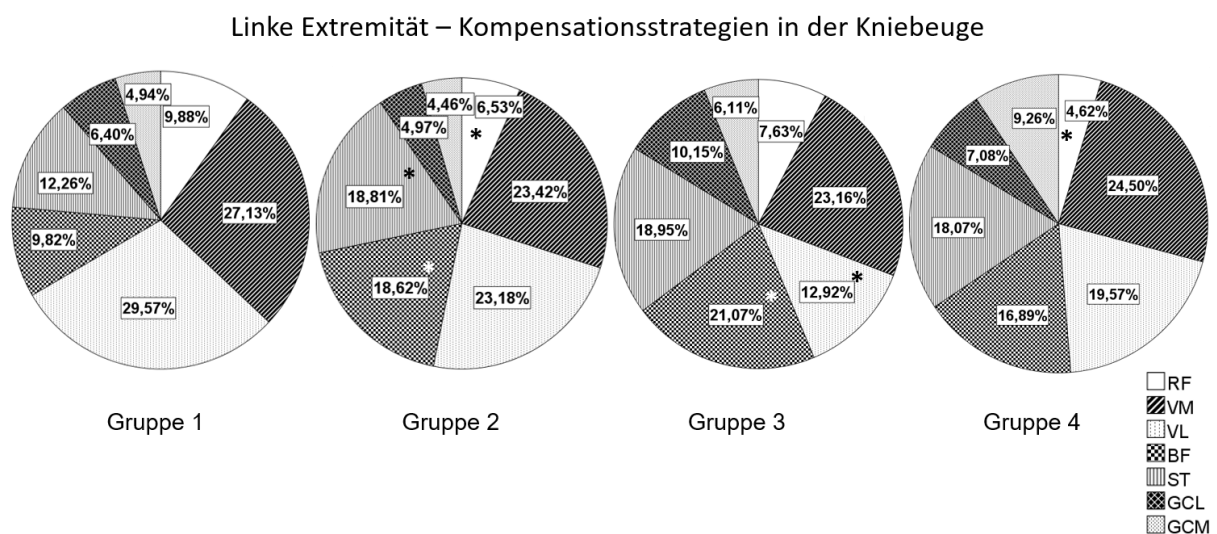


Abb. 52: Kreisdiagramme zur Darstellung der Muskel Ratios (%) für die linke Extremität während der Kniebeuge im Vergleich zwischen den verschiedenen Kompensationsstrategien der hämophilen Patienten: Gruppe 1 - normale Ausführung (N=128), Gruppe 2 – Oberkörperverneigung (N=38), Gruppe 3 - normale Ausführung+Ausgleich (N=9), Gruppe 4 - Oberkörperverneigung+Ausgleich; (N=10), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale. \*Gruppenunterschied zur normalen Ausführung (Gruppe1) bei  $p < 0,05$  (ANOVA, post hoc test Tukey HSD)

rechte Extremität – Kompensationsstrategien in der Kniebeuge

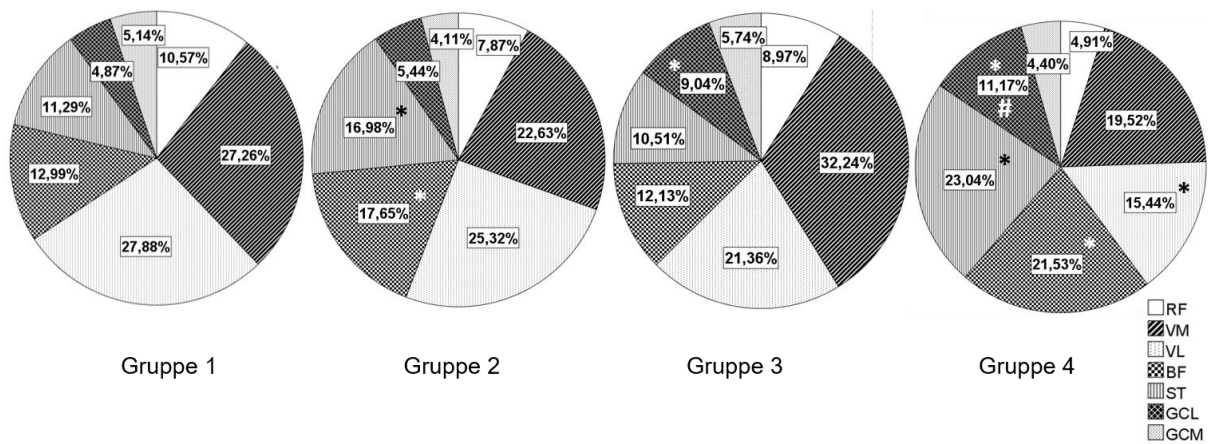


Abb. 53: Kreisdiagramme zur Darstellung der Muskel Ratios (%) für die rechte Extremität während der Kniebeuge im Vergleich zwischen den verschiedenen Kompensationsstrategien der hämophilen Patienten: Gruppe 1 - normale Ausführung (N=128), Gruppe 2 – Oberkörperverneigung (N=38), Gruppe 3 - normale Ausführung+Ausgleich (N=9), Gruppe 4 - Oberkörperverneigung+Ausgleich; (N=10), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale. \*Gruppenunterschied zur normalen Ausführung (Gruppe1) bei  $p < 0,05$ ; #Gruppenunterschied zur Oberkörperverneigung (Gruppe2) bei  $p < 0,05$  (ANOVA, post hoc test Tukey HSD)

#### 4.2.2.5 Kniebeuge mit und ohne Ausgleich – gemittelte Amplitudenwerte

In der Kniebeugeposition hatte eine Unterlagerung der Ferse ebenfalls einen Einfluss auf die Aktivierung der Muskulatur am Sprunggelenk, in Form einer Reduzierung der Amplitudenwerte in der Tendenz (Tab. 43,44).

Tab. 43: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der linken Extremität in der Kniebeuge ohne und mit Ausgleich bei der hämophilen Gruppe (H: N=28); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt in Microvolt ( $\mu\text{V}$ )

linke Extremität - Kniebeuge ohne Ausgleich versus mit Ausgleich						
Muskel	H ohne Ausgleich (N=7)		H mit Ausgleich (N=9)		p-Wert Wilcoxon	Signifikanz ( $p < 0,05$ )
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung		
RF	8,4	7,9	8,5	6,8	0,128	-
VM	20,4	17,0	26,6	22,8	0,866	-
VL	19,1	21,2	15,1	16,7	0,310	-
BF	30,9	33,9	23,5	29,3	0,063	-
ST	25,4	25,9	18,2	11,9	0,310	-
GCL	15,3	16,2	11,2	7,9	0,499	-
GCM	14,9	16,5	6,4	4,5	0,352	-

Tab. 44: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der rechten Extremität in der Kniebeuge ohne und mit Ausgleich bei der hämophilen Gruppe (H: N=28); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt in Microvolt ( $\mu\text{V}$ )

rechte Extremität - Kniebeuge ohne Ausgleich versus mit Ausgleich						
Muskel	H ohne Ausgleich (N=7)		H mit Ausgleich (N=9)		p-Wert Wilcoxon	Signifikanz ( $p < 0,05$ )
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung		
RF	10,2	5,2	11,2	5,2	0,043	-
VM	54,1	38,6	46,1	30,3	0,735	-
VL	37,6	21,5	31,0	23,9	0,866	-
BF	28,7	27,4	17,3	13,7	0,398	-
ST	19,1	11,3	15,3	12,7	0,237	-
GCL	12,1	9,0	11,9	8,5	0,499	-
GCM	10,7	9,6	8,0	7,2	0,398	-

### **4.2.3 Kurzzusammenfassung Studienteil II**

Auf der *Primärebene* wird die Kniebeugeposition bei Patienten mit Hämophilie und schlechtem Gelenkzustand mit einer im Vergleich zu der nicht-hämophilen Kontrollgruppe veränderten, in Form einer erhöhten Hamstringsaktivierung realisiert.

Auf *Sekundärebene* ermöglicht eine Unterlagerung der Ferse, als externes Hilfsmittel die Realisierung der Position bipedaler Stand sowie die Kniebeuge. Im bipedalen Stand hat die Unterlagerung der Ferse bei einem kontrakten Kniegelenk die Reduzierung der Aktivität der Sprunggelenksmuskulatur zur Folge. Für die Kniebeuge trifft dies nicht zu. Eine Oberkörpervorneigung wird bei ersten Defiziten infolge der hämophilen Arthropathie notwendig, mit dem Resultat einer erhöhten Hamstringsaktivität. Liegen bereits Kontrakturen vor ist die Testposition der Kniebeuge ausschließlich mit einer Kombination aus Oberkörpervorneigung und Unterlagerung der Ferse möglich.

### **4.3 Studienteil III: Substitution**

Im folgenden Vergleich der Muskelaktivität innerhalb der hämophilen Patientengruppe hinsichtlich der Behandlungsform wurde nach zwei Therapieregimes unterschieden.

Typ B ermöglichte aufgrund der Gruppenzuteilung ausschließlich auf Grundlage der vorliegenden Substitutionsunterlagen, die konservative Betrachtung des Therapieregimes. Beim Therapieregime Typ C wurden zusätzlich die Daten aus dem Fragebogen „Substitution/Blutungen“ hinzugezogen.

Aufgrund der engen Projektbindung an die HämArthro-Studie erfolgte die statistische Auswertung extern über die GASD-Gesellschaft für angewandte Statistik und Datenanalyse mbH. Die Darstellung der Ergebnisse weicht daher von Studienteil I, IIa sowie IIb geringfügig ab.

Die folgende Ergebnisdarstellung beinhaltet je Therapieregime die posturalen Situationen bipedaler Stand und Kniebeuge, wobei in eine linke und rechte Kniegelenksseite unterschieden wird. Die Position Sitz wird ausschließlich zur Vollständigkeit im Anhang aufgeführt. Somit ergeben sich folgende Subkategorien:

4.3.1 Therapieregime Typ B – 1 Jahr retrograd

4.3.2 Therapieregime Typ B – 5 Jahre retrograd

4.3.3 Therapieregime Typ C – 1 Jahr retrograd

4.3.4 Therapieregime Typ C – 5 Jahre retrograd

### 4.3.1 Anthropometrische und klinische Parameter - Therapieregime Typ B 1 Jahr retrograd

Tabelle 45 stellt das Alter und die anthropometrischen Messgrößen der Substitutionsgruppen dar. Hierbei konnten keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Tab. 45: Typ B (1Jahr) - Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix), N<sub>gesamt</sub> =191, N=67 – keine Angaben, Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Min-Max) und Median (M)

Gruppe	N	Alter (Jahre)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
VP	60	42,5 ± 12,8 (18,0-67,0) M: 42,5	1,78 ± 0,07 (1,64-1,96) M: 1,78	82,1 ± 13,9 (55,5-128,4) M: 81,2	26,0 ± 4,5 (17,7-42,9) M: 25,8
OD	26	42,7 ± 11,5 (17,0-67,0) M: 42,0	1,79 ± 0,08 (1,66-1,92) M: 1,79	85,3 ± 16,4 (57,4-132,4) M: 81,3	26,7 ± 4,1 (19,9-36,9) M: 26,5
TP	15	39,0 ± 11,2 (22,0-67,0) M: 39,0	1,79 ± 0,07 (1,68-1,96) M: 1,79	79,2 ± 15,9 (58,5-116,9) M: 77,2	24,6 ± 3,6 (19,3-31,6) M: 24,0
Mix	23	41,4 ± 11,1 (18,0-58,0) M: 45,0	1,75 ± 0,07 (1,63-1,88) M: 1,77	78,9 ± 15,4 (51,9-115,3) M: 79,4	25,7 ± 4,3 (19,5-36,8) M: 25,7

Tabelle 46 gibt eine Übersicht über verschiedene klinische Parameter der jeweiligen Behandlungsgruppen.

Tab. 46: Typ B (1Jahr) - Klinische Parameter der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen dargestellt als absolute Häufigkeiten (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix), TEP = Totalendoprothese, N<sub>gesamt</sub> =191, N=67 – keine Angaben

Gruppe	VP (N = 60)	OD (N = 26)	TP (N = 15)	Mix (N = 23)
Hämophilieform (k.A.: N = 67)	A: N = 52 B: N = 8	A: N = 19 B: N = 7	A: N = 13 B: N = 2	A: N = 19 B: N = 4
HIV (k.A.: N = 5/67)	Ja: N = 15 Nein: N = 43 k.A.: N = 2	Ja: N = 5 Nein: N = 21	Ja: N = 5 Nein: N = 10	Ja: N = 4 Nein: N = 18 k.A.: N = 1
Hepatitis (k.A.: N = 4/67)	Ja: N = 49 Nein: N = 10 k.A.: N = 1	Ja: N = 17 Nein: N = 9	Ja: N = 11 Nein: N = 4	Ja: N = 15 Nein: N = 6 k.A.: N = 2
TEP (k.A.: N = 2/67)	Ja: N = 13 Nein: N = 47	Ja: N = 4 Nein: N = 22	Ja: N = 1 Nein: N = 14	Ja: N = 5 Nein: N = 18

Hinsichtlich des Faktorverbrauchs unterschieden sich die Prophylaxegruppen (VP und TP) signifikant von der On-Demand Gruppe (Tab. 47). Patienten der prophylaktischen Substitutionsformen (VP und TP) wiesen signifikant weniger Gesamtblutungen im letzten Jahr auf, als dies bei Patienten mit On-Demand Behandlung der Fall war. Dies wurde ebenfalls bei den sonstigen Blutungen deutlich. Die gelenkbezogenen Blutungen zeigten ausschließlich bei den Blutungen in das Sprunggelenk signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit einer vollen Prophylaxe (VP) und Patienten mit On-Demand Behandlung. Patienten der vollen Prophylaxe hatten weniger Blutungen in das Sprunggelenk als Patienten unter On-Demand Behandlung. In der weiteren Spezifikation der Gelenkblutungen zeigten sich keine Unterschiede. Zu berücksichtigen ist, dass die Patienten mit wechselnder Substitutionstherapie (Mix) deutlich mehr Blutungen aufwiesen, dies jedoch statistisch nicht betrachtet wurde (Tab. 48 - 51).

Tab. 47: Typ B (1 Jahr) - Faktorverbrauch der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), keine Aussage (k.A.), \* Unterschied VP vs. OD bei  $p < 0,05$ ; # Unterschied VP vs. TP bei  $p < 0,05$ , + Unterschied TP vs. OD bei  $p < 0,05$

Parameter / Behandlungsregime		Anzahl	MW	SD	Min	Median	Max
Faktorverbrauch 1 Jahr (IU)	k. A.	0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60	<b>346773*#</b>	192678	101500	313000	861000
	On-Demand (2,4b,5b)	26	72646	72902	0	62000	289000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	15	<b>181854+</b>	89739	71000	178000	416000
	Mix (4d,5d)	23	138087	100232	0	109500	441000
	Gesamt	124	230637	188014	0	182200	861000



Tab. 48: Typ B (1 Jahr) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 1, Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), keine Aussage (k.A.), \*Unterschied VP vs. OD bei  $p < 0,05$ ; + Unterschied TP vs. OD bei  $p < 0,05$

Parameter / Behandlungsregime		Anzahl	MW	SD	Min	Median	Max
Gesamtblutungen 1 Jahr	k. A.	0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60	<b>5.183*</b>	7,299	0,000	2,000	29,000
	On-Demand (2,4b,5b)	26	12,808	11,285	0,000	10,500	36,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	15	<b>4,533+</b>	5,397	0,000	2,000	16,000
	Mix (4d,5d)	23	20,217	16,922	0,000	17,000	61,000
	Gesamt	124	9,492	11,911	0,000	4,000	61,000
Gelenkblutungen gesamt 1 Jahr	k. A.	0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60	3.033	5,035	0,000	1,000	22,000
	On-Demand (2,4b,5b)	26	5,038	4,829	0,000	3,500	15,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	15	2,467	3,137	0,000	1,000	8,000
	Mix (4d,5d)	23	12,043	10,675	0,000	9,000	32,000
	Gesamt	124	5,056	7,096	0,000	2,000	32,000
Gelenkblutungen untere Extremität gesamt 1 Jahr	k. A.	0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60	2.317	4,421	0,000	0,000	21,000
	On-Demand (2,4b,5b)	26	4,038	4,113	0,000	2,500	13,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	15	1.867	2,588	0,000	1,000	8,000
	Mix (4d,5d)	23	7,435	7,976	0,000	6,000	28,000
	Gesamt	124	3,573	5,377	0,000	1,000	28,000

Tab. 49: Typ B (1 Jahr) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 2

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), keine Aussage (k.A.), \*Unterschied VP vs. OD bei  $p < 0,05$ ; + Unterschied TP vs. OD bei  $p < 0,05$

Parameter / Behandlungsregime		Anzahl	MW	SD	Min	Median	Max
Kniegelenksblutungen 1 Jahr	k. A.	0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60	1.217	3,037	0,000	0,000	12,000
	On-Demand (2,4b,5b)	26	1,269	1,589	0,000	1,000	6,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	15	0,400	0,632	0,000	0,000	2,000
	Mix (4d,5d)	23	3,478	4,823	0,000	1,000	18,000
	Gesamt	124	1,548	3,173	0,000	0,000	18,000
Sprunggelenksblutungen 1 Jahr	k. A.	0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60	<b>1.100*</b>	2,735	0,000	0,000	13,000
	On-Demand (2,4b,5b)	26	2,769	3,525	0,000	1,000	11,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	15	1,467	2,264	0,000	0,000	7,000
	Mix (4d,5d)	23	3,957	4,685	0,000	2,000	15,000
	Gesamt	124	2,024	3,449	0,000	0,000	15,000
sonstige Blutungen 1 Jahr	k. A.	0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60	<b>2.033*</b>	3,570	0,000	0,500	17,000
	On-Demand (2,4b,5b)	26	7,962	8,402	0,000	4,500	30,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	15	<b>2,133+</b>	2,973	0,000	0,000	8,000
	Mix (4d,5d)	23	8,217	8,415	0,000	8,000	29,000
	Gesamt	124	4,435	6,550	0,000	1,000	30,000

Tab. 50: Typ B (1 Jahr) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 3  
Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), keine Aussage (k.A.),  
\*Unterschied VP vs. OD bei  $p < 0,05$ ; + Unterschied TP vs. OD bei  $p < 0,05$

Parameter / Behandlungsregime		Anzahl	MW	SD	Min	Median	Max
Gelenkblutungen untere Extremität links gesamt 1 Jahr	k. A.	0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60	1,050	2,521	0,000	0,000	12,000
	On-Demand (2,4b,5b)	26	1,962	2,615	0,000	1,000	11,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	15	1,067	1,751	0,000	0,000	6,000
	Mix (4d,5d)	23	2,652	4,030	0,000	1,000	14,000
	Gesamt	124	1,540	2,847	0,000	0,000	14,000
Gelenkblutungen untere Extremität rechts gesamt 1 Jahr	k. A.	0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60	1,267	2,497	0,000	0,000	10,000
	On-Demand (2,4b,5b)	26	2,077	2,314	0,000	2,000	8,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	15	0,800	1,014	0,000	0,000	3,000
	Mix (4d,5d)	23	4,783	5,502	0,000	3,000	22,000
	Gesamt	124	2,032	3,390	0,000	0,000	22,000
Kniegelenksblutungen links 1 Jahr	k. A.	0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60	0,450	1,556	0,000	0,000	9,000
	On-Demand (2,4b,5b)	26	0,538	0,905	0,000	0,000	3,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	15	0,200	0,414	0,000	0,000	1,000
	Mix (4d,5d)	23	1,348	2,838	0,000	0,000	11,000
	Gesamt	124	0,605	1,710	0,000	0,000	11,000
Kniegelenksblutungen rechts 1 Jahr	k. A.	0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60	0,767	2,070	0,000	0,000	10,000
	On-Demand (2,4b,5b)	26	0,731	1,079	0,000	0,000	4,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	15	0,200	0,561	0,000	0,000	2,000
	Mix (4d,5d)	23	2,130	3,195	0,000	0,000	11,000
	Gesamt	124	0,944	2,123	0,000	0,000	11,000

Tab. 51: Typ B (1 Jahr) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 4  
Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), keine Aussage (k.A.),  
\*Unterschied VP vs. OD bei  $p < 0,05$ ; + Unterschied TP vs. OD bei  $p < 0,05$

Parameter / Behandlungsregime		Anzahl	MW	SD	Min	Median	Max
Sprunggelenksblutungen links 1 Jahr	k. A.	0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60	0,600	2,117	0,000	0,000	12,000
	On-Demand (2,4b,5b)	26	1,423	2,610	0,000	0,000	11,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	15	0,867	1,598	0,000	0,000	5,000
	Mix (4d,5d)	23	1,304	2,305	0,000	0,000	10,000
	Gesamt	124	0,935	2,215	0,000	0,000	12,000
Sprunggelenksblutungen rechts 1 Jahr	k. A.	0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60	0,500	1,524	0,000	0,000	10,000
	On-Demand (2,4b,5b)	26	1,346	2,038	0,000	0,500	7,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	15	0,600	0,828	0,000	0,000	2,000
	Mix (4d,5d)	23	2,652	3,537	0,000	1,000	11,000
	Gesamt	124	1,089	2,223	0,000	0,000	11,000

Hinsichtlich des Gelenkscores zeigen die hämophilen Patienten mit voller Prophylaxe (VP) gegenüber der Gruppe mit On-Demand (OD) und Teilprophylaxe (TP) höhere Scorewerte am Kniegelenk und Sprunggelenk, was einen schlechteren Gelenkzustand impliziert. Patienten der Mix-Gruppe weisen jedoch gegenüber Patienten mit VP und OD signifikant höhere Werte für das rechte Kniegelenk auf. Vor allem das Sprunggelenk der Mix-Gruppe hat im Vergleich zu den anderen Gruppen die höchsten Scorewerte und demnach eine schlechtere Gelenksituation (Tab. 52).

Tab. 52: Typ B (1 Jahr) - klinischer WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix),  $N_{\text{gesamt}} = 191$ ,  $N = 67$  – keine Angaben, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Min-Max) #Gruppenunterschied zu Mix bei  $p < 0,05$  (ANOVA post hoc-Test Tukey HSD)

Gruppe	N	Kniegelenk (Score <sub>max</sub> : 12)		Sprunggelenk (Score <sub>max</sub> : 12)		Knie- und Sprunggelenk (Score <sub>max</sub> : 24)	
		links	rechts	links	rechts	links	rechts
VP	60	4,0 $\pm$ 3,1 (0-10)	<b>3,1 <math>\pm</math> 2,8<sup>#</sup></b> (0-9)	4,9 $\pm$ 2,6 (0-10)	5,2 $\pm$ 2,6 (1-11)	9,3 $\pm$ 5,3 (0-20)	8,6 $\pm$ 4,8 (1-19)
OD	26	1,9 $\pm$ 2,1 (0-9)	<b>2,5 <math>\pm</math> 3,1<sup>#</sup></b> (0-10)	4,1 $\pm$ 2,3 (0-8)	4,6 $\pm$ 2,5 (1-9)	6,1 $\pm$ 3,1 (1-12)	7,5 $\pm$ 5,2 (1-19)
TP	15	2,9 $\pm$ 2,8 (0-8)	3,0 $\pm$ 3,7 (0-11)	4,0 $\pm$ 2,9 (1-8)	5,0 $\pm$ 3,2 (0-9)	7,1 $\pm$ 4,7 (2-14)	8,2 $\pm$ 5,7 (0-18)
Mix	23	3,2 $\pm$ 3,3 (0-10)	5,8 $\pm$ 3,8 (0-11)	6,0 $\pm$ 1,7 (2-9)	6,3 $\pm$ 2,2 (2-10)	9,5 $\pm$ 4,9 (3-21)	12,3 $\pm$ 5,4 (4-19)

Bei der näheren Betrachtung der Bewegungseinschränkungen wird deutlich, dass bei allen untersuchten Patienten das Kniegelenk ein Extensionsdefizit aufweist. Gruppenunterschiede zeigen sich ausschließlich im Vergleich zu der Mix-Gruppe ( $p < 0,05$ ). Bei Patienten dieser Gruppen liegen gegenüber VP und OD deutliche Bewegungseinschränkungen beim rechten Kniegelenk vor, so dass bei einem Extensionsdefizit von 13 Grad von einer Kontraktur auszugehen ist (Tab. 53).

Tab. 53: Typ B (1 Jahr) - Bewegungseinschränkung am Kniegelenk (Extensionsdefizit) und am Sprunggelenk (Dorsalextension) aus dem klinischen WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix),  $N_{\text{gesamt}} = 191$ ,  $N = 67$  – keine Angaben, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Min-Max), #Gruppenunterschied zu Mix bei  $p < 0,05$  (ANOVA post hoc-Test Tukey HSD)

Gruppe	N	Bewegungseinschränkung Kniegelenk Extensionsdefizit (0/0/135)		Bewegungseinschränkung Sprunggelenk Dorsalextension (20/0/50)	
		links	rechts	links	rechts
VP	60	-6,0 $\pm$ 8,4 (-30-2)	<b>-5,1 <math>\pm</math> 7,8<sup>#</sup></b> (-30-5)	7,8 $\pm$ 9,6 (-20-25)	9,6 $\pm$ 9,5 (-20-30)
OD	26	-1,1 $\pm$ 5,8 (-15-10)	<b>-4,6 <math>\pm</math> 8,1<sup>#</sup></b> (-20-5)	11,6 $\pm$ 5,6 (0-20)	11,0 $\pm$ 8,1 (-10-20)
TP	15	-6,4 $\pm$ 9,1 (-25-0)	-7,4 $\pm$ 11,4 (-35-0)	9,3 $\pm$ 6,4 (-2-20)	8,7 $\pm$ 10,3 (-10-20)
Mix	23	-5,8 $\pm$ 10,3 (-40-4)	-13,3 $\pm$ 10,9 (-30-0)	3,2 $\pm$ 8,3 (-10-20)	5,6 $\pm$ 8,3 <sup>+</sup> (-5-20)

### 4.3.2 OEMG – Therapieregime Typ B – 1 Jahr retrograd

Im Folgenden wird ausschließlich auf die Positionen eingegangen, die bezüglich der Fragestellungen relevante Ergebnisse aufweisen.

Für die Position im *bipedalen Stand* wurde ausschließlich für die linke Extremität bei der Sprunggelenkmuskulatur, explizit dem M. gastrocnemius mediale, ein signifikanter Unterschied der Patienten mit voller Prophylaxe (VP) und On-Demand Behandlung (OD) zu Patienten mit einer teilprophylaktischen Behandlung (TP) deutlich (Abb. 54).

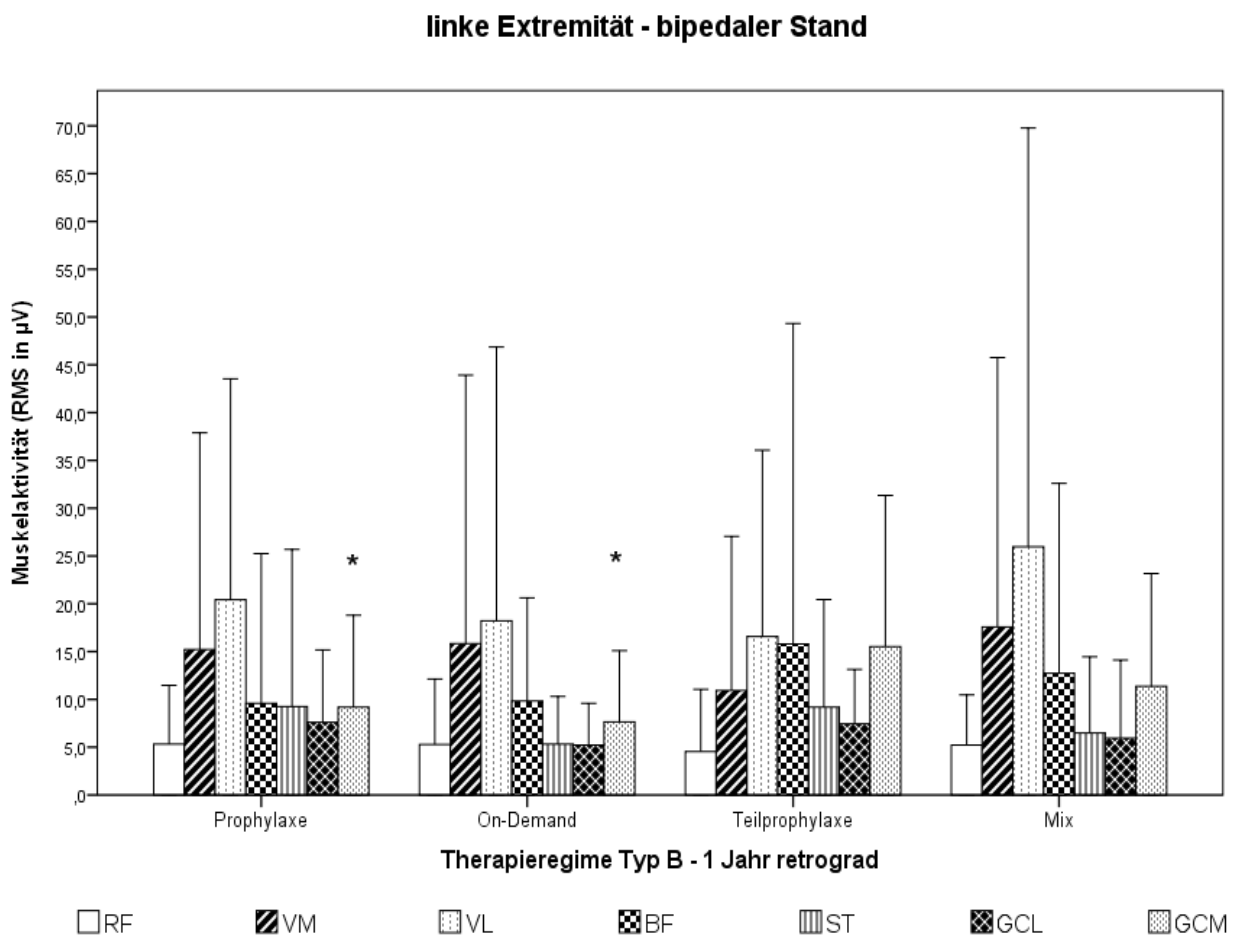


Abb. 54: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität im bipedalen Stand bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=60), OD – On-Demand (N=26), TP – Teilprophylaxe (N=15), Mix (N=23)); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. \*Gruppenunterschied zur Teilprophylaxe (TP) bei  $p < 0,05$

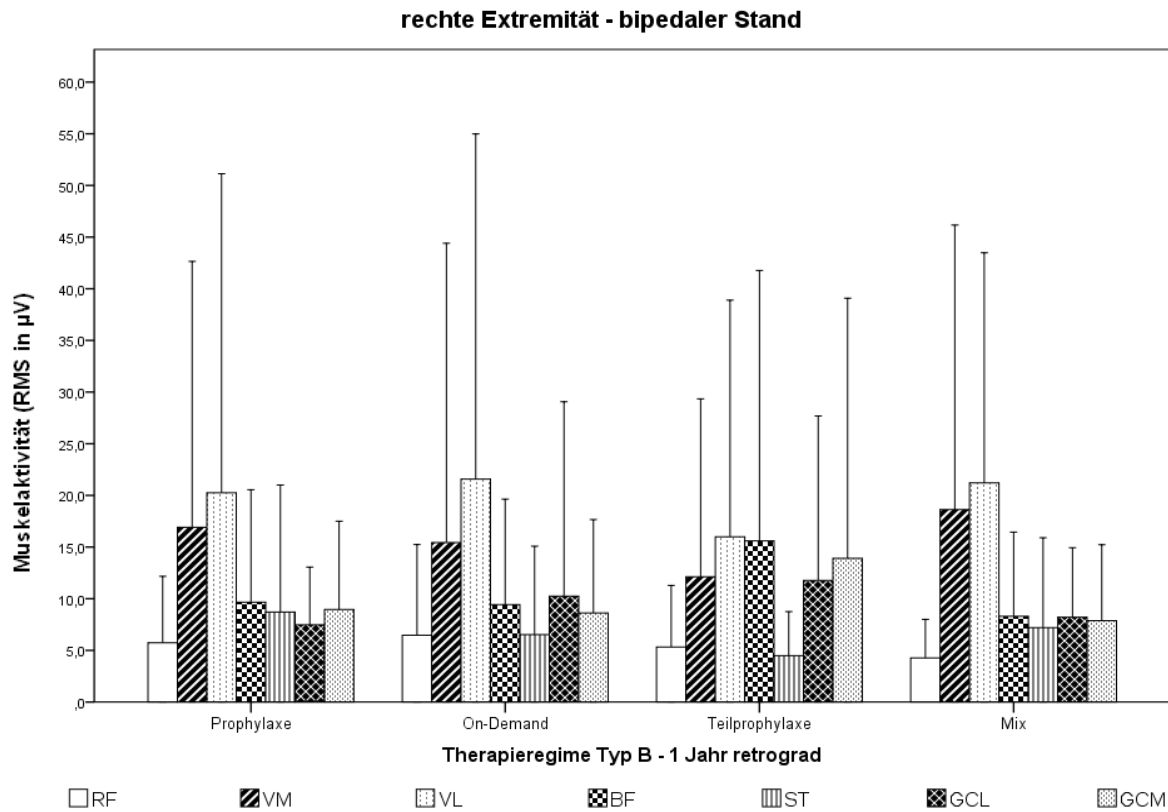


Abb. 55: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität im bipedalen Stand bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=60), OD – On-Demand (N=26), TP – Teilprophylaxe (N=15), Mix (N=23)); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

Die statistische Analyse der **Kniebeuge** mit einem Flexionswinkel von 50 Grad ergab, ausschließlich für die rechte Extremität einen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit voller Prophylaxe (VP) und On-Demand Behandlung (OD), wobei die Kniegelenksstrecker M. rectus femoris und M. vastus lateralis der Prophylaxegruppe geringere Amplitudenwerte aufwiesen (Abb. 57).

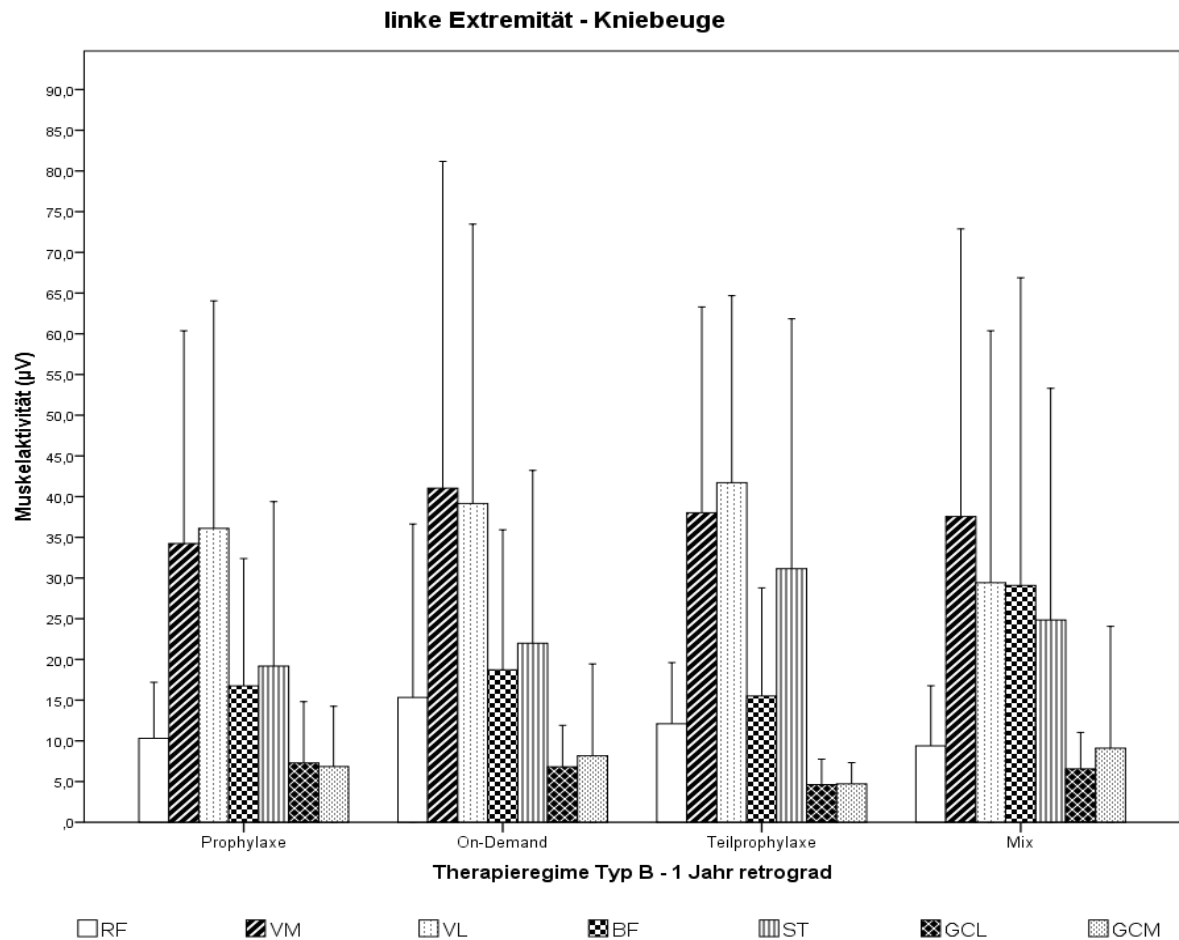


Abb. 56: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität in der Kniebeuge bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=60), OD – On-Demand (N=26), TP – Teilprophylaxe (N=15), Mix (N=23)); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.



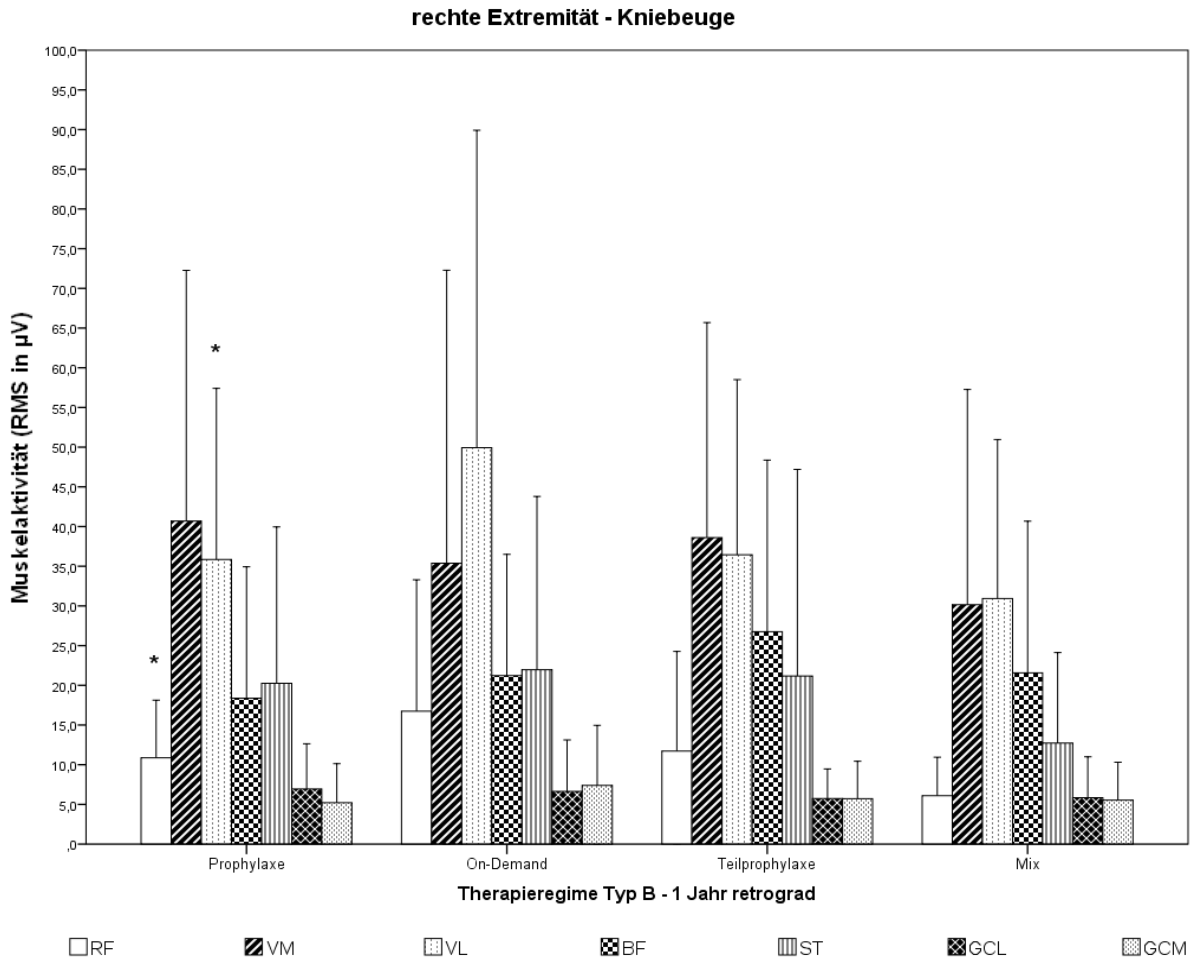


Abb. 57: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Kniebeuge bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=60), OD – On-Demand (N=26), TP – Teilprophylaxe (N=15), Mix (N=23)); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. \*Gruppenunterschied zu On-Demand (OD) bei  $p < 0,05$

### 4.3.3 Anthropometrische und klinische Parameter - Therapieregime Typ B - 5 Jahre retrograd

#### Typ B 5 Jahre

Tabelle 54 stellt das Alter und die anthropometrischen Messgrößen der Substitutionsgruppen dar. Hierbei lagen keine statistisch relevanten Gruppenunterschiede vor.

Tab. 54: Typ B (5 Jahre) - Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, TP – Teilprophylaxe, OD – On-Demand, Mix)  $N_{\text{gesamt}}=191$ ,  $N=84$  – keine Angaben, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Min-Max) und Median (M)

Gruppe	N	Alter (Jahre)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
VP	52	42,1 $\pm$ 13,0 (18,0-67,0) M: 42,5	1,77 $\pm$ 0,07 (1,64-1,96) M: 1,77	81,5 $\pm$ 12,6 (55,5-128,4) M: 81,0	26,2 $\pm$ 4,5 (17,7-42,9) M: 25,9
OD	14	43,6 $\pm$ 13,3 (17,0-67,0) M: 42,5	1,78 $\pm$ 0,07 (1,66-1,88) M: 1,78	79,8 $\pm$ 14,0 (57,4-106,4) M: 79,8	25,6 $\pm$ 3,2 (19,9-31,5) M: 25,2
TP	20	42,1 $\pm$ 10,4 (22,0-67,0) M: 43,5	1,78 $\pm$ 0,08 (1,63-1,96) M: 1,78	75,8 $\pm$ 14,6 (51,9-116,9) M: 74,0	23,6 $\pm$ 3,1 (19,5-30,5) M: 23,4
Mix	21	44,1 $\pm$ 12,0 (22,0-69,0) M: 47,0	1,77 $\pm$ 0,08 (1,59-1,92) M: 1,77	79,1 $\pm$ 14,7 (55,2-115,3) M: 80,0	25,5 $\pm$ 4,3 (19,8-36,8) M: 25,2

Tabelle 55 zeigt die klinischen Charakteristika der Behandlungsgruppen.

Tab. 55: Typ B (5 Jahre) - Klinische Parameter der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen dargestellt als absolute Häufigkeiten (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix), TEP = Totalendoprothese,  $N_{\text{gesamt}}=191$ ,  $N=84$  – keine Angaben

Gruppe	VP (N = 52)	OD (N = 14)	TP(N = 20)	Mix (N = 21)
Hämophilieform	A: N = 46 B: N = 6	A: N = 10 B: N = 4	A: N = 18 B: N = 2	A: N = 17 B: N = 4
HIV (k.A.: N = 8/84)	Ja: N = 13 Nein: N = 39	Ja: N = 3 Nein: N = 11	Ja: N = 8 Nein: N = 12	Ja: N = 3 Nein: N = 18
Hepatitis (k.A.: N = 7/84)	Ja: N = 40 Nein: N = 12	Ja: N = 8 Nein: N = 6	Ja: N = 17 Nein: N = 3	Ja: N = 15 Nein: N = 6
TEP (k.A.: N = 2/84)	Ja: N = 10 Nein: N = 42	Ja: N = 3 Nein: N = 11	Ja: N = 5 Nein: N = 15	Ja: N = 4 Nein: N = 17

Der Faktorverbrauch der Prophylaxegruppen (VP und TP) unterschied sich signifikant von dem der On-Demand Gruppe (siehe Tabelle 56). Patienten der prophylaktischen Substitutionsformen (VP und TP) hatten deskriptiv weniger Gesamtblutungen in den letzten 5 Jahren, als dies bei Patienten mit On-Demand Behandlung der Fall ist. Bei den sonstigen Blutungen zeigte sich dieser Aspekt als signifikanter Unterschied. Bei den gelenkbezogenen Blutungen wiesen Patienten mit einer vollen Prophylaxe (VP) keine signifikanten Unterschiede zu Patienten mit On-Demand Behandlung auf. Bei Betrachtung der Tabelle ist zu berücksichtigen, dass die Patienten mit wechselnder Substitutionstherapie (Mix) deutlich mehr Blutungen aufwiesen, dies jedoch statistisch nicht betrachtet wurde (Tab. 57-58).

Tab. 56: Typ B (5 Jahre) - Faktorverbrauch der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), keine Aussage (k.A.), \* Unterschied VP vs. OD bei  $p < 0,05$

Parameter / Behandlungsregime		Anzahl	MW	SD	Min	Median	Max
Faktorverbrauch 5 Jahre (IU)	k. A.	12	1658885	1036633	369250	1345500	3872000
	Prophylaxe (1,4a,5a)	51	<b>1561873*</b>	814176	458000	1445500	4381000
	On-Demand (2,4b,5b)	16	282975	246568	2000	226500	874000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	10	878943	349574	443000	874000	1686000
	Mix (4d,5d)	18	682295	678318	0	519600	3129000
	Gesamt	107	1169724	886034	0	929400	4381000

Tab. 57: Typ B (5 Jahre) – Anzahl der Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 1

Parameter / Behandlungsregime		Anzahl	MW	SD	Min	Median	Max
Gesamtblutungen 5 Jahre	k. A.	12	28,500	25,728	2,000	20,000	83,000
	Prophylaxe (1,4a,5a)	51	27,471	35,675	0,000	12,000	174,000
	On-demand (2,4b,5b)	16	56,563	55,755	0,000	38,000	178,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	10	29,400	32,715	0,000	16,500	101,000
	Mix (4d,5d)	18	110,056	72,569	3,000	119,000	262,000
	Gesamt	107	46,009	54,625	0,000	21,000	262,000
Gelenkblutungen gesamt 5 Jahre	k. A.	12	16,000	24,038	0,000	4,000	66,000
	Prophylaxe (1,4a,5a)	51	17,000	27,427	0,000	5,000	131,000
	On-demand (2,4b,5b)	16	27,750	33,081	0,000	12,500	119,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	10	13,900	19,952	0,000	8,000	66,000
	Mix (4d,5d)	18	68,833	40,925	0,000	80,000	124,000
	Gesamt	107	26,925	35,317	0,000	9,000	131,000
Gelenkblutungen untere Extremität gesamt 5 Jahre	k. A.	12	6,500	8,523	0,000	3,000	25,000
	Prophylaxe (1,4a,5a)	51	<b>13,412*</b>	22,426	0,000	3,000	90,000
	On-Demand (2,4b,5b)	16	21,125	28,858	0,000	10,500	105,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	10	11,800	19,252	0,000	3,500	63,000
	Mix (4d,5d)	18	42,389	31,266	0,000	40,500	104,000
	Gesamt	107	18,514	26,111	0,000	5,000	105,000
Kniegelenksblutungen 5 Jahre	k. A.	12	4,167	6,603	0,000	1,000	19,000
	Prophylaxe (1,4a,5a)	51	7,529	13,983	0,000	1,000	50,000
	On-Demand (2,4b,5b)	16	9,375	18,554	0,000	3,500	76,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	10	2,100	2,234	0,000	2,000	6,000
	Mix (4d,5d)	18	20,500	22,558	0,000	11,000	82,000
	Gesamt	107	9,103	16,067	0,000	2,000	82,000
Sprunggelenksblutungen 5 Jahre	k. A.	12	2,333	3,055	0,000	1,000	9,000
	Prophylaxe (1,4a,5a)	51	5,882	12,428	0,000	1,000	64,000
	On-Demand (2,4b,5b)	16	11,750	15,763	0,000	3,500	52,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	10	9,700	17,727	0,000	2,000	57,000
	Mix (4d,5d)	18	21,889	17,623	0,000	23,500	56,000
	Gesamt	107	9,411	14,980	0,000	2,000	64,000
sonstige Blutungen 5 Jahre	k. A.	12	12,750	11,210	1,000	10,000	34,000
	Prophylaxe (1,4a,5a)	51	<b>10,333*</b>	13,374	0,000	5,000	59,000
	On-Demand (2,4b,5b)	16	29,313	37,878	0,000	16,500	147,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	10	15,700	17,519	0,000	6,500	50,000
	Mix (4d,5d)	18	41,556	40,870	2,000	24,500	146,000
	Gesamt	107	19,196	27,173	0,000	8,000	147,000

Tab. 58: Typ B (5 Jahre) – Anzahl der Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 2

Parameter / Behandlungsregime		Anzahl	MW	SD	Min	Median	Max
Gelenkblutungen untere Extremität links gesamt 5 Jahre	k. A.	12	3,667	5,033	0,000	2,500	16,000
	Prophylaxe (1,4a,5a)	51	4,882	9,448	0,000	1,000	43,000
	On-Demand (2,4b,5b)	16	8,125	10,745	0,000	4,000	39,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	10	6,700	13,744	0,000	0,500	44,000
	Mix (4d,5d)	18	17,222	15,976	0,000	13,000	53,000
	Gesamt	107	7,477	11,797	0,000	3,000	53,000
Gelenkblutungen untere Extremität rechts gesamt 5 Jahre	k. A.	12	2,833	5,921	0,000	1,000	21,000
	Prophylaxe (1,4a,5a)	51	8,529	17,228	0,000	1,000	84,000
	On-Demand (2,4b,5b)	16	13,000	21,223	0,000	5,000	85,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	10	5,100	6,437	0,000	3,000	19,000
	Mix (4d,5d)	18	25,167	18,891	0,000	25,000	65,000
	Gesamt	107	11,037	17,793	0,000	3,000	85,000
Kniegelenksblutungen links 5 Jahre	k. A.	12	1,917	4,274	0,000	0,000	15,000
	Prophylaxe (1,4a,5a)	51	2,980	7,248	0,000	0,000	36,000
	On-Demand (2,4b,5b)	16	2,250	2,671	0,000	1,000	8,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	10	0,900	1,101	0,000	0,500	3,000
	Mix (4d,5d)	18	7,111	12,126	0,000	3,000	48,000
	Gesamt	107	3,252	7,404	0,000	1,000	48,000
Kniegelenksblutungen rechts 5 Jahre	k. A.	12	2,250	5,413	0,000	0,000	19,000
	Prophylaxe (1,4a,5a)	51	4,549	10,116	0,000	0,000	43,000
	On-Demand (2,4b,5b)	16	7,125	18,683	0,000	2,000	76,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	10	1,200	1,687	0,000	0,500	5,000
	Mix (4d,5d)	18	13,389	15,432	0,000	7,500	52,000
	Gesamt	107	5,850	12,384	0,000	1,000	76,000
Sprunggelenksblutungen links 5 Jahre	k. A.	12	1,750	2,598	0,000	0,500	8,000
	Prophylaxe (1,4a,5a)	51	1,902	5,777	0,000	0,000	40,000
	On-Demand (2,4b,5b)	16	5,875	9,770	0,000	1,000	31,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	10	5,800	12,917	0,000	0,000	41,000
	Mix (4d,5d)	18	10,111	10,289	0,000	6,000	39,000
	Gesamt	107	4,224	8,421	0,000	1,000	41,000
Sprunggelenksblutungen rechts 5 Jahre	k. A.	12	0,583	0,669	0,000	0,500	2,000
	Prophylaxe (1,4a,5a)	51	3,980	10,455	0,000	1,000	64,000
	On-Demand (2,4b,5b)	16	5,875	7,632	0,000	2,500	29,000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	10	3,900	5,466	0,000	2,000	16,000
	Mix (4d,5d)	18	11,778	11,175	0,000	11,000	37,000
	Gesamt	107	5,187	9,650	0,000	1,000	64,000

Der Gelenkscore weist ein ähnliches Bild auf, wie Typ B 1 Jahr. Die hämophilen Patienten mit Prophylaxe-Behandlung (VP/TP) zeigen gegenüber der Gruppe mit On-Demand (OD) höhere Scorewerte am Kniegelenk und Sprunggelenk, was einen schlechteren Gelenkzustand impliziert. Die Patienten der Mix-Gruppe haben im Vergleich zu allen anderen Gruppen für das rechte Kniegelenk signifikant höhere Werte. Die Scorewerte des Sprunggelenkes sind in allen Gruppen annähernd gleich (Tab. 59).

Tab. 59: Typ B (5 Jahre) - klinischer WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix),  $N_{\text{gesamt}} = 191$ ,  $N = 67$  – keine Angaben, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Min-Max) #Gruppenunterschied zu Mix bei  $p < 0,05$  (ANOVA post hoc-Test Tukey HSD)

Gruppe	N	Kniegelenk (Score <sub>max</sub> : 12)		Sprunggelenk (Score <sub>max</sub> : 12)		Knie- und Sprunggelenk (Score <sub>max</sub> : 24)	
		links	rechts	links	rechts	links	rechts
VP	52	4,1 $\pm$ 3,2 (0-10)	<b>3,1 <math>\pm</math> 3,0<sup>#</sup></b> (0-9)	4,9 $\pm$ 2,7 (0-10)	5,1 $\pm$ 2,7 (0-11)	9,3 $\pm$ 5,4 (0-20)	8,6 $\pm$ 5,1 (0-19)
OD	14	2,2 $\pm$ 2,2 (1-9)	<b>2,1 <math>\pm</math> 2,5<sup>#</sup></b> (0-8)	3,7 $\pm$ 2,2 (0-8)	4,6 $\pm$ 2,7 (1-9)	6,1 $\pm$ 3,2 (1-12)	7,1 $\pm$ 5,2 (1-19)
TP	20	3,6 $\pm$ 3,1 (0-10)	3,4 $\pm$ 3,1 (0-10)	4,9 $\pm$ 2,6 (1-9)	6,0 $\pm$ 2,3 (1-9)	8,9 $\pm$ 5,3 (2-21)	9,6 $\pm$ 4,5 (3-18)
Mix	21	2,5 $\pm$ 2,8 (0-9)	5,5 $\pm$ 4,1 (0-11)	5,6 $\pm$ 1,9 (2-8)	5,7 $\pm$ 2,6 (1-10)	8,4 $\pm$ 4,0 (3-19)	11,3 $\pm$ 5,7 (2-19)

Das Bild der Bewegungseinschränkungen gleicht sich ebenfalls der retrograden Betrachtung von Typ B 1 Jahr. Ausschließlich am Kniegelenk werden Extensionsdefizite bei allen Gruppen deutlich. Die Mix-Gruppe weist erneut im Vergleich zu VP und OD das höchste Extensionsdefizit für das rechte Kniegelenk auf. Das Sprunggelenk ist in allen Gruppen in der Dorsalextension nur in geringer Weise eingeschränkt (Tab. 60).

Tab. 60: Typ B (5 Jahre) - Bewegungseinschränkung am Kniegelenk (Extensionsdefizit) und am Sprunggelenk (Dorsalextension) aus dem klinischen WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix),  $N_{\text{gesamt}} = 191$ ,  $N = 67$  – keine Angaben, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Min-Max), #Gruppenunterschied zu Mix bei  $p < 0,05$  (ANOVA post hoc-Test Tukey HSD)

Gruppe	N	Bewegungseinschränkung Kniegelenk Extensionsdefizit (0/0/135)		Bewegungseinschränkung Sprunggelenk Dorsalextension (20/0/50)	
		links	rechts	links	rechts
VP	52	-6,2 $\pm$ 8,7 (-30-2)	<b>-5,4 <math>\pm</math> 7,7<sup>#</sup></b> (-30-5)	7,8 $\pm$ 10,0 (-20-25)	10,1 $\pm$ 9,8 (-20-30)
OD	14	-1,2 $\pm$ 6,2 (-15-10)	<b>-4,0 <math>\pm</math> 7,7<sup>#</sup></b> (-20-5)	12,3 $\pm$ 4,9 (4-20)	11,9 $\pm$ 8,3 (-10-20)
TP	20	-6,1 $\pm$ 7,9 (-25-0)	-6,7 $\pm$ 9,9 (-25-5)	6,8 $\pm$ 7,4 (-10-20)	6,7 $\pm$ 7,8 (-10-20)
Mix	21	-4,9 $\pm$ 10,1 (-40-4)	-12,5 $\pm$ 11,7 (-35-0)	5,0 $\pm$ 8,0 (-10-20)	6,1 $\pm$ 8,7 (-5-20)

### 4.3.4 OEMG - Therapieregime Typ B - 5 Jahre retrograd

Im *bipedalen Stand* wiesen die Amplitudenwerte (RMS) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf (Abb. 58-59).

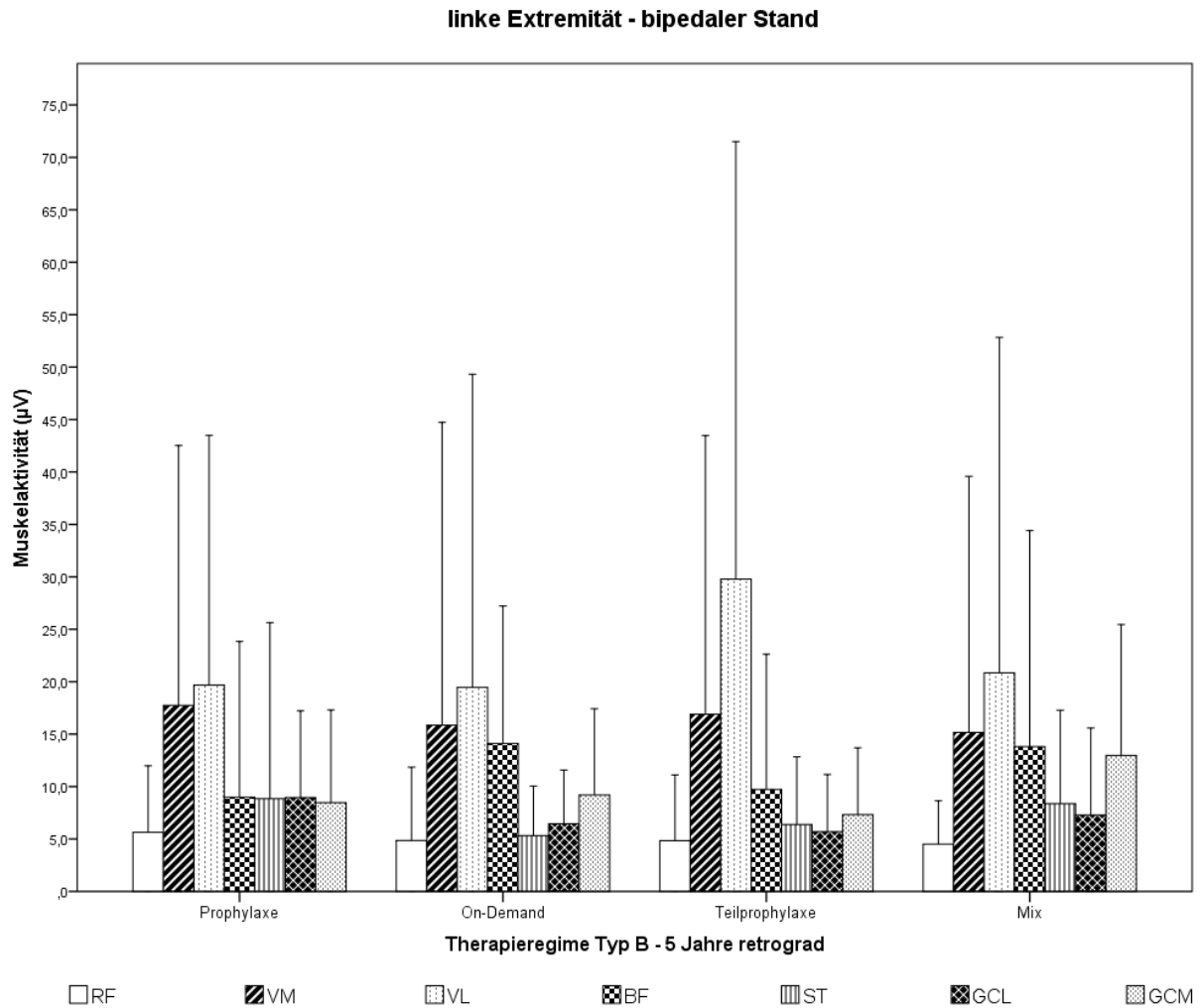


Abb. 58: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität im bipedalen Stand bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=52), OD – On-Demand (N=14), TP – Teilprophylaxe (N=20), Mix (N=21)); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung



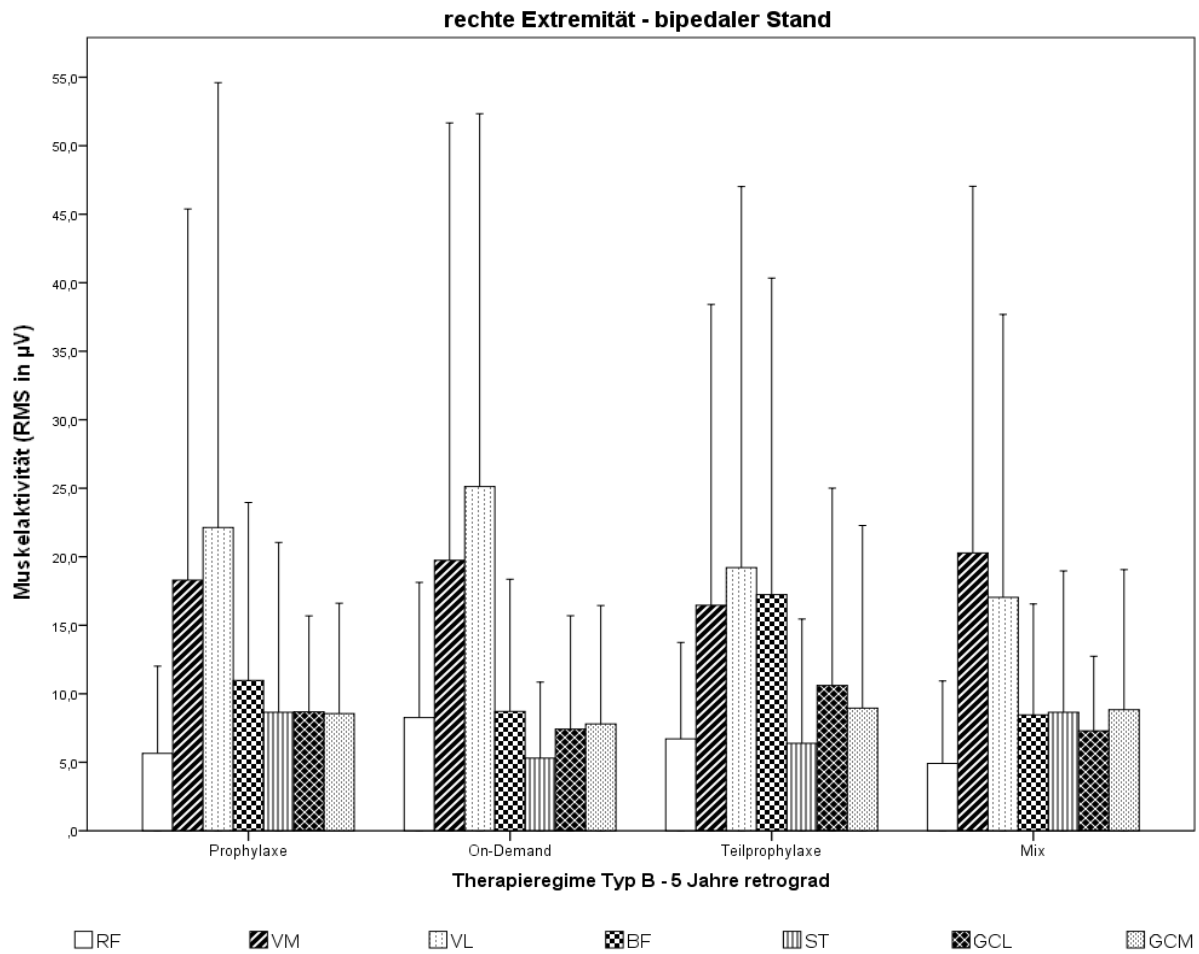


Abb. 59: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität im bipedalen Stand bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=52), OD – On-Demand (N=14), TP – Teilprophylaxe (N=20), Mix (N=21)); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

In der **Kniebeuge** zeigten die Patienten mit voller Prophylaxe (VP) signifikant geringere Amplitudenwerte bei der Sprunggelenksmuskulatur (M. gastrocnemius medialis) und den Extensoren des Kniegelenkes (M. rectus femoris und M. vastus lateralis) an der rechten Extremität als dies bei Patienten mit On-Demand Behandlung der Fall war (Abb. 61). Dies wurde ebenfalls bei den Patienten mit Teilprophylaxe (TP) deutlich. Für die linke Extremität wurden ausschließlich zwischen der Gruppe mit voller Prophylaxe (VP) und Teilprophylaxe (TP) Unterschiede für den M. semitendinosus deutlich (Abb. 60).

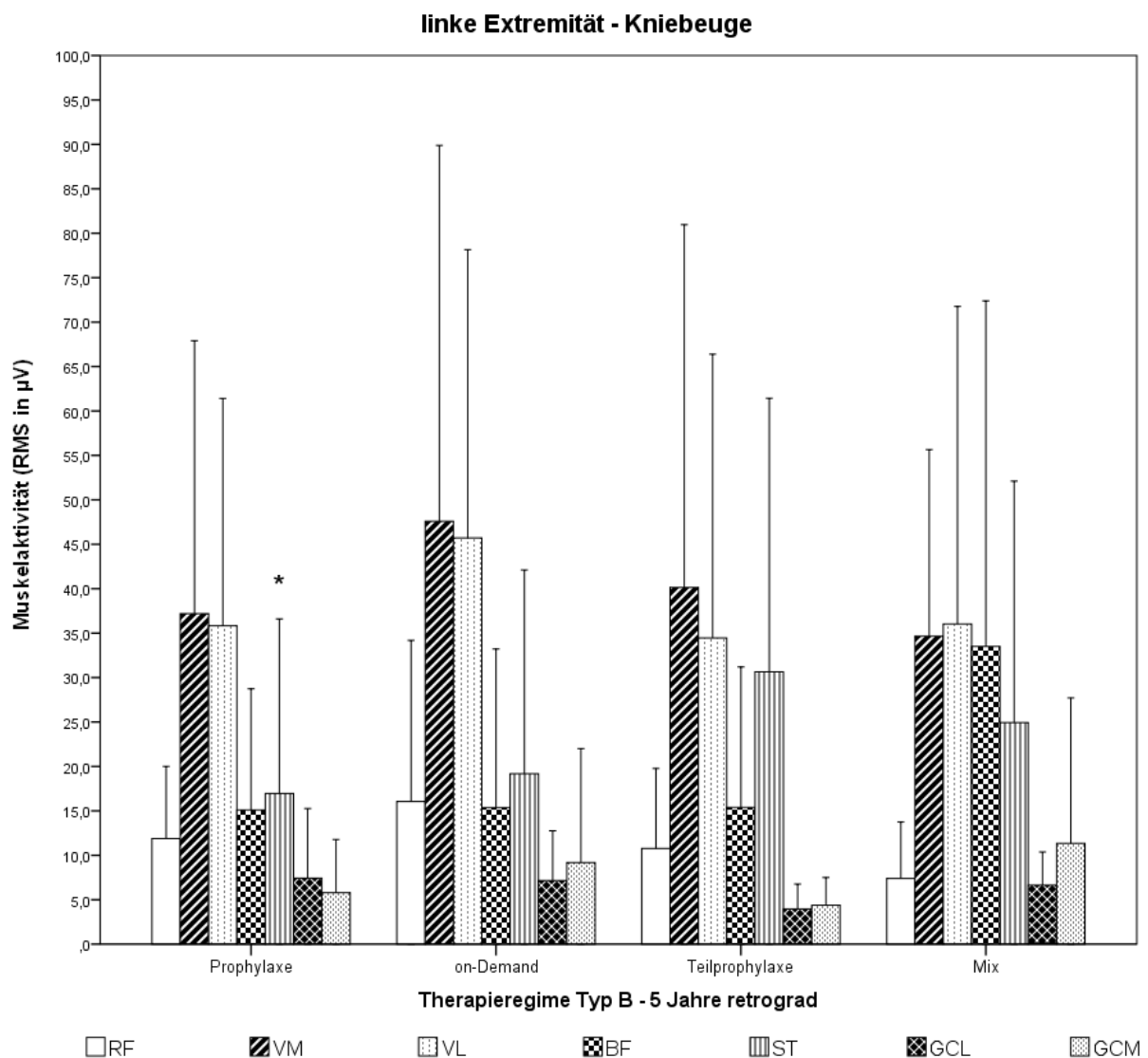


Abb. 60: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität in der Kniebeuge bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=52), OD – On-Demand (N=14), TP – Teilprophylaxe (N=20), Mix (N=21)); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, \*Gruppenunterschied zur Teilprophylaxe (TP) bei  $p < 0,05$

### rechte Extremität - Kniebeuge

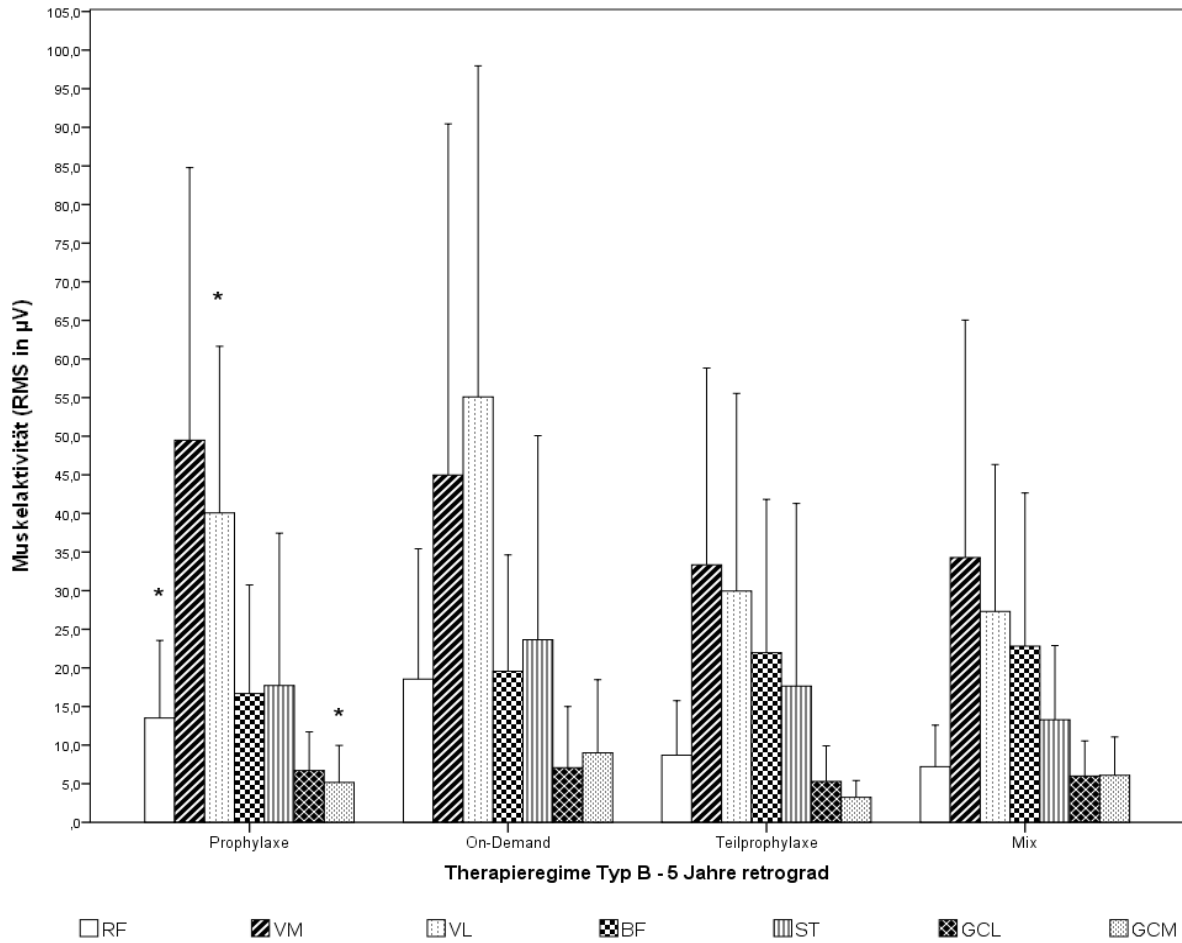


Abb. 61: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Kniebeuge bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=52), OD – On-Demand (N=14), TP – Teilprophylaxe (N=20), Mix (N=21)); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, \*Gruppenunterschied zu On-Demand (OD) bei  $p < 0,05$

### 4.3.5 Anthropometrische und klinische Parameter - Therapieregime Typ C - 1 Jahr retrograd

#### Typ C 1 Jahr

Tabelle 61 gibt einen Überblick über das Alter und die anthropometrischen Messgrößen der jeweiligen Substitutionsgruppe.

Tab. 61: Typ C (1 Jahr) - Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix), N<sub>gesamt</sub> =191, N=4 – keine Angaben, Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Min-Max) und Median (M), \*Gruppenunterschied zu OD bei p<0,05

Gruppe	N	Alter (Jahre)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
VP	104	<b>39,2 ± 12,8*</b> (17,0-69,0) M: 39,0	1,78 ± 0,08 (1,60-1,96) M: 1,78	81,5 ± 13,3 (55,5-128,4) M: 80,5	25,6 ± 4,2 (17,7-42,9) M: 25,3
OD	39	43,8 ± 10,8 (17,0-67,0) M: 43,0	1,78 ± 0,08 (1,55-1,92) M: 1,79	85,4 ± 15,9 (57,4-132,4) M: 82,9	27,0 ± 4,3 (19,9-39,5) M: 26,6
TP	17	39,4 ± 10,6 (22,0-67,0) M: 39,0	1,80 ± 0,07 (1,68-1,96) M: 1,79	79,7 ± 15,0 (58,5-116,9) M: 77,8	25,0 ± 3,4 (19,3-31,6) M: 23,9
Mix	27	40,4 ± 10,7 (18,0-58,0) M: 44,0	1,77 ± 0,08 (1,63-1,92) M: 1,77	84,2 ± 20,5 (51,9-131,2) M: 81,6	26,8 ± 5,1 (19,5-37,2) M: 26,0

Hämophile Patienten mit der Behandlungsform volle Prophylaxe (VP) wiesen im Vergleich zu Patienten mit On-Demand-Behandlung (OD) signifikant geringere Werte bezüglich des Alters auf. Tabelle 62 stellt die klinischen Charakteristika der unterschiedlichen Behandlungsgruppen dar.

Tab. 62: Typ C (1 Jahr) - Klinische Parameter der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen dargestellt als absolute Häufigkeiten (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix), TEP = Totalendoprothese, N<sub>gesamt</sub> =191, N=4 – keine Angaben

Gruppe	VP (N = 104)	OD (N = 39)	TP (N = 17)	Mix (N = 27)
Hämophilieform	A: N = 95 B: N = 9	A: N = 30 B: N = 9	A: N = 14 B: N = 3	A: N = 23 B: N = 4
HIV (k.A.: N = 3/4)	Ja: N = 23 Nein: N = 79 k.A.: N = 2	Ja: N = 7 Nein: N = 31 k.A.: N = 1	Ja: N = 6 Nein: N = 11	Ja: N = 4 Nein: N = 21 k.A.: N = 2
Hepatitis (k.A.: N = 2/4)	Ja: N = 74 Nein: N = 29 k.A.: N = 1	Ja: N = 27 Nein: N = 11 k.A.: N = 1	Ja: N = 12 Nein: N = 5	Ja: N = 18 Nein: N = 6 k.A.: N = 3
TEP (k.A.: N = 2/4)	Ja: N = 21 Nein: N = 83	Ja: N = 5 Nein: N = 34	Ja: N = 1 Nein: N = 16	Ja: N = 5 Nein: N = 22

Die Scorewerte der Gelenkuntersuchungen am Kniegelenk liegen in allen betrachteten Gruppen sehr nah beieinander. Ausschließlich die Scorewerte des linken Sprunggelenks sind in der Mix-Gruppe im Vergleich zur Gruppe mit VP signifikant höher (Tab. 63).

Tab. 63: Typ C (1 Jahr) - klinischer WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix),  $N_{\text{gesamt}}=191$ ,  $N=67$  – keine Angaben, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Min-Max) #Gruppenunterschied zu Mix bei  $p<0,05$  (ANOVA post hoc-Test Tukey HSD)

Gruppe	N	Kniegelenk (Score <sub>max</sub> : 12)		Sprunggelenk (Score <sub>max</sub> : 12)		Knie- und Sprunggelenk (Score <sub>max</sub> : 24)	
		links	rechts	links	rechts	links	rechts
VP	104	3,2 $\pm$ 2,9 (0-10)	2,7 $\pm$ 2,9 (0-11)	<b>4,5 <math>\pm</math> 2,5<sup>#</sup></b> (0-10)	4,9 $\pm$ 2,6 (0-11)	8,0 $\pm$ 5,0 (0-20)	7,8 $\pm$ 5,0 (0-20)
OD	39	2,9 $\pm$ 2,6 (0-9)	2,9 $\pm$ 3,1 (0-10)	5,3 $\pm$ 2,5 (0-10)	5,1 $\pm$ 2,1 (1-9)	8,4 $\pm$ 4,2 (1-18)	8,3 $\pm$ 4,7 (1-19)
TP	17	2,9 $\pm$ 2,9 (0-8)	2,7 $\pm$ 3,3 (0-11)	4,6 $\pm$ 2,9 (1-10)	5,7 $\pm$ 2,8 (0-9)	7,6 $\pm$ 4,9 (1-16)	8,4 $\pm$ 4,9 (0-18)
Mix	27	3,0 $\pm$ 2,9 (0-10)	4,4 $\pm$ 4,1 (0-11)	5,8 $\pm$ 1,9 (1-9)	5,7 $\pm$ 2,4 (1-10)	9,3 $\pm$ 4,5 (2-21)	10,3 $\pm$ 5,8 (1-19)

Am Kniegelenk weisen alle Gruppen ein Extensionsdefizit auf, wobei die Mix-Gruppe erneut am rechten Kniegelenk die höchste Bewegungseinschränkung zeigt. Im Vergleich zur Gruppe mit VP ist dieser Unterschied signifikant. Am Sprunggelenk liegt bei Patienten mit VP die höchste Beweglichkeit in der Dorsalextension vor. Die Mix-Gruppe weist im Vergleich dazu die geringste Beweglichkeit in der Dorsalextension auf ( $p<0,05$ ) (Tab. 64).

Tab. 64: Typ C (1 Jahr) - Bewegungseinschränkung am Kniegelenk (Extensionsdefizit) und am Sprunggelenk (Dorsalextension) aus dem klinischen WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix), N<sub>gesamt</sub> =191, N=67 – keine Angaben, Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Min-Max), #Gruppenunterschied zu Mix bei p<0,05 (ANOVA post hoc-Test Tukey HSD)

Gruppe	N	Bewegungseinschränkung Kniegelenk Extensionsdefizit (0/0/135)		Bewegungseinschränkung Sprunggelenk Dorsalextension (20/0/50)	
		links	rechts	links	rechts
VP	104	-3,7 ± 8,2 (-40-10)	<b>-3,5 ± 7,3<sup>#</sup></b> (-30-10)	<b>10,0 ± 9,9<sup>#</sup></b> (-20-25)	10,6 ± 9,7 (-20-30)
OD	39	-3,0 ± 7,7 (-30-10)	-5,2 ± 8,9 (-25-5)	6,3 ± 11,4 (-35-25)	8,9 ± 9,1 (-10-20)
TP	17	-6,1 ± 9,4 (-25-5)	-6,4 ± 10,9 (-35-5)	7,4 ± 7,3 (-5-20)	8,5 ± 8,2 (-10-20)
Mix	27	-4,7 ± 9,0 (-40-4)	-9,3 ± 11,0 (-30-5)	4,1 ± 9,5 (-10-20)	6,6 ± 8,9 (-10-20)

#### 4.3.6 OEMG - Therapieregime Typ C - 1 Jahr retrograd

Im *bipedalen Stand* zeigten sich ausschließlich für die Sprunggelenksmuskulatur (M. gastrocnemius lateral) der rechten Extremität signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit Teilprophylaxe (TP) und den Patienten mit On-Demand Behandlung (OD). Die Patienten mit On-Demand Behandlung wiesen hierbei geringere Amplitudenwerte auf (Abb. 63). Für die linke Extremität lagen keine Gruppenunterschiede vor (Abb. 62).

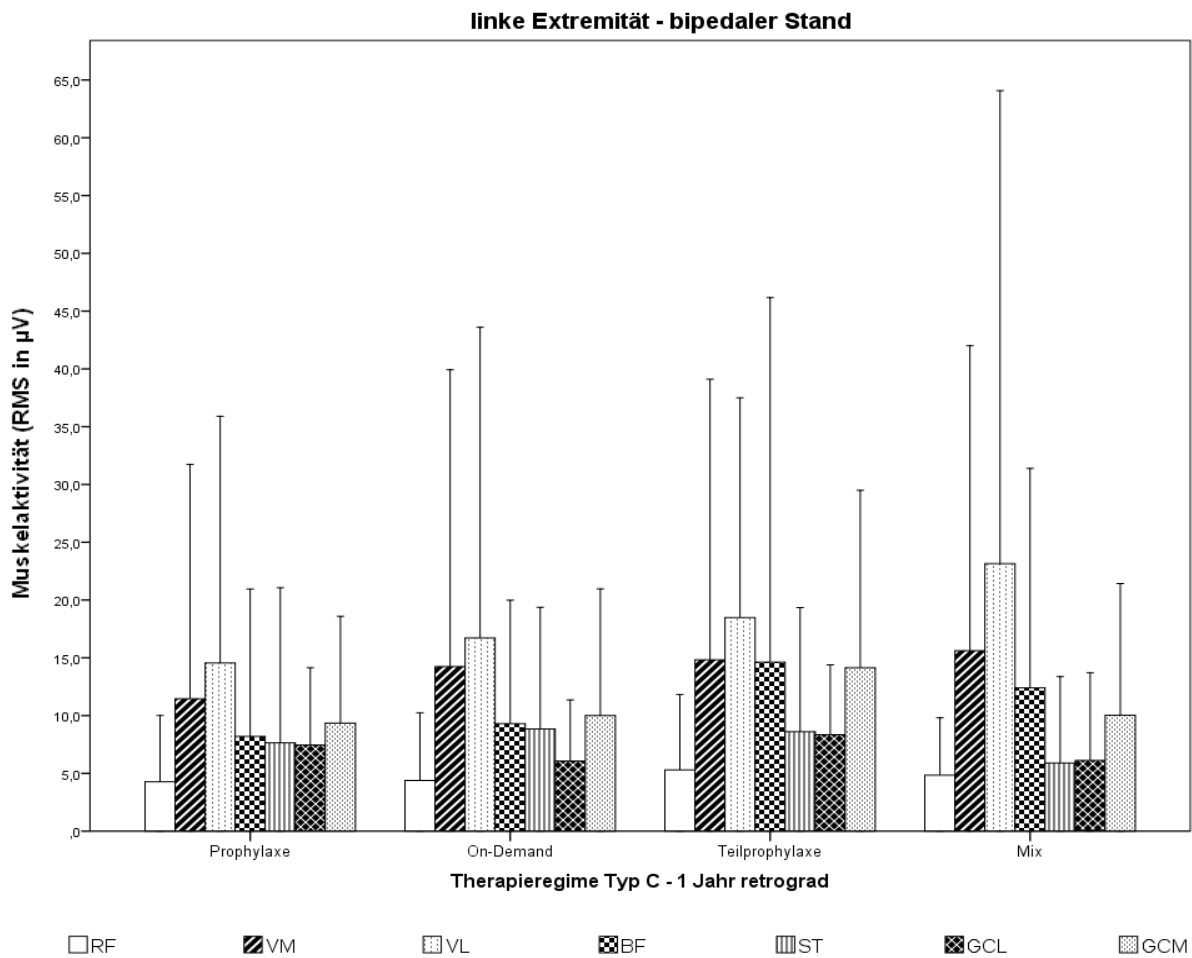


Abb. 62: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität im bipedalen Stand bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=104), OD – On-Demand (N=39), TP – Teilprophylaxe (N=17), Mix (N=27)); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

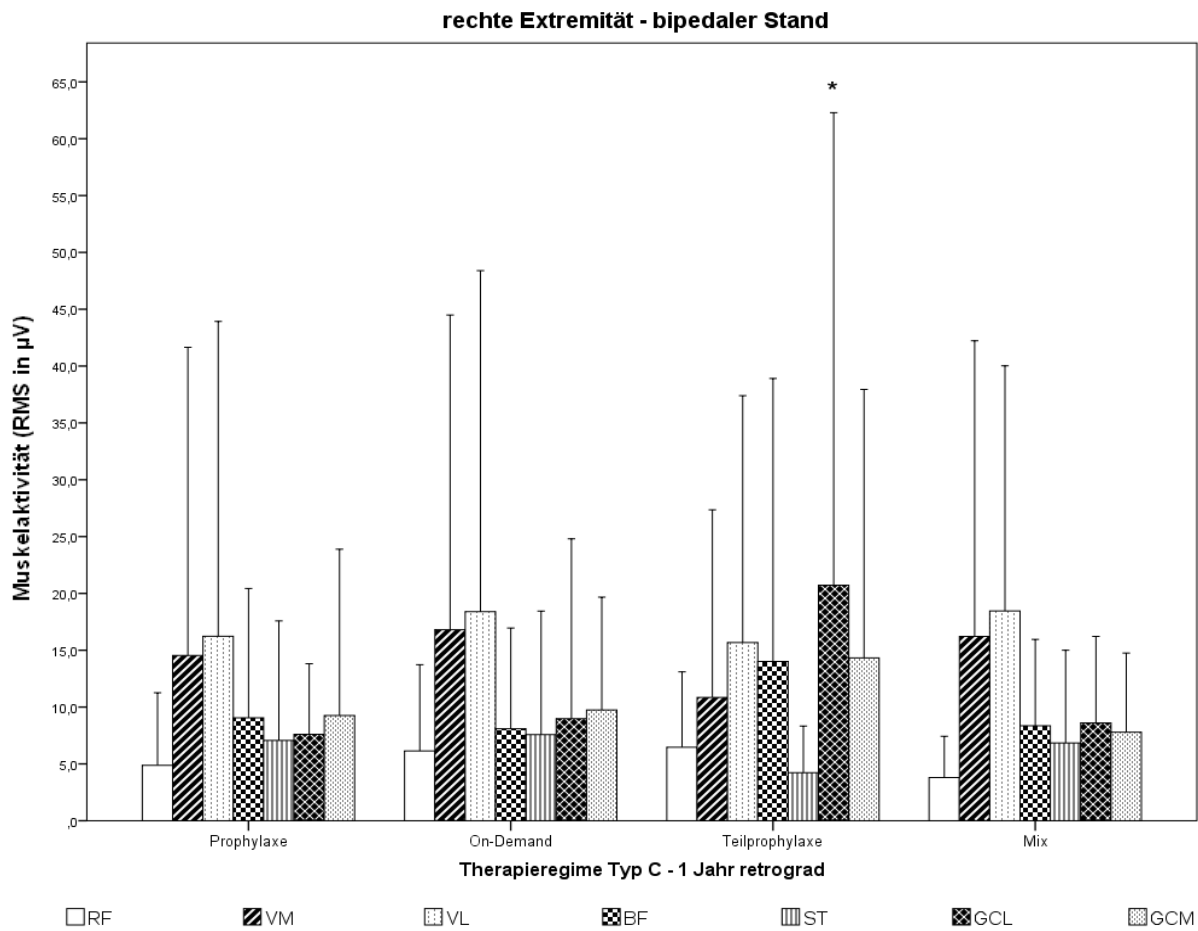


Abb. 63: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität im bipedalen Stand bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=104), OD – On-Demand (N=39), TP – Teilprophylaxe (N=17), Mix (N=27)); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, \*Gruppenunterschied zu On-Demand (OD) bei  $p < 0,05$



In der **Kniebeuge** wurden ausschließlich für die Flexoren des rechten Kniegelenkes Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit voller Prophylaxe Behandlung (VP) und On-Demand Behandlung (OD) deutlich. Explizit der M. semitendinosus der Patienten mit On-Demand Behandlung (OD) zeigte gegenüber den Patienten mit voller Prophylaxe Behandlung höhere Amplitudenwerte. Der M. biceps femoris wies ausschließlich im Gruppenvergleich zwischen Patienten mit voller Prophylaxe zu Patienten mit Teilprophylaxe Unterschiede auf. (Abb. 65). Für die linke Extremität bestanden keine Gruppenunterschiede (Abb. 64).

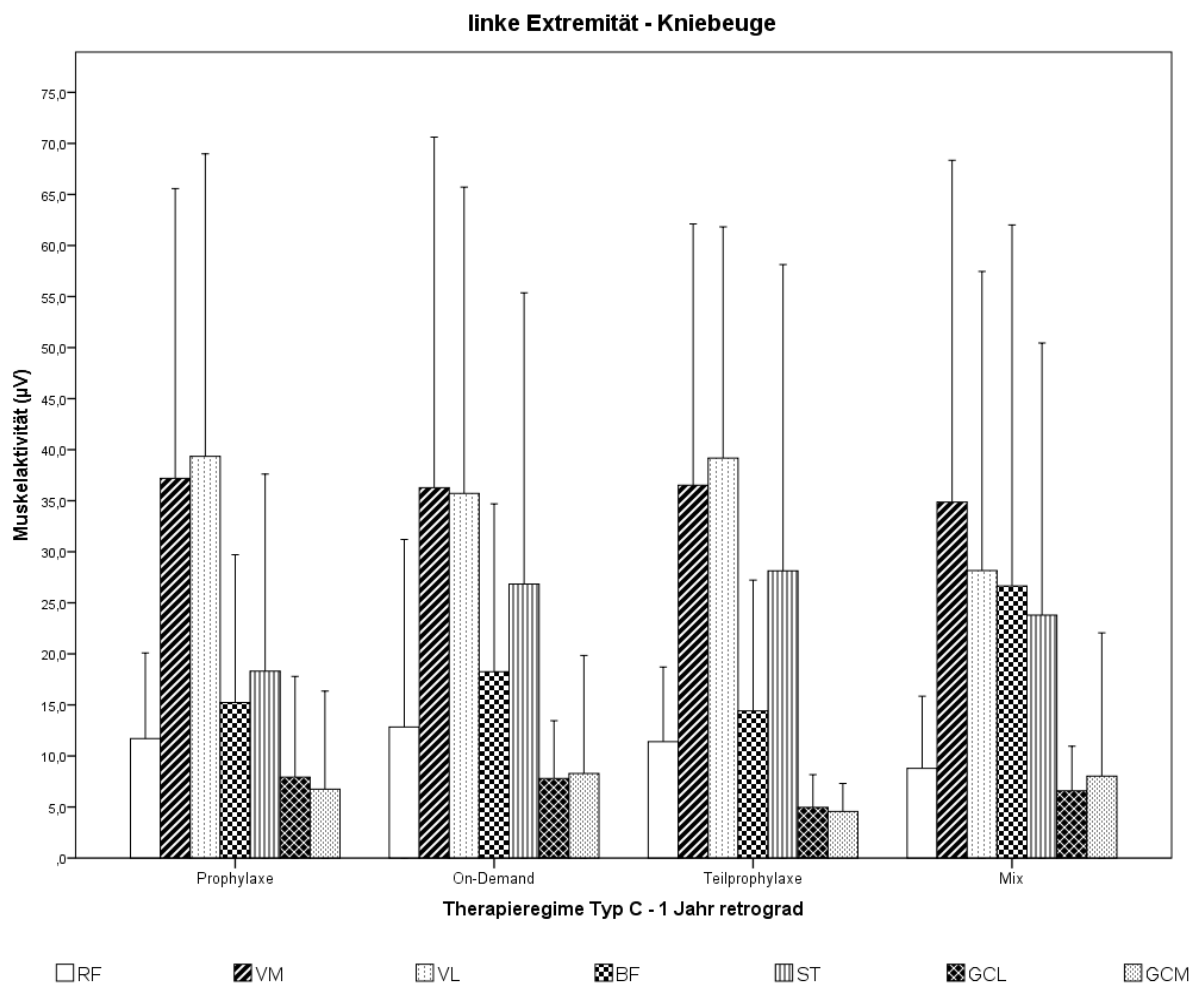


Abb. 64: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität in der Kniebeuge bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=104), OD – On-Demand (N=39), TP – Teilprophylaxe (N=17), Mix (N=27)); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

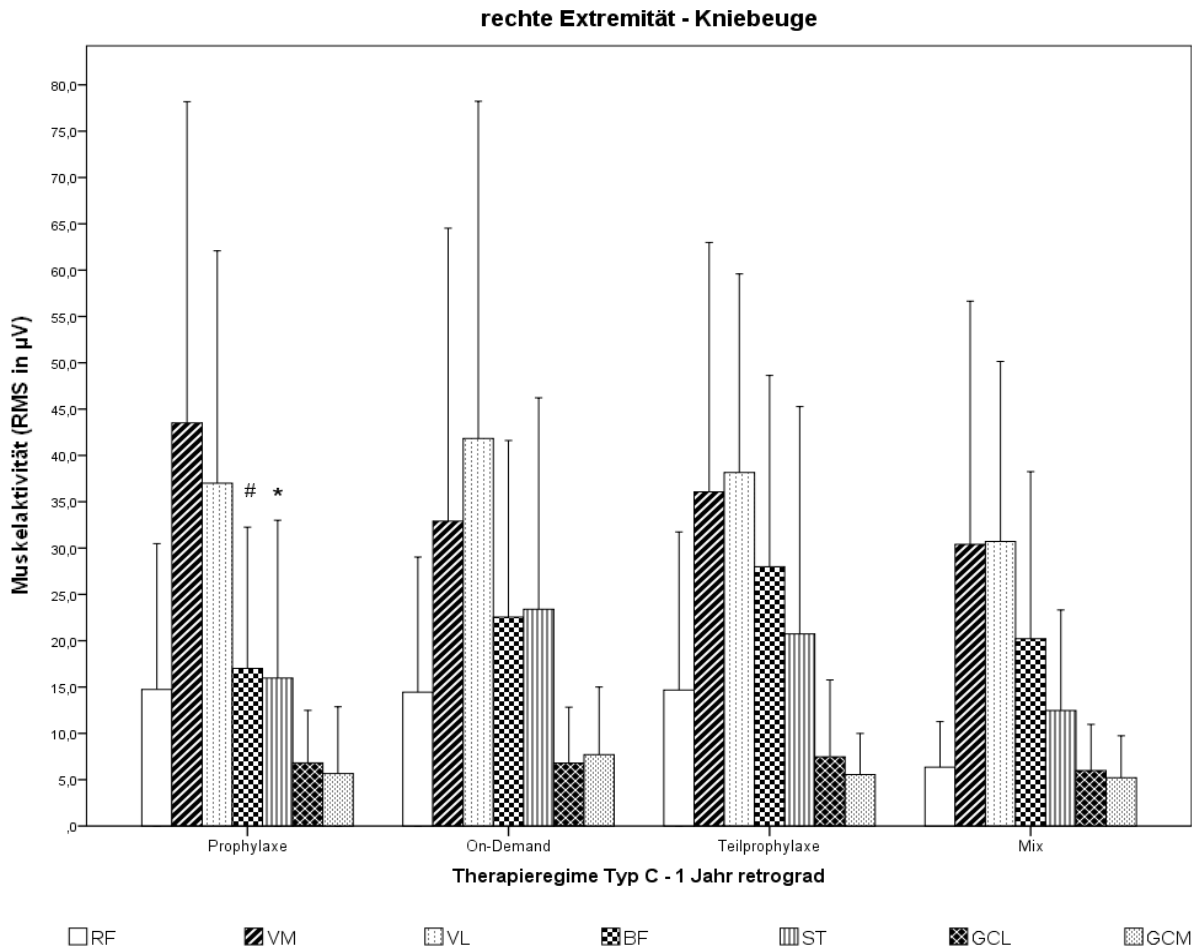


Abb. 65: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Kniebeuge bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=104), OD – On-Demand (N=39), TP – Teilprophylaxe (N=17), Mix (N=27)); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, \*Gruppenunterschied zu On-Demand (OD) bei  $p < 0,05$ , #Gruppenunterschied zur Teilprophylaxe (TP) bei  $p < 0,05$

### 4.3.7 Anthropometrische und klinische Parameter - Therapieregime Typ C - 5 Jahre retrograd

#### Typ C 5 Jahre

Das Alter und anthropometrische Messgrößen der verschiedenen Substitutionsgruppen sind in Tabelle 65 zusammengefasst. Hierbei zeigten sich statistisch relevante Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Körpergewichtes und des BMI. So waren Patienten mit On-Demand-Behandlung (OD) älter als Patienten mit voller Prophylaxe (VP). Patienten mit Teilprophylaxe (TP) wiesen ein signifikant geringeres Körpergewicht als Patienten mit On-Demand-Behandlung (OD) sowie einen geringeren BMI als Patienten mit voller Prophylaxe (VP) auf.

Tab. 65: Typ C (5 Jahre) - Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, TP – Teilprophylaxe, OD – On-Demand, Mix),  $N_{\text{gesamt}} = 191$ ,  $N=6$  – keine Angaben, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Min-Max) und Median (M), \*Gruppenunterschied zu OD bei  $p < 0,05$ , #Gruppenunterschied zu Prophylaxe

Gruppe	N	Alter (Jahre)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
VP	91	<b>38,1 <math>\pm</math> 12,4*</b> (17,0-67,0) M: 38,0	1,79 $\pm$ 0,07 (1,64-1,96) M: 1,78	82,4 $\pm$ 13,5 (55,5-128,4) M: 81,5	25,8 $\pm$ 4,4 (17,7-42,9) M: 25,8
OD	44	43,4 $\pm$ 11,7 (17,0-67,0) M: 42,5	1,78 $\pm$ 0,08 (1,55-1,92) M: 1,77	86,2 $\pm$ 17,1 (57,4-132,4) M: 83,1	27,3 $\pm$ 4,3 (19,9-39,5) M: 26,9
TP	22	42,1 $\pm$ 9,9 (22,0-67,0) M: 43,5	1,78 $\pm$ 0,08 (1,63-1,96) M: 1,79	<b>76,5 <math>\pm</math> 14,2*</b> (51,9-116,9) M: 75,2	<b>23,7 <math>\pm</math> 3,0#</b> (19,5-30,5) M: 23,7
Mix	28	42,1 $\pm$ 11,9 (22,0-69,0) M: 45,5	1,77 $\pm$ 0,08 (1,59-1,92) M: 1,77	82,5 $\pm$ 17,8 (55,2-125,8) M: 83,7	26,3 $\pm$ 4,6 (19,8-37,2) M: 25,5

Tabelle 66 gibt einen Überblick über die klinischen Charakteristika der verschiedenen Behandlungsgruppen.

Tab. 66: Typ C (5 Jahre) - Klinische Parameter der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen dargestellt als absolute Häufigkeiten (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix), TEP = Totalendoprothese, N<sub>gesamt</sub>=191, N=6 – keine Angaben

Gruppe	VP (N = 91)	OD (N = 44)	TP (N = 22)	Mix (N = 28)
Hämophilieform	A: N = 83 B: N = 8	A: N = 35 B: N = 9	A: N = 19 B: N = 3	A: N = 23 B: N = 5
HIV (k.A.: N = 3/6)	Ja: N = 20 Nein: N = 70 k.A.: N = 1	Ja: N = 7 Nein: N = 34 k.A.: N = 3	Ja: N = 9 Nein: N = 13	Ja: N = 3 Nein: N = 24 k.A.: N = 1
Hepatitis (k.A.: N = 2/6)	Ja: N = 63 Nein: N = 27 k.A.: N = 1	Ja: N = 29 Nein: N = 12 k.A.: N = 3	Ja: N = 18 Nein: N = 4	Ja: N = 20 Nein: N = 7 k.A.: N = 1
TEP (k.A.: N = 2/6)	Ja: N = 16 Nein: N = 75	Ja: 7 Nein: N = 37	Ja: N = 5 Nein: N = 17	Ja: N = 4 Nein: N = 24

Anders als das Bild der Gelenksituation aus der retrograden Betrachtung für Typ C 1 Jahr, zeigen sich für das Sprunggelenk keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Tab. 67).

Tab. 67: Typ C (5 Jahre) - klinischer WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix), N<sub>gesamt</sub> =191, N=67 – keine Angaben, Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Min-Max) #Gruppenunterschied zu Mix bei p<0,05 (ANOVA post hoc-Test Tukey HSD)

Gruppe	N	Kniegelenk (Score <sub>max</sub> : 12)		Sprunggelenk (Score <sub>max</sub> : 12)		Knie- und Sprunggelenk (Score <sub>max</sub> : 24)	
		links	rechts	links	rechts	links	rechts
VP	91	4,1 ± 3,2 (0-10)	<b>3,1 ± 3,0<sup>#</sup></b> (0-9)	4,9 ± 2,7 (0-10)	5,1 ± 2,7 (0-11)	9,3 ± 5,4 (0-20)	8,6 ± 5,1 (0-19)
OD	44	2,2 ± 2,2 (1-9)	2,1 ± 2,5 (0-8)	3,7 ± 2,2 (0-8)	4,6 ± 2,7 (1-9)	6,1 ± 3,2 (1-12)	7,1 ± 5,2 (1-19)
TP	22	3,6 ± 3,1 (0-10)	3,4 ± 3,1 (0-10)	4,9 ± 2,6 (1-19)	6,0 ± 2,3 (1-9)	8,9 ± 5,3 (2-21)	9,6 ± 4,5 (3-18)
Mix	28	2,5 ± 2,8 (0-9)	5,5 ± 4,1 (0-11)	5,6 ± 1,9 (2-8)	5,7 ± 2,6 (1-10)	8,4 ± 4,0 (3-19)	11,3 ± 5,7 (2-19)

Alle Gruppen weisen am Kniegelenk ein Extensionsdefizit auf, die Mix-Gruppe im Vergleich zur Gruppe mit VP ein signifikant größeres Defizit (p<0,05). Am Sprunggelenk liegt bei Patienten mit OD die höchste Beweglichkeit in der Dorsalextension vor, was im Vergleich zur VP für das linke Sprunggelenk signifikant unterschiedlich ist (p<0,05). Die Mix-Gruppe weist im Vergleich dazu die geringste Beweglichkeit in der Dorsalextension auf, im Vergleich zur Gruppe mit VP signifikant (p<0,05) (Abb. 68).

Tab. 68: Typ C (5 Jahre) - Bewegungseinschränkung am Kniegelenk (Extensionsdefizit) und am Sprunggelenk (Dorsalextension) aus dem klinischen WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix), N<sub>gesamt</sub> =191, N=67 – keine Angaben, Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Min-Max), \*Gruppenunterschied zu OD bei p<0,05; #Gruppenunterschied zu Mix bei p<0,05 (ANOVA post hoc-Test Tukey HSD)

Gruppe	N	Bewegungseinschränkung Kniegelenk Extensionsdefizit (0/0/135)		Bewegungseinschränkung Sprunggelenk Dorsalextension (20/0/50)	
		links	rechts	links	rechts
VP	91	-6,2 ± 8,7 (-30-2)	<b>-5,4 ± 7,7<sup>#</sup></b> (-30-5)	<b>7,8 ± 10,0*</b> (-20-25)	<b>10,1 ± 9,8<sup>#</sup></b> (-20-30)
OD	44	-1,2 ± 6,2 (-15-10)	-4,0 ± 7,7 (-20-5)	12,3 ± 4,9 (4-20)	11,9 ± 8,3 (-10-20)
TP	22	-6,1 ± 7,9 (-25-0)	-6,7 ± 9,9 (-25-5)	6,8 ± 7,4 (-10-20)	6,7 ± 7,8 (-10-20)
Mix	28	-4,9 ± 10,1 (-40-4)	-12,5 ± 11,7 (-35-0)	5,0 ± 8,1 (-10-20)	6,1 ± 8,7 (-5-20)

#### 4.3.8 OEMG - Therapieregime Typ C - 5 Jahre retrograd

Bezogen auf die Position im *bipedalen Stand* zeigten ausschließlich Patienten mit einer Teilprophylaxe Behandlung (TP) signifikante Unterschiede zu den Patienten mit On-Demand Behandlung (OD), wobei sich explizit die Amplitudenwerte des M. gastrocnemius laterale und des M. biceps femoris der rechten Extremität (Abb. 67) und des M. vastus lateralis der linken Extremität zwischen den Gruppen signifikant unterschieden (Abb. 66).

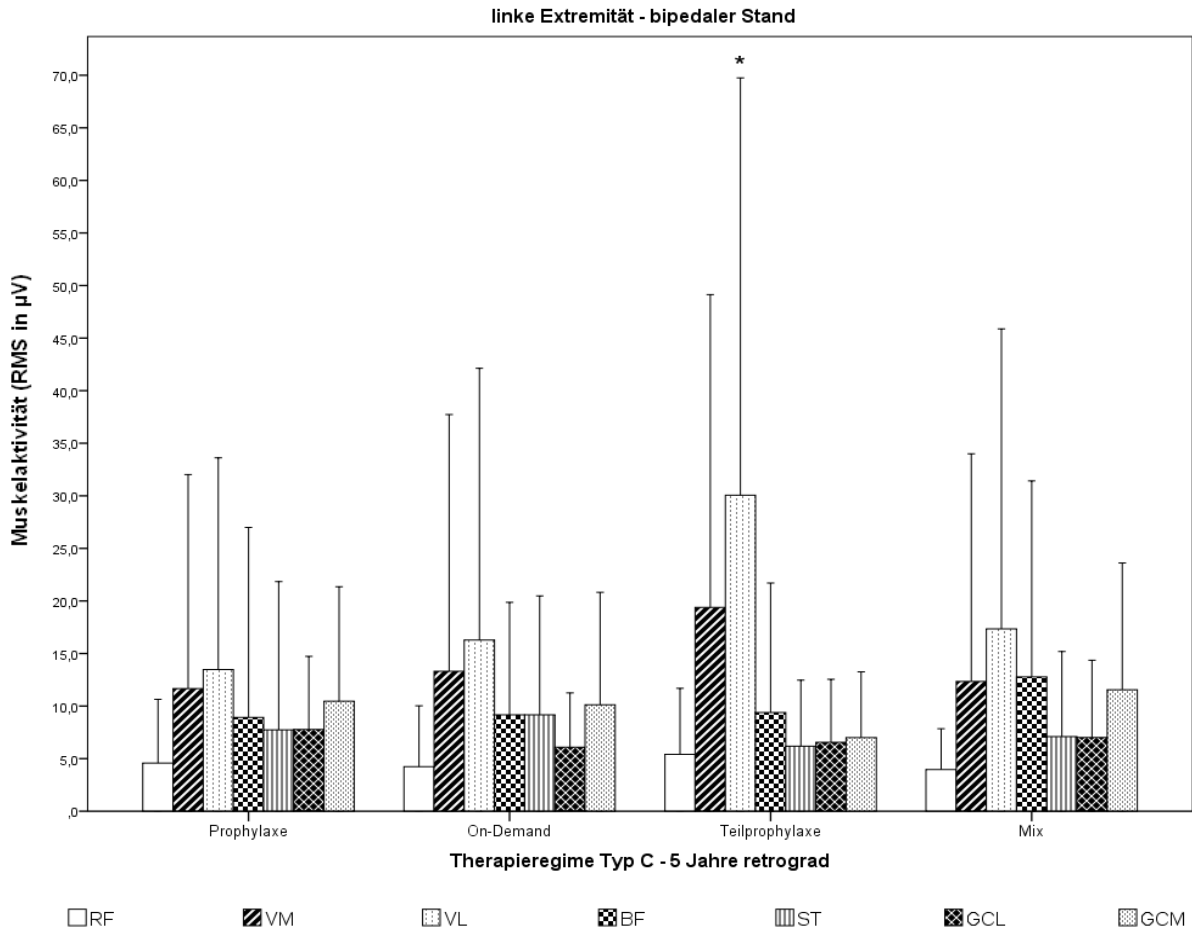


Abb. 66: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität im bipedalen Stand bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=91), OD – On-Demand (N=44), TP – Teilprophylaxe (N=22), Mix (N=28)); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, \*Gruppenunterschied zu On-Demand (OD) bei  $p < 0,05$

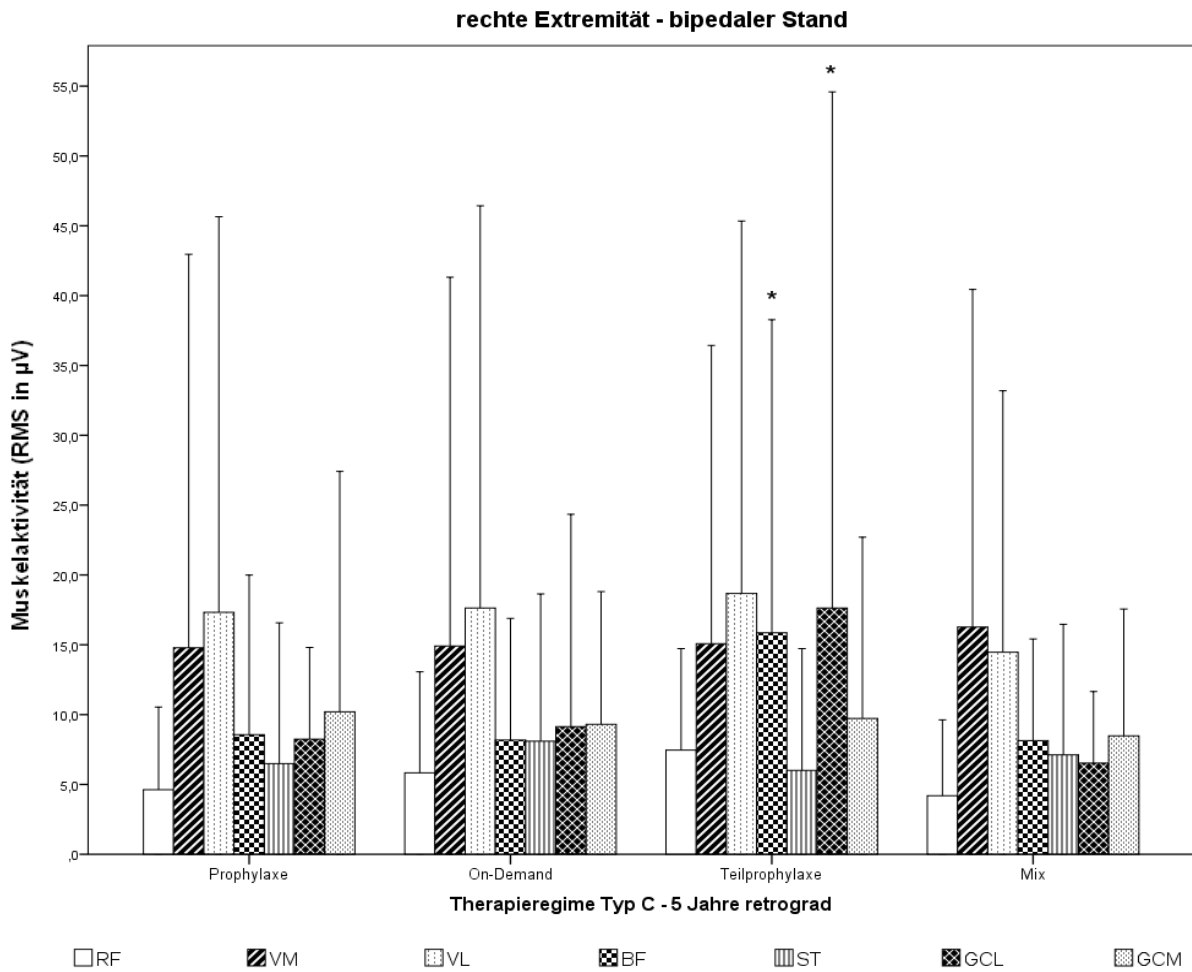


Abb. 67: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität im bipedalen Stand bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=91), OD – On-Demand (N=44), TP – Teilprophylaxe (N=22), Mix (N=28)); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, \*Gruppenunterschied zu On-Demand (OD) bei  $p < 0,05$

In der **Kniebeuge** wurden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen der vollen Prophylaxe (VP) und der On-Demand Gruppe (OD) jeweils für beide Extremitäten deutlich. Bei der linken Extremität zeigte sich dieser Aspekt ausschließlich für den M. gastrocnemius mediale (Abb. 68), wobei dies für die rechte Extremität beide Anteile der Flexoren, den medialen Extensor des Kniegelenkes und den medialen Anteil der Sprunggelenkmuskulatur betraf (Abb. 69).

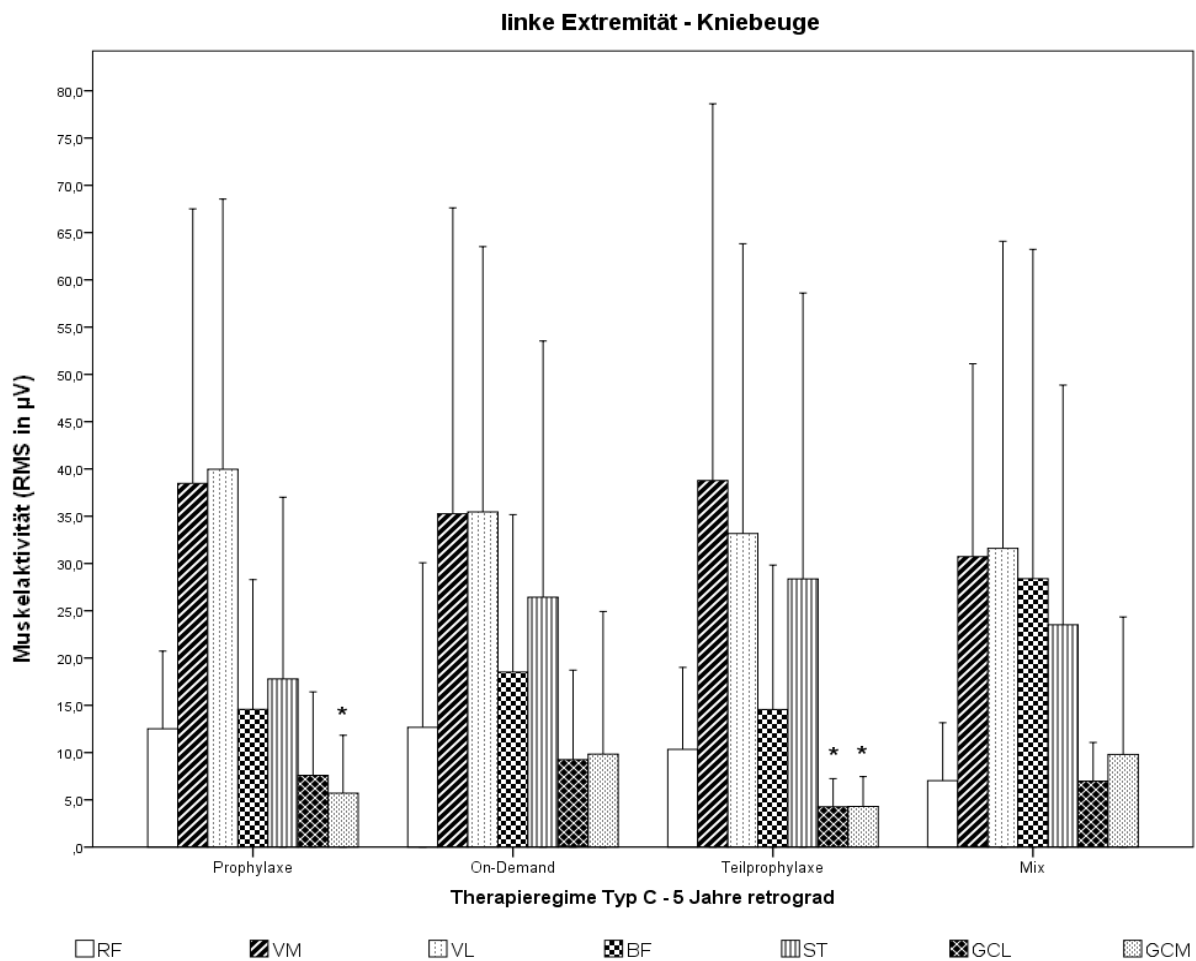


Abb. 68: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität in der Kniebeuge bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=91), OD – On-Demand (N=44), TP – Teilprophylaxe (N=22), Mix (N=28)), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, \*Gruppenunterschied zu On-Demand (OD) bei  $p < 0,05$



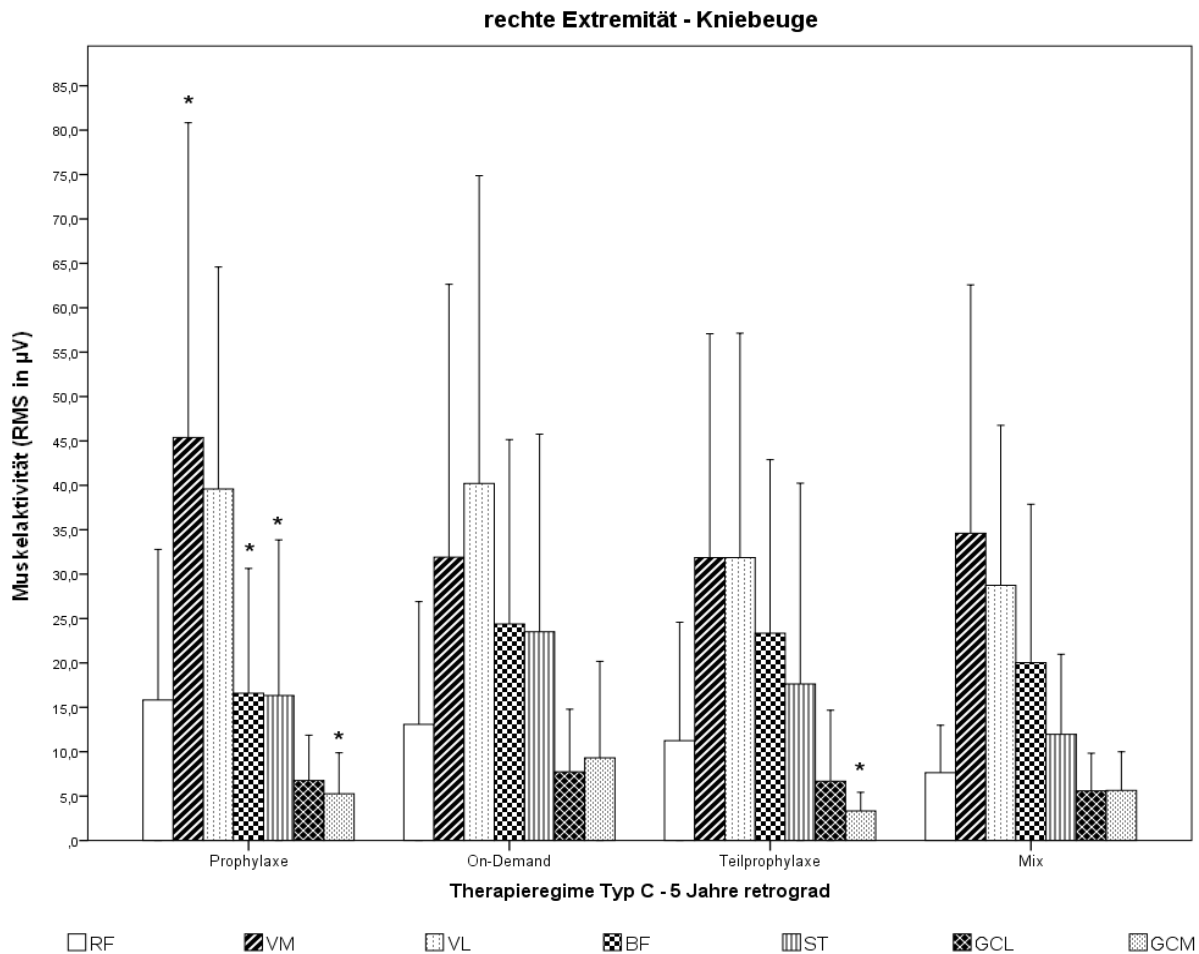


Abb. 69: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Kniebeuge bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=91), OD – On-Demand (N=44), TP – Teilprophylaxe (N=22), Mix (N=28)), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, \*Gruppenunterschied zu On-Demand (OD) bei  $p < 0,05$

### 4.3.9 Kurzzusammenfassung Studienteil III

Im bipedalen Stand wurden keine Gruppenunterschiede deutlich. In der Kniebeuge wurden die Extensoren des Kniegelenkes der OD im Vergleich zu Patienten mit VP geringer angesteuert. Die Hamstrings werden bei OD höher aktiviert als bei VP.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Studienteil I: Gesamtsituation - Muskelaktivität**

Die Folgezustände der hämophilen Arthropathie, verursacht durch intra-artikuläre Blutungen, beeinflussen vor allem Alltagsaktivitäten, in denen vorrangig untere Extremitäten zum Einsatz kommen [36]. Die untersuchten Positionen Sitzen, Kniebeuge und die Maximal Willkürlich Isometrische Muskelkontraktion (MVIC) werden im Folgenden ausführlich diskutiert. Der bipedale Stand wird ausschließlich in Bezug zur Sitzposition betrachtet. Die kritische Auseinandersetzung des gesamten Umfangs der Muskelaktivität in allen Standpositionen am Beispiel des M. quadrizeps femoris, bildet den Abschluss der Beschreibung der Gesamtsituation der Muskelaktivität.

#### **5.1.1 Sitzposition**

Ziel der Untersuchung der Sitzposition war es, eine Situation abzubilden, in der sich die kniegelenksumgreifende Muskulatur der hämophilen Patienten in einer quasi „ruhigen“ Lage befindet, um somit eine elektrische Grundaktivität darzustellen. Vor dieser Arbeit wurde in bestehenden Untersuchungen ausschließlich der bipedale Stand als quasi „ruhende Position“ zur Ableitung der Grundaktivität [109, 189, 192] für den Vergleich zu anderen Standpositionen herangezogen [105]. Bei der Betrachtung der mittleren Amplitudenwerte zeigte sich, dass sowohl die Patienten mit Hämophilie wie auch die nicht-hämophile Kontrollgruppe im ruhigen Sitz den Wert von  $1\mu\text{V}$  nicht überstiegen und somit eine entspannte Situation aufwiesen [21, 60, 312]. Die Daten im Sitz sprechen somit für eine gute Messqualität, so dass kleinste Unterschiede sichtbar wurden. Es bestand hierbei die Schwierigkeit die physiologische, neuromuskuläre Aktivierung der abgeleiteten Muskulatur vom Grundrauschen zu unterscheiden. Es bleibt zu bedenken, dass ein komplett rauschfreies Messen der Muskelaktivität nahezu unmöglich ist. In der entspannten Lagerung sollte kein Grundrauschen enthalten sein, was größer  $1\text{-}5\ \mu\text{V}$  [88] ist. Dies wurde bei der Signalleitung berücksichtigt.

Demnach kann bei dem hämophilen Patientenkollektiv mit der gewählten Sitzposition eine muskuläre Ruheposition abgebildet und diese zukünftig als Ausgangsbasis für Vergleiche zu Positionen mit größeren Belastungsanforderungen herangezogen werden. In einer liegenden Position wären zwar noch geringere Amplitudenwerte als im Sitz zu erwarten [21, 201], jedoch wäre in der Rückenlage oder auch Bauchlage eine simultane Ableitung der ventralen und dorsalen kniegelenksumgreifenden Muskulatur in einem Untersuchungssetting, ohne

Beeinträchtigung des OEMG-Signals durch Druck des Körpergewichts auf den Verstärkern, nicht realisierbar. Zudem ginge bei dem hämophilen Patientenklientel, aufgrund der bereits destruierten Gelenksituationen, ein Positionswechsel von der Rückenlage in die Bauchlage mit einem erhöhten muskulären Aufwand einher. Die Ableitung eines elektrischen „Ruhepotentials“ wäre infolge eines Positionswechsels nicht mehr gewährleistet. Somit war eine liegende Position für das hämophile Patientenkollektiv nicht umsetzbar.

Patienten mit Hämophilie weisen einen signifikant schlechteren Gelenkzustand gegenüber der nicht-hämophilen Kontrollgruppe auf (Scorewerte beidseits (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung):  $H_{\text{Kniegelenk}}: 3\pm 3$ ,  $H_{\text{Sprunggelenk}}: 5\pm 3$  versus  $C_{\text{Kniegelenk}}: 1\pm 1$ ,  $C_{\text{Sprunggelenk}}: 2\pm 1$ ). Es ist anzunehmen, dass sobald das Gelenk von rezidivierenden Blutungen betroffen ist und damit gelenkschädigende Prozesse in Gang gesetzt werden, eine Restrukturierung der Muskulatur stattfindet. Infolge der Immobilisation wird der Stoffwechsel der Muskulatur herabgesetzt. Um dennoch der Aufgabe einer gelenkschützenden sowie stabilisierenden Funktion nachzukommen, erhöht die Muskulatur bereits in Ruhe ihre elektrische Aktivität [321]. Bei der Gruppe der Hämophilen wird dies in Form eines höheren Interquartilabstandes gegenüber der nicht-hämophilen Kontrollgruppe deutlich.

Um das Becken im Sitz bei gebeugten Beinen stabilisieren zu können, wirken zunächst primär die Bandstrukturen [302]. Liegen jedoch kontrakte Situationen, verbunden mit einer Verkürzung der ischiocruralen Muskulatur vor, muss diese bereits in einer „Ruheposition“ muskuläre Aktivität aufbringen, um die Hüftposition in der lumbalen Kyphose zu stabilisieren [269, 333]. Es wäre explizit beim M. biceps femoris eine erhöhte Muskelaktivität zu erwarten. In der vorliegenden Untersuchung lag die elektrische Muskelaktivität der Hamstring unter 2-3  $\mu\text{V}$ , was von einem Grundrauschen kaum zu unterscheiden war. Somit wurde auch für die Hamstrings keine erhöhte Muskelaktivität im ruhigen Sitz deutlich.

Am Sprunggelenk können intra-artikuläre Blutungen funktionelle Gelenkveränderungen in Gang setzen, die das Sprunggelenk in eine antalgische Plantarflexion versetzen [211].

In der vorliegenden Untersuchung wies der M. gastrocnemius der Patienten mit Hämophilie mit 3 bis 3,5  $\mu\text{V}$  gegenüber der nicht-hämophilen Kontrollgruppe in der Tendenz eine höhere Muskelaktivität in Ruhe auf, was in Form von einem höheren Whisker deutlich wurde. Durch eine erhöhte Muskelaktivität können die muskulären Kräfte des M. triceps surae die Amplitude der Dorsalextension hemmen und somit eine dauerhafte Plantarflexionsstellung generieren [211]. Im Zusammenhang mit dem schlechteren Gelenkzustand am Sprunggelenk (Score<sub>Sprunggelenk</sub> beidseits:  $H = 5 / C = 2$ ) legt dies eine Einschränkung der Dorsalextension bei den Patienten mit Hämophilie nahe. Generell wird bei Patienten mit Hämophilie ein größerer

Interquartilabstand deutlich, was zudem auf eine größere Heterogenität innerhalb der Gruppe schließen lässt.

Bei der Betrachtung der *relativen Amplitudenwerte* wurde bei beiden Gruppen deutlich, dass der M. rectus femoris (RF) den größten Anteil an der Gesamtkontraktion beim Sitz einnahm. Dies ist nicht verwunderlich, da in der vorgegebenen Sitzposition mit einem Hüftwinkel von 90 Grad Flexion der RF seiner Funktion als Hüftbeuger nachkommt.

### **5.1.2 Bipedaler Stand**

Der aufrechte bipedale Stand zeichnet sich als eine häufig vorkommende Alltagssituation aus und stellt eine sensomotorische Aufgabe an die posturale Kontrolle. Die Aufgabe der Standregulation läuft über die Effektoren der Muskeln mit Hilfe von „Messfühlern“, den Propriozeptoren, dem Labyrinth und dem visuellen System, meist unbewusst ab. Zudem versucht die Muskulatur in der „statisch balancierenden Situation“ [116] die auftretenden posturalen Schwankungen zu regulieren [246]. Bezogen auf die Muskelaktivität wiesen Soames und Atha [323] nach, dass die Sprunggelenkmuskulatur bei nicht-hämophilen Kontrollpersonen, explizit der M. gastrocnemius, als Indikatormuskel fungiert. Ein Überkippen nach vorn wird somit verhindert. Alle weiteren Muskeln der unteren Extremität nehmen bei Personen ohne muskuloskelettale Einschränkungen in der Realisierung der Standregulation nur eine untergeordnete Rolle ein und zeigen eine geringfügige Muskelaktivität [162]. Dem entgegen wurde in eigenen Untersuchungen zur Standregulation bei Patienten mit hämophiler Arthropathie eine veränderte Muskelaktivität im ruhigen Stand nachgewiesen. Bei der Extensorengruppe am Kniegelenk wurde eine erhöhte Muskelaktivität im Vergleich zu einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe belegt [106, 108, 110, 193, 195]. Zudem konnten wir hierbei zeigen, dass die erhöhte Aktivität der Extensoren am Kniegelenk ab der Altersgruppe von 40-49 Jahren mit steigendem Alter (bis hin von 50-70 Jahren) zunahm [109] (Abb.70). Besonders deutlich war dies bei den Mm. vasti ( $p < 0,05$ ).

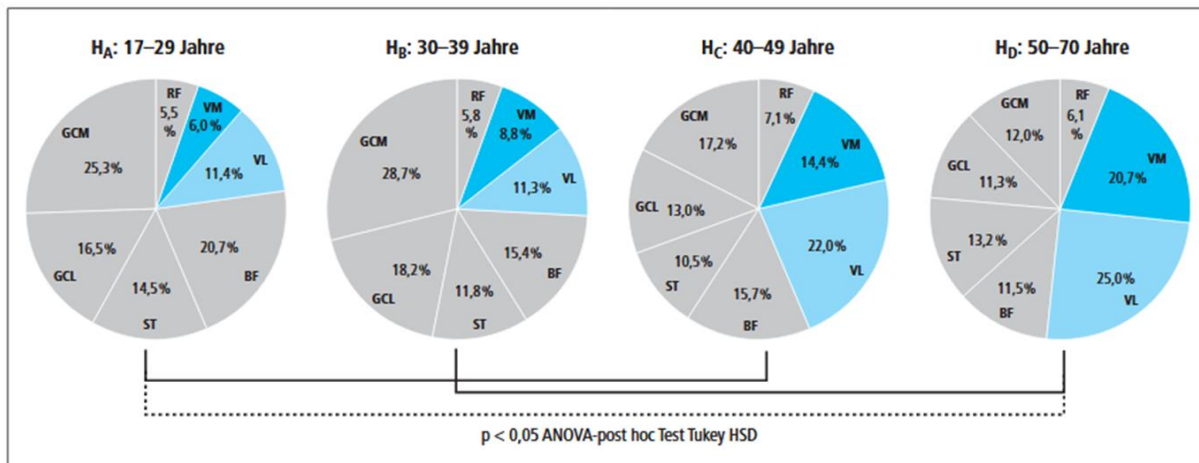


Abb. 70: Darstellung der relativen Amplitudenwerte (%) für die linke Extremität während des bipedalen Stands nach Altersgruppen (in Jahren) nach Göhler et al. 2014 [110]

HA: 17-19 (N=37), HB: 30-39 (N=50), HC: 40-49 (N=61), HD: 50-70 (N=43); \* $p < 0,05$ , ANOVA post hoc Test Tukey's HSD; RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale

In der vorliegenden Studie bildete sich die erhöhte Muskelaktivität der Extensoren ausschließlich in einer Tendenz ab. Anhand der Mediane der Muskelpotentiale wurden keine Gruppenunterschiede deutlich, wobei die Amplitudenwerte der hämophilen Gruppe einen großen Interquartilabstand aufwies. Unter Berücksichtigung des oberen Quartils zeigten die Mm. vasti der hämophilen Patienten im Vergleich zur nicht-hämophilen Kontrollgruppe eine höhere Muskelaktivität (H versus C: M. vastus medialis links  $H_{Q75} = 14,6 \mu V$  versus  $C_{Q75} = 6,7 \mu V$ , M. vastus lateralis links  $H_{Q75} = 22,5 \mu V$  versus  $C_{Q75} = 9,6 \mu V$ / M. vastus medialis rechts  $H_{Q75} = 17,3 \mu V$  versus  $C_{Q75} = 9,9 \mu V$ , M. vastus lateralis rechts  $H_{Q75} = 23,2 \mu V$  versus  $C_{Q75} = 19,2 \mu V$ ). Dieser Aspekt lässt Rückschlüsse auf die große Heterogenität innerhalb der hämophilen Gruppe, bezogen auf die Muskelaktivität im bipedalen Stand zu. Zudem waren die eingeschlossenen 191 hämophilen Patienten durchschnittlich 40 Jahre alt. In der eigenen früheren Studie zur „Untersuchung der altersabhängigen Ansteuerung der Muskulatur im Stand“ [110] waren die hämophilen Patienten in der Altersgruppe von 40-49 Jahren um 4 Jahre älter, was womöglich mit stärkeren Veränderungen des Gelenkzustandes infolge der Progression der hämophilen Arthropathie und der Muskelatrophie am Quadrizeps einhergeht. Eigene Studien zur Maximalkraftmessung am Quadrizeps belegten ebenfalls ab einem Alter von 40-49 Jahren eine deutliche Kraftabnahme [38]. In Verbindung mit der Verschlechterung der Gelenksituation mit zunehmendem Alter [328] wurden muskuloskelettale Defizite deutlich, die vermutlich in der vorliegenden hämophilen Gesamtgruppe aufgrund einer fehlenden gelenkbezogenen Klassifizierung der Gruppe in Form einer veränderte Muskelaktivität deutlich wurden.

Wenn auch keine signifikanten Gruppenunterschiede bezogen auf die Muskelaktivität ermittelt werden konnten, waren die Amplitudenwerte im bipedalen Stand im Vergleich zum Sitz deutlich höher. Dieser Befund bekräftigt den Aspekt die Sitzposition als Vergleichsbasis für den Nachweis der elektrophysiologischen Situation in einer annähernd ruhenden Position heranzuziehen und bei zukünftigen Settings zur Untersuchung der Muskelaktivität zu integrieren.

### 5.1.3 Kniebeuge

Die Position der „Kniebeuge“ gilt als geeignete Übung, in der der Quadrizeps, die Hamstrings sowie die Mm. gastrocnemii in effektiver Weise rekrutiert [71] und somit die für Knie- und Sprunggelenk relevanten Muskelbewegungen in einer Position abgebildet werden [249]. Bei der Wahl des Flexionswinkels sollte im Unterschied zur Vorgängerstudie [105] eine Steigerung der Belastungsanforderung zum bipedalen Stand und der Kniebeuge (Flexionswinkel = 30 Grad) mit dem Ziel erreicht werden, das Ergebnis einer gleichbleibenden Muskelaktivität der Extensoren im Stand und in der Kniebeuge besser einordnen zu können. Während in der Literatur ein Range von 0-60 Grad empfohlen wird, um hohe Gelenkkräfte durch patellofemorale Kompression, Stress [118] und die Ausbildung weiterer artikulärer Knorpeldegenerationen zu vermeiden [95] und dennoch eine gezielte Aktivierung der beteiligten Muskulatur zu erreichen, wurde in der vorliegenden Untersuchung ein Flexionswinkel von 50 Grad gewählt. Ausgangslage ist, dass die Stärke der Kontraktion vom Flexionswinkel abhängt. Wilk und Mitarbeiter [367] haben gezeigt, dass bis zu einem Flexionswinkel von 45 Grad die hinteren Scherkräfte (245-565 N) relativ gering sind und ab 45-75 Grad Flexion rapide zunehmen. Der gewählte Flexionswinkel von 50 Grad bleibt für die hämophilen Patienten zu bewältigen und verursacht mit der geschilderten Begründung von Wilk et al. [367] bereits Stress im Gelenk, der durch eine erhöhte Muskelaktivität kompensiert werden muss.

Beide untersuchten Gruppen zeigten in der Kniebeuge mit einem Flexionswinkel von 50 Grad für den Quadrizeps sowie die Hamstrings deutlich höhere Amplitudenwerte als im bipedalen Stand. Damit kann die Vermutung der Vorgängerstudie [105] bestätigt werden, nach der ein Flexionswinkel von 30 Grad für die hämophile Gruppe eine gelenkentlastende Funktion generiert und somit zu gering ist, um einen Aktivitätsanstieg in der Kniebeuge zu erzeugen. Durch die Kontraktion der beteiligten Muskeln in der Kniebeuge mit dem gewählten Winkel von 50 Grad (Quadrizeps, Hamstrings und Mm. gastrocnemii) wird zum einen die Kompression zwischen Femur und Tibia generiert und zugleich Scherkräfte reduziert. Eine reibungslose Gelenkführung bleibt gewährleistet. Der gewählte Flexionswinkel von 50 Grad ist demnach für zukünftige Untersuchungen geeignet.

Die Messungen ergaben, in Übereinstimmung mit den Untersuchungen im Squat von Wilk und Kollegen [367], dass vor allem die Mm. vasti sowohl bei den hämophilen Patienten wie bei der nicht-hämophilen Kontrollgruppe absolut und relativ die höchste Aktivierung der beteiligten Muskulatur in der Kniebeuge aufwiesen und den größten Teil an der Gesamtkontraktion ausmachten.

Im Unterschied zum Mm. vasti wurde der M. rectus femoris bei beiden Gruppen in der Kniebeuge geringer aktiviert, was vermutlich in seiner biartikulären Funktionsweise als Hüftbeuger und Kniestrecker begründet ist. Betrachtet man die Situation des „Aufstehens“, muss am Hüftgelenk ein streckendes Moment erzeugt werden. Eine Kontraktion des M. rectus femoris würde diesem entgegenwirken [12].

Signifikante Unterschiede wurden zwischen der hämophilen Gruppe und den nicht-hämophilen Kontrollpersonen in der Kniebeuge für die Muskelaktivität der Hamstrings deutlich. Die absoluten sowie relativen Amplitudenwerte des M. semitendinosus der hämophilen Gruppe waren bei der linken und rechten Gelenkseite gegenüber der nicht-hämophilen Kontrollgruppe deutlich höher ( $p < 0,05$ ). Für den M. biceps femoris traf dieser Gruppenunterschied für die absoluten Amplitudenwerte der rechten Extremität sowie der relativen Amplitudenwerte beidseits zu ( $p < 0,05$ ). Mehrere Autoren konnten zeigen, dass die Kontraktion der Hamstrings während einer Kniebeuge der vorderen tibialen Verschiebung, verursacht durch die Arbeit des Quadrizeps, entgegenwirkt [236, 249, 270, 370]. Lutz et al. [214] fanden heraus, dass die muskuläre Arbeit der Hamstrings nicht ausreicht, um die vorderen Scherkräfte zu reduzieren.

Zudem muss hinzugefügt werden, dass in der untersuchten hämophilen Gruppe (N=191) eine Oberkörperverneigung nicht ausgeschlossen werden kann, was eine erhöhte Aktivierung der Hamstrings [236] erklären könnte.

Um diesen Aspekt zu prüfen, wurde die hämophile Gesamtgruppe nachträglich separiert und ausschließlich die hämophilen Patienten mit einer „normalen Ausführung in der Kniebeuge“ (N=128) betrachtet. Das Bild der erhöhten Aktivierung der Hamstrings bestätigte sich auch in dieser Gruppe, somit kann dies nicht ausschließlich auf einen Kompensationsmechanismus zurückgeführt werden. Eine separate Betrachtung des Einflusses verschiedener Kompensationsstrategien in der Kniebeuge wird in dem folgenden Studienteil IIb (siehe Kompensation auf der Sekundärebene 5.2.2) diskutiert.



#### 5.1.4 Maximale Willkürliche Isometrische Muskelkontraktion (MVIC)

Die Testposition der MVIC wurde in der vorliegenden Studie vorrangig als reliable [75, 172] Normalisierungsmethode eingesetzt, um die abgeleiteten Amplitudenwerte auf eine valide Referenz zu skalieren und einen interindividuellen Vergleich zu ermöglichen. Die Wahl des Knieflexionswinkels von 70-75 Grad orientierte sich an dem Ziel, die maximale Kontraktion des M. rectus femoris (RF) sowie der Mm. vasti zu erreichen. Bisherige Studien [245, 259] heben den bedeutenden Einfluss des Kniewinkels auf das myoelektrische Potential der kniegelenksumgreifenden Muskulatur hervor. Ebersole und Kollegen [69] wiesen im Vergleich von verschiedenen Flexionswinkeln (25, 50 und 75 Grad) bei 75 Grad Knieflexion die höchste Aktivierung bei 100 Prozent MVIC für den RF und die Mm. vasti nach. Zudem wurden in der eigenen Arbeitsgruppe Untersuchungen zur Maximalkraft am Kniegelenkstreckere ebenfalls bei einem Flexionswinkel von 75 Grad durchgeführt [38, 39], so dass weiterführende vergleichende Betrachtungen zukünftig möglich sind.

Neben dem Einsatz der MVIC als Normalisierungsmethode, wurden die absoluten Amplitudenwerte im Gruppenvergleich (hämophile (H) versus nicht-hämophile Personen (C)) betrachtet, um eine Aussage über das gruppenspezifische sowie interindividuelle maximale Aktivierungspotential am Beispiel des Kniegelenkstreckers treffen zu können. Die hämophilen Patienten erreichten, wie zu erwarten gegenüber der nicht-hämophilen Kontrollgruppe geringere maximale Amplitudenwerte (RF und VL beidseits,  $p < 0,05$ ). Bei der Betrachtung der Peak-Werte lagen die hämophilen Patienten ( $H_{MVIC\_max} = 151$  Microvolt bei M. vastus medialis links) deutlich unter dem gruppenspezifischen Peak-Wert der Kontrollgruppe ( $C_{MVIC\_max} = 210$  Microvolt bei rectus femoris links). Es stellt sich die Frage: Können die hämophilen Patienten ihr gesamtes Spektrum der kontraktiven Einheiten aufgrund einer veränderten Modulation afferenter Signale nicht vollständig ausschöpfen oder ist die maximale Muskelaktivierung aufgrund von destruktiven Gelenkzuständen herabgesetzt? Studien zu der maximalen Aktivierung bei dem hämophilen Patientenklientel liegen bisher keine vor. Untersuchungen am Kniegelenk bei Patienten mit Osteoarthrose begründen die Reduktion in der maximalen Aktivierung mit einer Schwäche des Quadrizeps [158]. Der vorausgegangene Knorpelschaden begünstigt den Kraftverlust, was sich beim hämophilen Patientenklientel als Atrophie der umgreifenden Muskulatur äußert [38, 113, 128, 133]. Eine Vielzahl von Studien wiesen einen signifikant geringeren Kraftstatus bei Personen mit schwerer Hämophilie im Vergleich zu nicht-hämophilen Personen nach [112, 128, 133, 134]. Die im Rahmen von HämArthro durchgeführte Maximalkrafttestung von Stäuber et al. [327]

zeigte bei erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie eine im Mittel um 22-24 Prozent geringere Maximalkraft des M. quadriceps femoris (N=198, Alter  $38 \pm 11$  Jahre). Es wird angenommen, dass die artikulären Rezeptoren des Kniegelenks, aufgrund von Schwellung, Entzündung und Schmerz [275] die artikulären Mechanorezeptoren stimuliert – z.B. Mechanorezeptoren die in der Gelenkkapsel lokalisiert sind – rufen abnormale afferente Informationen hervor, was wiederum die elektrische Erregbarkeit der Alpha-Motoneuronen herabsetzt und auf diese Weise zu einer reduzierten willentlichen Aktivierung des Quadrizeps führt [158]. Explizit der Schmerz wird als „Verursacher“ für die Inhibition der maximalen Muskelaktivierung verantwortlich gemacht. Er beeinflusst die Stärke, das Aktivitätslevel der Muskulatur und führt zu einer verminderten Ausschöpfung des gesamten Aktivitätspotentials [117, 137]. Eine schmerzbedingte geringere Kraftentfaltung kann die Konsequenz sein [20]. Henriksen et al. [124, 125] verwies bei von schmerzbeeinträchtigten Gelenken auf reduzierte Peak-Momente. In der vorliegenden Studie wurde während der MVIC-Messung in Rücksprache mit dem hämophilen Patienten darauf geachtet, die maximale willkürliche Aktivierungen in einem schmerzfreen bzw. schmerzreduzierten Zustand durchzuführen. In einem Probeversuch der Testposition wurde dies getestet, wobei bei dem hämophilen Patientenklintel ein chronischer Schmerzzustand nicht ausgeschlossen werden kann. In weiterführenden Studien ist eine Inkludierung der Schmerzsituation über die Numerische Rating-Skala (NRS) zur Beurteilung der aktuellen Schmerzen des betroffenen Gelenkes in den letzten zwei Wochen oder auch eine Schmerzmessung kombiniert mit einer Ultraschalldiagnostik [180] zur Ableitung des aktuellen Gelenkzustandes, zu empfehlen.

### **5.1.5 Der gesamte Umfang der Muskelaktivität in allen Testpositionen am Beispiel des M. quadrizeps femoris (QF)**

Bisher gibt es keine vergleichbaren Studien, in denen das gesamte Spektrum der muskulären Aktivierung des QF ausgehend von einer Ruheposition, über eine höhere Belastungsanforderung (Kniebeuge), bis hin zu einer maximalen willkürlichen Kontraktion beim hämophilen Patientenklintel im Vergleich zu einer nicht hämophilen Kontrollgruppe im Zusammenhang betrachtet wurde. Eigene Untersuchungen beleuchteten ausschließlich ein bis zwei Testpositionen, wie zum Beispiel den bipedalen Stand [105-107, 188, 189, 192] oder auch gemeinsam in Kombination mit der Kniebeuge [105]. Erstmals kann somit der gesamte Umfang des Aktivitätsverhaltens ein Bild über das gesamte Spektrum der Muskelaktivität in Ruhe bis hin zur maximalen Aktivierung bei hämophilen Patienten geben.

In der zusammenfassenden Betrachtung aller untersuchten Testpositionen zeigte sich bei beiden Gruppen (H/C) im Verlauf von der Ruheposition im Sitz, zum bipedalen Stand über eine erhöhte Belastungsanforderung der Kniebeuge bis hin zur maximalen Aktivierung ein stetiger Anstieg der Muskelaktivität des QF. Bei dem Übergang vom Sitz zum bipedalen Stand wurde nur ein geringer Anstieg der Muskelaktivität deutlich. Bei einer früheren eigenen Untersuchung zum Aktivitätsverhalten der kniegelenksumgreifenden Muskulatur vom bipedalen Stand zur Kniebeuge mit einem Flexionswinkel von 30 Grad (Abb.71), wurde eine Aktivitätsabnahme der Extensoren bei hämophilen Patienten im Vergleich zu einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe nachgewiesen [105]. Bei dem Kniegelenk, was stärker von funktionellen sowie strukturellen Einschränkungen infolge der hämophilen Arthropathie betroffen war (Scorewert:  $7,1 \pm 3,9$ ) reagierte der M. vastus lateralis im Vergleich zu der nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit einer Verringerung der Muskelaktivität in der Kniebeuge ( $p \leq 0,001$ ). Folgender Erklärungsansatz wurde hierbei herangezogen. Eine Kniebeuge mit einem Flexionswinkel von 30 Grad bringt das Kniegelenk zunächst durch den geringsten intra-artikulären Druck in dieser Position in eine „schonende Position“ und Scherkräfte werden reduziert [78]. Die Muskelaktivität des Quadrizeps wurde infolge dessen in dieser Beugstellung reduziert [105].

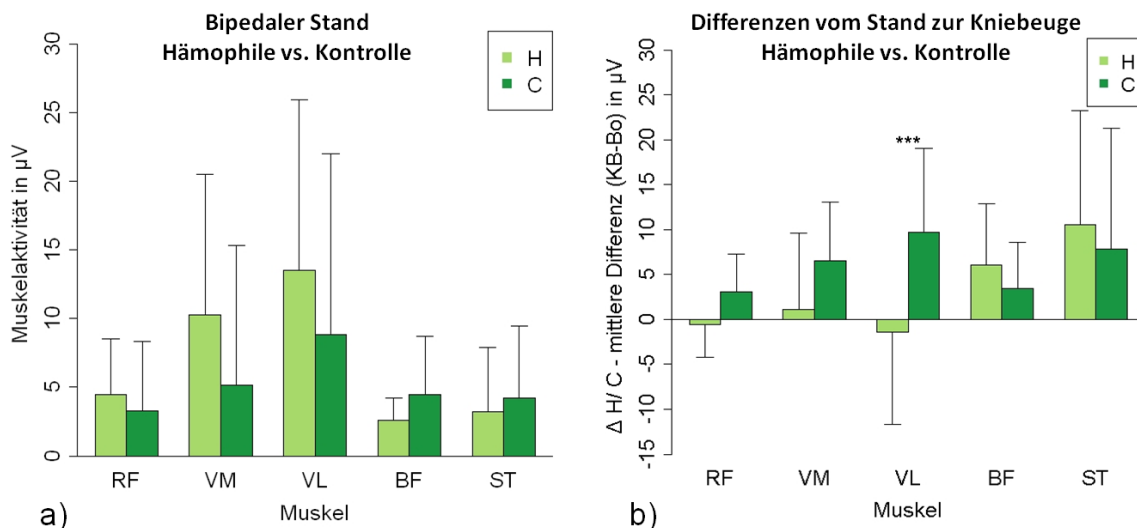


Abb. 71: Vorgängerstudie a) bipedaler Stand b) Differenzen graduelle Kniebeuge (KB) - bipedaler Stand (Bo) nach Göhler et al. 2009 [105], KB mit einem Knieflexionswinkel von 30 Grad, Hämophiligruppe (H) stärker betroffenes Kniegelenk (N=26) versus nicht-hämophile Kontrollgruppe (C: N=21), RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, \* $p < 0,001$  für VL, ANOVA post hoc Test Tukey's HSD

Entgegen dieser Beobachtung wurde in der vorliegenden Studie mit zunehmender Belastungsanforderung in der Kniebeuge mit einem Flexionswinkel von 50 Grad gegenüber dem Stand, eine gesteigerte Muskelaktivität des Quadrizeps notwendig.

Im Gruppenvergleich für den M. rectus femoris links signifikant ( $\Delta_{H\_Kniebeuge}$ : 5,0  $\mu$ V versus  $\Delta_{C\_Kniebeuge}$ : 7,8  $\mu$ V,  $p < 0,05$ ). Die Mm. vasti wurden bei beiden Gruppen, ausgehend vom bipedalen Stand zur Kniebeuge im Vergleich zum RF, stärker aktiviert (M. vastus medialis links/rechts:  $\Delta_{H\_Kniebeuge\_links}$ : 22,9  $\mu$ V/  $\Delta_{H\_Kniebeuge\_rechts}$ : 17,4  $\mu$ V versus  $\Delta_{C\_Kniebeuge\_links}$ : 26,3  $\mu$ V/  $\Delta_{C\_Kniebeuge\_rechts}$ : 21,5  $\mu$ V; M. vastus lateralis links/rechts:  $\Delta_{H\_Kniebeuge\_links}$ : 19,1  $\mu$ V/  $\Delta_{H\_Kniebeuge\_rechts}$ : 19,2  $\mu$ V versus  $\Delta_{C\_Kniebeuge\_links}$ : 24,5  $\mu$ V/  $\Delta_{C\_Kniebeuge\_rechts}$ : 23,9  $\mu$ V).

Im Vergleich des untersuchten Kollektivs zur Vorgängerstudie mit einem Knieflexionswinkel in der Kniebeuge von 30 Grad [105] waren die hämophilen Patienten der vorliegenden Studie hinsichtlich des Alters 2 Jahre jünger ( $H_{Kniebeuge\_50Grad}$ : 40 $\pm$ 12 Jahre,  $H_{Kniebeuge\_30Grad}$ : 42 $\pm$ 10 Jahre) und wiesen bei der Gelenksituation geringere funktionelle und strukturelle Einschränkung am Kniegelenk in Form eines geringeren klinischen Kniegelenkscores nach Gilbert [98] ( $H_{Kniebeuge\_50Grad}$ : 3,0 $\pm$ 2,7,  $H_{Kniebeuge\_30Grad}$ : 7,1 $\pm$ 3,9) auf. Im Zusammenhang mit dem größeren Flexionswinkel von 50 Grad, bei dem im Vergleich zu einem Flexionswinkel von 30 Grad höhere Stressoren auf das Kniegelenk wirken [367], wies der Quadrizeps eine deutliche Aktivitätssteigerung bei den hämophilen Patienten der vorliegenden Studie auf. Es hat den Anschein, mit einer geringeren Einschränkung in der Gelenksituation am Kniegelenk können hämophile Patienten dennoch eine annähernd physiologische Muskelaktivität in Form einer Steigerung der Muskelaktivität ausgehend vom Stand zur Kniebeuge generieren, was im Vergleich einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe ohne destrukturierter Gelenkprozesse (Gelenkscore  $C_{Kniegelenk}$ : 1,4 $\pm$ 1,0) dennoch geringer war.

Der Übergang von der Kniebeuge zur maximalen Aktivierung machte bei beiden Gruppen einen deutlichen Anstieg der Muskelaktivität notwendig, wobei dieser bei der nicht-hämophilen Kontrollgruppe höher war ( $p < 0,05$ , ausgenommen M. vastus medialis rechts). Die Aktivitätszunahme reichte bei der hämophilen Gruppe von  $\Delta_{H\_MVIC}$ : 100  $\mu$ V (VL links) bis  $\Delta_{H\_MVIC}$ : 115  $\mu$ V (VM rechts), wohingegen die nicht-hämophile Gruppe eine höhere Spannweite in der Aktivitätszunahme von  $\Delta_{C\_MVIC}$ : 126  $\mu$ V (VM rechts) bis  $\Delta_{C\_MVIC}$ : 199  $\mu$ V (RF links) aufwies. Gelenkblutungen in die untere Extremität sind häufig aufgrund von Schmerzen mit einer Schonung oder auch dem Nichtgebrauch der betroffenen Extremität verbunden. Bleibt dann eine gezielte Rehabilitation aus können reaktive Verluste, wie eine mechanische Verfestigung der Muskelfunktion die Folge sein, was wiederum die

Vulnerabilität des betroffenen Gelenkes erhöht. Des Weiteren könnte die Progression der gelenk- und muskeldegenerativen Prozesse das körperliche Aktivitätsniveau durch psychische sowie physische Einschränkungen beeinträchtigen und langfristig die alltägliche Muskelbeanspruchung reduzieren. Diese Immobilisation hat wiederum eine Verschlechterung der Muskeltrophik und –kraft zur Folge. Die Kniegelenksexensoren sind nach Di Prampero und Narici [64] besonders betroffen. Bereits nach einer Ruhigstellung des betroffenen Gelenkes von 2 Wochen wird beim M. quadriceps femoris eine Kraftverlust um 15 Prozent deutlich, der nach 23 Tagen bereits auf 21 Prozent ansteigt [34].

Neben der Immobilisation könnte auch die arthrogene Muskelinhibition eine wesentliche Ursache für die bei hämophilen Patienten geringere Muskelaktivität im Vergleich zu einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe darstellen. Unter dem Begriff der arthrogenen Muskelinhibition wird zunächst die Unfähigkeit beschrieben, einen Muskel trotz fehlender struktureller Schädigung des betreffenden Muskels oder des ihn innervierenden Nervs vollständig zu aktivieren [121, 148]. Es gibt einige Anzeichen für Komplexe Wechselbeziehungen zwischen sensomotorischen Dysfunktionen der Muskulatur und Gelenkschädigungen [157]. Entsprechend der Theorie der arthrogenen Muskelinhibition scheint es stattdessen plausibel, dass Veränderungen im osteoarthritischen Gelenk, wie Knorpelschädigung, zu Unterschieden in Form einer abnormalen afferenten Information und in Folge dessen zur Schwäche des Quadrizeps und Reduktion der maximalen Aktivierung führen können [334]. Somit kann die annähernd um die Hälfte verringerte Aktivitätssteigerung bei den hämophilen Patienten ausgehend von der Kniebeuge zur maximalen Aktivierung im Vergleich zur nicht-hämophile Kontrollgruppe ( $\Delta_{H\_MVIC\_Peak}$ : 115  $\mu V$ /  $\Delta_{C\_MVIC\_Peak}$ : 199  $\mu$ ), auf die genannten Unterschiede der afferenten Impulse zurückgeführt werden. Überdies wird vermutet, dass eine veränderte afferente Information aus dem geschädigten Gelenk die Erregbarkeit der  $\gamma$ -Motoneuronen herabsetzt, wodurch die Sensivität der Muskelspindel vermindert wird und dies propriozeptive Defizite zur Folge hat [156]. Die Ausschöpfung des gesamten Kraftpotentials kann demnach herabgesetzt oder sogar vermindert sein. Untersuchungen aus der eigenen Arbeitsgruppe zu Kraftdifferenzen weisen bei hämophilen Patienten mit zunehmendem Alter eine Steigerung des Kraftverlustes von 9-14 Prozent (20-39 Jahre) bis zu 57-62 Prozent (50-59 Jahre) auf. Bei nicht-hämophilen Konrollprobanden war ausgehend vom frühen zum späten Erwachsenenalter ein Kraftverlust von nur 15-23 Prozent zu [327]. Stäuber et al. [327] führt für die Zunahme der Kraftdifferenzen bei den hämophilen Patienten 2 Erklärungsansätze an. Zum einen geht der Alterungsprozess bei dem hämophilen Patientenkielentel mit einer Progression der hämophilen

Arthropathie einher. Anhand des radiologischen Pettersson Scores konnten [85] eine blutungsbedingte Verschlechterung der Gelenksituation mit zunehmendem Alter nachweisen. Auf Grundlage der Datenbasis zu den Gelenkuntersuchungen des HämArthro-Projektes wurde dieser Aspekt einer bedeutsamen Verschlechterung des Gelenkzustandes im Altersverlauf ebenfalls belegt [328]. Eigene Untersuchungen konnten zudem einen Zusammenhang zwischen Gelenkzustand und einer veränderten Muskelaktivität nachweisen [106]. Es legt die Vermutung nahe, dass die Progression der hämophilen Kniegelenksarthropathie über das Alter mit einer Zunahme der Muskelinhibition (AMI) verbunden ist, was in einer Abschwächung und/ oder verminderten Erregbarkeit der M. quadriceps femoris während maximaler Anspannungssituationen resultiert.

Ein zweiter Erklärungsansatz geht mit degenerativen Prozessen im Rahmen der altersbedingten Muskelatrophie zumeist dem Fasertyp II einher [198]. Mit zunehmendem Alter weisen alle Muskelfasertypen eine Reduktion auf, wobei die Autopsien von Lexell et al. [204] am Skelettmuskel belegen, dass in der Mehrzahl die schnell-kontrahierenden Typ II-Fasern betroffen sind. Eine weiterführende Studie zeigte auf, dass Muskelfasern des Typ II bis zu 55 Prozent, während die des Typ I lediglich zu 25 Prozent atrophieren [7]. Demnach nimmt eher die Maximalkraft als die Stützmotorik ab [150]. Ein Grund hierfür ist, dass die großen  $\alpha$ -Motoneurone, die die Typ II-Fasern innervieren durch degenerative Prozesse um ein Vielfaches häufiger geschädigt werden als die kleinen  $\alpha$ -Motoneurone [66]. Es liegt die Vermutung einer Art „Teufelskreis“ nahe. So bleiben bei abnehmender Aktivität im Alter und/ oder infolge gezwungener Ruhigstellung bei akuten Blutungsepisoden, wichtige Stimuli für die Typ II Muskelfasern aus. Die Atrophie und Abnahme des gesamten Muskelquerschnitts ist die Folge. Als Kompensation wird Fettgewebe und Muskelkollagen eingebaut, wodurch es zur Marmorierung des Muskels kommt. Folge dessen ist eine Verschiebung der Muskel-Fett-Relation zugunsten des interstitiellen Fettgewebes. Visser et al. [358] wies eine negative Korrelation zwischen Zunahme der Fettanteile im Muskel und Kraftverlust nach. Aufgrund des höheren Bindegewebsanteil kann es zudem zu einer schlechteren Reizweiterleitung kommen. Es legt die Vermutung einer verminderten Ausschöpfung des gesamten Potenzials während einer maximalen Aktivierung (MVIC) nahe.

## **5.2 Studienteil II: Kompensation unterschieden nach Primär- und Sekundärebene**

### **5.2.1 Kompensation auf der Primärebene – Berücksichtigung des Gelenkzustandes**

Bei der klaren Zuteilung der hämophilen Patienten hinsichtlich des Gelenkzustandes wurde deutlich, dass der größte Teil des hämophilen Patientenkontingents (linke Extremität: N=90/ rechte Extremität: N=78) der Gruppe mit „mittlerem Gelenkzustand“ (klinischer WFH-Score nach Gilbert von größer 4 und kleiner 12) zuzuordnen war. Somit führte knapp die Hälfte der Hämophilie-Gruppe die Position Kniebeuge mit einem „mittleren Gelenkzustand aus. Für eine klare Abgrenzung wurde sich in der statistischen Betrachtung auf die Gruppen mit gutem und schlechtem Gelenkzustand bezogen.

Im Gruppenvergleich (H versus C) mit gutem Gelenkzustand realisierten beide Gruppen die Kniebeugeposition über die Aktivität der Mm. vasti, was bereits in der Kniebeugeposition (5.1.3) diskutiert wurde [367].

Hämophile Patienten mit schlechtem Gelenkzustand, die mit einem Gelenkscore von größer 12 bereits starke Limitierung im Bereich der Gelenksituation des Knie- und Sprunggelenkes aufwiesen, waren im Vergleich zu den Gruppen mit gutem und mittlerem Gelenkzustand deutlich älter ( $p < 0,05$ ). Sie führten die Kniebeugeposition gegenüber der nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit einem guten Gelenkzustand in Form einer erhöhten Hamstringaktivierung aus ( $p < 0,05$ ). Seuser et al. [312] bezeichnet die Hamstrings, explizit den M. biceps femoris (BF), als einen „Kompromiss-Muskel“. Dies hängt damit zusammen, dass der BF kein hoch spezialisierter Muskel mit geringer Muskeldichte und einer großen Anzahl von Muskelfasern pro motorischer Einheit ist [76]. Somit sei eine höhere Chance gegeben, die funktionale Wirkung während der Kontraktion zu verlieren. Zudem kann die Cokontraktion von Mm.vasti und den Hamstrings bei den hämophilen Patienten mit schlechtem Gelenkzustand aus einer erhöhten intra-artikulären Belastung resultieren. Hodges et al. [139] verwies auf eine erhöhte Cokontraktion am medialen Knie bei stärkerem Fortschreiten der Osteoarthritis. Beim hämophilen Patientenkontingens mit schlechtem Gelenkzustand konnten Cruz-Montecinos und Mitarbeiter [55] bei der Untersuchung der neuromuskulären Kontrolle im Gang ebenso eine erhöhte Cokontraktion zwischen synergistischen und antagonistischen Muskeln nachweisen. Die Arbeitsgruppe nahm hierbei eine Gruppenzuteilung mit Hilfe des Haemophilia Joint Health Score (HJHS) vor, dessen Parameter aus dem WFH-Scores entstammen, der in der

vorliegenden Studie zur Beurteilung der Gelenksituation genutzt wurde. Die Grenze für die hämophile Gruppe mit hohem Score und dem zur Folge schlechtem Gelenkzustand umfasste jeweils einen Scorewert von 8 für das Knie- und Sprunggelenk separat. In der vorliegenden Studie wurde die Gruppenzuteilung für den schlechten Gelenkzustand bei einem Scorewert von größer gleich 12 vorgenommen. Somit kann von einer erhöhten Cokontraktion ausgegangen werden. Weiterhin ist die Kompensatorische Entlastung des Quadrizeps durch eine erhöhte Aktivierung der Hamstrings bereits beschrieben wurden [236, 249, 270, 370]. Neben der Beurteilungsklassifikation der Gelenksituation mittels Gelenkscore nach Gilbert und dem HJHS, würde eine Ultraschalldiagnostik [50] eine feingliedrigere Beurteilung der fortschreitenden destruktiven Prozesse der hämphilen Arthropathie zulassen. Somit könnten detailliertere Rückschlüsse auf den Zustand des Gelenkes und im Weiteren der Aktivierung der umgreifenden Muskulatur getroffen werden.

### **5.2.2 Kompensation auf der Sekundärebene**

Als Basis der Untersuchung der Kompensation auf der Sekundärebene wurde zunächst der Einfluss einer Unterlagerung der Ferse bei hämphilen Patienten im bipedalen Stand herangezogen. Bei einer posturographischen Untersuchung der Standregulation bei hämphilen Patienten verwiesen. Kurz et al. [194] darauf, dass destruktive Prozesse die vom Kniegelenk (KG) ausgehen einen größeren Einfluss auf die Standregulation haben, als dies vom Sprunggelenk (SG) verursacht würde. Die von Kurz et al. [194] untersuchten hämphilen Patienten mit größeren Dysbalancen zeigten eine höhere Vorfußbelastung im bipedalen Stand, was er als sogenannte „Kniestategie“ bezeichnete. Diese vom Kniegelenk ausgehende schlechte Gelenksituation spiegelt sich bei der vorliegenden Studie in der Bewegungseinschränkung der Extension ( $Score_{KG}:-10$  bis  $-15$ ,  $Score_{SG}:-1$  bis  $0$  (Median in Grad)) wieder. Die kontrakte Situation am Kniegelenk verursachte eine höhere Aktivierung der Muskulatur am Sprunggelenk. Durch die Unterlagerung der Ferse im bipedalen Stand kann eine Erleichterung, in Form einer deutlichen Abnahme der Muskelaktivität erreicht werden (M. gastrocnemius mediale et laterale,  $p<0,05$ ).

Im weiteren Verlauf wurde die Kniebeugeposition als höhere Belastungsanforderung herangezogen, um die weiteren Kompensationsstrategien zur Realisierung der Testposition Kniebeuge zu untersuchen.

Die Position der Kniebeuge mit dem Flexionswinkel von 50 Grad verursacht patellofemorale Stress am Gelenk [361] und wird durch einen Roll-Gleitmechanismus [304] sowie die Kontraktion der gelenkumgreifenden Muskulatur [367] gemildert. Ist das Gelenk oder die



Muskulatur durch Folgezustände der hämophilen Arthropathie in ihrer Funktionsweise bereits eingeschränkt, müssen kompensatorische Strategien gewählt werden, um die Position der Kniebeuge zu gewährleisten. Die Initialreaktion zeigte sich bei hämophilen Patienten zunächst über das Sprunggelenk in Form eines „Abhebens der Fersen“, was bereits in der Studie von Runge und Mitarbeitern [293] zur Untersuchung der Standregulation bei einer translatorischen Verschiebung des Untergrundes nach posterior in einer Kombination mit einer Flexion im Kniegelenk gezeigt werden konnte. Aufgrund der plantaren Instabilität und der fehlenden posturalen Kontrolle in der statisch gehaltenen Kniebeuge wurde diese Kompensation durch eine Instruktion des Untersuchers unterbunden und auf die Einhaltung der Bewegungsvorgaben „Fersen bleiben auf dem Boden“ hingewiesen.

Sobald das Sprung- und/oder Kniegelenk infolge der destruktiven Prozesse der hämophilen Arthropathie erste Defizite aufweist und die umfangreiche Muskulatur die Kniebeugeposition nicht vollständig realisieren kann, wird eine Vorlage des Oberkörpers genutzt. Mc Laughlin et al. [222] berichteten bei zunehmender Rumpfflexion in der Kniebeuge von einer Reduzierung der Muskelaktivität des Quadrizeps. In der Arbeitsgruppe konnten wir zeigen, dass bei schlechter Gelenksituation die Kraft des Quadrizeps bereits beeinträchtigt ist [38]. Patienten, die diese Oberkörpervorlage in Kombination mit einer Hüftflexion in der Kniebeuge nutzten, zeigten im Vergleich zu Patienten mit normaler Ausführung der Kniebeuge einen deutlich schlechteren Gelenkzustand ( $p < 0,05$ ). Dabei wurden die Hamstrings mit Oberkörpervorlage in der Kniebeuge (Gruppe 2) stärker aktiviert als bei normaler Ausführung (Gruppe 2 versus Gruppe 1: M. biceps femoris links,  $p < 0,05$ ). Somit verursacht die Oberkörpervorneigung eine Reduzierung des extendierenden Momentes am Kniegelenk. Der atrophierte Quadrizeps kann durch die Rumpfflexion und einer Aktivierung der Hamstrings entlastet werden. Diese kompensatorischen Strategien wurden in einigen Studien zu dynamischen [367] und statischen [162, 236] Situationen oder auch beim Aufstehen in Sit-to-Stand-Protokollen [67] beschrieben.

Erschwert wird dieser Kompensationseffekt bei einer kontrakten Gelenksituation. Die untersuchten hämophilen Patienten der Gruppe 3 (Kniebeuge mit normaler Ausführung + Ausgleich) zeigten bereits Bewegungseinschränkungen, in der Gelenkstellung des Knies von -10 Grad beidseits und in Gruppe 4 (Oberkörpervorneigung + Ausgleich) für die linke Extremität bei -13 Grad und für die rechte Extremität bei -17 Grad. Perry und Kollegen [252] stellten anhand eines Kadavers der unteren Extremität sowie mit Hilfe eines mathematischen Modells die wirkenden Kräfte in einer fixierten Flexionsstellung des Kniegelenkes nach.

Bereits bei 5 Grad fixierter Flexionsstellung muss der Quadrizeps eine Kraft von 187 N und bei 15 Grad fixierter Flexionsstellung 500 N aufbringen, um das Kniegelenk zu stabilisieren. In einem Flexionswinkel von 50 Grad (wie es in der statisch gehaltenen Kniebeuge nachempfunden wurde) waren die Patienten laut den Untersuchungen von Perry einer zu leistenden Kraft zwischen 1813 N bis 2750 N (45-60 Grad Flexionswinkel) ausgesetzt. Patienten, die diese Kniebeuge durch Hüft- und Rumpfflexion in Form der Oberkörperverneigung nicht mehr allein realisieren konnten, nutzten als zusätzliche Strategie die Plantarflexoren (Gruppe 4). Demnach wird mit Hilfe der Oberkörperverneigung der Körperschwerpunkt vor das Knie verlagert und das Sprunggelenk durch die Plantarflexoren zusätzlich stabilisiert. Im Zusammenhang mit der deutlich höheren Aktivierung der Plantarflexoren bei Gruppe 3 + 4 im Vergleich zur Gruppe 1 + 2 (für die rechte Extremität  $p < 0,05$ ) muss auf die Notwendigkeit der Unterlagerung der Ferse mit Hilfe eines Ausgleichs eingegangen werden.

Bei Patienten die diese Kompensation nutzen mussten, lagen deutliche Einschränkungen in der Dorsalextension des Sprunggelenkes (Defizit von -3 Grad bis -4 Grad) vor und es ist von einem Pes equinus zu sprechen. Der Ausgleich unter der Ferse hat die Funktion, die angreifenden Kraftmomente am Sprunggelenk zu reduzieren. Richards und Kollegen [276] konnten in einer biomechanischen Analyse zeigen, dass sich mit zunehmender Höhe des Ausgleiches, der COP (center of pressure) von vorn (Abb. 72 A) nach hinten (Abb. 72 D) in Richtung Sprunggelenk verlagert und somit auch die angreifende Kraft (Abb. 72 siehe d) reduziert wird. Eine zu erwartende Reduzierung im Kraftarm äußerte sich jedoch nicht in einer geringeren Muskelaktivität des M. gastrocnemius. In beiden Gruppen mit Ausgleich (Gruppe 3 + 4) war die Sprunggelenksmuskulatur im Vergleich zu den Gruppen ohne Ausgleich (Gruppe 1 + 2) höher aktiviert, für die rechte Extremität signifikant ( $p < 0,05$ ). Dies stimmt mit anderen Untersuchungen mit variablen Ausgleichshöhen überein [92, 263, 276]. Rabusin und Kollegen [267] führten bei einer eingeschränkten Dorsalflexion am Sprunggelenk nach Unterlagerung der Ferse mit 6 und 9 Millimeter ebenfalls eine erhöhte Muskelaktivität des M. gastrocnemius mediale auf. Das Sprunggelenk wird durch den Ausgleich in eine Plantarflexion „gezwungen“, was die Art der Kontraktion in einen stabilisierenden Mechanismus versetzt. Diese Diskrepanz zwischen der Muskelaktivität des gastrocnemius und des äußeren Kraftmomentes am Sprunggelenk entsteht, da das Sprunggelenk in eine instabile Position gebracht wird. Dies müsste durch eine Kokontraktion des M. tibialis anterior stabilisiert werden [276], konnte aufgrund der fehlenden Ableitung des tibialis in dieser Dissertationsschrift jedoch nicht untersucht werden.

Eine separate Betrachtung der Muskelaktivität in der Kniebeuge innerhalb der hämophilen Patienten mit und ohne Ausgleich ergab keine Unterschiede. Das ist zum einen auf die geringe Fallzahl zurückzuführen. Zum anderen führten bei früheren Studien erst eine Ausgleichserhöhung von 25 Grad zu höheren Belastungen im Kniegelenk [92, 174, 264, 276, 372], so dass die Höhe von 3-5cm in der vorliegenden Studie zu niedrig waren, um Veränderungen in den Kniegelenkmomenten und somit der Muskelaktivität hervorzurufen [338].

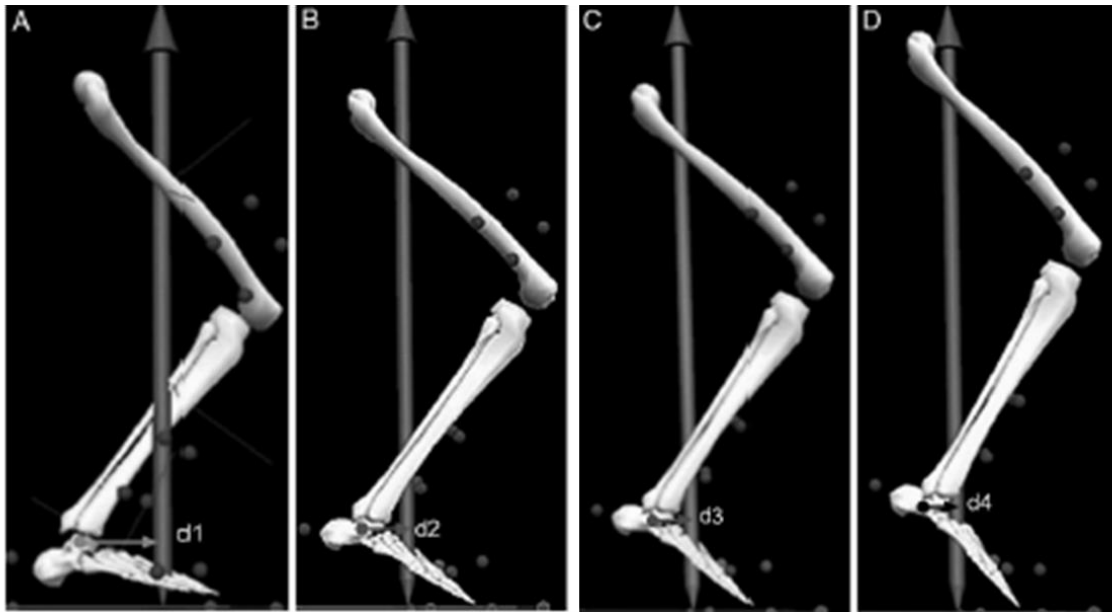


Abb. 72: Die Position des Kraftvektors in Relation zum Sprung- und Kniegelenk für verschiedene Ausgleichshöhen: A = 0 Grad; B = 8 Grad, C = 16 Grad, D = 24 Grad. Der Kraftmoment am Sprunggelenk wird durch „d1, d2, d3, d4“ dargestellt und bewegt sich mit zunehmender Ausgleichshöhe Richtung Center des Sprunggelenkes (Abbildung aus [276])

Die Kraftmomente am Knie nehmen jedoch mit steigender Ausgleichshöhe zu, so dass durch die Verschiebung des COP nach posterior der Flexionsmoment erhöht wird. Die maximale Ausgleichshöhe betrug bei den hämophilen Patienten 3-5 cm, was ca. 10-16 Grad entspricht. Zwerver [374] merkte an, dass bereits 15 Grad Erhöhung die Flexionsmomente am Kniegelenk um 40 Prozent erhöht.

Zusammenfassend wird deutlich, dass Gelenkeinschränkungen automatisch Reaktionen in der Muskelaktivierung verursachen. In eigenen Studien der Arbeitsgruppe konnten bereits bei dem hämophilen Patientenkollektiv Zusammenhänge zwischen Gelenkbeweglichkeit und Alter [57], einer altersabhängigen Kraftabnahme des Quadrizeps [38] sowie Veränderungen in der Aktivierung der kniegelenksumfangreichen Muskulatur im Stand [110] nachgewiesen werden. In der vorliegenden Studie wurde ein ähnliches Muster deutlich. Patienten mit normaler Ausführung der Kniebeuge (Gruppe 1) waren mit 36 Jahren am jüngsten. Mit

zunehmendem Alter (Gruppe 2: 46 Jahre, Gruppe 3: 52 Jahre, Gruppe 4: 53 Jahre), schlechterem Gelenkzustand und daraus resultierenden Veränderungen in der Muskelsteuerung [109], werden Kompensationen in der Kniebeuge notwendig. Oftmals beeinflussen die Arthropathien der Hämophilie nicht nur ein Gelenk in der Gelenkkette. Bei multiplen Schädigungen oder Einschränkungen der Beweglichkeit innerhalb einer Gelenkkette ist die Kompensation der limitierten Bewegung kaum umsetzbar [123]. So war die Durchführung der Kniebeuge bei einer eingeschränkten Dorsalextension (links: -11 Grad / rechts: -10 Grad) und einer Flexionskontraktur am Kniegelenk (links: -10 Grad / rechts: -16 Grad) in der ältesten Gruppe (60 Jahre) nicht mehr möglich (Gruppe 0: N=6).

### **5.3 Studienteil III: Substitution**

Um den Einfluss der Behandlungsformen auf das Ansteuerungsverhalten in verschiedenen posturalen Situationen bewerten zu können, ist es notwendig die Blutungen und die Gelenksituation der Patienten mit voller Prophylaxe (VP) und Teilprophylaxe (TP) sowie der Patienten mit On-Demand (OD) Behandlung näher zu betrachten. Goto und Kollegen [115] konnten zeigen, dass der Grad der hämophilen Arthropathie [13] mit der Anzahl von Blutungen sowie der Beweglichkeit des Gelenkes korrespondiert. Die Patienten mit On-Demand Behandlung (OD) wiesen im Vergleich zu den anderen Gruppen die meisten Gesamtblutungen (1 Jahr: 13 Blutungen / 5 Jahre: 57 Blutungen), sonstigen Blutungen (1 Jahr: 8 Blutungen / 5 Jahre: 29 Blutungen) sowie Gelenkblutungen in die untere Extremität (1 Jahr: 4 Blutungen / 5 Jahre: 21 Blutungen) auf (VP versus OD,  $p < 0,05$ ). Bei einer weiteren Gelenkspezifizierung war bei Patienten mit On-Demand Behandlung das Sprunggelenk mit 3 Gelenkblutungen innerhalb eines Jahres häufiger von Blutungen betroffen als im Vergleich zu Patienten mit voller Prophylaxe mit einer Blutung am Sprunggelenk in einem Jahr ( $p < 0,05$ ). Somit wurde, wie von Stephensen und Kollegen [331] beschrieben, das Sprunggelenk als „target joint“ in der untersuchten Patientengruppe auffällig.

Bestätigt wird dies durch die Ergebnisse des Gelenkscores, bei dem das Sprunggelenk im Vergleich zum Kniegelenk in allen Gruppen höhere Werte, demnach einen schlechteren Gelenkzustand aufwies. Die Auffassung von Collins und Kollegen [51], eine größere Zahl an Einblutungen in das Sprunggelenk verursache bei Patienten mit On-Demand Behandlung im Vergleich zu Patienten mit prophylaktischer Behandlung eine schlechtere Gelenksituation, konnte bei der vorliegenden Untersuchung jedoch nicht bestätigt werden. Patienten mit voller Prophylaxe wiesen im Vergleich zu Patienten mit On-Demand Behandlung stärkere Defizite in der Dorsalextension auf, am linken Sprunggelenk war dieser Unterschied signifikant (Typ

C 5 Jahre retrograd:  $p < 0,05$ ). Eine Einschränkung der Beweglichkeit am Kniegelenk in Form eines Extensionsdefizits lag bei allen untersuchten Patienten vor. Bei Patienten mit prophylaktischer Behandlung war diese kontrakte Situation am Kniegelenk stärker ausgeprägt, als bei den Patienten mit On-Demand Behandlung.

### **5.3.1 Sitzposition**

Die konservative Betrachtung (Typ B) ergab für 1 und 5 Jahre retrograd in der Position Sitz keine Unterschiede zwischen Patienten mit voller Prophylaxe (VP) und Patienten mit On-Demand Behandlung (OD). Mit Hinzunahme der Daten aus dem Fragebogen „Substitution/Blutung“ konnte die Gruppengröße beim Therapieregime Typ C erhöht werden, so dass im ruhigen Sitz bei Patienten mit On-Demand Behandlung im Vergleich zu Patienten mit voller Prophylaxe besonders für die linke Extremität in der Tendenz höhere Amplitudenwerte deutlich wurden (Typ C 1 Jahr / 5 Jahre retrograd: M. semitendinosus, M. gastrocnemius mediale), wobei die Muskelaktivität in Ruhe das Grundrauschen von 1-3  $\mu\text{V}$  nicht überstieg.

Bei dem linken Sprunggelenk der Patienten mit On-Demand Behandlung lag 1 Jahr retrograd 1 Gelenkblutung und 5 Jahre retrograd 6 Gelenkblutungen vor. Bereits erste intra-artikuläre Blutungen verbunden mit Schmerzen verringern die Beweglichkeit am betroffenen Gelenk und können den Verlust der Gelenkfunktion zur Folge haben [279]. Bei den untersuchten Patienten mit On-Demand Behandlung (1 Jahr retrograd) äußerte sich dies bereits in Form von Einschränkungen in der Dorsalextension des linken Sprunggelenkes von 6 Grad.

Es ist anzunehmen, dass die umfangreiche Muskulatur versucht dieses Defizit bereits in Ruhe auszugleichen, so dass die Sprunggelenksmuskulatur in Ruhe eine höhere Muskelaktivität generieren müsste [321].

Im Vergleich zu Patienten mit prophylaktischer Behandlung, mit einer geringeren Einschränkung in der Dorsalextension (VP: 10 Grad / TP: 7 Grad), ist ebenfalls ein Unterschied bei Patienten mit On-Demand Behandlung zu erwarten. Untersuchungen von Perry [253], die bei Patienten mit fixierten Plantarflexoren in der Sitzposition erhöhte Amplitudenwerte der Sprunggelenksmuskulatur nachwies, konnte bei der vorliegenden Untersuchung nicht detektiert werden. Die Amplitudenwerte blieben bei allen Gruppen unter  $3\mu\text{V}$ .

Aufgrund der deutlich höheren Anzahl an Einblutungen in das linke Sprunggelenk in den letzten 5 Jahren bei Patienten mit On-Demand Behandlung (N=6) im Vergleich zu Patienten

mit voller Prophylaxe (N=2), können die durch intra-artikuläre Blutungen verursachten destruktiven Prozesse [54, 288, 350] eine erhöhte Aktivierung des M. gastrocnemius notwendig machen. Am rechten Sprunggelenk wurden diese Gruppenunterschiede (VP versus OD) bezüglich der Blutungshäufigkeiten sowie der Beweglichkeitseinschränkung nur in einem geringen Maß sichtbar, so dass die rechte Sprunggelenksmuskulatur in der Sitzposition keine Unterschiede aufwies.

Jede Gelenkblutung am Kniegelenk verursacht eine Volumenzunahme im Gelenk, was eine Hemmung der Propriozeptoren [199] sowie der Nervenimpulse zum M. vastus medialis (VM) verursacht [58, 147]. Der VM ist der Muskel der Vastusgruppe der zuerst atrophiert [86, 205, 271] und demnach auf die Blutungsereignisse reagiert.

Seuser und Kollegen [316] wiesen bei einer elektromyographischen Untersuchung des Quadrizeps, bei einem 8-jährigen Jungen mit Hämarthropathie des rechten Kniegelenkes mit klinisch evidenter Synovitis, eine deutlich höhere Muskelaktivität in Ruhe am VM der linken Seite nach. Demnach zeigte sich eine Reaktion auf die blutungsbedingte Gelenkschädigung auf der kontralateralen Seite.

Dies korrespondiert mit unseren Untersuchungen im geringfügigen Maß. Das rechte Kniegelenk der Patienten mit On-Demand Behandlung (7 Blutungen / 5 Jahre retrograd) wies im Vergleich zu Patienten mit voller Prophylaxe (5 Blutungen / 5 Jahre retrograd) mehr Blutungen auf und am linken VM bei der OD Gruppe im Vergleich zur VP Gruppe wurde in der Tendenz eine höhere Muskelaktivität in Ruhe deutlich. Die Muskelaktivität überstieg die  $3 \mu\text{V}$  nicht und ist somit vom Grundrauschen nicht zu unterscheiden.

Zudem wird bei Atrophie des VM [86, 205] weniger Zug nach anterior ausgeübt, so dass durch eine zusätzliche Schrumpfung der hinteren Kniegelenkscapsel der obere Tibiakopf nach posterior wandert, was wiederum eine Verkürzung der Hamstrings nach sich zieht. Zum Schutz des Gelenkes generiert die Muskulatur infolge des nozizeptiven Reflexes [351] bereits in Ruhe eine erhöhte Muskelaktivität [321], die mit der Kontraktion der Flexorgruppe gekoppelt ist [297]. Die Hamstrings der Patienten mit On-Demand Behandlung zeigten bei unseren Untersuchungen im ruhigen Sitz im Vergleich zu Patienten mit prophylaktischer Behandlung keine höhere Amplitudenwerte. Somit kann die These von Schlosberg [321] nicht bestätigt werden.

### 5.3.2 Bipedaler Stand

Beide Betrachtungen der Therapieregimes Typ B sowie Typ C ergaben für 1 und 5 Jahre retrograd im bipedalen Stand keine Unterschiede zwischen Patienten mit voller Prophylaxe (VP) und Patienten mit On-Demand Behandlung (OD). Dennoch wurde in allen betrachteten Gruppen die erhöhte Aktivität der Extensoren im bipedalen Stand deutlich, explizit der *Mm. vasti*. Im Zusammenhang mit dem Extensionsdefizit am Kniegelenk bei allen Gruppen, bestätigen sich die Ergebnisse aus eigenen Studien [106].

Gruppenunterschiede in der Muskelaktivität zeigten sich ausschließlich zwischen Patienten mit On-Demand Behandlung und Patienten mit Teilprophylaxe. Die Sprunggelenksmuskulatur wies bei Patienten mit Teilprophylaxe (TP) eine deutlich höhere Aktivität auf als bei Patienten mit On-Demand Behandlung (Typ B 1 Jahr: *M. gastrocnemius mediale links* / Typ C 5 Jahre: *M. gastrocnemius laterale rechts*,  $p < 0,05$ ). Hinzu kommt bei den Patienten mit TP ein Extensionsdefizit am Kniegelenk links von -6 Grad (Typ B 1 Jahr) und rechts von -7 Grad (Typ C 5 Jahre) was gegenüber den Patienten mit OD höher war (Extensionsdefizit Typ B 1 Jahr: -1 Grad / Extensionsdefizit Typ C 5 Jahre: -4 Grad). Um die Position im Stand trotz Extensionsdefizit zu sichern, verweisen Hsu und Mitarbeiter [152] auf die Aufgabe der Plantarflexoren die Standposition über deren Aktivität zu stabilisieren. Zudem trägt der *M. gastrocnemius* mit größerer Spannung zu der Reduzierung der Anforderung des Quadrizeps bei kontraktam Kniegelenk bei [366]. Diese erhöhte Aktivität des Quadrizeps als Ausgleich zu der kontrakten Situation am Kniegelenk wurde bei den Patienten mit Teilprophylaxe für die linke Extremität (Extensionsdefizit Typ C 5 Jahre TP: -6 Grad / OD: -1 Grad) am *M. vastus lateralis* deutlich (TP versus OD:  $p < 0,05$ ) und bestätigt somit die eigenen Studienergebnisse [108]. Die bei den Patienten mit TP stärker ausgeprägte fixierte Flexionsstellung am Kniegelenk, hat aufgrund der verkürzten Muskelstränge der Hamstrings [16, 42] eine erhöhte Muskelaktivität zur Folge. Im Gruppenvergleich wurde dies für den *M. biceps femoris* nachgewiesen (TP versus OD:  $p < 0,05$ ).

### 5.3.3 Kniebeuge

In der ersten Betrachtung der Amplitudenwerte fällt auf, dass alle Gruppen mit unterschiedlichen Behandlungsformen die Kniebeugeposition zum größten Teil über die Aktivität der Extensoren, explizit den Mm. vasti ausführten, was der Studienlage an Personen ohne pathologischen Veränderungen am Knie- und Sprunggelenk entspricht [88].

Von den drei abgeleiteten Anteilen des Quadrizeps ist der M. vastus medialis der Muskel, der zuerst auf intra-artikulären Blutungen und damit verbundenen patellofemorale Gelenkschmerz mit einer Verzögerung in der Aktivierung [359] sowie einer Atrophie [44, 143, 205] reagiert. Bei der Gruppe mit On-Demand Behandlung lagen 5 Jahre retrograd 7 Blutungen in das rechte Kniegelenk vor, was im Gegensatz zu Patienten mit voller Prophylaxe (5 Kniegelenksblutungen), beim M. vastus medialis zu einer geringeren Muskelaktivität in der Kniebeuge führt (Typ C 5 Jahre retrograd OD versus VP:  $p < 0,05$ ). Es scheint als würden die zwei anderen Anteile des Quadrizeps, der M. vastus lateralis und M. rectus femoris dies mit einer erhöhten Aktivität ausgleichen (Typ B 5 Jahre retrograd OD versus VP,  $p < 0,05$ ).

Die Hamstrings reagieren auf die Gelenkblutungen ebenfalls in Form einer erhöhten Aktivität [58, 317], was bei den Patienten mit On-Demand mit einer größeren Anzahl an Kniegelenksblutungen korrespondierte (Typ C 1 Jahr / 5 Jahre retrograd: M. biceps femoris rechts, M. semitendinosus rechts, OD versus VP,  $p < 0,05$ ).

Am Sprunggelenk wiesen die Patienten mit prophylaktischer Behandlung (Sprunggelenk links: VP / TP: 8 Grad / 6 Grad Sprunggelenk rechts: 10 Grad / 7 Grad) im Vergleich zu Patienten mit On-Demand Behandlung (Sprunggelenk links / rechts: 12 Grad / 11 Grad) beidseits eine größere Einschränkung in der Dorsalextension auf. Perry [253] konnte bei Patienten mit fixierter Plantarflexion im Stand zeigen, dass eine Beugung im Knie das Sprunggelenk in eine Neutralstellung bringt und somit eine Dorsalextension (5 Grad - 15 Grad) ermöglicht. Der M. gastrocnemius war hierbei konsequent entspannt, was sich bei den Patienten mit prophylaktischer Behandlung in Form einer geringeren Aktivität im Vergleich zur On-Demand Gruppe zeigte (Typ C 5 Jahre retrograd: M. gastrocnemius mediale beidseits, M. gastrocnemius laterale links, VP / TP versus OD:  $p < 0,05$ ).



Zusammenfassend ist hervorzuheben, dass die Patienten mit Prophylaxe weniger Blutungsereignisse aufwiesen als Patienten mit On-Demand Behandlung, was dem erhöhten Faktorverbrauch 1 Jahr und 5 Jahren bei Patienten mit voller Prophylaxe (VP) im Vergleich zu Patienten mit On-Demand Behandlung (OD) und Teilprophylaxe (TP) zuzuschreiben war ( $p < 0,05$ ). Für Fischer et al. [82] überwiegt dieser Vorteil der reduzierten Blutungsepisoden, die dadurch verursachten sehr hohen Kosten für das Faktorkonzentrat.

Entgegen vorherigen Studien [80, 82, 217, 250, 352], spiegelte sich die reduzierte Anzahl von Blutungsereignissen bei VP und TP, nicht immer in einem besseren Gelenkzustand wieder. Dies stimmt mit der Auffassung von Collins [51] und Tagliaferri [340] überein, die eine mögliche Ursache in einem zu späten Beginn der Prophylaxe (sekundäre Prophylaxe) sehen. Demnach fanden die destruktiven Prozesse infolge intra-artikulärer Blutungen bereits vor der Prophylaxebehandlung statt, so dass die Ausprägungen der hämophilen Arthropathie bereits irreversibel sind. Eine sekundäre Prophylaxe vermeidet somit nur noch eine weitere Verschlechterung des Gelenkzustandes.

Anzumerken ist die deutlich höhere Anzahl der Blutungen sowie die schlechtere Gelenksituation in der Mix-Gruppe im Vergleich zu VP und OD ( $p < 0,05$ ). Die Mix-Gruppe zeichnete sich im Gruppenvergleich durch einen ständigen Wechsel zwischen den Therapieregimes sowie die größten Einschränkungen in der Beweglichkeit am Sprung- sowie Kniegelenk aus ( $p < 0,05$ ). Fischer et al. [81] weisen bei einem Wechsel zwischen den Therapieregimes auf eine Individualisierung hin.

Die Substitutionsform sollte sich demnach stringent den Vorgaben der On-Demand oder prophylaktischen Behandlung richten, da sich ein ständiger Wechsel zwischen den verschiedenen Behandlungsformen negativ auf die Prävention von Hämarthrosen und destruktiver Prozesse der hämophilen Arthropathie auswirkt. Aufgrund der Fragestellung (VP versus OD) wurden die elektromyographischen Untersuchungen der Mix-Gruppe nicht in die vorliegende Dissertationsschrift integriert.

## 5.4 Überprüfung der aufgestellten Hypothesen

Nach der Darstellung und Diskussion der Ergebnisse werden im Folgenden die aufgestellten Hypothesen auf ihre Richtigkeit geprüft und ggf. eine Falsifikation vorgenommen.

### Studienteil I: Gesamtsituation - Muskelaktivität

#### Hypothese

- a) Patienten mit Hämophilie weisen gegenüber nicht-hämophilen Kontrollpersonen in den verschiedenen Testpositionen, ausgehend von der Ruheposition im Sitz bis hin zur maximal, willkürlichen Aktivierung ein verändertes Aktivitätsverhalten der kniegelenksumgreifenden Muskulatur auf.

Die Hypothese kann partiell angenommen werden und trifft für die Kniebeuge sowie die Maximal Willkürliche Muskelkontraktion (MVIC) zu. Im bipedalen Stand wurden keine Gruppenunterschiede hinsichtlich der Muskelaktivitäten detektiert und die Hypothese muss abgelehnt werden.

In der *Ruheposition im Sitz* übersteigt die Muskelaktivität die  $1\mu\text{V}$  nicht und ist vom Grundrauschen nicht zu unterscheiden. Es kann somit keine Aussage getroffen werden.

Die *Kniebeuge* realisierten beide Gruppen zum Großteil über die Aktivierung der Mm. vasti, wobei die hämophilen Patienten die Hamstrings gegenüber der nicht-hämophilen Kontrollgruppe deutlich höher aktivierten. Eine Art Kompensation eines atrophierten Quadrizeps, was im Zusammenhang mit einem schlechteren Gelenkzustand der hämophilen Patienten Rückschlüsse auf destruktive Gelenkprozesse zulässt.

*Bei der maximalen Aktivierung* der kniegelenksumgreifenden Muskulatur erreichten die hämophilen Patienten gegenüber der nicht-hämophilen Kontrollgruppe geringere maximale Amplitudenwerte. Zudem lagen die Peak-Werte der hämophilen Patienten ( $H_{\text{MVIC}_{\text{max}}} = 151 \text{ Microvolt}$  bei M. vastus medialis links) deutlich unter dem gruppenspezifischen Peak-Wert der Kontrollgruppe ( $C_{\text{MVIC}_{\text{max}}} = 210 \text{ Microvolt}$  bei rectus femoris links). Womöglich ein Zeichen für eine veränderte Modulation afferenter Signale, die Patienten mit Hämophilie bei der Ausschöpfung ihres gesamten Spektrums der Muskelaktivität behindert.

- b) Die Differenz der Muskelaktivität zwischen Patienten mit Hämophilie und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe unterscheidet sich mit zunehmender Belastungsanforderung

(Testpositionen: Ruhe versus Stand versus Kniebeuge versus maximal, willkürlicher Muskelkontraktion) am Beispiel des M. quadrizeps femoris.

Die Hypothese kann ausschließlich für die Testpositionen Kniebeuge im Vergleich zu der maximalen willkürlichen Muskelkontraktion (MVIC) für alle untersuchten Anteile des M. quadrizeps femoris (ausgenommen der M. vastus medialis rechts) angenommen werden.

Im Verlauf von der Ruheposition im Sitz, zum bipedalen Stand über eine erhöhte Belastungsanforderung der Kniebeuge bis hin zur maximalen Aktivierung zeigte sich bei beiden Gruppen (H/C) ein stetiger Anstieg der Muskelaktivität des QF. Für die hämophile Gruppe war dieser stetige Anstieg ausgehend von der Kniebeuge zur MVIC deutlich geringer. Diese Unterschiede weisen auf die destruktiven Vorgänge der hämophilen Arthropathie in Form abnormaler afferenter Informationen hin, was eine Schwäche des Quadrizeps nach sich zieht, mit der Konsequenz einer gegenüber nicht-hämophilen Personen reduzierten maximalen Aktivierung.

## **Studienteil II: Kompensation unterschieden nach Primär- und Sekundärebene**

### Hypothese

#### Kompensation auf der Primärebene

- a) Der Gelenkzustand beeinflusst das Ansteuerungsverhalten der kniegelenksumgreifenden Muskulatur in der Kniebeuge bei Patienten mit Hämophilie im Vergleich zu nicht-hämophilen Kontrollpersonen.

Die Hypothese kann angenommen werden.

Im Gruppenvergleich (H versus C) mit gutem Gelenkzustand realisierten beide Gruppen die Kniebeugeposition über die Aktivität der Mm. vasti.

Hämophile Patienten mit schlechtem Gelenkzustand, die mit einem Gelenkscore von größer 12 bereits starke Limitierung im Bereich der Gelenksituation des Knie- und Sprunggelenkes besaßen, wiesen in der Kniebeugeposition gegenüber der nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit einem guten Gelenkzustand eine veränderte Hamstringaktivierung auf.

- b) Es existieren muskuläre Kompensationsstrategien bei Patienten mit Hämophilie im Vergleich zu nicht-hämophilen Kontrollpersonen bei unterschiedlichem Gelenkzustand in der Kniebeuge.

Die Hypothese kann angenommen werden. Hämophile Patienten mit schlechtem Gelenkzustand, führten die Kniebeugeposition gegenüber der nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit einem guten Gelenkzustand in Form einer erhöhten Hamstringaktivierung aus ( $p < 0,05$ ).

Schlussendlich kann die Cokontraktion von Mm.vasti und den Hamstrings bei den hämophilen Patienten in der Kniebeuge mit einem schlechtem Gelenkzustand aus einer erhöhten intra-artikulären Belastung resultieren. Zudem ist die Kompensatorische Entlastung des Quadrizeps durch eine erhöhte Aktivierung der Hamstrings möglich.

#### Kompensation auf der Sekundärebene

- c) Patienten mit Hämophilie nutzen sekundäre, kompensatorische Mechanismen und können mit Hilfe einer geringfügigen Veränderung der Körperposition oder dem Einsatz von externen Hilfsmitteln (z.B. Unterlagerung der Ferse) die Testpositionen, bipedaler Stand und die Kniebeuge realisieren.

Die Hypothese kann angenommen werden. Die hämophilen Patienten nutzten im bipedalen Stand beim Vorliegen einer kontrakten Gelenksituation die Unterlagerung der Ferse mit einem Holzklötzchen. In der Kniebeuge folgte eine Oberkörperverneigung, um erste Defizite infolge der destruktiven Prozesse der hämophilen Arthropathie an Sprung- und/oder Kniegelenk zu kompensieren, realisierten die hämophilen Patienten die Kniebeuge mit einer Vorlage des Oberkörpers. Diese Position hat zum Ziel die Muskelaktivität des Quadrizeps zu reduzieren und somit den ggf. atrophierten/inhibitierten Muskel zu entlasten. Bei einer kontrakten Gelenksituation ist es den hämophilen Patienten ausschließlich über eine Kombination aus Vorlage des Oberkörpers und Ausgleich unter der Ferse möglich die Testposition der Kniebeuge durchzuführen.

- d) Der Einsatz von sekundären Kompensationsstrategien ermöglicht zum einen die Ausführung der Testpositionen bipedaler Stand und Kniebeuge und hat eine Reduzierung der Muskelaktivität der kniegelenksumgreifenden Muskulatur zur Folge.

Die Hypothese kann im bipedalen Stand angenommen werden.

Die kontrakte Situation am Kniegelenk verursachte bei den hämophilen Patienten eine höhere Aktivierung der Muskulatur am Sprunggelenk. Mit Hilfe der Unterlagerung der Ferse im bipedalen Stand kann eine Erleichterung, in Form einer deutlichen Abnahme der Muskelaktivität erreicht werden (M. gastrocnemius mediale et laterale,  $p < 0,05$ ).

In der Kniebeugeposition muss die Hypothese verworfen werden.

Bei der Ausführung der Kniebeuge mit Oberkörpervorlage wurde eine erhöhte Aktivierung der Hamstrings deutlich. Somit verursacht die Oberkörperverneigung eine Reduzierung des extendierenden Momentes am Kniegelenk. Der atrophierte Quadrizeps kann durch die Rumpfflexion und einer Aktivierung der Hamstrings entlastet werden. Eine zusätzliche Unterlagerung der Ferse mit einem Ausgleich äußerte sich nicht in einer zu erwartenden Reduzierung im Kraftarm und äußerte sich in der Sprunggelenksmuskulatur in einer höheren Aktivierung.

### **Studienteil III: Behandlungsform - Substitution**

Die Behandlungsform (Prophylaxe versus On-Demand) beeinflusst das Ansteuerungsverhalten der Muskulatur am Kniegelenk in verschiedenen posturalen Situationen bei Patienten mit Hämophilie.

- a) Es existieren Unterschiede in der Ruheaktivität der Muskulatur zwischen hämophilen Patienten mit prophylaktischer und On-Demand Behandlung.

Die Hypothese kann verworfen werden.

Die Amplitudenwerte in Ruhe befanden sich im Bereich des Grundrauschens von 1-3  $\mu\text{V}$ , was eine differenzierte Sicht zur Beurteilung der Muskelaktivität verhinderte. Somit konnte kein Vergleich vorgenommen werden.

- b) Die Behandlungsformen beeinflussen das Ansteuerungsverhalten der Muskulatur in verschiedenen Standpositionen (im bipedalen Stand und einer graduellen Kniebeuge) in Form einer erhöhten Muskelaktivität in der hämophilen Gruppe mit On-Demand Behandlung im Vergleich zu der hämophilen Gruppe mit prophylaktischer Behandlung.

Die Hypothese kann partiell angenommen werden.

Für den bipedalen Stand wird die Hypothese verworfen.

Im bipedalen Stand ergaben beide Betrachtungen Typ B sowie Typ C für 1 und 5 Jahre retrograd keine Unterschiede zwischen Patienten mit voller Prophylaxe und Patienten mit On-Demand Behandlung. Dennoch wurde in allen betrachteten Gruppen die erhöhte Aktivität der Extensoren im bipedalen Stand deutlich, explizit der Mm. vasti.

Gruppenunterschiede in der Muskelaktivität zeigten sich ausschließlich zwischen Patienten mit On-Demand Behandlung (OD) und Patienten mit Teilprophylaxe (TP), in

Form einer erhöhten Aktivität des Quadrizeps. Die Plantarflexoren der TP versuchen die posturale Kontrolle in der Standposition zu erhalten und wiesen gegenüber OD eine höhere Aktivität auf. Aufgrund der bei den Patienten mit TP stärker ausgeprägten fixierten Flexionsstellung am Kniegelenk, sind die Muskelstränge der Hamstrings verkürzt, was eine erhöhte Muskelaktivität zur Folge hatte.

In der Kniebeuge zeigten die Extensoren des Kniegelenkes bei Patienten mit On-Demand Behandlung eine Reaktion. Der M. vastus medialis der kontralateralen Seite reagierte auf die destruktiven Prozesse der Blutungsereignisse im Vergleich zu Patienten mit prophylaktischer Behandlung mit reduzierter Aktivität in der Kniebeuge. Die Hamstrings wurden demgegenüber bei OD höher aktiviert als bei VP.

## 5.5 Konsequenzen für die Therapie

Das hämophile Sprung- und Kniegelenk zeichnet sich aufgrund gelenkzerstörender Blutungsereignisse durch Einschränkungen in der Beweglichkeit [106, 108] sowie der Atrophie [38, 113, 128, 133], bis hin zur Hyperaktivität und Verkürzung der gelenkumgreifenden Muskulatur aus [26, 133, 258, 371]. Mit der Ausprägung der hämophilen Arthropathie sind chronische Schmerzzustände verbunden, die eine individualisierte Schmerzbehandlung fordern [179].

Davon ausgehend lassen sich folgende Hauptziele für die Therapie der hämophilen Arthropathie ableiten [25]:

- Schmerzlinderung
- Erhalt bzw. Aufbau der maximal möglichen Funktionsfähigkeit des Gelenkes.
- Steigerung und/oder Erhalt der Mobilität und Muskelkraft.

Zur Schmerzlinderung wird häufig die Anwendung von Kälte zur Behandlung chronischer Schmerzen eingesetzt. In einer randomisiert kontrollierten Studie konnte bei der Kühlung des hämophilen Kniegelenkes im Gegensatz zu einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe keine Reduzierung der Schmerzempfindlichkeit nachgewiesen werden [56]. Der Schmerz kann zunächst durch medikamentöse Schmerztherapie gemildert bzw. beseitigt werden, was die pathologisch erhöhte Muskelaktivität in Ruhe senkt [310].

Zum Erhalt der Beweglichkeit und dem damit verbundenen Erhalt der Funktionsfähigkeit gilt es zunächst neuen Blutungsereignissen vorzubeugen. Am Sprunggelenk konnte Jorge Filho et al. [161] zeigen, dass eine orthetische Versorgung durch Schuheinlagen die Blutungshäufigkeit reduziert. Weiterhin ist bei einer bestehenden Kontraktur, die Bewegung in die eingeschränkte Richtung (selektiv in die Extension) in Form eines Agonistentrainings empfehlenswert. Sollte ein aktives Beweglichkeitstraining nicht mehr möglich sein, empfiehlt sich eine passive Traktion, die von einem Therapeuten oder einer dafür vorgesehenen Apparatur vorgenommen wird [326, 342]. Bei begleitenden Schwellungen ist eine Lymphdrainage zu empfehlen [315]

Um zunächst die inhibitierte, atrophische Muskulatur für gezielte Kräftigungsübungen ansprechbar zu machen, wurden im Rahmen des Haemophilia & Exercise Project

Therapiestufen eingeführt [127] und Inhalte der Programmierten Sporttherapie (PST) für das hämophile Patientenklientel spezifiziert [132]. Kurz et al. [190] wies hierbei nach einjähriger PST eine signifikante Reduktion der erhöhten Muskelaktivität der Extensoren am klinisch stärker betroffenen Kniegelenk in Ruhe nach. Die Basis der PST bildet hierbei die Körperwahrnehmung, was für die Herstellung der motorischen Kontrolle notwendig ist. Der Fokus richtet sich dabei u.a. auf die sequenzierte Muskelaktivierung stabilisierender Muskeln unter kognitiver Kontrolle. Besonders für die geringe „Ansprechbarkeit“ der Muskulatur auf anspruchsvollere Belastungsanforderungen erscheint der Einsatz eines EMG-gesteuerten Biofeedbacktrainings sinnvoll. Die Kraftminderung kann durch ein spezielles Biofeedback-gesteuertes Muskeltraining, besonders beim Mm. vasti erfolgreich beeinflusst werden [203]. Dabei wird bereits sehr schwache Muskelaktivität für den Patienten wahrnehmbar. Nach Herdlitschka und Schupp [129] sind hierbei nur wenige Behandlungen nötig, um dem Patienten die An- sowie Entspannung wieder bewusst zu machen und auf die funktionelle Bewegung zu übertragen. Durch gezieltes Training kann die Aktivität der Muskeln sukzessiv gesteigert und die Bahnung neurophysiologischer Reorganisationsprozesse gefördert werden [40].

Zur Wiederherstellung der Kraft atrophischer Muskeln ist bei hämophilen Patienten das statische Training vorzuziehen [134, 251, 332]. Querol und Kollegen [266] führten über einen Zeitraum von 6 Wochen für 30 Minuten pro Tag, 3 mal in der Woche ein Training am Quadrizeps mittels Elektromyostimulation (EMS) durch. Nach dem Trainingszeitraum konnte bei den hämophilen Patienten ein Kraftzuwachs nachgewiesen werden, wobei bezüglich der Muskelaktivität keine Steigerung zu verzeichnen war. Zudem wurde während des EMS-Trainings kein Blutungsereignis deutlich, so dass es als Trainingsmethode beim hämophilen Patientenklientel ohne Bedenken anwendbar ist.

In einer späteren Phase der Rehabilitation kann das dynamisch-konzentrische Training erweitert werden. Die simultane Kraft- und Koordinationsschulung stellt sich dabei als sehr vorteilhaft heraus [114, 332, 373]. Zudem konnte in der Arbeitsgruppe der positive Effekt eines 6-monatigen Kraft- und Balancetrainings auf die Stabilität und Kraftfähigkeit nachgewiesen werden [294]. Entgegen Greene und Strickler sollte das isokinetische Training infolge der erhöhten Stressoren bei dem hämophilen Patientenklientel durch die vermehrte Gleitbewegung im Gelenk vermieden werden [309]. Demnach ist für den hämophilen Patienten ein Training der unteren Extremität in der geschlossenen Kette physiologisch und wurde empfohlen [311]. In aktuelleren Studien konnten Calatayud und Kollegen [45-48]



nachweisen, dass ein Training mit Theraband für die oberen und unteren Extremitäten mit moderater Intensität im offenen System für Patienten mit schwerer Hämophilie unter prophylaktischer Therapie sehr gut tolerierbar ist. Zudem wurden dabei höhere Muskelaktivitäten als bei konventionellem Training in der geschlossenen Kette deutlich.

Zusätzlich können Patienten mit einer ausgeprägten Muskelschwäche von hydrotherapeutischen Übungen im warmen Wasser profitieren [25, 165, 231]. Die Wärme des Wassers fördert die Schmerzlinderung und die Reduktion der Muskelspasmen [111]. Somit kann für diese Muskelpartien eine Entspannung erzielt werden. Als weitere detonisierende Maßnahme zur Verbesserung der Beweglichkeit ist die Mechanotherapie, die Massage der reflektorisch verspannten Muskulatur, sehr geeignet [311].

## 5.6 Methodenkritik

### 5.6.1 Studiendesign

Im Rahmen des gesamten HämArthro-Diagnostiktools durchlief der Proband insgesamt drei Stationen (Gelenkuntersuchung, Maximalkraftmessung am Quadrizeps und 3D-Bewegungsanalyse) bevor die OEMG-Untersuchungen folgten. Demnach war die umfangreiche Muskulatur während der Maximalkraftmessung am Quadrizeps und der 3D-Bewegungsanalyse (in der eine dynamische Kniebeuge durchgeführt wurde) bereits muskulären Beanspruchungen ausgesetzt. Auf die Erholungspause von 20 Minuten nach der Maximalkraftmessung wurde besonders geachtet, um die Beeinflussung der folgenden Untersuchungen zu minimieren. Somit kann bei den vorliegenden elektromyographischen Untersuchungen ein Einfluss der geschilderten Vorbelastungen nicht ausgeschlossen werden. Hinzuzufügen ist jedoch, dass alle untersuchten Probanden den gleichen Vorbelastungen ausgesetzt und demnach die Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen gegeben war.

### 5.6.2 Testpositionen

#### 5.6.2.1 Testposition Sitz

Die Messung in der Sitzposition zielte auf eine für den Probanden entspannte Situation der unteren Extremitäten. Für die Position der Füße gab es ausschließlich die Anweisung, diese so zu platzieren, dass es für den Probanden eine subjektiv entspannte Haltung darstellt, in der er kaum eine Muskelspannung verspürt. Über ein visuelles Feedback wurde dies mit den OEMG-Amplitudenwerten abgeglichen, so



Abb. 73: Sitzposition bei einem hämophilen Patienten mit kontraktum Knie- und Sprunggelenk links

dass in der ersten Betrachtung des Signals über den Bildschirm keine starken Peaks zu sehen waren. Bei einigen Patienten mit Kontrakturen am Knie- und/oder Sprunggelenk war eine symmetrische Platzierung der Füße auf einer Höhe kaum möglich, so dass der Kniewinkel im Sitz bei Patienten mit kontrakttem Gelenk größer war als bei Patienten ohne Beweglichkeitseinschränkungen am Gelenk (Abb. 73). Dies wurde akzeptiert, da der Anspruch dieser Testposition darin bestand eine subjektiv entspannte Haltung einzunehmen, die alltagsgerecht und nicht ausschließlich laborgerecht sein sollte.

### **5.6.2.2 Testposition MVIC-Messung**

Die Testposition der Maximal Willkürlichen Isometrischen Kontraktion des Quadrizeps wurde in einen Kniewinkel von 70-75 Grad durchgeführt, damit in weiteren Studien vergleichende Betrachtungen zu der Maximalkraft mit dem gleichen Flexionswinkel möglich werden sollen. Die Einhaltung des Kniewinkels wurde ausschließlich über die Untersucherin geprüft. Zukünftig wäre eine simultane Messung des Kniewinkels über ein elektrisches Goniometer zu empfehlen ist. Mit Hilfe der Fixierung des Beines durch die Untersucherin konnte der Widerstand dosiert werden und der Patient eine für ihn subjektiv maximale muskuläre Anspannung generieren. Aufgrund der krankheitsbedingten Einschränkungen am Knie- und Sprunggelenk wurde die Fixierung des Beines dem Schmerzzustand angepasst und konnte bei Spannungszuständen von der Untersucherin variiert werden. Da die MVIC-Messung keine akuten Blutungszustände verursachte, kann diese Methode bei Patienten mit Hämophilie ohne Bedenken eingesetzt werden. Zu empfehlen ist, das Anstrengungsniveau sowie den Schmerz über die Borg-RPE-Skala (RPE-[ratings-of perceived exertion]-Scale) und die NRS (numerische Rating-Skala) in zukünftigen Studien zu erfassen.

### **5.6.2.3 Testposition Graduelle Kniebeuge**

In der Kniebeuge wurde die statische der dynamischen Kniebeuge vorgezogen, da in einer statischen Position bei Patienten mit arthrotischen Gelenken die muskuläre Situation besser klassifiziert werden kann [149, 301]. Zudem ist die Messgenauigkeit in der isometrischen Messung höher als bei einer dynamischen Messung. In der Isometrie ist eine bessere Einhaltung des Winkels gegeben und aufgrund der fehlenden Dynamik treten kaum Lerneffekte auf [301]. Das zweite Kriterium für die Wahl der isometrischen Kniebeuge war die Vergleichbarkeit zu Vorgängerstudien.

Bei muskuloskelettalen Einschränkungen infolge der hämophilen Arthropathie wählten die hämophilen Patienten in der Kniebeuge verschiedene Kompensationsstrategien. Die Oberkörperneigung wurde ausschließlich über einen Sichtbefund dokumentiert. Zur Präzision der Vorneigung des Oberkörpers sollte in zukünftigen Studien der Hüftwinkel erfasst werden. Der Grad der Oberkörperneigung wäre somit präziser zu erfassen. Zudem kann bei der Kompensation über den Ausgleich unter der Ferse eine leichte Oberkörperneigung nicht ausgeschlossen werden. Die Ausgleichshöhen variierten von 1 cm bis 5 cm und wurden in der vorliegenden Untersuchung zusammengefasst betrachtet. Eine separate Unterscheidung der Ausgleichshöhen ermöglicht eine Subgruppenanalyse, welche Rückschlüsse bezüglich der muskulären Reaktion zulässt. Die Erfassung des Körperlots ist dabei zu empfehlen, um die Kraftmomente am Sprung- und Kniegelenke [276] im Zusammenhang mit den elektromyographischen Ergebnissen betrachten zu können.

Um weiterhin in der graduellen Kniebeuge einen präzisen und objektiven Kniewinkel von 50 Grad zu garantieren, sollte ein elektrisches Goniometer simultan zum EMG in Form einer Bewegungstriggerung eingesetzt werden. Zusätzlich ermöglicht das elektrische Goniometer eine Erfassung des aktuellen Flexionswinkels auch im bipedalen Stand, so dass eine bestehende Kontraktur dokumentiert und die Beurteilung der Muskelaktivität entsprechend eingeordnet werden kann. Die Kontrakturstellung am Kniegelenk wurde auf dem OEMG-Protokoll nicht von Beginn an erfasst. Im Laufe der Studie stellte sich die Notwendigkeit der Messung des Flexionswinkels am Kniegelenk mit Hilfe des Goniometers heraus. Zukünftig sollte diese Messung im Stand in die Testroutine integriert werden.

### **5.6.3 Probandengut**

Im Gruppenvergleich von hämophilen Patienten zu einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (Studienteil I) unterschieden sich beide Gruppen hinsichtlich des Alters. Die hämophilen Patienten waren im Mittel 3 Jahre älter als die nicht-hämophile Kontrollgruppe.

Innerhalb der hämophilen Patientengruppe wies die Subgruppenanalyse hinsichtlich unterschiedlicher Behandlungsformen (Studienteil III) beim Therapieregime Typ C in der retrograden Betrachtung für 1 und 5 Jahre einen systematischen Altersunterschied zwischen den Gruppen auf (OD>VP, TP). Demnach kann bei Fragestellung I und Fragestellung III ein altersbedingter Unterschied in der Ansteuerung der Muskulatur nicht ausgeschlossen werden. Dennoch befanden sich die untersuchten Probanden in der 40. Lebensdekade, in der die destruktiven Gelenkprozesse der hämophilen Arthropathie Defizite in der Kraft [38] und Muskelaktivität [110] der Extensoren des Kniegelenkes verursachen. Demnach ist die untersuchte Probandengruppe als geeignet anzusehen, um die Veränderungen in der Muskelaktivität zu repräsentieren.

#### 5.6.4 OEMG

Für die Ableitung der Muskelpotentiale wurden pro Muskel jeweils zwei Einzelelektroden verwendet, die im Stand auf dem jeweiligen Muskelbauch appliziert wurden. In der Sitzposition variierte der Interelektrodenabstand von 2,5 cm um 0,5 - 1,5 cm. Obwohl der Interelektrodenabstand die EMG-Amplituden modifizieren kann [93], wiesen Beck et al. [24] nach, dass ein Interelektrodenabstand von 20 und 60 mm gleiche EMG-Amplitudenwerte aufweisen und die EMG-Daten demnach nicht beeinflusst werden. Aufgrund der Verwendung der Einzelelektroden in Vorgängerstudien ist die Vergleichbarkeit zu den Ergebnissen dieser Studie gewährleistet. Bei separater Betrachtungen der Muskelaktivitäten ist zukünftig die Verwendung von Doppелеlektroden zu empfehlen, da die Applikation Zeit spart und eine Variation des Interelektrodenabstandes in verschiedenen Testpositionen minimiert werden kann.

Die Steckkanäle der Elektroden wurden über einen Schultergurt auf dem Rücken des Probanden befestigt, so dass ein Wechsel zwischen den Testpositionen ohne Bewegungseinschränkungen möglich war. Zur Minimierung der Bewegungsartefakte wurden in Vorgängerstudien Netzstrümpfe an Unter- und Oberschenkel genutzt, wobei deren Fixierung einen erheblichen Zeitaufwand benötigte. Zudem war die Gefahr des Verfangens der Verstärker sehr groß und ein schnelles Ablösen und Fixieren der Verstärker an den Hamstrings während der Messroutine zur MVIC-Messung war nur sehr schwer möglich. Für die hohe Probandenanzahl sowie die durchgeführte Messroutine war die Verwendung von Netzstrümpfen für die vorliegende Untersuchung nicht praktikabel.

Bezogen auf die untersuchte Muskulatur sollte in einer weiterführenden Betrachtung des Kniegelenkes innerhalb der Muskelkette der Extensoren, der M. gluteus maximus in die OEMG-Untersuchung einbezogen werden. Hierbei kann in der Kniebeugstellung zusätzlich dessen für den RF entlastende Funktion [306] geprüft werden. Um die Auswirkungen der muskuloskelettalen Einschränkungen am Sprunggelenk über das OEMG besser darstellen zu können, sollte der M. tibialis anterior zukünftig in die Analyse einbezogen werden.

Methodisch ist die Untersuchung des OEMG-Signals auf den Frequenzgehalt empfehlenswert, um den Aspekt der muskulären Ermüdung in zukünftige Untersuchungen einbeziehen zu können.

### 5.6.5 Substitution

Bei der Einteilung der Behandlungsformen wurde sich an den Richtlinien der WFH (World Federation of Haemophilia [324]) orientiert, die ausgehend von 52 Kalenderwochen (KW) im Jahr bei einer kontinuierlichen Behandlung  $\geq 45$  KW im Jahr eine prophylaktische Substitutionstherapie deklariert. Demnach wurde der Richtwert von  $\geq 85$  Prozent des betrachteten Zeitraums für die weitere Gruppeneinteilung genutzt. Zu Beginn erschien die Nutzung des Richtwertes von  $\geq 85$  Prozent des betrachteten Zeitraums als sehr hoch, um jedoch die Gruppen der verschiedenen Behandlungsformen klar voneinander abzugrenzen erwies sich der Grenzwert als sehr gut geeignet.

Die Dokumentation der Blutungen und Substitution wurde von den hämophilen Patienten in Form der Substitutionstagebücher selbst vorgenommen und im Nachgang an den behandelnden Arzt weitergegeben. Den Behandlern liegen meist Kopien der Substitutionsdokumentationen vor oder die Daten werden in eigene Patientendatenbanken übertragen. Aufgrund der unterschiedlichen Verfahrensweisen gestaltete sich die Eingabe der Daten in unsere eigens erstellte Datenmaske als sehr aufwendig. Die Blutungen wurden ausschließlich als „Initialblutung“ erfasst, so dass eine Weiterbehandlung als „normale“ Substitution dokumentiert wurde. Die Klassifizierung der Blutungen gestaltete sich sehr schwierig. Muskelblutungen wurden als Weichteilblutungen angesehen, wobei eine Lokalisation oft nur mangelhaft in den Substitutionstagebüchern angegeben wurden. Dennoch erwies sich die separate Dokumentation und Feinaufschlüsselung der Gruppen hinsichtlich der Blutungen als sehr geeignet, so dass zukünftig separate Betrachtungen in Form von Subgruppenanalysen möglich sind.

Zudem orientierte sich der Studienteil III der Dissertationsschrift an dem Vergleich zwischen On-Demand- und prophylaktischer Behandlung, so dass die Mix-Gruppe bei der elektromyographischen Untersuchung statistisch nicht betrachtet wurde. Aufgrund der blutungsbedingten Gelenkveränderungen, sollte das Aktivierungsverhalten der kniegelenksumgreifenden Muskulatur in zukünftigen elektromyographischen Untersuchungen betrachtet werden.

### 5.6.6 Statistik

Bei den Gruppenvergleichen innerhalb des hämophilen Patientenkontexts (Fragestellung II + III) wurden multiple Mittelwertsvergleiche (ANOVA) angewendet. Hinzu kamen die unterschiedlichen Stichprobengrößen, welche zu einer geringen Teststärke beitrugen. Dieser Aspekt wurde in Form der Anwendung eines robusten / konservativen posteriori Tests (Tukey's HSD sowie Dunnett) berücksichtigt. In einer weiterführenden Untersuchung sollten die angeführten Probleme beachtet werden und auf vergleichbare Testverfahren zurückgegriffen werden, die sich gegenüber einer hohen Ausreißerquote und fehlender Normalverteilung sowie Varianzheterogenität vorteilhafter verhalten. Mögliche Testverfahren die hierbei in Frage kommen, wäre der Mann-Whitney-U Test oder der Wilcoxon Test. Um jedoch den Aspekt der Wechselwirkungen zu erhalten, ist der Kruskal-Wallis Test (H-Test), eine Verallgemeinerung des Mann-Whitney-U Tests, als eine verteilungsfreie Alternative zur einfachen Varianzanalyse anzusehen [295]. Jedoch sollte einschränkend auf die geringe Robustheit dieses Testverfahrens hingewiesen werden.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Häufige rezidivierende, intraartikuläre Blutungen in die Knie- und Sprunggelenke sind die Charakteristik für das Krankheitsbild der Hämophilie. Als Folge werden gelenkdestruierende Prozesse in Gang gesetzt, die als hämophile Arthropathie bezeichnet werden und mit deutlichen muskuloskelettalen Einschränkungen einhergeht. Explizit zu dem Aspekt der Muskelaktivierung und zum Muskelstatus wurden in der wissenschaftlichen Literatur bereits bei kleineren hämophilen Patientengruppen Defizite beschrieben.

Im Rahmen der Multizentrischen Beobachtungsstudie „HämArthro“ wurden insgesamt 240 Patienten mit schwerer Hämophilie deutschlandweit aus 24 Hämophilie-Zentren rekrutiert. Die Patienten wurden einer umfangreichen Diagnostik bestehend aus einer Gelenkuntersuchung, Maximalkraftmessung der Kniegelenkextensoren, der 3-D Bewegungsanalyse und der Muskelaktivitätsmessung sowie weiteren Fragebogeninstrumenten, wie z.B. SF-36 und HEP-Test-Q, unterzogen. Die vorliegende Studie befasste sich mit elektromyographischen Untersuchungen an der kniegelenksumgreifenden Muskulatur bei 191 Patienten mit schwerer Hämophilie.

Ziel war es die Auswirkungen der destruktiven Gelenkprozesse einer hämophilen Arthropathie auf die Ansteuerung der Muskulatur in verschiedenen posturalen Situationen darzustellen und mögliche Kompensationen aufzudecken. Zudem sollte der Einfluss der Behandlungsmodalitäten (Prophylaxe versus On-Demand) auf die Sensorik des Bewegungsapparates untersucht werden.

Die Probanden führten drei verschiedene posturale Testpositionen durch: Eine Ruheposition im Sitz, den bipedalen Stand und eine statische Kniebeuge mit einem Flexionswinkel von 50 Grad. Zudem wurden die Amplitudenwerte der Maximal Willkürlichen Isometrischen Muskelkontraktion (MVIC) für die Betrachtung des gesamten Aktivitätsumfangs ausgehend von der Ruheposition im Sitz, über den bipedalen Stand und der Kniebeuge bis zur MVIC am Beispiel des Quadrizeps herangezogen. Simultan wurde die Muskelaktivität per Oberflächenelektromyographie bilateral am Quadrizeps (M. rectus femoris, M. vastus medialis, M. vastus lateralis), den Hamstrings (M. biceps femoris, M. semitendinosus) sowie der Sprunggelenksmuskulatur (M. gastrocnemius medialis et lateralis) abgeleitet. Die Daten aus der Gelenkuntersuchung (WFH-Score nach Gilbert [98]) wurden zur Beschreibung des Gelenkzustandes herangezogen.



Die Dissertationsschrift gliederte sich in drei Studienteile, so dass zunächst im Studienteil I die Gesamtsituation der Muskelaktivität zwischen Patienten mit schwerer Hämophilie und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe innerhalb der Testpositionen verglichen wurde. Im zweiten Schritt folgte in Studienteil II eine Untersuchung der Kompensation auf Primär- und Sekundärebene in der Kniebeugeposition innerhalb des hämophilen Patientenkollektivs. Abschließend wurde der Einfluss der Behandlungsmodalität (Prophylaxe versus On-Demand) auf das Aktivierungsverhalten der kniegelenkumgreifenden Muskulatur bei den hämophilen Patienten geprüft.

Die **Ergebnisse** des **ersten Studienteils** wiesen im Gruppenvergleich zwischen Patienten mit Hämophilie (PmH) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (C) in der Kniebeuge sowie der Maximal Willkürlichen Muskelaktivität (MVIC) Unterschiede nach. Für den bipedalen Stand war dies nicht der Fall.

In der *Ruheposition im Sitz* waren die gemittelten Amplitudenwerte kaum vom Grundrauschen zu unterscheiden und blieben unter dem Wert von  $1\mu\text{V}$ . Der bipedale Stand wies demgegenüber höhere Amplitudenwerte auf. Die Position im Sitz kann dennoch herangezogen werden, um eine Grundaktivität der untersuchten Muskeln abzuleiten.

Die *Position der Kniebeuge* führten beide Gruppen zum großen Teil über die Aktivierung der Mm. vasti aus, wobei die PmH im Vergleich zu nicht-hämophilen Kontrollpersonen zusätzlich die Hamstrings aktivierten (M. semitendinosus beidseits, M. biceps femoris rechts,  $p < 0,05$ ) um die Position der Kniebeuge zu realisieren. Diese nahmen zudem einen größeren Anteil an der Gesamtkontraktion ein (M. semitendinosus beidseits, M. biceps femoris beidseits,  $p < 0,05$ ). Vermutlich eine Kompensation der arthrotischen Reizzustände.

Bei der *maximalen Aktivierung* der kniegelenksumgreifenden Muskulatur erreichten die hämophilen Patienten gegenüber der nicht-hämophilen Kontrollgruppe geringere maximale Amplitudenwerte (RF und VL beidseits,  $p < 0,05$ ). Bei der Betrachtung der Peak-Werte lagen die hämophilen Patienten ( $H_{\text{MVIC}_{\text{max}}} = 151 \text{ Microvolt}$  bei M. vastus medialis links) deutlich unter dem gruppenspezifischen Peak-Wert der Kontrollgruppe ( $C_{\text{MVIC}_{\text{max}}} = 210 \text{ Microvolt}$  bei rectus femoris links).

In der abschließenden gemeinsamen Betrachtung der untersuchten Testpositionen mit zunehmenden Belastungsanforderungen wurde ausgehend vom Sitz, zum bipedalen Stand über eine Kniebeuge bis hin zur MVIC ein stetiger Anstieg der Muskelaktivität des M. quadriceps femoris in beiden Gruppen deutlich. Bei PmH war dieser Anstieg von der Kniebeuge zur MVIC deutlich geringer als bei nicht-hämophilen Kontrollpersonen.

Zudem lässt die verminderte Ausschöpfung des maximalen elektrischen Potentials während der MVIC auf eine reduzierte elektrische Erregbarkeit der Alpha-Motoneuronen als Folge der arthrotischen Veränderungen durch intra-artikulärer Blutungen schließen.

Im **zweiten Studienteil** wurde die Kompensation der Testposition Kniebeuge nach einer Primär- und Sekundärebene unterschieden.

Auf der *Primärebene* wurden die hämophilen Patienten mit einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe hinsichtlich des Gelenkzustandes je einer Gruppe mit gutem ( $H/C_{\text{gut}}$ : WFH-Score  $\leq 4$ ), mittlerem ( $H/C_{\text{mittel}}$ : WFH-Score  $>4$  und  $\leq 12$ ) oder schlechtem Gelenkzustand zugeordnet ( $H_{\text{schlecht}}$ : WFH-Score  $>12$ ). Die nicht-hämophile Kontrollgruppe konnte letzterem nicht zugewiesen werden. Es ergab sich folgende Gruppenzuteilungen:

- Gruppe 1 – hämophile Gruppe mit gutem Gelenkzustand  
( $H_{\text{gut}}$ : links N=48; rechts N=55)
- Gruppe 2 – hämophile Gruppe mit mittlerem Gelenkzustand  
( $H_{\text{mittel}}$ : links N=90; rechts N=78)
- Gruppe 3 – hämophile Gruppe mit schlechtem Gelenkzustand  
( $H_{\text{schlecht}}$ : links N=47; rechts N=52)
- Gruppe 4 – nicht-hämophile Kontrollgruppe mit gutem Gelenkzustand  
( $C_{\text{gut}}$  links N=33; rechts N=38)
- Gruppe 5 – nicht-hämophile Kontrollgruppe mit mittlerem Gelenkzustand  
( $C_{\text{mittel}}$ : links N=13; rechts N=8)

Hämophile Patienten mit schlechtem Gelenkzustand, die mit einem Gelenkscore von größer 12 bereits starke Limitierung im Bereich der Gelenksituation des Knie- und Sprunggelenkes aufwiesen, waren im Vergleich zu den Gruppen mit gutem und mittlerem Gelenkzustand deutlich älter ( $p < 0,05$ ). Sie führten die Kniebeugeposition gegenüber der nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit einem guten Gelenkzustand in Form einer erhöhten Hamstringaktivierung aus ( $p < 0,05$ ).

Schlussendlich kann die Kokontraktion von Mm. vasti und den Hamstrings bei den hämophilen Patienten in der Kniebeuge mit einem schlechten Gelenkzustand aus einer erhöhten intra-artikulären Belastung resultieren.

Auf der *Sekundärebene* variierte die Ausführung innerhalb des hämophilen Patientenklientels in der Kniebeugeposition. Zur *Untersuchung der Kompensationsstrategien* wurde die Muskelaktivität zwischen folgenden Gruppen verglichen:

- Kniebeuge nicht möglich (Gruppe 0: N=6),
- normale Ausführung der Kniebeuge (Gruppe 1: N=128),
- Kniebeuge mit Oberkörperverneigung (Gruppe 2: N=38),
- normale Ausführung der Kniebeuge + Ausgleich (Gruppe 3: N= 9)
- Kniebeuge mit Oberkörperverneigung + Ausgleich (Gruppe 4: N=10).

Zur Beurteilung der Gelenksituation wurde der Gelenksore nach Gilbert [98] genutzt sowie das Extensionsdefizit am Kniegelenk und die Einschränkung in der Dorsalextension am Sprunggelenk herangezogen.

Patienten die eine Oberkörpervorlage in Kombination mit einer Hüftflexion in der Kniebeuge nutzten, zeigten im Vergleich zu Patienten mit normaler Ausführung in der Kniebeuge einen deutlich schlechteren Gelenkzustand ( $p < 0,05$ ). Zugleich wurden die Hamstrings mit Oberkörpervorlage in der Kniebeuge (Gruppe 2) stärker aktiviert als bei normaler Ausführung (Gruppe 2 versus Gruppe 1: M. biceps femoris links,  $p < 0,05$ ). Der atrophierte Quadrizeps wird durch die Rumpfflexion und einer kompensatorischen Aktivierung der Hamstrings entlastet. Somit kann mit der Oberkörperverneigung in der Kniebeuge das extendierende Moment am Kniegelenk reduziert werden.

Bei einer kontrakten Gelenksituation kann die Kniebeuge durch Hüft- und Rumpfflexion in Form der Oberkörperverneigung nicht mehr allein realisiert werden, so dass als zusätzliche Strategie die Plantarflexoren eingesetzt wurden (Gruppe 4). Bei Patienten in Gruppe 3 lagen bereits Bewegungseinschränkungen am Kniegelenk von -10 Grad beidseits und in Gruppe 4 für die linke Extremität -13 Grad und die rechte Extremität -17 Grad vor. Somit wurde eine höhere Aktivierung der Plantarflexoren bei Gruppe 3 + 4 im Vergleich zur Gruppe 1 + 2 notwendig ( $p < 0,05$  für die rechte Extremität). Mit Hilfe der Oberkörperverneigung wird das Körpergewicht vor das Knie verlagert und das Sprunggelenk durch die Plantarflexoren zusätzlich stabilisiert. Kann das Sprunggelenk infolge von Bewegungseinschränkungen nicht mehr ausreichend stabilisiert werden, ist ein Ausgleich unter der Ferse notwendig (Gruppe 3 + 4). Patienten die diese Kompensationsstrategie nutzten, wiesen deutliche Einschränkungen in der Dorsalextension des Sprunggelenkes (Defizit von -3 bis -4 Grad) auf.

In beiden Gruppen mit Ausgleich (Gruppe 3 + 4) war die Sprunggelenksmuskulatur im Vergleich zu den Gruppen ohne Ausgleich (Gruppe 1 + 2) höher aktiviert, für die rechte Extremität signifikant ( $p < 0,05$ ).

Durch den Ausgleich wird das Sprunggelenk in eine Plantarflexion „gezwungen“ und somit in einem stabilisierenden Mechanismus versetzt. Diese Diskrepanz zwischen der Muskelaktivität des Gastrocnemius und des äußeren Kraftmomentes am Sprunggelenk entsteht, da das Sprunggelenk in eine instabile Position gebracht wird.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Gelenkeinschränkungen infolge der hämophilen Arthropathie automatisch Reaktionen in der Muskelaktivierung hervorrufen und für die Realisierung der Kniebeugeposition eine muskuläre Kompensation notwendig wird. Im Hinblick auf die Kompensationsstrategien in der Kniebeuge (Gruppe 1 - 4) wurde das steigende Alter der Patienten sowie eine Verschlechterung des Gelenkzustandes deutlich. Bei multiplen Einschränkungen der Beweglichkeit innerhalb einer Gelenkkette war die Kompensation der limitierten Bewegung kaum umsetzbar. Demnach war bei einer eingeschränkten Dorsalextension (links: -11 Grad / rechts: -10 Grad) und einer Flexionskontraktur am Kniegelenk (links: -10 Grad / rechts: -16 Grad) in der ältesten Gruppe (60 Jahre) die Durchführung der Kniebeuge nicht möglich (Gruppe 0: N=6).

Im **dritten Studienteil** zur Untersuchung des Einflusses der Behandlungsmodalitäten (Prophylaxe versus On-Demand) auf das Ansteuerungsverhalten der kniegelenksumgreifenden Muskulatur, wurden die hämophilen Patienten mit Hilfe der vorliegenden Substitutionsunterlagen der Gruppe mit voller Prophylaxe (VP), On-Demand Behandlung (OD), Teilprophylaxe (TP) oder der Mix-Gruppe (Mix) zugeordnet. Die Einteilung der Substitutionsgruppen orientierte sich an den Richtlinien der World Federation of Haemophilia [324] und berücksichtigte die Blutungen sowie die Faktorgabe. Hinsichtlich einer differenzierten Implementierung der Blutungscharakteristik wurden die verschiedenen Behandlungsmodalitäten für 1 Jahr sowie 5, 10 und 15 Jahre retrograd zusammengeführt. Aufgrund der geringen Patientenzahlen in einigen Therapieregimes, wurde ausschließlich Therapieregime Typ B und Typ C (jeweils für 1 Jahr und 5 Jahre retrograd) weiterführend betrachtet. Im Therapieregime Typ B erfolgte die Gruppeneinteilung ausschließlich auf Grundlage der Daten aus den vorliegenden Substitutionsunterlagen, was eine konservative Betrachtung der Therapieregimes ermöglichte. Beim Therapieregime Typ C wurden zusätzlich die Daten aus dem Fragebogen „Substitution/Blutungen“ hinzugezogen.

Über die Erhebung der Blutungsereignisse bei Therapieregime Typ B, konnte zunächst eine erste Einschätzung der betrachteten Gruppen (1 Jahr / 5Jahre, VP: N=60 / N=52, OD: N=26 / N= 14, TP: N=15 / N=20, Mix: N=23 / N=21) vorgenommen werden.

Die Patienten mit On-Demand Behandlung wiesen im Vergleich zu den anderen Gruppen die meisten Gesamtblutungen, sonstigen Blutungen sowie Gelenkblutungen in die untere Extremität auf (VP versus OD,  $p < 0,05$ ). Das Sprunggelenk war bei Patienten mit On-Demand Behandlung im Vergleich zu Patienten mit voller Prophylaxe am häufigsten von Blutungen betroffen (1 Jahr retrograd,  $p < 0,05$ ) und wurde als „target joint“ in der Patientengruppe auffällig.

Mit Hinzunahme der Daten aus dem Fragebogen „Substitution/Blutungen“ konnte die Stichprobengröße beim Therapieregime Typ C erhöht werden (1 Jahr / 5Jahre, VP: N=104 / N=91, OD: N=39 / N= 44, TP: N=17 / N=22, Mix: N=27 / N=28).

In allen betrachteten Gruppen zeigte das Sprunggelenk gegenüber dem Kniegelenk einen schlechteren Gelenkzustand. Trotz geringerer Blutungen am Sprunggelenk wiesen Patienten mit voller Prophylaxe im Vergleich zu Patienten mit On-Demand Behandlung stärkere Defizite in der Dorsalextension auf (Typ C 5 Jahre retrograd: Sprunggelenk links,  $p < 0,05$ ).

Es wurde die Muskelaktivität der kniegelenksumgreifenden Muskulatur in den drei Positionen Sitz, bipedaler Stand und Kniebeuge untersucht.

Die konservative Betrachtung (Typ B) ergab für 1 und 5 Jahre retrograd in der Position Sitz keine Unterschiede in der Muskelaktivität zwischen Patienten mit voller Prophylaxe (VP) und Patienten mit On-Demand Behandlung (OD). Mit Hinzunahme der Daten aus dem Fragebogen „Substitution/Blutung“ konnte die Gruppengröße beim Therapieregime Typ C zwar erhöht werden, jedoch überstieg die Muskelaktivität in Ruhe das Grundrauschen von 1-3  $\mu V$  nicht und es wurden keine Gruppenunterschiede deutlich.

***Im bipedalen Stand*** ergaben beide Betrachtungen Typ B sowie Typ C für 1 und 5 Jahre retrograd keine Unterschiede zwischen Patienten mit voller Prophylaxe und Patienten mit On-Demand Behandlung. Dennoch wurde in allen betrachteten Gruppen die erhöhte Aktivität der Extensoren im bipedalen Stand deutlich, explizit der Mm. vasti. Im Zusammenhang mit dem Extensionsdefizit am Kniegelenk bei allen Gruppen, bestätigen sich die Ergebnisse aus eigenen Studien [106].

Gruppenunterschiede in der Muskelaktivität zeigten sich ausschließlich zwischen Patienten mit On-Demand Behandlung und Patienten mit Teilprophylaxe. Das größere Extensionsdefizit am linken Kniegelenk bei der Gruppe mit Teilprophylaxe im Vergleich zu Patienten mit On-Demand Behandlung führte zu einer erhöhten Aktivität des Quadrizeps (Typ C 5 Jahre: M. vastus laterale links,  $p < 0,05$ ). Die Plantarflexoren der TP versuchen die posturale Kontrolle in der Standposition zu erhalten und wiesen gegenüber OD eine höhere Aktivität auf (Typ B 1 Jahr: M. gastrocnemius mediale links / Typ C 5 Jahre: M. gastrocnemius laterale rechts,  $p < 0,05$ ). Aufgrund der bei den Patienten mit TP stärker ausgeprägten fixierten Flexionsstellung am Kniegelenk, sind die Muskelstränge der Hamstrings verkürzt [16, 42], was eine erhöhte Muskelaktivität zur Folge hatte (Typ C 5 Jahre: M. biceps femoris rechts,  $p < 0,05$ ).

**Die Kniebeugeposition** wurde bei allen Gruppen mit unterschiedlichen Behandlungsformen zum größten Teil über die Aktivität der Extensoren, explizit den Mm. vasti ausgeführt. Dieses Aktivierungsverhalten trat bei der nicht-hämophilen Kontrollgruppe ebenfalls auf und ist als physiologische Reaktion in der Kniebeuge anzusehen.

Bei der Gruppe mit On-Demand Behandlung lag im Gegensatz zu Patienten mit voller Prophylaxe beim M. vastus medialis rechts eine geringere Muskelaktivität in der Kniebeuge vor (Typ C 5 Jahre retrograd OD versus VP:  $p < 0,05$ ). Es schien als würden die zwei anderen Anteile des Quadrizeps, der M. vastus lateralis und M. rectus femoris dies mit einer erhöhten Aktivität ausgleichen (Typ B 5 Jahre retrograd OD versus VP,  $p < 0,05$ ). Dieses Aktivierungsverhalten ist auf die größere Anzahl von Kniegelenksblutungen bei Patienten mit On-Demand Behandlung im Vergleich zu Patienten mit voller Prophylaxe zurückzuführen. Der VM reagiert demnach auf intra-artikuläre Blutungen und damit verbundenen patellofemorale Gelenkschmerz mit einer Verzögerung in der Aktivierung [359] sowie einer Atrophie [44, 143, 205].

Die Gelenkblutungen verursachten bei den Hamstrings ebenfalls eine erhöhte Aktivität, was bei Patienten mit On-Demand mit einer größeren Anzahl an Kniegelenksblutungen korrespondierte (Typ C 1 Jahr / 5 Jahre retrograd: M. biceps femoris rechts, M. semitendinosus rechts, OD versus VP,  $p < 0,05$ ). Perry [253] konnte bei Patienten mit fixierter Plantarflexion im Stand zeigen, dass eine Beugung im Knie das Sprunggelenk in eine Neutralstellung bringt und somit eine Dorsalextension (5 Grad-15 Grad) ermöglicht. Der gastrocnemius war hierbei konsequent entspannt, was sich bei den Patienten mit prophylaktischer Behandlung in Form einer geringeren Aktivität im Vergleich zur On-

Demand Gruppe zeigte (Typ C 5 Jahre retrograd: M. gastrocnemius mediale beidseits, M. gastrocnemius laterale links, VP / TP versus OD:  $p < 0,05$ ).

Zusammenfassend ist hervorzuheben, dass die Patienten mit Prophylaxe weniger Blutungsereignisse aufwiesen als Patienten mit On-Demand Behandlung, was dem erhöhten Faktorverbrauch 1 Jahr und 5 Jahren bei Patienten mit voller Prophylaxe im Vergleich zu Patienten mit On-Demand Behandlung und Teilprophylaxe zuzuschreiben war ( $p < 0,05$ ). Demnach kann der hohe Kostenfaktor für die prophylaktische Behandlung in dem Vorteil reduzierter Blutungsepisoden gerechtfertigt werden.

Jedoch spiegelte sich die reduzierte Anzahl von Blutungsereignissen bei VP und TP nicht immer in einem besseren Gelenkzustand wieder. Eine mögliche Ursache ist vermutlich ein zu später Beginn der Prophylaxe (sekundäre Prophylaxe). Demnach fanden die destruktiven Prozesse infolge intra-artikulärer Blutungen bereits vor der Prophylaxebehandlung statt, so dass die Ausprägungen der hämophilen Arthropathie bereits irreversibel sind. Eine sekundäre Prophylaxe vermeidet somit nur noch eine weitere Verschlechterung des Gelenkzustandes, was mit einem veränderten Aktivierungsverhalten vor allem bei der Kniebeuge einhergeht.

Anzumerken ist die deutlich höhere Anzahl der Blutungen sowie die schlechtere Gelenksituation in der Mix-Gruppe im Vergleich zu VP und OD ( $p < 0,05$ ). Die Mix-Gruppe zeichnete sich im Gruppenvergleich durch einen ständigen Wechsel zwischen den Therapieregimes sowie die größten Einschränkungen in der Beweglichkeit am Sprung- sowie Kniegelenk aus ( $p < 0,05$ ).

Somit sollte sich die Behandlungsform stringent nach den Vorgaben der prophylaktischen Behandlung (VP) richten, da bereits eine gering dosierte Prophylaxe (TP) oder ein ständiger Wechsel zwischen den verschiedenen Behandlungsformen sich negativ auf die Prävention von Hämarthrosen und destruktiver Prozesse der hämophilen Arthropathie auswirkt.

## **Fazit und Ausblick**

Die vorliegende Dissertationsschrift konnte erstmals bei einer großen hämophilen Patientengruppe (N=191) nachweisen, dass die destruktiven Prozesse infolge intra-artikulärer Hämarthrosen den Gelenkzustand der Patienten mit Hämophilie erheblich beeinträchtigen und die kniegelenksumgreifende Muskulatur im Vergleich zu einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit einem veränderten Aktivierungsverhalten reagiert, um alltagsnahe Positionen ausführen zu können.

Als muskuläre Reaktion auf die destruktiven Prozesse der hämophilen Arthropathie innervierten Patienten mit Hämophilie im Vergleich zu der nicht-hämophilen Kontrollgruppe die Hamstrings stärker, um die Position der Kniebeuge zu realisieren. Dies war in der weiteren Untersuchung der Kompensationsstrategien bei dem hämophilen Patientenkollektiv auf die Oberkörperverneigung zurückzuführen. Demnach ein muskulärer Ausgleich bei einer kontrahierten Gelenksituation. In Bezug zu den verschiedenen Einschränkungen am Sprunggelenk (Defizit in der Dorsalextension) sowie Kniegelenk (Extensionsdefizit) konnten erstmals die Veränderungen im Aktivierungsverhalten bei verschiedenen Kompensationsstrategien nachgewiesen werden. Um zukünftig neben der Gelenk- auch die Schmerzsituation der Patienten zu berücksichtigen, ist ein Einsatz der Numerischen Rating-Skala (NRS) oder auch eine Schmerzdiagnostik [181, 182] zu empfehlen.

Im Kontext der vorliegenden Forschungsarbeit wurde bei hämophilen Patienten im Vergleich zu einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe eine geringere Muskelaktivität während der MVIC-Messungen deutlich. Es ergibt sich für folgende Untersuchungen die Fragestellung, ob sich die verminderten Peak-Werte bei der maximal, willkürlichen Muskelaktivierung auch in defizitären Maximalkraftwerten widerspiegeln und somit die Vermutung einer „verminderten Ausschöpfung des vollen Potentials“, mit der Atrophie der Muskulatur erklärt werden kann. Um den Grad der Atrophie zu spezifizieren, sollte die Messung der Maximalkraft als sekundäres Diagnostikum herangezogen werden. Die Beurteilung des Innervationsverhaltens versus Kraftfähigkeit gibt Anlass für weiterführende Untersuchungen. Somit wäre die simultane Ableitung der Muskelaktivität während der Maximalkraftmessung von Interesse, um Rückschlüsse auf den Spannungsaufbau während der Maximalkrafttestung sowie möglicher Fluktuationen zu ziehen.

Bezogen auf den Einfluss der Behandlungsmodalitäten auf das Aktivierungsverhalten der kniegelenksumgreifenden Muskulatur, zeigten die Extensoren des Kniegelenkes bei Patienten mit On-Demand Behandlung (OD) in der Kniebeuge eine Reaktion. Der M.vastus medialis der kontralateralen Seite reagierte auf die destruktiven Prozesse der Blutungsereignisse im



Vergleich zu Patienten mit prophylaktischer Behandlung mit reduzierter Aktivität in der Kniebeuge. Die Hamstrings wurden demgegenüber bei OD stärker aktiviert als bei VP.

Unter Berücksichtigung der inhomogenen Datenstruktur konnte die vorliegende Dissertationsschrift die Folgen von blutungsbedingten Gelenkveränderungen auf das Aktivierungsverhalten der kniegelenksumgreifenden Muskulatur nachweisen. Schlussfolgernd sollten neue Blutungsereignisse vermieden werden, um eine weitere Ausprägung der hämophilen Arthropathie zu verhindern. In diesem Zusammenhang ist die Wahl der Behandlungsform stringent nach den Vorgaben der prophylaktischen Behandlung zu richten, wobei die volle Prophylaxe aufgrund reduzierter Blutungsepisoden zu empfehlen ist.

Die neu gewonnenen Forschungsergebnisse zum veränderten Ansteuerungsverhalten der kniegelenksumgreifenden Muskulatur lassen einen weiteren Einblick in die Reaktion des muskuloskelettalen Systems auf blutungsinduzierte Gelenkblutungen zu. Als Konsequenz sollte der Fokus weiterhin auf präventive sowie rehabilitative sport- und bewegungstherapeutische Trainingsprogramme gerichtet werden, um bei erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie die Selbstständigkeit im Alltag zu erhalten.

## II Literaturübersicht

1. Akat, K., Lohse, A.W., and Neurath, M.F., Checkliste Anamnese und klinische Untersuchung. 3 ed. 2011.
2. Akerblom, B., Standing and sitting posture. 1948: A.-B. Nordiska Bokhandeln.
3. Albanez, S., Ruiz-Saez, A., Boadas, A., de Bosch, N., and Porco, A., Identification of factor VIII gene mutations in patients with severe haemophilia A in Venezuela: identification of seven novel mutations. *Haemophilia*, 2011. 17(5): p. e913-8.
4. Aledort, L.M., The Disease, in *Diagnostic Imaging in Hemophilia; Musculoskeletal and Other Hemorrhagic Complications*, H. Pettersson and M. Gilbert, Editors. 1985. p. 1-4.
5. Aledort, L.M., Haschmeyer, R.H., and Pettersson, H., A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. *J Intern Med*, 1994. 236(4): p. 391-399.
6. Anders, C., Surface EMG. *Industrial and Occupational Ergonomics: Users' Encyclopedia International Journal of Industrial Engineering - Theory, Applications and Practice*, 1999.
7. Andersen, J.L., Muscle fibre type adaptation in the elderly human muscle. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 2003. 13(1): p. 40-47.
8. Andersson, B. and Ortengren, R., Lumbar disc pressure and myoelectric back muscle activity during sitting. II. Studies on an office chair. *Scandinavian Journal of rehabilitation medicine*, 1974. 6(3): p. 115.
9. Andersson, B., Ortengren, R., Nachemson, A., and Elfstrom, G., Lumbar disc pressure and myoelectric back muscle activity during sitting. IV. Studies on a car driver's seat. *Scandinavian Journal of rehabilitation medicine*, 1974. 6(3): p. 128-133.
10. Andersson, B., Ortengren, R., Nachemson, A., Elfström, G., and Broman, H., The sitting posture: an electromyographic and discometric study. *The Orthopedic clinics of North America*, 1975. 6(1): p. 105-120.
11. Angelini, D. and Sood, S.L., Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015. 2015: p. 41-7.
12. Arborelius, U.P., Wretenberg, P., and Lindberg, F., The effects of armrests and high seat heights on lower-limb joint load and muscular activity during sitting and rising. *Ergonomics*, 1992. 35(11): p. 1377-1391.
13. Arnold, W.D. and Hilgartner, M.W., Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *Bone Joint Surg Am*, 1977(59): p. 287-305.
14. Ashford, S. and De Souza, L., A comparison of the timing of muscle activity during sitting down compared to standing up. *Physiotherapy Research International*, 2000. 5(2): p. 111-128.
15. Astermark, J., Petrini, P., Tengborn, L., Schulman, S., Ljung, R., and Berntorp, E., Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol*, 1999. 105(4): p. 1109-1113.
16. Atkins, R.M., Henderson, N.J., and Duthie, R.B., Joint contractures in hemophilias. *Clin Orthop Relat Res*, 1987. 219: p. 97-106.
17. Austin, E., Rolland, W., and Clausen, D., Use of physical therapy modalities in the treatment of orthopedic and neurologic residuals in hemophilia. *Arch Phys Med Rehabil*, 1961. 42: p. 393-7.
18. Backhaus, K., Erichson, B., Plinke, W., and Weiber, R., *Multivariate Analysemethoden*. 8 ed. 1996, Springer.
19. BÄK, *Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten*. 3 ed. 2003, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
20. Bank, P.J.M., Peper, C.E., Marinus, J., Beek, P.J., and van Hilten, J.J., Motor consequences of experimentally induced limb pain: A systematic review. *EJP*, 2013. 17: p. 145-157.
21. Basmajian, J., Muscular tone, fatigue and neural influences, in *Muscles Alive: Their Function Revealed by Electromyography*. 1978. p. 79-114.
22. Basmajian, J.V., *Muscles Alive. Their Functions Revealed by Electromyography*. 2 ed. 1967: Williams&Wilkins.

23. Battistella, L.R., Sobrinho, J. B.R., Electromyography in Hemophilic Patients, in Döhring, S., Schulitz K.P., Orthopaedic problems in hemophilia. 1986, W. Zuckerschwerdt Verlag: München. p. 50-55.
24. Beck, T.W., Housh, T.J., Johnson, G.O., Weir, J.P., Cramer, J.T., Coburn, J.W., and Malek, M.H., The effects of interelectrode distance on electromyographic amplitude and mean power frequency during isokinetic and isometric muscle actions of the biceps brachii. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 2005. 15(5): p. 482-495.
25. Beeton, K., Physiotherapie bei erwachsenen Patienten mit Hämophilie, in Orthopädische Aspekte der Hämophilie, E.C. Rodriguez-Merchan, N.J. Goddard, and C.A. Lee, Editors. 2002, Baxter BioScience. p. 204-215.
26. Beeton, K., Cornwell, J., and Alltree, J., Muscle rehabilitation in haemophilia. *Haemophilia*, 1998. 4: p. 532-537.
27. Berdel, P., Gravius, S., Weber, O., Goldmann, G., Pennekamp, P., Oldenburg, J., Pagenstert, G., Wirtz, C., and Seuser, A., Pseudo tumours in haemophilia patients. *Hamostaseologie*, 2009. 4a: p. 74-76.
28. Berntorp, E. and Shapiro, A.D., Modern haemophilia care. *Lancet*, 2012. 379(9824): p. 1447-56.
29. Bittscheidt, W., Hofmann, P., Schumpe, G., and Brackmann, H.H., Elektromyographische Messungen an der Oberschenkelmuskulatur von jugendlichen Hämophilie-Patienten vor und nach körperlichem Training, in In: Landbeck, G., Marx, R. 1978, Schattauer: Stuttgart: 7. Hämophilie.Symposium Hamburg 1976.
30. Bittscheidt, W., Hofmann, P., Schumpe, G., Elektromyographische Untersuchung an der Oberschenkelmuskulatur bei hämophilem Kniegelenkserguß und bei Reizzuständen des Kniegelenkes. *Z. Orthop. und Ihre Grenzgebiete*, 1978. 116: p. 56-60.
31. Blanchette, V.S., Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia*, 2010. 16 Suppl 5: p. 181-8.
32. Blanchette, V.S. and Srivastava, A. Definitions in Hemophilia: Resolved and Unresolved Issues. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2015.
33. Blum, D.E., Computer-based electroencephalography: technical basics, basis for new applications, and potential pitfalls. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998. 106(2): p. 118-26.
34. Boer, M.D., Maganaria, C.N., Seynnes, O.R., Rennie, M.J., and Nairici, M.V., Time course of muscular, neural and tendinous adaptations to 23 day unilateral lower-limb spuspension in young men. *The Journal of physiology*, 2007. 583 (3): p. 1079-1091.
35. Bohannon, R.W., Larkin, P.A., Cook, A.C., Gear, J., and Singer, J., Decrease in timed balance test scores with aging. *Phys Ther*, 1984. 64(7): p. 1067-70.
36. Brodin, E., Baghaei, F., and Sunnerhagen, K.S., Self-reported activity and functioning in daily life; the perspective of persons with haemophilia living in Sweden. *European journal of haematology*, 2015.
37. Brüggemann, H., Funktionsbeschreibung und Bewertung der mit einem Trevira- hochfest Band versorgten Kniegelenke nach vorderer Kreuzbandruptur mit der neuen Meßmethode der Ultraschalltopometrie (UST) Dissertation der Rheinischen Friedrich-Wilhelm Universität Bonn, 1995.
38. Brunner, A., Stauber, F., Gohler, S., Czepa, D., Kruger, S., Wendel, M., Seuser, A., and Hilberg, T., Quadriceps strength, inter-extremity difference (IED) and joint status in adult persons with severe haemophilia in different age stages. *Haemophilia*, 2013. 19(2): p. 267-74.
39. Brunner, A., Stauber, F., Gohler, S., Czepa, D., Wendel, M., Seuser, A., and Hilberg, T., Impact of joint status on contraction steadiness of m. quadriceps femoris in people with severe haemophilia. *Haemophilia*, 2014. 20(6): p. 884-90.
40. Bruns, T. and Praun, N., Biofeedback: Ein Handbuch für die therapeutische Praxis. 2002: Vandenhoeck & Ruprecht.
41. Butler, R.B., McClure, W., and Wulff, K., Practice patterns in haemophilia A therapy--a survey of treatment centres in the United States. *Haemophilia*, 2003. 9(5): p. 549-54.
42. Buzzard, B., Physiotherapy for the prevention of articular contraction in haemophilia. *Haemophilia*, 1999. 5(s1): p. 10-15.

43. Buzzard, B.M., Die physiotherapeutische Behandlung der Hämophilie bei Kindern, in Orthopädische Aspekte der Hämophilie, E.C. Rodriguez-Merchan, N.J. Goddard, and C.A. Lee, Editors. 2002, Baxter, BioScience. p. 195-203.
44. Cailliet, R., Knee pain and disability. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 1992. 24(10): p. 1182.
45. Calatayud, J., Navarro-Navarro, J., Carrasco, J.J., Perez-Alenda, S., Cruz-Montecinos, C., Andersen, L.L., Querol-Giner, F., and Casana, J., EMG, Rate of Perceived Exertion, Pain, Tolerability and Possible Adverse Effects of a Knee Extensor Exercise with Progressive Elastic Resistance in Patients with Severe Haemophilia. *J Clin Med*, 2020. 9(9).
46. Calatayud, J., Perez-Alenda, S., Carrasco, J.J., Cruz-Montecinos, C., Andersen, L.L., Bonanad, S., Querol, F., and Casana, J., Feasibility, safety and muscle activity during flywheel vs traditional strength training in adult patients with severe haemophilia. *Haemophilia*, 2021. 27(1): p. e102-e109.
47. Calatayud, J., Perez-Alenda, S., Carrasco, J.J., Escriche-Escuder, A., Cruz-Montecinos, C., Andersen, L.L., Bonanad, S., Querol, F., and Casana, J., Electromyographic and Safety Comparisons of Common Lower Limb Rehabilitation Exercises for People With Hemophilia. *Phys Ther*, 2020. 100(1): p. 116-126.
48. Calatayud, J., Perez-Alenda, S., Carrasco, J.J., Escriche, A., Cruz-Montecinos, C., Andersen, L.L., Bonanad, S., Querol, F., and Casana, J., Upper-Body Exercises With External Resistance Are Well Tolerated and Enhance Muscle Activity in People With Hemophilia. *Phys Ther*, 2019. 99(4): p. 411-419.
49. Canaro, M., Goranova-Marinova, V., and Berntorp, E., The ageing patient with haemophilia. *Eur J Haematol*, 2015. 94 Suppl 77: p. 17-22.
50. Chimenti, R.L., Flemister, A.S., Ketz, J., Bucklin, M., and Buckley, M., Ultrasound strain mapping of Achilles tendon compressive strain patterns during dorsiflexion. *J of Biomechanics*, 2016. 49: p. 39-44.
51. Collins, P., Faradji, A., Morfini, M., Enriquez, M., and Schwartz, L., Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010. 8(1): p. 83-89.
52. Collins, P.W., Björkman, S., Fischer, K., Blanchette, V., Oh, M., Schroth, P., Fritsch, S., Casey, K., Spotts, G., and Ewenstein, B., Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010. 8(2): p. 269-275.
53. Cowans, S., Bennell, K., Hodges, P.W., Crossley, K., and McConnell, J., Delayed onset of electromyographic activity of vastus medialis obliquus relative to vastus lateralis in subjects with patellofemoral pain syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*, 2001. 82: p. 183-189.
54. Cross, S., Vaidya, S., and Fotiadis, N. Hemophilic arthropathy: a review of imaging and staging. in *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2013. Elsevier.
55. Cruz-Montecinos, C., Perez-Alenda, S., Cerda, M., and Maas, H., Neuromuscular control during gait in people with haemophilic arthropathy. *Haemophilia*, 2019. 25(2): p. e69-e77.
56. Czepa, D., Kirstein, J., Krüger, S., Stäuber, F., Stephan, H., Miloszewski, T., and Hilberg, T., Schmerzempfindlichkeit am hämophilen und gesunden Kniegelenk vor und nach Kälteapplikation. *Dtsch Z Sportmed*, 2013. 64(7-8): p. 214.
57. Czepa, D., Von Mackensen, S., and Hilberg, T., Haemophilia & Exercise Project (HEP): subjective and objective physical performance in adult haemophilia patients—results of a cross-sectional study. *Haemophilia*, 2012. 18(1): p. 80-85.
58. De Andrade, J.R., Grant, C., and Dixon, J., Joint distention and reflex muscle inhibition in the knee. *JBJS Am*, 1965. 47: p. 313-22.
59. De Luca, C.J., The Use of Surface Electromyography in Biomechanics. *Journal of Applied Biomechanics*, 1997. 13: p. 135-163.
60. De Luca, C.J., A practicum on the use of sEMG signals in movement sciences. Delsys Inc, 2008.

61. De Luca, C.J., Gilmore, L.D., Kuznetsov, M., and Roy, S.H., Filtering the surface EMG signal: Movement artifact and baseline noise contamination. *J Biomech*, 2010. 43(8): p. 1573-9.
62. De Luca, C.J. and Knaflitz, M., *Surface Electromyography: What's New?* Turin: C.L.U.T., 1992(1te Aufl.).
63. De Palma, A.F., Hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*, 1967. 52: p. 145-165.
64. Di Prampero, P.E. and Narici, M.V., Muscles in microgravity: from fibres to human motion. *J of Biomechanics*, 2003. 36(3): p. 403-412.
65. Dionisio, V.C., Almeida, G.L., Duarte, M., Hirata, R.P., Kinematic, kinetic and EMG patterns during downward squatting. *J Electromyogr Kinesiol*, 2008. 18: p. 134-143.
66. Doherty, T., Vandervoort, A., and Brown, W., Effects of ageing on the motor unit. *Canadian journal of applied physiology*, 1993. 18(4): p. 258-331.
67. Doorenbosch, C.A., Harlaar, J., Roebroek, M.E., and Lankhorst, G.J., Two strategies of transferring from sit-to-stand; the activation of monoarticular and biarticular muscles. *Journal of biomechanics*, 1994. 27(11): p. 1299-1307.
68. Doria, A.S., Babyn, P.S., Lundin, B., Kilcoyne, R.F., Miller, S., Rivard, G.E., Moineddin, R., Pettersson, H., Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of haemophilic knees and ankles of haemophilic children. *Expert MRI working group of the international prophylaxis study group. Haemophilia*, 2006. 12: p. 503-513.
69. Ebersole, K.T., Housh, T.J., Johnson, G.O., Evetovich, T.K., Smith, D.B., and Perry, S.R., MMG and EMG responses of the superficial quadriceps femoris muscles. *J Electromyogr Kinesiol*, 1999. 9(3): p. 219-27.
70. Edgerton, V.R., Wolf, S.L., Levendowski, D.J., and Roy, R.R., Theoretical basis for patterning EMG amplitudes to assess muscle dysfunction. *Med Sci Sports Exerc*, 1996. 28(6): p. 744-51.
71. Escamilla, R.F., Fleisig, G.S., Zheng, N., Barrentine, S.W., Wilk, K.E., and Andrews, J.R., Biomechanics of the knee during closed kinetic chain and open kinetic chain exercises. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 1998. 30(4): p. 556.
72. Eyring, E.J. and Murray, W.R., The effect of joint position on the pressure of intra-articular effusion. *JBJS*, 1965. 47A: p. 313-322.
73. Faller, A., *Der Körper des Menschen. Einführung in Bau und Funktion*. Vol. 14. 2004.
74. Farahmand, F., Senavongse, W., and Amis, A.A., Quantitative study of the quadriceps muscles and trochlear groove geometry related to instability of the patellofemoral joint. *J ORTHOP RES*, 1998. 16(1): p. 136-143.
75. Fauth, M.L., Petushek, E.J., Feldmann, C.R., Hsu, B.E., Garceau, L.R., Lutsch, B.N., and Ebben, W.P., Reliability of surface electromyography during maximal voluntary isometric contractions, jump landings, and cutting. *J Strength Cond Res*, 2010. 24(4): p. 1131-7.
76. Feinstein, B., Lindegard, B., Nyman, E., and Wohlfart, G., Morphologic studies of motor units in normal human muscles. *Acta Anat (Basel)*, 1955. 23(2): p. 127-42.
77. Feldmann, B.M., Berger, K., Bohn, R., Carcao, M., Fischer, K., Van Der Bom, J. G., Mauser-Bunschoten, E. P., Roosendaal, G., Van Den Berg, H. M., Gringeri, A., Hoots, K., Mantovani, L., Willan, A.R., and Schramm, W., Haemophilia prophylaxis: how can we justify the costs? *Haemophilia*, 2012. 18 (5): p. 680-684.
78. Fernandez-Palazzi, F., Battistella, L.R., Non-operative treatment of flexion contracture of the knee in haemophilia. *Haemophilia*, 1999. 5(Suppl. 1): p. 20-24.
79. Fick, R., *Handbuch der Anatomie und der Mechanik der Gelenke Teil 3 Spezielle Gelenk- und Muskelmechanik*. 1911, Jena: Fisher.
80. Fischer, K., Prophylaxis for severe haemophilia: clinical and economical issues. *Haemophilia*, 2003. 9(4): p. 376-381.
81. Fischer, K., Pouw, M.E., Lewandowski, D., Janssen, M.P., van den Berg, H.M., and van Hout, B.A., A modeling approach to evaluate long-term outcome of prophylactic and on demand treatment strategies for severe hemophilia A. *Haematologica*, 2011. 96(5): p. 738-743.
82. Fischer, K., Van Der Bom, J., Molho, P., Negrier, C., Mauser-Bunschoten, E., Roosendaal, G., De Kleijn, P., Grobbee, D., and Van Den Berg, H., Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia*, 2002. 8(6): p. 745-752.

83. Fischer, K., Van Der Bom, J., Prejs, R., Mauser-Bunschoten, E., Roosendaal, G., Grobbee, D., and Van Den Berg, H., Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia*, 2001. 7(6): p. 544-550.
84. Fischer, K., Van der Bom, J.G., Prejs, R., Mauser-Bunschoten, E.P., Roosendaal, G., Grobbee, D.E., and Van den Berg, H.M., Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia*, 2001. 7(6): p. 544-550.
85. Fischer, K., van Hout, B.A., van der Bom, J.G., Grobbee, D.E., and van den Berg, H.M., Association between joint bleeds and Pettersson scores in severe haemophilia. *Acta Radiol*, 2002. 43(5): p. 528-32.
86. Fox, T.A., Dysplasia of the quadriceps mechanism: hypoplasia of the vastus medialis muscle as related to the hypermobile patella syndrome. *Surg Clin North Am*, 1975. 55(1): p. 199-226.
87. Franchini, M. and Velati, C., Blood safety and zoonotic emerging pathogens: now it's the turn of Zika virus! *Blood Transfus*, 2016. 14(2): p. 93-4.
88. Freiwald, J., Baumgart, C., and Konrad, P., Einführung in die Elektromyographie: Sport-Prävention-Rehabilitation. 2007: Spitta-Verlag.
89. Freiwald, J., Reuter, I., and Engelhardt, M., Neuromuscular and motor system alterations after knee trauma and knee surgery, in *Overload, Performance Incompetence, and Regeneration in Sport*. 1999, Springer. p. 81-100.
90. Freiwald, J., Starischka, S., and Engelhardt, M., „Rehabilitatives Krafttraining.“. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 1993. 44(9): p. 368-378.
91. Freyschmidt, J., Stäbler, A., and Adam, G., Systemische Skeletterkrankungen; Erkrankungen der Gelenke; Handbuch diagnostische Radiologie; Muskoskelettales System 3. Stäbler, A. ed. 2005, Berlin: Springer.
92. Frohm, A., Halvorsen, K., and Thorstensson, A., Patellar tendon load in different types of eccentric squats. *Clinical Biomechanics*, 2007. 22(6): p. 704-711.
93. Fuglevand, A.J., Winter, D.A., Patla, A.E., and Stashuk, D., Detection of motor unit action potentials with surface electrodes: influence of electrode size and spacing. *Biological cybernetics*, 1992. 67(2): p. 143-153.
94. Fuglevand, A.J., Winter, D.A., Patla, A.E., and Stashuk, D., Detection of motor unit action potentials with surface electrodes: influence of electrode size and spacing. *Biol Cybern*, 1992. 67(2): p. 143-153.
95. Fulkerson, J. and Shea, K., Mechanical basis for patellofemoral pain and cartilage breakdown. 1990, New York: Raven Press. p. 93-101.
96. Gamble, J.G., Arthropathy of the ankle in hemophilia. *JBJS*, 1991. 73(7): p. 1008-1015.
97. George, L.A. and Fogarty, P.F., Gene therapy for hemophilia: past, present and future. *Semin Hematol*, 2016. 53(1): p. 46-54.
98. Gilbert, M.S., Prophylaxis: Musculoskeletal Evaluation. *Seminars in Hematology*, 1993. 30(No 3, Suppl. 2): p. 3-6.
99. Gilbert, M.S., Musculoskeletal complications of haemophilia: the joint 1. *Haemophilia*, 2000. 6(Suppl. 1): p. 34-37.
100. Gilbert, M.S. and Radomisli, T.E., Therapeutic Options in the Management of Hemophilic Synovitis. *Clin Orthop Relat Res*, 1997. 343: p. 88-92.
101. Giroux, B. and Lamontagne, M., Comparison between surface electrodes and intramuscular wire electrodes in isometric and dynamic conditions. *Elektromyogr Clin Neurophysiol*, 1990. 30(7): p. 397-405.
102. Glaser, W.R., *Varianzanalyse*. 1978: Gustav Fischer.
103. Glass, G.V., Peckham, P.D., and Sanders, J.R., Consequences of failure to meet assumptions underlying the fixed effects analysis of variance and covariance. *Review of educational research*, 1972. 42: p. 237-288.
104. Göhler, S., Reproduzierbarkeit des EMG-Signals bei MVIC-Messungen am Quadrizeps bei Patienten mit Hämophilie. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 2013. 64(7-8): p. 238.
105. Göhler, S., Kurz, E., Czepa, D., Herbsleb, M., and Hilberg, T., Haemophilia & Exercise Project (HEP): Aktivitätsverhalten der knieführenden Muskulatur während posturaler Belastungsanforderungen bei Patienten mit Hämophilie. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 2009. 60(11): p. 12.

106. Göhler, S., Kurz, E., Czepa, D., Herbsleb, M., and Hilberg, T., Der Range of Motion (ROM) am hämophilen Kniegelenk und dessen Einfluss auf das Aktivierungsverhalten der umgreifenden Muskulatur im bipedalen Stand. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 2011. 62(7-8): p. 256.
107. Göhler, S., Kurz, E., Czepa, D., Herbsleb, M., and Hilberg, T., Die Kontraktur am Kniegelenk und deren Einfluss auf die Muskelaktivität bei Patienten mit Hämophilie. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 2011. 62(7-8).
108. Göhler, S., Kurz, E., Czepa, D., Herbsleb, M., and Hilberg, T., Influence of a knee flexion contracture on muscle innervation during bipedal standing in people with hemophilia. *Hamostaseologie*, 2011. 31(1): p. A 60.
109. Gohler, S., Stauber, F., Brunner, A., Czepa, D., Kruger, S., Wendel, M., Seuser, A., and Hilberg, T., [Age-related activation of the muscles during upright standing in patients with haemophilia]. *Hamostaseologie*, 2014. 34 Suppl 1: p. S36-42.
110. Göhler, S., Stäuber, F., Brunner, A., Czepa, D., Krüger, S., Wendel, M., Seuser, A., and Hilberg, T., Altersabhängige Ansteuerung der Muskulatur im Stand bei Patienten mit Hämophilie. *Haemostaseologie*, 2014. 34: p. S36-S42.
111. Golland, A., Basic hydrotherapy. *Physiotherapy*, 1981. 67: p. 258-262.
112. Gonzales, L.M., Querol, F., Gallach, J.E., Gomis, M., Aznar, V.A., Force fluctuations during Maximum Isometric Voluntary Contractions of the quadriceps femoris i haemophilic patients. *Haemophilia*, 2007. 13: p. 65-70.
113. Gonzalez, L.M., Querol, F., Gallach, J.E., Gomis, M., and Aznar, V.A., Force fluctuations during the Maximum Isometric Voluntary Contraction of the quadriceps femoris in haemophilic patients. *Haemophilia*, 2007. 13(1): p. 65-70.
114. Goto, M., Takedani, H., Haga, N., Kubota, M., Ishiyama, M., Ito, S., and Nitta, O., Self-monitoring has potential for home exercise programmes in patients with haemophilia. *Haemophilia*, 2014. 20(2): p. e121-e127.
115. Goto, M., Takedani, H., Nitta, O., and Kawama, K., Joint Function and Arthropathy Severity in Patients with Hemophilia. *Journal of the Japanese Physical Therapy Association*, 2015. 18(1): p. 15.
116. Gowitzke, B.A. and Milner, M., *Scientific Bases of Human Movement*. Vol. 3. 1988.
117. Graven-Nielsen, T., Svensson, P., and Arendt-Nielsen, L., Effects of experimental muscle pain on muscle activity and co-ordination during static and dynamic motor function. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1997. 105: p. 156-164.
118. Griffin, L., *Rehabilitation of the knee extensor mechanism. The patellofemoral joint*. New York: McGraw-Hill, 1993: p. 279-90.
119. Günal, I., Arac, S., Sahinoglu, K., and Birvar, K., The innervation of vastus medialis obliquus. *JBJS Br*, 1992. 74(4): p. 624.
120. Handwerker, H.O., Somatosensorik, in *Neuro- und Sinnesphysiologie*, Schmidt, Editor. 1998, Springer-Lehrbuch. p. 232-233.
121. Hart, J.M., Pietrosimone, B., Hertel, J., and Ingersoll, C.D., Quadriceps activation following knee injuries: a systematic review. *J of athletic training*, 2010. 45(1): p. 87-97.
122. Harten, H.U., Nägerl, H., Schulte, H.D., *Statistik für Mediziner*. 1993: VCH.
123. Heijnen, L., De Kleijn, P., Heim, M., Functional kinesiology in haemophilia, an area yet to be explored. *Haemophilia*, 1998. 4: p. 524-527.
124. Henriksen, M., Alkjaer, M., Simonsen, E.B., and Bliddal, H., Experimental muscle pain during a forward lunge - The effects on knee joint dynamics and electromyographic activity. *Br J Sports Med*, 2009b. 43: p. 503-507.
125. Henriksen, M., Graven-Nielsen, T., Aaboe, J., Andriacchi, T.P., and Bliddal, H., Gait changes in patients with knee osteoarthritis are replicated by experimental knee pain. *Arthritis Care Res*, 2010a. 62: p. 501-509.
126. Hepp, R. and Debrunner, H., *Orthopädisches Diagnostikum*. 7. überarbeitete und aktualisierte Auflage. 2004, Thieme Verlag Stuttgart.
127. Herbsleb, M., Puta, C., and Hilberg, T., Hemophilia and Exercise Project (HEP) Conception and Contents of a "Programmed Sports Therapy" for Hemophilic Patients, in *37<sup>rd</sup> Hemophilia Symposium Hamburg 2006*, I. Scharrer and W. Schramm, Editors. 2008, Springer Verlag: Berlin, Heidelberg. p. 53-67.

128. Herbsleb, M., Tutzschke, R., Czepa, D., Gabriel, H.H., and Hilberg, T., [Maximal isometric strength measures of the quadriceps muscles. Feasibility and reliability in patients with haemophilia]. *Hamostaseologie*, 2010. 30 Suppl 1: p. S97-103.
129. Herdlitschka, M. and Schupp, W., *EMG-Biofeedback in der neuromuskulären Rehabilitation. Krankengymnastik*, 1991. 43(1): p. 32-39.
130. Hermens, H.J., Freriks, B., Merletti, R., Stegeman, D.F., Blok, J., Rau, G., Disselhorst-Klug, C., and Hägg, G., *SENIAM 8. European recommendations for surface ElectroMyoGraphy. Roessingh Research and Development b.v., Enschede*, 1999.
131. Hess, W.R., *Cerebrale Organisation somatomotorischer Leistungen. I. Physikalische Vorbemerkungen und Analyse konkreter Beispiele. Arch Psychiatr Nervenkr*, 1965. 207: p. 33-44.
132. Hilberg, T., *Programmed Sports Therapy (PST) in People with Haemophilia (PwH) "Sports Therapy Model for Rare Diseases". Orphanet J Rare Dis*, 2018. 13(1): p. 38.
133. Hilberg, T., Herbsleb, M., Gabriel, H.H.W., Jeschke, D., Schramm, W., *Proprioception and isometric muscular strength in haemophilic subjects. Haemophilia*, 2001. 7: p. 582-588.
134. Hilberg, T., Herbsleb, M., Puta, C., Gabriel, H.H.W., Schramm, W., *Physical training increases isometric muscular strength and proprioceptive performance in haemophilic subjects. Haemophilia*, 2003. 9: p. 86-93.
135. Hiller, E., Riess, H., and Kurnik, K., *hämorrhagische Diarthrose und Thrombose. 3 ed. 2002: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart*.
136. Hilliard, P., Funk, S., Zourikian, N., Bergstrom, B.M., Bradley, C.S., McLimont, M., Manco-Johnson, M., Petrini, P., van den Berg, M., and Feldman, B.M., *Hemophilia joint health score reliability study. Haemophilia*, 2006. 12(5): p. 518-25.
137. Hodges, P.W., Mellor, R., Crossley, K., and Bennell, K., *Pain induced by injection of hypertonic saline into the infrapatellar fat pad and effect on coordination of the quadriceps muscle. Arthritis Rheum*, 2009. 61: p. 70-77.
138. Hodges, P.W. and Tucker, K., *Moving differently in pain: A new theory to explain the adaptation to pain. Pain*, 2011. 152: p. 90-98.
139. Hodges, P.W., van den Hoorn, W., Wrigley, T.V., Hinman, R.S., Bowles, K.A., Cicuttini, F., Wang, Y., and Bennell, K., *Increased duration of co-contraction of medial knee muscles is associated with greater progression of knee osteoarthritis. Man Ther*, 2016. 21: p. 151-8.
140. Hof, A.L., *The relationship between electromyogram and muscle force. Sportverletz Sportschaden*, 1997. 11(3): p. 79-86.
141. Hoffbrand, A.V., Pettit, J.E., and Hoelzer, D., *Blutgerinnungsstörungen, in Roche Grundkurs der Hämatologie. 1997, Blackwell. p. 356-363.*
142. Hofmann, P., Döhring, S., Schumpe, G., Lackner, K., and Brackmann, H.H., *Hämophile Pseudotumoren. Z. Orthop.*, 1982. 120: p. 125-133.
143. Hofmann, P., Friedrich, E., Schumpe, G., *Pathomechanische Probleme der hämophilen Kniegelenksarthropathie. Z. Orthop. und Ihre Grenzgebiete*, 1975. 113: p. 796-798.
144. Holm, S., *A simple sequentially rejective multiple test procedure. Scandinavian journal of statistics*, 1979: p. 65-70.
145. Hooiveld, M., Roosendaal, G., Vianen, M., van den Berg, M., Bijlsma, J., and Lafeber, F., *Blood-induced joint damage: longterm effects in vitro and in vivo. J Rheumatol*, 2003. 30(2): p. 339-44.
146. Hopf, *Über die Hämophilie oder die erbliche Anlage zu tödlichen Blutungen. Dissertation. 1828, Würzburg.*
147. Hopkins, J.T., *Knee joint effusion and cryotherapy alter lower chain kinetics and muscle activity. Journal of Athletic Training*, 2006. 41(2): p. 177.
148. Hopkins, J.T. and Ingersoll, C.D., *Arthrogenic muscle inhibition: A limiting factor in joint rehabilitation. J of Sport Rehabilitation*, 2000. 9: p. 135-159.
149. Hortobágyi, T., Katch, F.I., and LaChance, P.F., *Interrelationships among various measures of upper body strength assessed by different contraction modes. European journal of applied physiology and occupational physiology*, 1989. 58(7): p. 749-755.
150. Hortobágyi, T., Zheng, D., Weidner, M., Lambert, N.J., Westbrook, S., and Houmard, J.A., *The influence of aging on muscle strength and muscle fiber characteristics with special*



- reference to eccentric strength. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 1995. 50(6): p. B399-B406.
151. Hovy, L., Kurnik, K., and Depka, M., *Hämophilie und Orthopädie; Ein interaktives Lehrbuch*. 2004, Thieme.
  152. Hsu, A.R.T., Perry, J., Gronley, J.K., and Hislop, H.J., Quadriceps force and myoelectric activity during flexed knee stance. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1991(288): p. 254-262.
  153. Huberti, H.H., Hayes, W.C., Stone, J.L., and Shybut, G.T., Force ratios in the quadriceps tendon and ligamentum patellae. *J ORTHOP RES*, 1984. 2(1): p. 49-54.
  154. Hufschmidt, A. and Mauritz, K.H., Physiologie und Pathophysiologie des aufrechten Stehens, in *Haltung und Bewegung beim Menschen: Physiologie, Pathophysiologie, Gangentwicklung und Sporttraining*, W. Berger, V. Dietz, A. Hufschmidt, R. Jung, K.H. Mauritz, and D. Schmidtbleicher, Editors. 1984: Berlin [u.a.].
  155. Humphries, T.J. and Kessler, C.M., Managing chronic pain in adults with haemophilia: current status and call to action. *Haemophilia*, 2015. 21(1): p. 41-51.
  156. Hurley, M.V., The effects of joint damage on muscle function, proprioception and rehabilitation. *Manual Therapy*, 1997. 2(1): p. 11-17.
  157. Hurley, M.V., The role of muscle weakness in the pathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 1999. 25(2): p. 283-98, vi.
  158. Hurley, M.V., Scott, D.L., Rees, J., and Newham, D.J., Sensorimotor changes and functional performance in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 1997. 56(11): p. 641-8.
  159. Isear, J.J.A., Erickson, J.C., and Worrell, T.W., EMG analysis of lower extremity muscle recruitment patterns during an unloaded squat. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 1997. 29(4): p. 532.
  160. Jansen, N.W., Roosendaal, G., and Lafeber, F.P., Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *British journal of haematology*, 2008. 143(5): p. 632-640.
  161. Jorge Filho, D., Battistella, L., and Lourenço, C., Computerized pedobarography in the characterization of ankle-foot instabilities of haemophilic patients. *Haemophilia*, 2006. 12(2): p. 140-146.
  162. Joseph, J. and Nightingale, A., Electromyography of muscles of posture: leg muscles in males. *The Journal of physiology*, 1952. 117(4): p. 484-491.
  163. Jung, R., *Bewegungsphysiologie beim Menschen: Fortbewegung, Zielsteuerung und Sportleistungen*, in *Haltung und Bewegung beim Menschen: Physiologie, Pathophysiologie, Gangentwicklung und Sporttraining*, W. Berger, V. Dietz, A. Hufschmidt, R. Jung, K.H. Mauritz, and D. Schmidtbleicher, Editors. 1984: Berlin [u.a.].
  164. Kapandji, I.A., Kniegelenk, in *Funktionelle Anatomie der Gelenke. Band 2: Untere Extremität*. 1999. p. 64-146.
  165. Kargarfard, M., Dehghadani, M., and Ghias, R., The effect of aquatic exercise therapy on muscle strength and joint's range of motion in hemophilia patients. *International journal of preventive medicine*, 2013. 4(1): p. 50.
  166. Karst, G.M. and Willett, G.M., Onset timing of electromyographic activity in the vastus medialis oblique and vastus lateralis muscles in subjects with and without patellofemoral pain syndrome. *Physical Therapy*, 1995. 75(9): p. 813.
  167. Kellis, E., Quantification of quadriceps and hamstring antagonist activity. *Sports Med*, 1998. 25(1): p. 37-62.
  168. Kessler, C.M. and Knobl, P., Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. *Eur J Haematol*, 2015. 95 Suppl 81: p. 36-44.
  169. Khawaji, M., Astermark, J., Åkesson, K., and Berntorp, E., Physical activity and joint function in adults with severe haemophilia on long-term prophylaxis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2011. 22(1): p. 50-55.
  170. Knoebl, P., Marco, P., Baudo, F., Collins, P., Huth-Kuhne, A., Nemes, L., Pellegrini, F., Tengborn, L., Levesque, H., and Contributors, E.R., Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost*, 2012. 10(4): p. 622-31.
  171. Knutsson, B., Lindh, K., and Telhag, H., Sitting--an electromyographic and mechanical study. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 1966. 37(4): p. 415-428.

172. Kollmitzer, J., Ebenbichler, G.R., and Kopf, A., Reliability of surface electromyographic measurements. *Clin Neurophysiol*, 1999. 110(4): p. 725-34.
173. Komi, P.V., Stretch-shortening cycle: a powerful model to study normal and fatigued muscle. *Journal of biomechanics*, 2000. 33(10): p. 1197-1206.
174. Kongsgaard, M., Aagaard, P., Roikjaer, S., Olsen, D., Jensen, M., Langberg, H., and Magnusson, S.P., Decline eccentric squats increases patellar tendon loading compared to standard eccentric squats. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 2006. 21(7): p. 748-54.
175. König, F., Die Gelenkerkrankungen bei Blutern mit besonderer Berücksichtigung der Diagnose. *Chirurgie*, 1892. 11: p. 239-242.
176. Konrad, P., *The ABC of EMG - A practical introduction to kinesiological electromyography*. Noraxon Inc, USA, 2005: p. p. 60.
177. Konrad, P., Denver, A., Schmitz, K., and Starischka, S., EMG-Befunde zur Haltungskoordination und zu ausgewählten Kräftigungsübungen der Rumpfmuskulatur. *Orthopädische Praxis*, 1999. 35(11): p. 698-708.
178. Kreuz, W., Escuriola-Ettingshausen, C., Funk, M., Schmidt, H., and Kornhuber, B., When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start? - The German experience. *Haemophilia*, 1998. 4(4): p. 413-417.
179. Krüger, S. and Hilberg, T., Neuropathic pain in patients with haemophilia, that is the question. *Hamostaseologie*, 2015. 35.
180. Krüger, S., Hoffmeister, M., and Hilberg, T., Pain and structural alterations in knee joints in patients with haemophilia. *Haemophilia*, 2018. 24: p. 657-666.
181. Kruger, S., Khayat, D., Hoffmeister, M., and Hilberg, T., Pain thresholds following maximal endurance exercise. *Eur J Appl Physiol*, 2016. 116(3): p. 535-40.
182. Kruger, S., Weitz, C., Runkel, B., and Hilberg, T., Pain sensitivity in patients with haemophilia following moderate aerobic exercise intervention. *Haemophilia*, 2016. 22(6): p. 886-893.
183. Kuckartz, U., Rädiker, S., Erbert, T., and Schehl, J., *Statistik - Eine verständliche Einführung*. 2nd ed. 2013.
184. Kühn, A., EMG-Aktivitäten der kniegelenkumschließenden Muskulatur bei hämophilen Patienten vor und nach einjähriger "Programmierter Sporttherapie". Unveröffentlichte Diplomarbeit der Friedrich-Schiller-Universität Jena, 2008.
185. Kurme, A., Otte, P., and Landbeck, G., Therapie der Folgezustände rezidivierender Gelenkblutungen, in *Hämophilie. XI. Hamburger Symposium über Blutgerinnung*, H.A. Thies and G. Landbeck, Editors. 1968, F.K. Schattauer Verlag.
186. Kurth, A.A., Kreuz, W., and Scharrer, I., Die orthopädische Behandlung von muskuloskelettalen Komplikationen der Hämophilie. *Dtsch Aerztebl*, 2002. 44: p. 2928-35.
187. Kurz, E., Elektromyographische Untersuchung ausgewählter Muskeln des Knie- und Sprunggelenks bei Hämophilen und gesunden Kontrollpersonen. Unveröffentlichte Diplomarbeit Friedrich-Schiller-Universität Jena, 2006: p. p 135.
188. Kurz, E., Anders, C., Herbsleb, M., Puta, C., Czepa, D., and Hilberg, T., Ankle muscle activation in people with haemophilia. *Haemophilia*, 2012. 18(6): p. 948-54.
189. Kurz, E., Herbsleb, M., Anders, C., Czepa, D., Puta, C., Ziezio, R., Scholle, H.C., and Hilberg, T., Co-activation of selected knee muscles in haemophilic patients. *Hamostaseologie*, 2009. 29(1): p. A38.
190. Kurz, E., Herbsleb, M., Anders, C., Czepa, D., Puta, C., Ziezio, R., Scholle, H.C., and Hilberg, T., Haemophilia & Exercise Project (HEP): Elektromyographische Untersuchungen ausgewählter Muskeln des hämophilen Kniegelenks nach einjähriger Programmierter Sporttherapie. *Dtsch Z Sportmed*, 2009. 60(7/8): p. 205.
191. Kurz, E., Herbsleb, M., Anders, C., Puta, C., Vollandt, R., Czepa, D., Ziezio, R., Scholle, H.C., and Hilberg, T., SEMG activation patterns of thigh muscles during upright standing in haemophilic patients. *Haemophilia*, 2011. 17(4): p. 669-75.
192. Kurz, E., Herbsleb, M., Anders, C., Puta, C., Vollandt, R., Czepa, D., Ziezio, R., SCHOLLE, H.C., and Hilberg, T., SEMG activation patterns of thigh muscles during upright standing in haemophilic patients. *Haemophilia*, 2011. 17(4): p. 669-675.

193. Kurz, E., Herbsleb, M., Anders, C., Puta, C., Ziezio, R., Scholle, H.C., and Hilberg, T., Haemophilia and Exercise Project (HEP): Aktivierungsverhalten ausgewählter Muskeln des hämophilen Kniegelenks im aufrechten Stand unter Berücksichtigung des Gelenkstatus. *Dtsch Z Sportmed*, 2007. 58(7/8): p. 226.
194. Kurz, E., Herbsleb, M., Gabriel, H.H.W., and Hilberg, T., Posturographic and ankle muscle activation characteristics in patients with haemophilia. *Haemophilia*, 2019. 25(1): p. 136-143.
195. Kurz, E., Herbsleb, M., Puta, C., Anders, C., Scholle, H.C., Ziezio, R., Czepa, D., and Hilberg, T., Haemophilia and Exercise Project (HEP): Electromyography of selected muscles in haemophilic knee. *Hamostaseologie*, 2007. 27(1): p. A65.
196. Lafeber, F.P., Miossec, P., and Valentino, L.A., Physiopathology of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*, 2008. 14 Suppl 4: p. 3-9.
197. Lannoy, N. and Hermans, C., Principles of genetic variations and molecular diseases: applications in hemophilia A. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016. 104: p. 1-8.
198. Larsson, L., Sjödin, B., and Karlsson, J., Histochemical and biochemical changes in human skeletal muscle with age in sedentary males, age 22–65 years. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1978. 103(1): p. 31-39.
199. Laskowski, E.R., Newcomer-Aney, K., and Smith, J., Proprioception. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2000. 11: p. 323-340.
200. Latash, M.L., Kinesthesia, in *Neurophysiological Basis of Movement*. 1998, Human Kinetics. p. 201-203.
201. Laube, W. and Müller, K., Der passive Muskeltonus als biophysikalische und der aktive Muskeltonus als neurophysiologische Zustandsgrösse aus physiologischer und pathophysiologischer Sicht. *Österr Z Phys Med Rehabil*, 2004. 14(1): p. 10-28.
202. Lenhart, P. and Seibert, W., Funktionelles Bewegungstraining. Muskuläre Dysbalancen erkennen, beseitigen und vermeiden. Vol. 6. 2001: Urban & Fischer.
203. LeVeau, B.F. and Rogers, C., Selective training of the vastus medialis muscle using EMG biofeedback. *Physical Therapy*, 1980. 60(11): p. 1410-1415.
204. Lexell, J., Sjöström, M., Nordlund, A.S., and Taylor, C.C., Growth and development of human muscle: a quantitative morphological study of whole vastus lateralis from childhood to adult age. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 1992. 15(3): p. 404-409.
205. Lieb, F.J. and Perry, J., Quadriceps Function: An anatomical and mechanical study using amputated limbs *JBJS*, 1968. 50(8): p. 1535-1548.
206. Lieb, F.J. and Perry, J., Quadriceps function. An electromyographic study under isometric conditions. *JBJS*, 1971. 53(4): p. 749-758.
207. Liesner, R.J., Khair, K., and Hann, I.M., The impact of prophylactic treatment on children with severe haemophilia. *Br J Haematol*, 1996. 92: p. 973-978.
208. Lippert, B., Berger, K., Berntorp, E., Giangrande, P., van den Berg, M., Schramm, W., Siebert, U., and European Haemophilia Economic Study, G., Cost effectiveness of haemophilia treatment: a cross-national assessment. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2005. 16(7): p. 477-85.
209. Lissitchkov, T., Rusen, L., Georgiev, P., Windyga, J., Klamroth, R., Gercheva, L., Nemes, L., Tiede, A., Bichler, J., Knaub, S., Belyanskaya, L., Walter, O., and Pasi, K.J., PK-guided personalized prophylaxis with Nuwiq((R)) (human-cl rhFVIII) in adults with severe haemophilia A. *Haemophilia*, 2017. 23(5): p. 697-704.
210. Llinas, A., The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia*, 2008. 14 Suppl 3: p. 177-180.
211. Llinás, A., The ankle joint. *Haemophilia*, 2010. 16(5): p. 124-125.
212. Löfqvist, T., Nilsson, I.M., Berntorp, E., and Pettersson, H., Haemophilia prophylaxis in young patients - a long-term follow-up. *J Intern Med*, 1997. 241(5): p. 395-400.
213. Lundin, B., Babyn, P., Doria, A.S., Kilcoyne, R., Ljung, R., Miller, S., Nuss, R., Rivard, G.E., Pettersson, H., and International Prophylaxis Study, G., Compatible scales for progressive and additive MRI assessments of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*, 2005. 11(2): p. 109-15.
214. Lutz, G.E., Stuart, M.J., and Sim, F.H. Rehabilitative techniques for athletes after reconstruction of the anterior cruciate ligament. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1990. Elsevier.

215. Maffiuletti, N.A. and Lepers, R., Quadriceps Femoris Torque and EMG Activity in Seated versus Supine Position. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2003. 35(9): p. 1511.
216. Mahlangu, J., Oldenburg, J., Paz-Priel, I., Negrier, C., Niggli, M., Mancuso, M.E., Schmitt, C., Jimenez-Yuste, V., Kempton, C., Dhalluin, C., Callaghan, M.U., Bujan, W., Shima, M., Adamkewicz, J.I., Asikanius, E., Levy, G.G., and Kruse-Jarres, R., Efficacy of Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*, 2018. 379(9): p. 811-822.
217. Manco-Johnson, M.J., Abshire, T.C., Shapiro, A.D., Riske, B., Hacker, M.R., Kilcoyne, R., Ingram, J.D., Manco-Johnson, M.L., Funk, S., and Jacobson, L., Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *New England Journal of Medicine*, 2007. 357(6): p. 535-544.
218. Martinoli, C., Musculoskeletal ultrasound: technical guidelines. *Insights Imaging*, 2010. 1(3): p. 99-141.
219. Martinoli, C., Della Casa Alberighi, O., Di Minno, G., Graziano, E., Molinari, A.C., Pasta, G., Russo, G., Santagostino, E., Tagliaferri, A., Tagliafico, A., and Morfini, M., Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*, 2013. 109(6): p. 1170-9.
220. McCloskey, D.I., Kinesthetic sensibility. *Am Physiological Soc*, 1978. 58(4): p. 763-820.
221. McHenry, C.L. and Shields, R.K., A biomechanical analysis of exercise in standing, supine, and seated positions: Implications for individuals with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*, 2012. 35(3): p. 140-7.
222. McLaughlin, T.M., Lardner, T.J., and Dillman, C.J., Kinetics of the parallel squat. *Research Quarterly. American Alliance for Health, Physical Education and Recreation*, 1978. 49(2): p. 175-189.
223. Mellor, R. and Hodges, P.W., Motor unit synchronization is reduced in anterior knee pain. *Pain*, 2005. 6: p. 550-558.
224. Melzack, R. and Wall, P.D., Pain mechanisms: A new theory. *Science*, 1965. 150: p. 171-179.
225. Menschik, A., Mechanik des Kniegelenkes. Teil I und Teil II. *Z. Orthop. und Ihre Grenzgebiete*, 1974. 12: p. 481-495; 113: 388-400.
226. Milner-Brown, H.S. and Stein, R., The relation between the surface electromyogram and muscle force. *J Physiol*, 1975. 246: p. 549-569.
227. Moritani, T. and de Vries, H.A., Reexamination of the relationship between the surface electromyogram (IEMG) and force of isometric contraction. *Am J Phys Med*, 1978. 57: p. 263-277.
228. Mulder, K., Llinas, A., The target joint. *Haemophilia*, 2004. 10(Suppl. 4): p. 152-156.
229. Mutschler, W., Anatomie und Biomechanik des Kniegelenkes, in *Das Knie. Verletzungen, Verletzungsfolgen, Erkrankungen*, C. Burri and W. Mutschler, Editors. 1982, Hippokrates.
230. Nashner, L.M., Sensory feedback in human posture control. Thesis Sc D, Man-vehicle Laboratory, Center for Space Research. 1970, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge.
231. Neelapala, Y.V.R., Attal, R., and Tandale, S., Aquatic exercise for persons with haemophilia: A review of literature. *Complement Ther Clin Pract*, 2019. 34: p. 195-200.
232. Nicoll, E.A., Principles of Exercise Therapy. *Br Med J*, 1943. 1(4302): p. 747-50.
233. Niethard, F.U. and Pfeil, J., *Orthopädie*. Vol. 5. 2005: Thieme.
234. Nilsson, I.M., Berntorp, E., Löfqvist, T., and Pettersson, H., Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med*, 1992. 232(1): p. 25-32.
235. Ninos, J.C., Irrgang, J.J., Burdett, R., and Weiss, J.R., Electromyographic analysis of the squat performed in self-selected lower extremity neutral rotation and 30 degrees of lower extremity turn-out from the self-selected neutral position. *J Orthop Sports Phys Ther*, 1997. 25(5): p. 307-15.
236. Ohkoshi, Y., Yasuda, K., Kaneda, K., Wada, T., and Yamanaka, M., Biomechanical analysis of rehabilitation in the standing position. *Am J of Sports Medicine*, 1991. 19(6): p. 605.
237. Okada, M., An electromyographic estimation of the relative muscular load in different human postures. *Journal of human ergology*, 1972. 1(1): p. 75-93.

238. Oldenburg, J., Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*, 2015. 125(13): p. 2038-44.
239. Oldenburg, J., Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*, 2015. 125(13): p. 2038-2044.
240. Oldenburg, J. and Barthels, M., Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. *Haemostaseologie*, 2008. 28(5): p. 335-347.
241. Oldenburg, J. and Brackmann, H.H., Diagnostik, Klinik und Therapie der Hämophilie A und B, in *Hämostaseologie - Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik*, G. Müller-Berghaus and B. Pötzsch, Editors. 1999, Springer: Berlin. p. 185-197.
242. Oldenburg, J., Kulkarni, R., Srivastava, A., Mahlangu, J.N., Blanchette, V.S., Tsao, E., Winding, B., Dumont, J., and Jain, N., Improved joint health in subjects with severe haemophilia A treated prophylactically with recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Haemophilia*, 2018. 24(1): p. 77-84.
243. Oldenburg, J., Mahlangu, J.N., Bujan, W., Trask, P., Callaghan, M.U., Young, G., Asikanius, E., Peyvandi, F., Santagostino, E., Kruse-Jarres, R., Negrier, C., Kessler, C., Xu, J., Windyga, J., Shima, M., and von Mackensen, S., The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia*, 2019. 25(1): p. 33-44.
244. Oldenburg, J., Zimmermann, R., Katsarou, O., Theodossiades, G., Zanon, E., Niemann, B., Kellermann, E., Lundin, B., and Cross-sectional, M.R.I.s.i., Controlled, cross-sectional MRI evaluation of joint status in severe haemophilia A patients treated with prophylaxis vs. on demand. *Haemophilia*, 2015. 21(2): p. 171-9.
245. Onishi, H., Yagi, R., Oyama, M., Akasaka, K., Ihashi, K., and Handa, Y., EMG-angle relationship of the hamstring muscles during maximum knee flexion. *J Electromyogr Kinesiol*, 2002. 12(5): p. 399-406.
246. Paillard, T., Plasticity of the postural function to sport an/or motor experience. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017. 72: p. 129-152.
247. Palla, R., Peyvandi, F., and Shapiro, A.D., Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood*, 2015. 125(13): p. 2052-61.
248. Palmieri-Smith, R.M., Kreinbrink, J., Ashton-Miller, J.A., and Wojtys, E.M., Quadriceps inhibition induced by an experimental knee joint effusion affects knee joint mechanics during a single-legged drop landing. *The American Journal of Sports Medicine*, 2007. 35(8): p. 1269-1275.
249. Palmitier, R.A., An, K.N., Scott, S.G., and Chao, E.Y., Kinetic chain exercise in knee rehabilitation. *Sports Med*, 1991. 11(6): p. 402-13.
250. Panicker, J., Warriar, I., Thomas, R., and Lusher, J., The overall effectiveness of prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia*, 2003. 9(3): p. 272-278.
251. Pelletier, J.R., Findley, T.W., and Gemma, S.A., Isometric exercise for an individual with hemophilic arthropathy. *Phys Ther*, 1987. 67(9): p. 1359-64.
252. Perry, J., Analysis of knee-joint forces during flexed-knee stance. *JBJS*, 1975. 57(7): p. 961-967.
253. Perry, J., Determinants of muscle function in the spastic lower extremity. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1993. 288: p. 10-26.
254. Perry, J., *Ganganalyse: Norm und Pathologie des Gehens*. 2003: Urban und Fischer.
255. Petrini, P., Lindvall, N., Egberg, N., and Blombäck, M., Prophylaxis with factor concentrates in preventing hemophilic arthropathy. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1991. 13(3): p. 280-287.
256. Petrini, P., Valentino, L.A., Gringeri, A., Re, W.M., and Ewenstein, B., Individualizing prophylaxis in hemophilia: a review. *Expert Rev Hematol*, 2015. 8(2): p. 237-46.
257. Pettersson, H., Ahlberg, A., and Nilsson, I.M., A Radiologic Classification of Hemophilic Arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*, 1980. 149: p. 153-159.
258. Pietri, M.M., Frontera, W.R., Pratts, I.S., and Suarez, E.L., Skeletal muscle function in patients with hemophilia A and unilateral hemarthrosis of the knee. *Arch Phys Med Rehabil*, 1992. 73(1): p. 22-8.
259. Pincivero, D.M., Salfetnikov, Y., Campy, R.M., and Coelho, A.J., Angle- and gender-specific quadriceps femoris muscle recruitment and knee extensor torque. *J Biomech*, 2004. 37(11): p. 1689-97.

260. Platzer, W., Taschenatlas der Anatomie. 1 Bewegungsapparat. Vol. 8. 2003: Thieme.
261. Pocock, G., Electromyographic study of the quadriceps during resistive exercise. *Journal of the American Physical Therapy Association*, 1963. 43: p. 427.
262. Preston, D.C. and Shapiro, B.E., *Electromyography and Neuromuscular Disorders. Clinical-Electrophysiologic Correlations*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997.
263. Purdam, C.R., Cook, J.L., Hopper, D.M., Khan, K.M., and Group, V.T.S., Discriminative ability of functional loading tests for adolescent jumper's knee. *Physical Therapy in Sport*, 2003. 4(1): p. 3-9.
264. Purdam, C.R., Jonsson, P., Alfredson, H., Lorentzon, R., Cook, J.L., and Khan, K.M., A pilot study of the eccentric decline squat in the management of painful chronic patellar tendinopathy. *Br J Sports Med*, 2004. 38(4): p. 395-7.
265. Quante, M. and Hille, E., Propriozeption: Eine kritische Analyse zum Stellenwert in der Sportmedizin. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 1999. 50(10): p. 306-310.
266. Querol, F., Gallach, J.E., Toca-Herrera, J.L., Gomis, M., Gonzales, L.M., Surface electrical stimulation of the quadriceps femoris in patients affected by haemophilia A. *Haemophilia*, 2006. 12: p. 629-632.
267. Rabusin, C.L., Menz, H.B., McClelland, J.A., Tan, J.M., Whittaker, G.A., Evans, A.M., and Munteanu, S.E., Effects of heel lifts on lower limb biomechanics and muscle function: A systematic review. *Gait Posture*, 2019. 69: p. 224-234.
268. Raffini, L. and Manno, C., Modern management of haemophilic arthropathy. *Br J Haematol*, 2007. 136(6): p. 777-87.
269. Reimers, J., CONTRACTURE OF THE HAMSTRINGS IN SPASTIC CEREBRAL PALSY A Study of Three Methods of Operative Correction. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*, 1974. 56(1): p. 102-109.
270. Renström, P., Arms, S., Stanwyck, T., Johnson, R., and Pope, M., Strain within the anterior cruciate ligament during hamstring and quadriceps activity\*. *The American Journal of Sports Medicine*, 1986. 14(1): p. 83-87.
271. Reynolds, L., Levin, T.A., Medeiros, J.M., Adler, N.S., and Hallum, A., EMG activity of the vastus medialis oblique and the vastus lateralis in their role in patellar alignment. *Am J Phys Med*, 1983. 62(2): p. 61-70.
272. Ribbans, W. and Rees, J., Management of equinus contractures of the ankle in haemophilia. *Haemophilia*, 1999. 5(s1): p. 46-52.
273. Ribbans, W.J., Giangrande, P., and Beeton, K., Conservative treatment of hemarthrosis for prevention of hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res*, 1997. 343: p. 12-8.
274. Rice, D., McNair, P.J., and Dalbeth, N., Effects of cryotherapy on arthrogenic muscle inhibition using an experimental model of knee swelling. *Arthritis Care & Research*, 2009. 61(1): p. 78-83.
275. Rice, D.A. and McNair, P.J., Quadriceps arthrogenic muscle inhibition: neural mechanisms and treatment perspectives. *Semin Arthritis Rheum*, 2010. 40(3): p. 250-66.
276. Richards, J., Thewlis, D., Selfe, J., Cunningham, A., and Hayes, C., A biomechanical investigation of a single-limb squat: implications for lower extremity rehabilitation exercise. *Journal of Athletic Training*, 2008. 43(5): p. 477.
277. Riemann, B.L. and Lephart, S.M., The Sensorimotor System, Part II: The Role of Proprioception in Motor Control and Functional Joint Stability. *Journal of Athletic Training*, 2002. 37(1): p. 80.
278. Rizza, C.R., Haemophilia and related inherited coagulation defects, in *Haemostasis and Thrombosis*, A.L. Bloom, C.D. Forbes, D.P. Thomas, and E.G.D. Tuddenham, Editors. 1994, Churchill Livingstone.
279. Rodriguez-Merchan, E.C., Effects of Hemophilia on Articulations of Children and Adults. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1996. 328: p. 7-13.
280. Rodriguez-Merchan, E.C., Common orthopaedic problems in haemophilia. *Haemophilia*, 1999. 5(Suppl. 1): p. 53-60.
281. Rodriguez-Merchan, E.C., Therapeutic options in the management of articular contractures in haemophiliacs. *Haemophilia*, 1999. 5(Suppl. 1): p. 5-9.

282. Rodriguez-Merchan, E.C. and Goddard, N.J., Hämarthros bei Hämophilie, in Orthopädische Aspekte der Hämophilie, E.C. Rodriguez-Merchan, N.J. Goddard, and C.A. Lee, Editors. 2002, Baxter, BioScience. p. 44-49.
283. Rodriguez-Merchan, E.C., Magallon, M., Galindo, E., and Lopez-Cabarcos, C., Hemophilic Synovitis of the knee and the elbow. *Clin Orthop Relat Res*, 1997. 343: p. 47-53.
284. Roebroek, M., Doorenbosch, C., Harlaar, J., Jacobs, R., and Lankhorst, G., Biomechanics and muscular activity during sit-to-stand transfer. *Clinical Biomechanics*, 1994. 9(4): p. 235-244.
285. Roosendaal, G., Lafeber, F.P., Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*, 2006. 12(Suppl. 3): p. 117-121.
286. Roosendaal, G., van den Berg, H.M., Lafeber, F., and Bijlsma, J., Pathology of synovitis and hemophilic arthropathy. *Der Orthopäde*, 1999. 28(4): p. 323-328.
287. Roosendaal, G., van den Berg, H.M., Lafeber, F.P., and Bijlsma, J., Pathology of synovitis and hemophilic arthropathy. *Orthopade*, 1999. 28(4): p. 323-328.
288. Roosendaal, G., Van Rinsum, A., Vianen, M., Van Den Berg, H., Lafeber, F., and Bijlsma, J., Haemophilic arthropathy resembles degenerative rather than inflammatory joint disease. *Histopathology*, 1999. 34(2): p. 144-153.
289. Roosendaal, G., van Rinsum, A.C., Vianen, M.E., van den Berg, H.M., Lafeber, F.P., and Bijlsma, J.W., Haemophilic arthropathy resembles degenerative rather than inflammatory joint disease. *Histopathology*, 1999. 34(2): p. 144-53.
290. Roosendaal, G., Vianen, M.E., van den Berg, H.M., Lafeber, F.P., and Bijlsma, J.W., Cartilage damage as a result of hemarthrosis in a human in vitro model. *J Rheumatol*, 1997. 24(7): p. 1350-4.
291. Roosendaal, G., Vianen, M.E., Wenting, M.J.G., van Rinsum, A.C., van den Berg, H.M., Lafeber, F., and Bijlsma, J.W.J., Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. *JBJS, British Volume*, 1998. 80(3): p. 540-545.
292. Rump, G., Braun, R., Jahn, U.R., Krakowitzky, P., Sibrowski, W., and Van Aken, H., *Transfusionsmedizin compact*. 2003: Stuttgart New York: Thieme.
293. Runge, C.F., Shupert, C.L., Horak, F.B., and Zajac, F.E., Ankle and hip postural strategies defined by joint torques. *Gait Posture*, 1999. 10(2): p. 161-70.
294. Runkel, B., Czepa, D., and Hilberg, T., RCT of a 6-month programmed sports therapy (PST) in patients with haemophilia - Improvement of physical fitness. *Haemophilia*, 2016. 22(5): p. 765-71.
295. Sachs, L., Hedderich, J., *Angewandte Statistik. Methodensammlung mit R*. 12. ed. 2006: Springer.
296. Santagostino, E. and Fasulo, M.R., Hemophilia a and hemophilia B: different types of diseases? *Semin Thromb Hemost*, 2013. 39(7): p. 697-701.
297. Schaible, H.-G. and Grubb, B.D., Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain*, 1993. 55(1): p. 5-54.
298. Schauf, C.L., Moffett, D.F., and Moffett, S.B., *Medizinische Physiologie*. 1993, Berlin.
299. Schede, F., *Grundlagen der körperlichen Erziehung*. 1935: Enke.
300. Schloessmann, H., *Die Hämophilie*, ed. N.D. Chirurgie. Vol. 47. 1930, Stuttgart: Küttner.
301. Schlumberger, A. and Schmidtbleicher, D., *Grundlagen der Kraftdiagnostik in Prävention und Rehabilitation*. *Manuelle Medizin*, 2000. 38(4): p. 223-231.
302. Schoberth, H., *Sitzhaltung· Sitzschaden Sitzmöbel*. 1962: Springer-Verlag.
303. Schultz, A.B., Alexander, N.B., and Ashton-Miller, J.A., Biomechanical analyses of rising from a chair. *Journal of biomechanics*, 1992. 25(12): p. 1383-1391.
304. Schumpe, G., *Biomechanische Aspekte am Kniegelenk*. *Habilitationsschrift an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn*, 1984.
305. Schumpe, G., *Biomechanic Aspects of the Hemophilic Arthropathy*, in *Orthopedic Problems in Hemophilia*, Symposium 1985, S. Döhring and K.P. Schulitz, Editors. 1986, W. Zuckschwerdt Verlag München [u.a]: Düsseldorf.
306. Schumpe, G., Friedrich, E., *Statische Berechnungen der Druckbelastung an den Gelenken der unteren Extremität unter Berücksichtigung der Muskulatur bei einer Kniebeugstellung*. *Orthop. Prax.*, 1974. 10: p. 415-419.

307. Schumpe, G., Hofmann, P., Hansen, M., Differenzierung der funktionellen Kniebewegung von hämophilen Patienten mittels Ultra-Schall-Topometrie. *Z. Orthop. und Ihre Grenzgebiete*, 1982. 120: p. 115-119.
308. Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., and Wesker, K., *Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem*: Prometheus, ed. L.d. Anatomie. 2005: Thieme.
309. Seuser, A., Biomechanische Aspekte am Kniegelenk beim medizinischen Muskelaufbautraining mit speziellen isokinetischen Trainingsstühlen. Inaugural-Dissertation an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
- 1990.
310. Seuser, A., Schmerz und Funktion, in *Hämophilie und Schmerz*, A. Seuser, T. Wallny, and J. Oldenburg, Editors. 2008, Weller Verlag. p. 30-32.
311. Seuser, A., Symptombezogene Schmerztherapie, in *Hämophilie und Schmerz*, A. Seuser, T. Wallny, and J. Oldenburg, Editors. 2008, Weller Verlag. p. 107-114.
312. Seuser, A., Navarrete-Duran, M., Auerswald, G., and Mancuso, M.E., Muscle function deterioration in patients with haemophilia: Prospective experience from Costa Rica. *Haemophilia*, 2018. 24(4): p. e230-e241.
313. Seuser, A., Schulte-Overberg, U., Wallny, T., Schumpe, G., Brackmann, H.H., and Dregger, B., Functional Analysis as a Basis for Optimizing Physiotherapy in Hemophilic Children. 33. *Hemophilia Symposium Hamburg*, 2002: p. 57-65.
314. Seuser, A., Schumpe, G., Brackmann, H.H., and Wallny, T., Functional Disorders and Treatment Modalities in Hemophilic Children. 34. *Hemophilia Symposium Hamburg*, 2003: p. 125-134.
315. Seuser, A., Wallny, T., Kurth, A., and Berdel, P., Konservative Hämophiliebehandlung unter Berücksichtigung der Optimierung und Standardisierung. *Hamostaseologie*, 2010. 30.
316. Seuser, A., Wendel, M., Navarrete-Duran, M., Fink, D., Auerswald, G., and Böhm, P., Muskelfunktionsmessung mit kinetischem Oberflächen-EMG bei Kindern mit Hämophilie. *Hamostaseologie*, 2011. 31.
317. Shakespeare, D.T., Stokes, M., Sherman, K.P., and Young, A., Reflex inhibition of the quadriceps after meniscectomy: lack of association with pain. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 1985. 5(2): p. 137-144.
318. Siegler, S., Hillstrom, H.J., Freedman, W., and Moskowitz, G., Effect of myoelectric signal processing on the relationship between muscle force and processed EMG. *Am J Phys Med*, 1985. 64(3): p. 130-149.
319. Signorile, J.F., Kacsik, D., Perry, A., Robertson, B., Williams, R., Lowensteyn, I., Digel, S., Caruso, J., and LeBlanc, W.G., The effect of knee and foot position on the electromyographical activity of the superficial quadriceps. *J Orthop Sports Phys Ther*, 1995. 22(1): p. 2-9.
320. Simons, D. and Mense, S., Understanding and measurement of muscle tone as related to clinical muscle pain. *Pain*, 1998. 75(1): p. 1-17.
321. Slosberg, M., Effects of altered afferent articular input on sensation, proprioception, muscle tone and sympathetic reflex responses. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*, 1988. 11(5): p. 400-408.
322. Smilie, I.S., *Injuries of the knee joint*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1962: p. 3-10.
323. Soames, R.W. and Atha, J., The role of the antigravity musculature during quiet standing in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 1981. 47(2): p. 159-67.
324. Srivastava, A., Brewer, A., Mauser-Bunschoten, E., Key, N., Kitchen, S., Llinas, A., Ludlam, C., Mahlangu, J., Mulder, K., and Poon, M., Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*, 2013. 19(1): p. e1-e47.
325. Staffel, F., Zur Hygiene des sitzens. *Zbl f allg Gesundheitspflege*, 1884. 3: p. 403-21.
326. Stap, L.J. and Woodfin, P.M., Continuous Passive Motion in the Treatment of Knee Flexion Contractures A Case Report. *Physical Therapy*, 1986. 66(11): p. 1720-1722.
327. Stäuber, A., Isometrische Maximalkraft des M. quadriceps femoris bei erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie: Forschungsergebnisse einer multizentrischen Querschnittstudie. 2018, Universität Wuppertal, Fakultät für Human-und Sozialwissenschaften ....



328. Stäuber, F., Brunner, A., Göhler, S., Krüger, S., Czepa, D., Wendel, S., Seuser, A., and Hilberg, T., Age-related changes of joint status in adults with severe hemophilia in Germany. *Haemophilia*, 2012. 18: p. 128.
329. Stein, H., & Duthie, R.B., The Pathogenesis of chronic haemophilic arthropathy. *British Editorial Society of Bone and Joint Surgery*, 1981. 63-B: p. 601-609.
330. Steindler, A., *Kinesiology of Human Body under Normal and Pathological Conditions*. 1955, Springfield, Illinois: Thomas, C. C.
331. Stephensen, D., Tait, R.C., Brodie, N., Collins, P., Cheal, R., Keeling, D., Melton, K., Dolan, G., Haye, H., Hayman, E., and Winter, M., Changing patterns of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*, 2009. 15(6): p. 1210-4.
332. Stoboy, H., Das Muskeltraining und seine Bedeutung für den atrophierten und normalen Muskel. *Dtsch Z Sportmed*, 1987. 38(9): p. 377-389.
333. Stokes, I.A.F. and Abery, J.M., Influence of the hamstring muscles on lumbar spine curvature in sitting. *Spine*, 1980. 5(6): p. 525-528.
334. Stokes, M. and Young, A., The contribution of reflex inhibition to arthrogenous muscle weakness. *Clin Sci (Lond)*, 1984. 67(1): p. 7-14.
335. Strasser, H., *Die Rumpfhaltungen*, in *Lehrbuch der Muskel-und Gelenkmechanik*. 1913, Springer. p. 244-320.
336. Strickler, E.M. and Greene, W.B., Isokinetic torque levels in hemophilic knee musculature. *Arch Phys Med Rehabil*, 1984. 65(12): p. 766-70.
337. Struppler, A. and Geßler, A., Mechanismen der Schmerzentsstehung bei Funktionsstörungen im Bewegungssystem, in *Schmerz und Bewegungssystem*, M. Berger, F. Gerstenbrand, and K. Lewit, Editors. 1984, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, New York.
338. Strutzenberger, G., Kinematic and kinetic analyses of human movement with respect to health, injury prevention and rehabilitation aspects, in *Dissertation*. 2011.
339. Tagliaferri, A., Feola, G., Molinari, A., Santoro, C., Rivolta, G., Cultrera, D., Gagliano, F., Zanon, E., Mancuso, M., and Valdré, L., Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. *Thromb Haemost*, 2015.
340. Tagliaferri, A., Franchini, M., Coppola, A., Rivolta, G., Santoro, C., Rossetti, G., Feola, G., Zanon, E., Dragani, A., and Iannaccaro, P., Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. *Haemophilia*, 2008. 14(5): p. 945-951.
341. Teitel, J.M., Barnard, D., Israels, S., Lillicrap, D., Poon, M.C., and Sek, J., Home management of haemophilia. *Haemophilia*, 2004. 10(2): p. 118-33.
342. Tepeneu, N.F., Tepeneu, P., Serban, M., Petrescu, C., Pop, L., Popescu, B., and Badeti, R., *Orthopaedic Non-Surgical Treatment in Chronic Haemophilic Joint Contractures of the Knee*.
343. Thews, G., Mutschler, E., and Vaupel, P., *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. 4 ed. 1991: Stuttgart, Wissenschaftliche Verlags-Gesellschaft.
344. Tiede, A., Scharf, R.E., Dobbstein, C., and Werwitzke, S., Management of acquired haemophilia A. *Hamostaseologie*, 2015. 35(4): p. 311-8.
345. Timoney, J.M., Inmann, W.S., and Quesada, P.M., Return of normal pattern after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med*, 1993. 21(6): p. 887-889.
346. Tittel, K., *Beschreibende und funktionelle Anatomie des Menschen*. Vol. 14. 2003: Elsevier GmbH Deutschland.
347. Torry, M.R., Decker, M.J., Millett, P.J., Steadman, J.R., and Sterett, W.I., The effects of knee joint effusion on quadriceps electromyography during jogging. *Journal of sports science & medicine*, 2005. 4(1): p. 1.
348. Torry, M.R., Decker, M.J., Viola, R.W., D O'Connor, D., and Steadman, J.R., Intra-articular knee joint effusion induces quadriceps avoidance gait patterns. *Clinical Biomechanics*, 2000. 15(3): p. 147-159.
349. Valentino, L., Mamonov, V., Hellmann, A., Quon, D., Chybicka, A., Schroth, P., Patrone, L., and WONG, W.Y., A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2012. 10(3): p. 359-367.

350. Valentino, L.A., Hakobyan, N., and Enockson, C. Blood-induced joint disease: the confluence of dysregulated oncogenes, inflammatory signals, and angiogenic cues. in *Seminars in Hematology*. 2008. Elsevier.
351. Van Buskirk, R.L., Nociceptive reflexes and the somatic dysfunction: a model. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 1990. 90(9): p. 792-792.
352. Van Den Berg, H., Fischer, K., and Van Der Bom, J., Comparing outcomes of different treatment regimens for severe haemophilia. *Haemophilia*, 2003. 9(s1): p. 27-31.
353. Van den Berg, H.M., Fischer, K., Mauser-Bunschoten, E.P., Beek, F.J.A., Roosendaal, G., Van der Bom, J.G., and Nieuwenhuis, H.K., Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol*, 2001. 112(3): p. 561-565.
354. van Dieen, J.H., Cholewicki, J., and Radebold, A., Trunk muscle recruitment patterns in patients with low back pain enhance the stability of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2003. 28(8): p. 834-41.
355. Van Dijk, K., Fischer, K., Van der Bom, J.G., Scheibel, E., Ingerslev, J., and Van den Berg, H.M., Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands. *Br J Haematol*, 2005. 130(1): p. 107-112.
356. van Vulpen, L.F.D., Mastbergen, S.C., Lafeber, F., and Schutgens, R.E.G., Differential effects of bleeds on the development of arthropathy - basic and applied issues. *Haemophilia*, 2017. 23(4): p. 521-527.
357. Véle, F., Funktionsstörungen des Bewegungssystems aus klinischer und elektromyographischer Sicht, in *Schmerz und Bewegungssystem*, M. Berger, F. Gerstenbrand, and K. Lewit, Editors. 1984, Gustav Fischer Verlag: Stuttgart [u.a.].
358. Visser, M., Kritchevsky, S.B., Goodpaster, B.H., Newman, A.B., Nevitt, M., Stamm, E., and Harris, T.B., Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2002. 50(5): p. 897-904.
359. Voight, M.L. and Wieder, D.L., Comparative reflex response times of vastus medialis obliquus and vastus lateralis in normal subjects and subjects with extensor mechanism dysfunction An electromyographic study. *The American Journal of Sports Medicine*, 1991. 19(2): p. 131-137.
360. Voss, H. and Herrlinger, R., *Taschenbuch der Anatomie. Band 1. Vol. 18.* 1985, Stuttgart: Gustav Fischer Verlag.
361. Wallace, D.A., Salem, G.J., Salinas, R., and Powers, C.M., Patellofemoral joint kinetics while squatting with and without an external load. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2002. 32(4): p. 141-8.
362. Wallenstein, S., Zucker, C.L., and Fleiss, J.L., Some statistical methods useful in circulation research. *Circulation Research*, 1980. 47(1): p. 1-9.
363. Walsh, C.E. and Valentino, L.A., Factor VIII prophylaxis for adult patients with severe haemophilia A: results of a US survey of attitudes and practices. *Haemophilia*, 2009. 15(5): p. 1014-21.
364. Weinstabl, R., Scharf, W., and Firbas, W., The extensor apparatus of the knee joint and its peripheral vasti: anatomic investigation and clinical relevance. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 1989. 11(1): p. 17-22.
365. Wheatley, M.D. and Jahnke, W., Electromyographic study of the superficial thigh and hip muscles in normal individuals. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 1951. 32(8): p. 508-515.
366. White, J. The relative contribution of the major plantar flexors to knee stability. in *Orthopedic seminars*. 1976.
367. Wilk, K.E., Escamilla, R.F., Fleisig, G.S., Barrentine, S.W., Andrews, J.R., and Boyd, M.L., A comparison of tibiofemoral joint forces and electromyographic activity during open and closed kinetic chain exercises. *The American Journal of Sports Medicine*, 1996. 24(4): p. 518.
368. Wirhed, R., Danguillier, A., and Dotter, M., *Sport-Anatomie und Bewegungslehre*. 1984: Schattauer.
369. Woitinas, F., *Blutungs- und Thrombosekrankheiten; Laborbefunde, Klinik, Therapie*. 1983: Urban & Schwarzenberg.

370. Yack, H.J., Collins, C.E., and Whieldon, T.J., Comparison of closed and open kinetic chain exercise in the anterior cruciate ligament-deficient knee. *The American Journal of Sports Medicine*, 1993. 21(1): p. 49-54.
371. Young, A., Stokes, M., and Iles, J.F., Effects of joint pathology on muscle. *Clin Orthop Relat Res*, 1987. 219: p. 21-27.
372. Young, M.A., Cook, J.L., Purdam, C.R., Kiss, Z.S., and Alfredson, H., Eccentric decline squat protocol offers superior results at 12 months compared with traditional eccentric protocol for patellar tendinopathy in volleyball players. *Br J Sports Med*, 2005. 39(2): p. 102-5.
373. Zaky, L.A. and Hassan, W.F., Effect of partial weight bearing program on functional ability and quadriceps muscle performance in hemophilic knee arthritis. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 2013. 14(4): p. 413-418.
374. Zwerver, J., Bredeweg, S.W., and Hof, A.L., Biomechanical analysis of the single-leg decline squat. *British journal of sports medicine*, 2007. 41(4): p. 264-268.

### III **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Gerinnungskaskade .....	2
Abb. 2: Die destruktiven Vorgänge am Knorpelgewebe.....	11
Abb. 3: Effekte einer Gelenkblutung auf das Synovialgewebe.....	12
Abb. 4: Circulus vitiosus.....	14
Abb. 5: Die neue Theorie der motorischen Anpassung an den Schmerz .....	18
Abb. 6: Netzwerk und Faktoren die zu einer Flexionskontraktur führen .....	20
Abb. 7: Klinisches Bild eines Patienten mit Flexionskontraktur am Kniegelenk und Pes equinus.....	21
Abb. 8: Untersuchte Muskulatur am Kniegelenk .....	26
Abb. 9: Schoberth`s Kategorien im Sitz.....	29
Abb. 10: relative Muskelaktivität im Sitzen (1) auf einem Stuhl (2) in einer knieenden Position und im (3) Schneidersitz .....	30
Abb. 11: Körperhaltung und Körperlot bei unterschiedlichen Voraussetzungen (gesund vs. hämophil mit bestehender Beugekontraktur).....	31
Abb. 12: Der Roll-Gleitmechanismus des Kniegelenkes .....	32
Abb. 13: Überblick zu den Inhalten der Dissertationsschrift .....	40
Abb. 14: Übersicht zu dem Diagnostiktool von „HämArthro“ .....	44
Abb. 15: Untersuchungsstandorte im Rahmen des „HämArthro-Projektes“.....	44
Abb. 16: Übersicht zur Planungsarbeit von „HämArthro“ .....	45
Abb. 17: Ablauf und zeitlicher Rahmen des Messspannells im Rahmen des HämArthro-Projektes.....	46
Abb. 18: Gesamtübersicht zu den ein- und ausgeschlossenen Probanden .....	49
Abb. 19: Kriterien zur Gruppeneinteilungen der hämophilen Personen (H) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C) mit gutem (gut), mittlerem (mittel) oder schlechtem (schlecht) Gelenkzustand.....	50
Abb. 20: Übersicht über die Vollständigkeit der Substitutionsunterlagen 1 Jahr retrograd und Einteilung der Therapieregimegruppen.....	57
Abb. 21: Übersicht über die Vollständigkeit der Substitutionsunterlagen 5 Jahre retrograd und Einteilung der Therapieregimegruppen.....	58
Abb. 22: Untersuchung des Bewegungsausmaßes (Range of motion) mit Goniometer am linken Kniegelenk ...	58
Abb. 23: Testposition Ruhemessung im Sitz .....	62
Abb. 24: Testposition MVIC Messung am M. quadriceps femoris der linken Extremität.....	63
Abb. 25: Testposition bipedaler Stand.....	64
Abb. 26: Testposition Kniebeuge mit einem Winkel aus Holz als Orientierungshilfe.....	65
Abb. 27: Testposition Kniebeuge mit Oberkörpervorlage unter Berücksichtigung des Körperlots zwischen zwischen Articulatio coxae und dem Malleolus lateralis .....	67
Abb. 28: Testposition Kniebeuge mit Ausgleich unter der Ferse.....	67
Abb. 29: Überblick der vorbereitenden Maßnahmen zur OEMG-Diagnostik .....	69
Abb. 30: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu$ V) der linken Extremität in der Sitzposition von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=191) und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46) ..	83
Abb. 31: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu$ V) der rechten Extremität in der Sitzposition von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=191) und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46) ..	84
Abb. 32: Kreisdiagramme zur Darstellung der Muskel Ratios (%) für die linke Extremität und rechte Extremität während der Sitzposition im Vergleich der hämophilen Gruppe (N=191) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe (N=46) .....	85
Abb. 33: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu$ V) der linken Extremität im bipedalen Stand von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=191) und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46) ..	87
Abb. 34: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu$ V) der rechten Extremität im bipedalen Stand von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=191) und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46) ..	89
Abb. 35: Kreisdiagramme zur Darstellung der Muskel Ratios (%) für die linke Extremität und rechte Extremität während dem bipedalen Stand im Vergleich der hämophilen Gruppe (N=191) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe (N=46) .....	91
Abb. 36: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu$ V) der linken Extremität in der Kniebeuge von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=185) und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46) ..	93

Abb. 37: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Kniebeuge von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=185) und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46) ..	95
Abb. 38: Kreisdiagramme zur Darstellung der Muskel Ratios (%) für die linke Extremität und rechte Extremität während der Kniebeuge im Vergleich der hämophilen Gruppe (N=185) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe (N=46) .....	97
Abb. 39: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=191) und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46) .....	98
Abb. 40: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Maximal Willkürlich Isometrischen Muskelkontraktion von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=191) und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46).....	99
Abb. 41: Kreisdiagramme zur Darstellung der Muskel Ratios (%) für die linke Extremität und rechte Extremität während der Maximal Willkürlich Isometrischen Muskelkontraktion im Vergleich der hämophilen Gruppe (N=191) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe (N=46).....	100
Abb. 42: Range der Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität in den untersuchten Testpositionen Sitz, bipedaler Stand, Kniebeuge und der Maximal Willkürlich Isometrischer Muskelkontraktion (MVIC) im Vergleich der hämophilen Gruppe (NSitz/Stand=191 NKniebeuge/MVIC=185) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe (N=46) .....	102
Abb. 43: Range der Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in den untersuchten Testpositionen Sitz, bipedaler Stand, Kniebeuge und der Maximal Willkürlich Isometrischer Muskelkontraktion (MVIC) im Vergleich der hämophilen Gruppe (NSitz/Stand=191 NKniebeuge/MVIC=185) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe (N=46) .....	103
Abb. 44: Überblick zur Gruppenaufteilung für Studienteil Iia+b auf Primärebene im Vergleich der hämophilen Personen (H) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C) mit gutem (gut: WFH-Score $\leq 4$ ), mittlerem (mittel: WFH-Score $> 4$ und $< 12$ ) sowie schlechtem (schlecht: WFH-Score $\geq 12$ ) Gelenkzustand .....	106
Abb. 45: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität in der Kniebeuge mit unterschiedlichem Gelenkzustand im Vergleich der hämophilen Gruppe mit gutem (Hgut: N=48), schlechtem Gelenkzustand (Hschlecht: N=47) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit gutem Gelenkzustand (Cgut: N=33) .....	109
Abb. 46: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Kniebeuge mit unterschiedlichem Gelenkzustand im Vergleich der hämophilen Gruppe mit gutem (Hgut: N=55), schlechtem Gelenkzustand (Hschlecht: N=52) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit gutem Gelenkzustand (Cgut: N=38).....	111
Abb. 47: Kreisdiagramme zur Darstellung der Muskel Ratios (%) für die linke Extremität in der Kniebeuge mit unterschiedlichem Gelenkzustand im Vergleich der hämophilen Gruppe mit gutem (Hgut: N=48) und schlechtem Gelenkzustand (Hschlecht: N=47) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit gutem Gelenkzustand (Cgut: N=33).....	113
Abb. 48: Kreisdiagramme zur Darstellung der Muskel Ratios (%) für die rechte Extremität in der Kniebeuge mit unterschiedlichem Gelenkzustand im Vergleich der hämophilen Gruppe mit gutem (Hgut: N=55) und schlechtem Gelenkzustand (Hschlecht: N=52) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit gutem Gelenkzustand (Cgut: N=38).....	114
Abb. 49: Überblick zur Gruppenaufteilung für Studienteil Iic+d auf Sekundärebene im Vergleich bei hämophilen Personen (H) im bipedalen Stand sowie in der Kniebeuge (KB) mit und ohne Ausgleich (A) unter der Ferse .....	115
Abb. 50: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität bei Patienten mit Hämophilie in der Kniebeuge mit verschiedenen Kompensationsstrategien: normale Ausführung (N=128), Oberkörperverneigung (N=38), normale Ausführung+Ausgleich (N=9), Oberkörperverneigung+Ausgleich (N=10).....	122
Abb. 51: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität bei Patienten mit Hämophilie in der Kniebeuge mit verschiedenen Kompensationsstrategien: normale Ausführung (N=128), Oberkörperverneigung (N=38), normale Ausführung+Ausgleich (N=9), Oberkörperverneigung+Ausgleich (N=10).....	124
Abb. 52: Kreisdiagramme zur Darstellung der Muskel Ratios (%) für die linke Extremität während der Kniebeuge im Vergleich zwischen den verschiedenen Kompensationsstrategien der hämophilen Patienten:	

Gruppe 1 - normale Ausführung (N=128), Gruppe 2 – Oberkörpervorneigung (N=38), Gruppe 3 - normale Ausführung+Ausgleich (N=9), Gruppe 4 - Oberkörpervorneigung+Ausgleich; (N=10).....	126
Abb. 53: Kreisdiagramme zur Darstellung der Muskel Ratios (%) für die rechte Extremität während der Kniebeuge im Vergleich zwischen den verschiedenen Kompensationsstrategien der hämophilen Patienten: Gruppe 1 - normale Ausführung (N=128), Gruppe 2 – Oberkörpervorneigung (N=38), Gruppe 3 - normale Ausführung+Ausgleich (N=9), Gruppe 4 - Oberkörpervorneigung+Ausgleich; (N=10).....	127
Abb. 54: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität im bipedalen Stand bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=60), OD – On-Demand (N=26), TP – Teilprophylaxe (N=15), Mix (N=23)).....	138
Abb. 55: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität im bipedalen Stand bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=60), OD – On-Demand (N=26), TP – Teilprophylaxe (N=15), Mix (N=23)).....	139
Abb. 56: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität in der Kniebeuge bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=60), OD – On-Demand (N=26), TP – Teilprophylaxe (N=15), Mix (N=23)).....	140
Abb. 57: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Kniebeuge bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=60), OD – On-Demand (N=26), TP – Teilprophylaxe (N=15), Mix (N=23)).....	141
Abb. 58: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität im bipedalen Stand bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=52), OD – On-Demand (N=14), TP – Teilprophylaxe (N=20), Mix (N=21)).....	148
Abb. 59: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität im bipedalen Stand bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=52), OD – On-Demand (N=14), TP – Teilprophylaxe (N=20), Mix (N=21)).....	149
Abb. 60: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität in der Kniebeuge bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=52), OD – On-Demand (N=14), TP – Teilprophylaxe (N=20), Mix (N=21)).....	150
Abb. 61: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Kniebeuge bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=52), OD – On-Demand (N=14), TP – Teilprophylaxe (N=20), Mix (N=21)).....	151
Abb. 62: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität im bipedalen Stand bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=104), OD – On-Demand (N=39), TP – Teilprophylaxe (N=17), Mix (N=27)).....	155
Abb. 63: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität im bipedalen Stand bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=104), OD – On-Demand (N=39), TP – Teilprophylaxe (N=17), Mix (N=27)).....	156
Abb. 64: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität in der Kniebeuge bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=104), OD – On-Demand (N=39), TP – Teilprophylaxe (N=17), Mix (N=27)).....	157
Abb. 65: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Kniebeuge bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=104), OD – On-Demand (N=39), TP – Teilprophylaxe (N=17), Mix (N=27)).....	158
Abb. 66: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität im bipedalen Stand bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=91), OD – On-Demand (N=44), TP – Teilprophylaxe (N=22), Mix (N=28)).....	162
Abb. 67: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität im bipedalen Stand bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=91), OD – On-Demand (N=44), TP – Teilprophylaxe (N=22), Mix (N=28)).....	163
Abb. 68: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität in der Kniebeuge bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=91), OD – On-Demand (N=44), TP – Teilprophylaxe (N=22), Mix (N=28)).....	164

Abb. 69: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Kniebeuge bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=91), OD – On-Demand (N=44), TP – Teilprophylaxe (N=22), Mix (N=28)).....	165
Abb. 70: Darstellung der relativen Amplitudenwerte (%) für die linke Extremität während des bipedalen Stands nach Altersgruppen .....	169
Abb. 71: Vorgängerstudie a) bipedaler Stand b) Differenzen graduelle Kniebeuge (KB) - bipedaler Stand (Bo) nach Göhler et al. 2009 [105], KB mit einem Knieflexionswinkel von 30 Grad, Hämophiligruppe (H) stärker bestroffenes Kniegelenk (N=26) versus nicht-hämophile Kontrollgruppe (C: N=21) .....	175
Abb. 72: Die Position des Kraftvektors in Relation zum Sprung- und Kniegelenk für verschiedene Ausgleichshöhen .....	183
Abb. 73: Sitzposition bei einem hämophilen Patienten mit kontraktem Knie- und Sprunggelenk links .....	197
Abb. 74: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität in der Sitzposition bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=60), OD – On-Demand (N=26), TP – Teilprophylaxe (N=15), Mix (N=23)).....	XXX
Abb. 75: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Sitzposition bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=60), OD – On-Demand (N=26), TP – Teilprophylaxe (N=15), Mix (N=23)).....	XXXI
Abb. 76: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität in der Sitzposition bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=52), OD – On-Demand (N=14), TP – Teilprophylaxe (N=20), Mix (N=21)).....	XXXII
Abb. 77: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Sitzposition bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=52), OD – On-Demand (N=14), TP – Teilprophylaxe (N=20), Mix (N=21)).....	XXXIII
Abb. 78: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität in der Sitzposition bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=104), OD – On-Demand (N=39), TP – Teilprophylaxe (N=17), Mix (N=27)).....	XXXIV
Abb. 79: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Sitzposition bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=104), OD – On-Demand (N=39), TP – Teilprophylaxe (N=17), Mix (N=27)).....	XXXV
Abb. 80: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität in der Sitzposition bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=91), OD – On-Demand (N=44), TP – Teilprophylaxe (N=22), Mix (N=28)).....	XXXVI
Abb. 81: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Sitzposition bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=91), OD – On-Demand (N=44), TP – Teilprophylaxe (N=22), Mix (N=28)).....	XXXVII

## IV Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Einteilung der Hämophilie A/B nach Schweregrad und der klinischen Manifestation.....	4
Tab. 2: Definitionen verschiedener Protokolle der Substitutionstherapie .....	6
Tab. 3: Klinische und radiologische Klassifikation der hämophilen Arthropathie .....	9
Tab. 4: Eigenschaften und Folgen der akuten Blutung, Synovitis und der Hämophilen Arthropathie bei hämophilen Patienten .....	10
Tab. 5: Untersuchte Muskeln des Kniegelenkes .....	24
Tab. 6: Alter und anthropometrische Daten der im Rahmen von HämArthro untersuchten Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 240) .....	47
Tab. 7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Oberflächenelektromyographie .....	48
Tab. 8: Darstellung der unterschiedlichen Therapieregimes .....	52
Tab. 9: Differenzierte Einteilung der Therapieregimes für die Betrachtung 1 Jahr retrograd.....	54
Tab. 10: Differenzierte Einteilung der Therapieregimes für die Betrachtung 5 Jahre retrograd.....	55
Tab. 11: Gruppeneinteilung, Übersicht zu den Therapieregimes .....	56
Tab. 12: Zusammensetzung des WFH-Score nach Gilbert .....	59
Tab. 13: Bestandteile des von der WFH empfohlenen Physical joint examination instrument .....	59
Tab. 14: Testpositionen zur Erhebung der sensomotorischen Qualitäten .....	62
Tab. 15: Beschreibung der Testposition Maximal-Willkürlich-Isometrische-Kontraktion (MVIC).....	63
Tab. 16: Beschreibung der Testposition Kniebeuge (Flexionswinkel 50 Grad) .....	65
Tab. 17: Modifikationen in der Ausführung der Testposition Kniebeuge – Kompensation auf der Sekundärebene .....	67
Tab. 18: Elektrodenlokalisierung .....	68
Tab. 19: Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe .....	79
Tab. 20: klinischer WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe für das Knie- und Sprunggelenk separat und in der Summe.....	80
Tab. 21: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der linken Extremität im bipedalen Stand von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=191) und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46).....	88
Tab. 22: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der rechten Extremität im bipedalen Stand von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=191) und einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46).....	90
Tab. 23: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der linken Extremität in der Kniebeuge von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=185) und ein einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46).....	94
Tab. 24: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der rechten Extremität in der Kniebeuge von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=185) und ein einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46).....	96
Tab. 25: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der linken Extremität in der Maximal Willkürlich Isometrischen Muskelkontraktion von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=191) und ein einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46).....	99
Tab. 26: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der rechten Extremität in der Maximal Willkürlich Isometrischen Muskelkontraktion von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=191) und ein einer nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N=46).....	99
Tab. 27: Muskelaktivitäten als Differenzen ( $\Delta$ ) der linken Extremität in den untersuchten Testpositionen Sitz, bipedaler Stand, Kniebeuge und der Maximal Willkürlich Isometrischen Muskelkontraktion (MVIC) im Vergleich der hämophilen Gruppe (NSitz/Stand=191 NKniebeuge/MVIC=185) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe (N=46) .....	104
Tab. 28: Muskelaktivitäten als Differenzen ( $\Delta$ ) der rechten Extremität in den untersuchten Testpositionen Sitz, bipedaler Stand, Kniebeuge und der Maximal Willkürlich Isometrischen Muskelkontraktion (MVIC) im Vergleich der hämophilen Gruppe (NSitz/Stand=191 NKniebeuge/MVIC=185) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe (N=46) .....	104
Tab. 29: Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie in der Kniebeuge (H: N = 185) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe (C: N = 46).....	107
Tab. 30: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der linken Extremität in der Kniebeuge mit	



unterschiedlichem Gelenkzustand im Vergleich der hämophilen Gruppe mit gutem (Hgut: N=48) , mittlerem (Hmittel: N=90) und schlechtem Gelenkzustand (Hschlecht: N=47) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit gutem Gelenkzustand (Cgut: N=33) .....	110
Tab. 31: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der rechten Extremität in der Kniebeuge mit unterschiedlichem Gelenkzustand im Vergleich der hämophilen Gruppe mit gutem (Hgut: N=55), mittlerem (Hmittel: N=78) und schlechtem Gelenkzustand (Hschlecht: N=52) und der nicht-hämophilen Kontrollgruppe mit gutem Gelenkzustand (Cgut: N=38) .....	112
Tab. 32: Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie im bipedalen Stand mit und ohne Ausgleich (H: N = 28) .....	116
Tab. 33: klinischer WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie im bipedalen Stand mit und ohne Ausgleich (H: N = 28) .....	116
Tab. 34: Bewegungseinschränkung am Kniegelenk (Extensionsdefizit) und am Sprunggelenk (Dorsalextension) aus dem klinischen WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie im bipedalen Stand mit und ohne Ausgleich (H: N = 28).....	116
Tab. 35: Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N = 191) .....	117
Tab. 36: Klinische Parameter von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N = 191) .....	117
Tab. 37: klinischer WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N = 191) für das Knie- und Sprunggelenk separat und in der Summe .....	118
Tab. 38: Bewegungseinschränkung am Kniegelenk (Extensionsdefizit) und am Sprunggelenk (Dorsalextension) aus dem klinischen WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N = 191).....	119
Tab. 39: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS ) der linken Extremität im bipedalen Stand ohne und mit Ausgleich bei der hämophilen Gruppe (H: N=28) .....	120
Tab. 40: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der rechten Extremität im bipedalen Stand ohne und mit Ausgleich bei der hämophilen Gruppe (H: N=28) .....	120
Tab. 41: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der linken Extremität bei Patienten mit Hämophilie in der Kniebeuge mit verschiedenen Kompensationsstrategien: normale Ausführung (N=128), Oberkörperverneigung (N=38), normale Ausführung+Ausgleich (N=9).....	123
Tab. 42: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der rechten Extremität bei Patienten mit Hämophilie in der Kniebeuge mit verschiedenen Kompensationsstrategien: normale Ausführung (N=128), Oberkörperverneigung (N=38), normale Ausführung+Ausgleich (N=9).....	125
Tab. 43: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der linken Extremität in der Kniebeuge ohne und mit Ausgleich bei der hämophilen Gruppe (H: N=28) .....	128
Tab. 44: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS) der rechten Extremität in der Kniebeuge ohne und mit Ausgleich bei der hämophilen Gruppe (H: N=28) .....	128
Tab. 45: Typ B (1Jahr) - Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen.....	131
Tab. 46: Typ B (1Jahr) - Klinische Parameter der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen.....	131
Tab. 47: Typ B (1 Jahr) - Faktorverbrauch der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen.....	132
Tab. 48: Typ B (1 Jahr) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 1, .....	133
Tab. 49: Typ B (1 Jahr) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 2 .....	134
Tab. 50: Typ B (1 Jahr) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 3 .....	135
Tab. 51: Typ B (1 Jahr) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 4 .....	136
Tab. 52: Typ B (1 Jahr) - klinischer WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen.....	136
Tab. 53: Typ B (1 Jahr) - Bewegungseinschränkung am Kniegelenk (Extensionsdefizit) und am Sprunggelenk (Dorsalextension) aus dem klinischen WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen.....	137

Tab. 54: Typ B (5 Jahre) - Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen.....	142
Tab. 55: Typ B (5 Jahre) - Klinische Parameter der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen.....	142
Tab. 56: Typ B (5 Jahre) - Faktorverbrauch der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen.....	143
Tab. 57: Typ B (5 Jahre) – Anzahl der Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 1 .....	144
Tab. 58: Typ B (5 Jahre) – Anzahl der Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 2 .....	145
Tab. 59: Typ B (5 Jahre) - klinischer WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen.....	146
Tab. 60: Typ B (5 Jahre) - Bewegungseinschränkung am Kniegelenk (Extensionsdefizit) und am Sprunggelenk (Dorsalextension) aus dem klinischen WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen.....	147
Tab. 61: Typ C (1 Jahr) - Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen.....	152
Tab. 62: Typ C (1 Jahr) - Klinische Parameter der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen.....	152
Tab. 63: Typ C (1 Jahr) - klinischer WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen.....	153
Tab. 64: Typ C (1 Jahr) - Bewegungseinschränkung am Kniegelenk (Extensionsdefizit) und am Sprunggelenk (Dorsalextension) aus dem klinischen WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen.....	154
Tab. 65: Typ C (5 Jahre) - Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen.....	159
Tab. 66: Typ C (5 Jahre) - Klinische Parameter der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen.....	160
Tab. 67: Typ C (5 Jahre) - klinischer WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen.....	160
Tab. 68: Typ C (5 Jahre) - Bewegungseinschränkung am Kniegelenk (Extensionsdefizit) und am Sprunggelenk (Dorsalextension) aus dem klinischen WFH-Score nach Gilbert von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen.....	161

## V Abkürzungsverzeichnis

A	Ausgleich (Unterlagerung der Ferse)
A/D	analog-digital
Ag/AgCl	Silber/Silberchlorid
ANOVA	analysis of variance (Varianzanalyse)
BF	M. biceps femoris
BMI	Body Mass Index
Bo	Boden
bp	bipedal
C	gesunde nicht-hämophile Kontrollgruppe
C <sub>G</sub>	Gravitationskraft der Körpermasse oberhalb des Beckens
D	Stellungswinkel
EMG	Elektromyogramm, Elektromyographie
EMS	Elektromyostimulation
F(a)	Gerinnungsfaktor (aktiviert)
FL	M. fibularis longus
GCL	M. gastrocnemius laterale
GCM	M. gastrocnemius mediale
H	Patient mit Hämophilie
KB	Kniebeuge
KG	Kniegelenk(e)
KW	Kalenderwoche
li	links

Lig.	Ligamentum
M.	Musculus
max	maximal
min	minimal
Mm.	Musculi
MRT	Magnetresonanztomographie
MVIC	Maximum Voluntary Isometric Contraction
N.	Nervus
OD	On-Demand
OEMG	Oberflächenelektromyographie
P	Perzentil
PTT	partielle Thromboplastinzeit
QF	M. quadriceps femoris
RC	Resistor (Widerstand) – Capacitor (Kondensator)
re	rechts
RF	M. rectus femoris
R <sub>F</sub>	Bodenreaktionskraft
RMS	root mean square
ROM	range of motion
R <sub>S</sub>	Reaktionskraft über der Sitzfläche
SENIAM	Surface EMG for non-invasive assessment of muscles
SG	Sprunggelenk(e)
SIAI	Spina iliaca anterior inferior

SIAS	Spina iliaca anterior superior
ST	M. semitendinosus
TEP	Totalendoprothese
TOM	Tower of Measurements
TP	Teilprophylaxe
VL	M. vastus lateralis
VM	M. vastus medialis
VML	M. vastus medialis longus
VMO	M. vastus medialis obliquus
VP	volle Prophylaxe
vs.	Versus
WFH	World Federation of Haemophilia

## VI Anhang

Zur Vollständigkeit sind die Amplitudenwerte (RMS) der Sitzposition für den Studienteil III folgend aufgeführt. Die mittleren Amplitudenwerte blieben in der *Sitzposition* in den Gruppen unter dem Bereich von 3  $\mu\text{V}$ , was von einem Grundrauschen kaum zu unterscheiden war (Abb.72-79).

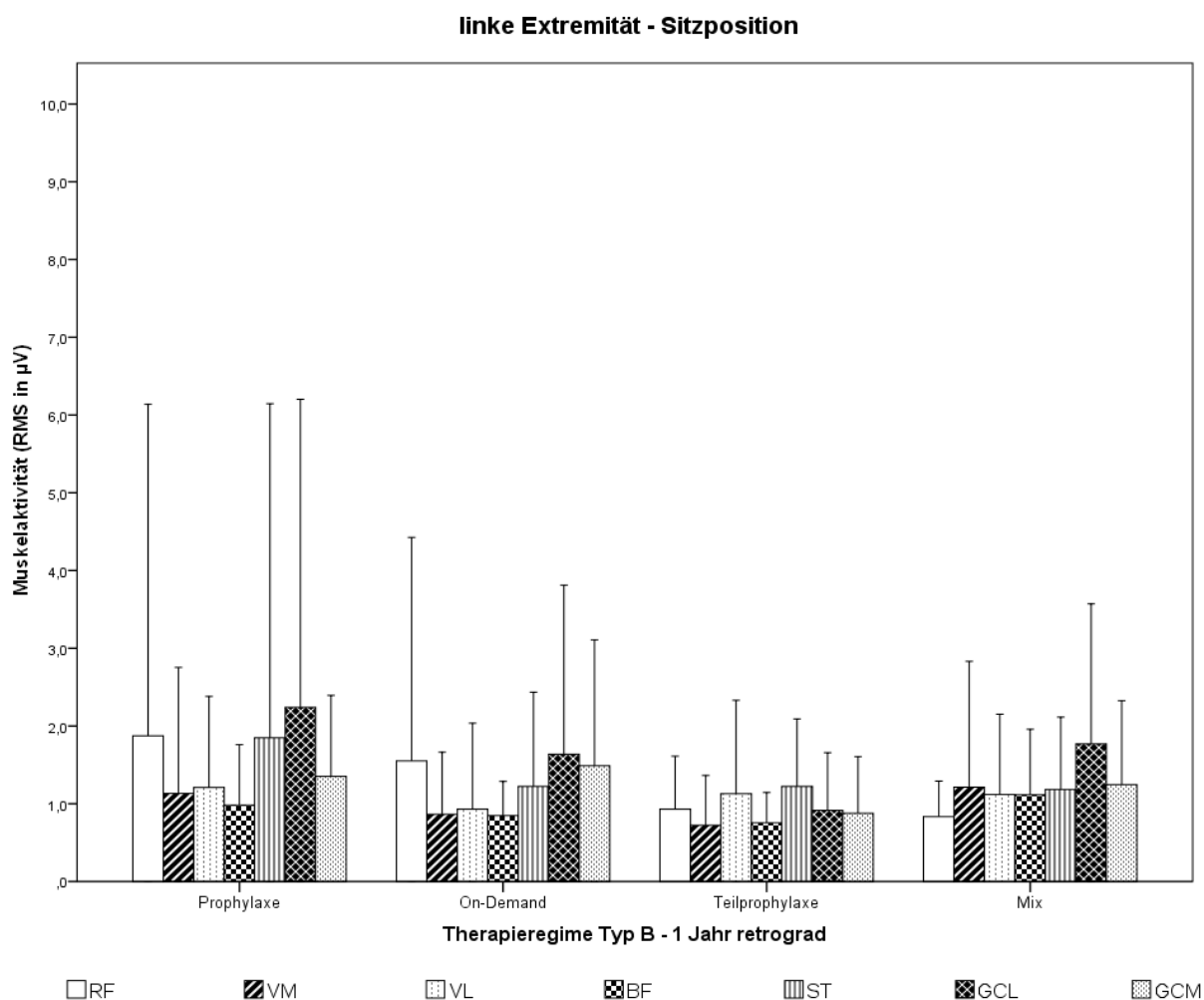


Abb. 74: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität in der Sitzposition bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=60), OD – On-Demand (N=26), TP – Teilprophylaxe (N=15), Mix (N=23)); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

rechte Extremität - Sitzposition

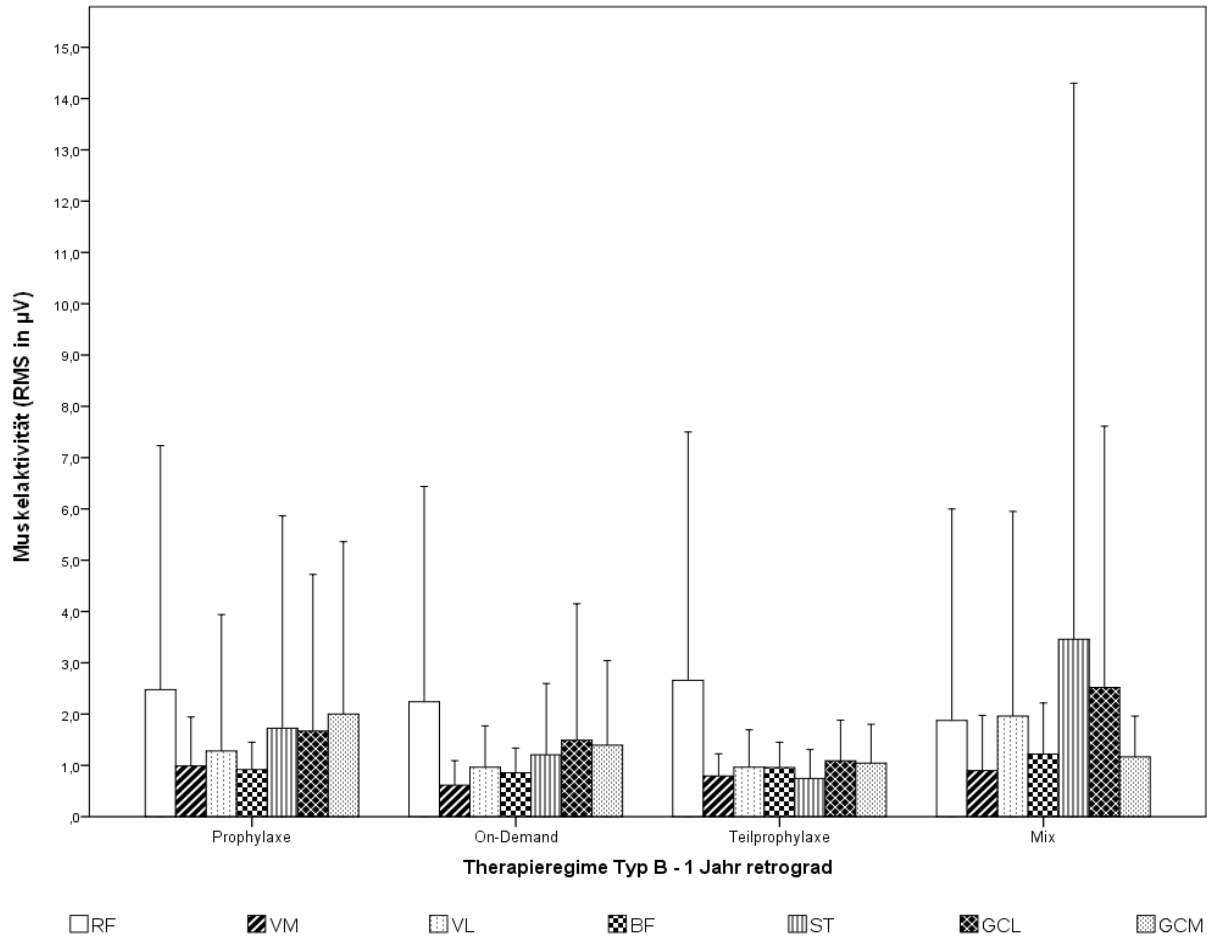


Abb. 75: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Sitzposition bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=60), OD – On-Demand (N=26), TP – Teilprophylaxe (N=15), Mix (N=23)); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

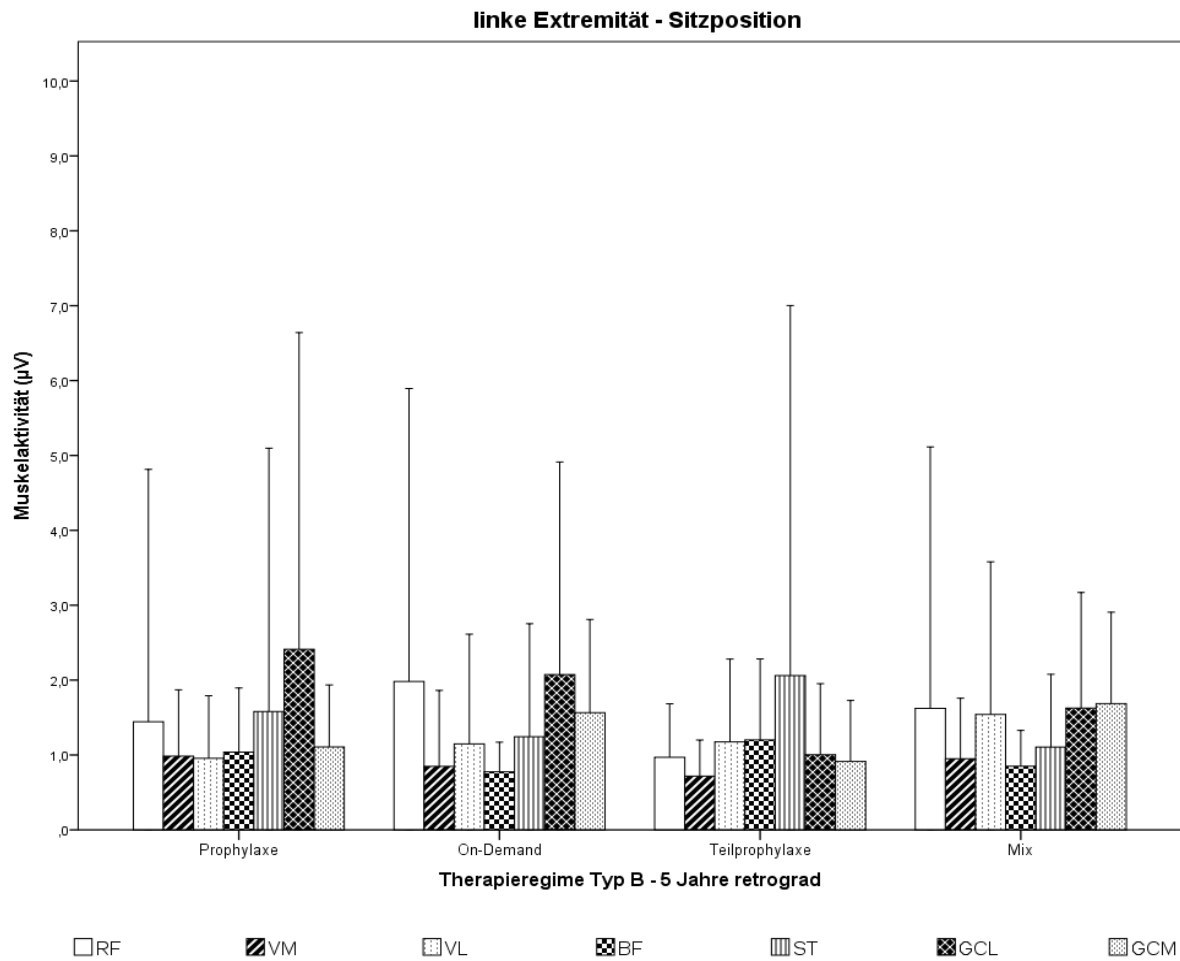


Abb. 76: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität in der Sitzposition bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=52), OD – On-Demand (N=14), TP – Teilprophylaxe (N=20), Mix (N=21)); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung



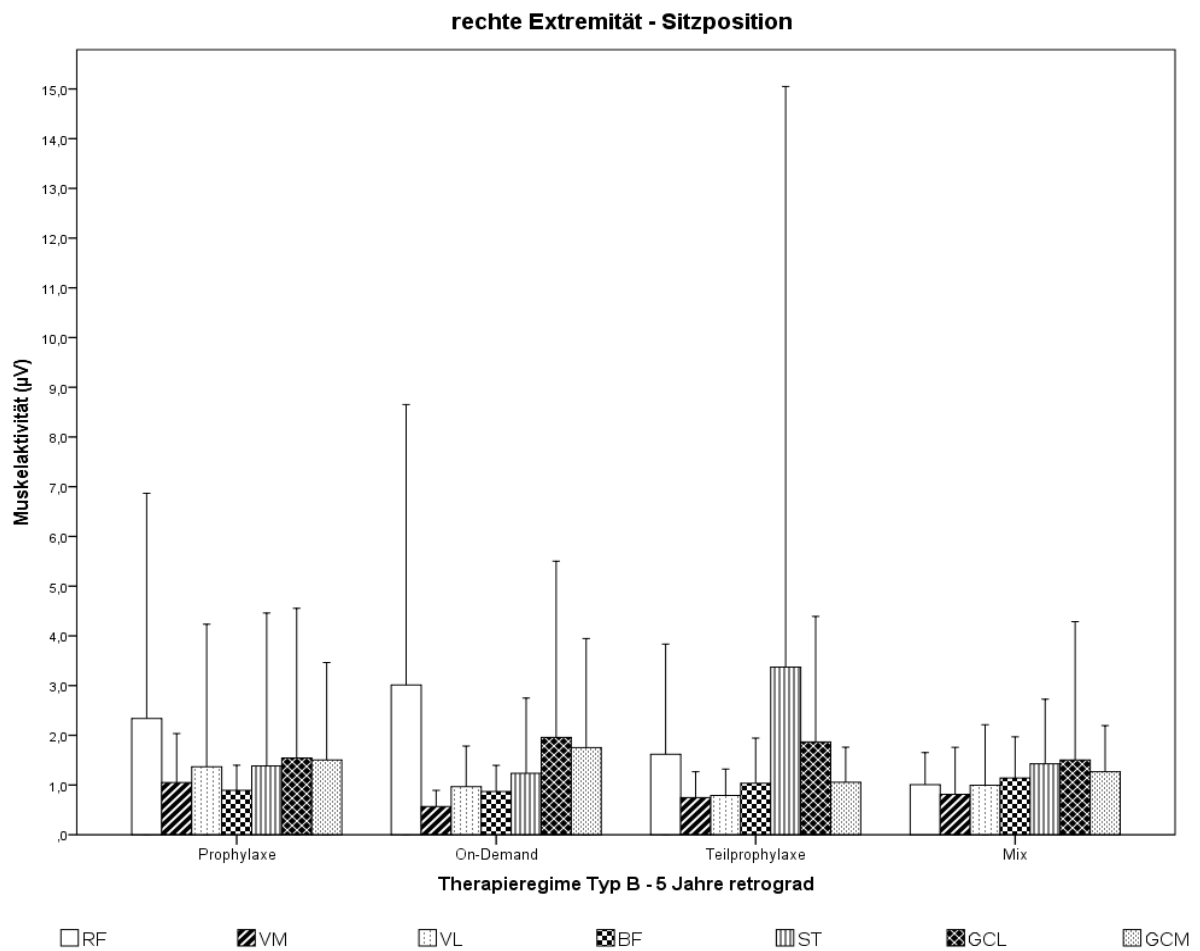


Abb. 77: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Sitzposition bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=52), OD – On-Demand (N=14), TP – Teilprophylaxe (N=20), Mix (N=21)); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

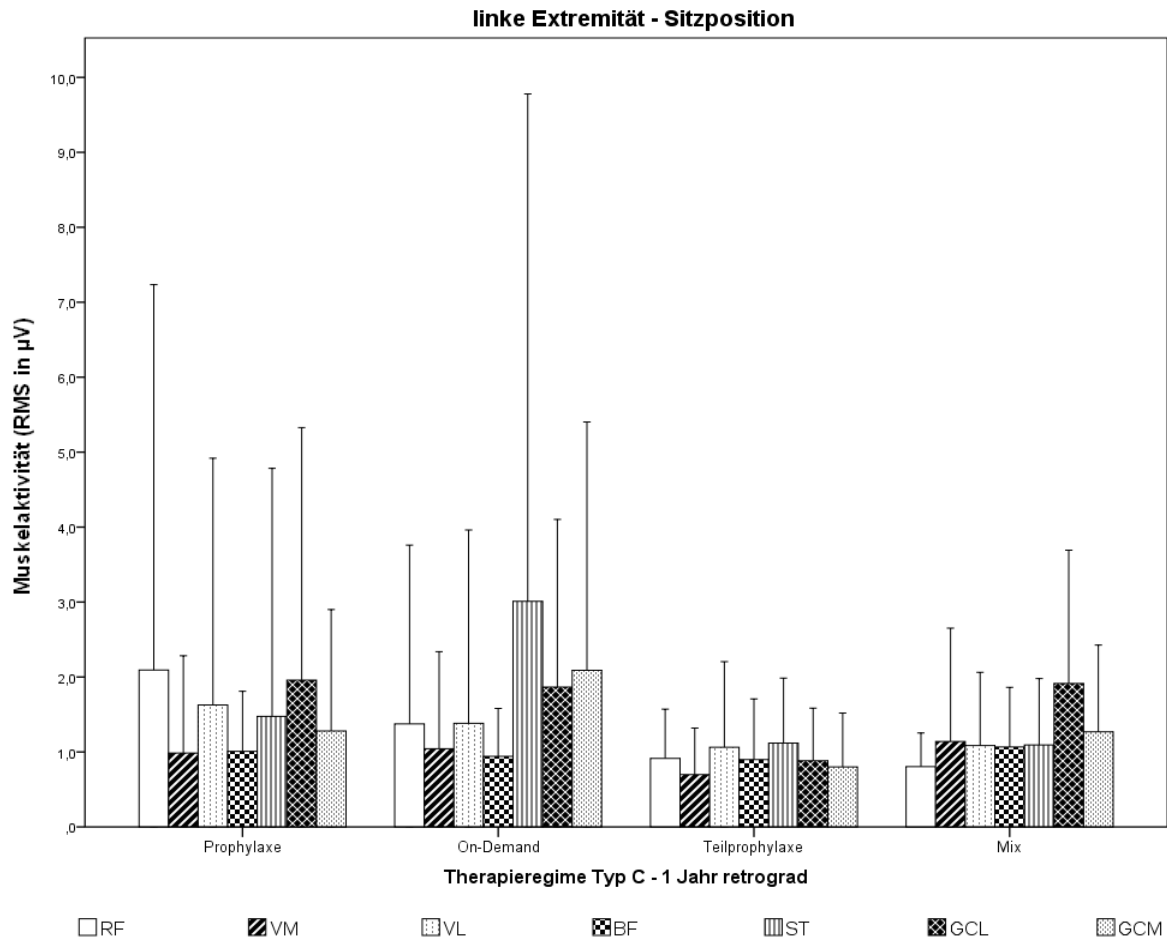


Abb. 78: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität in der Sitzposition bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=104), OD – On-Demand (N=39), TP – Teilprophylaxe (N=17), Mix (N=27)); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

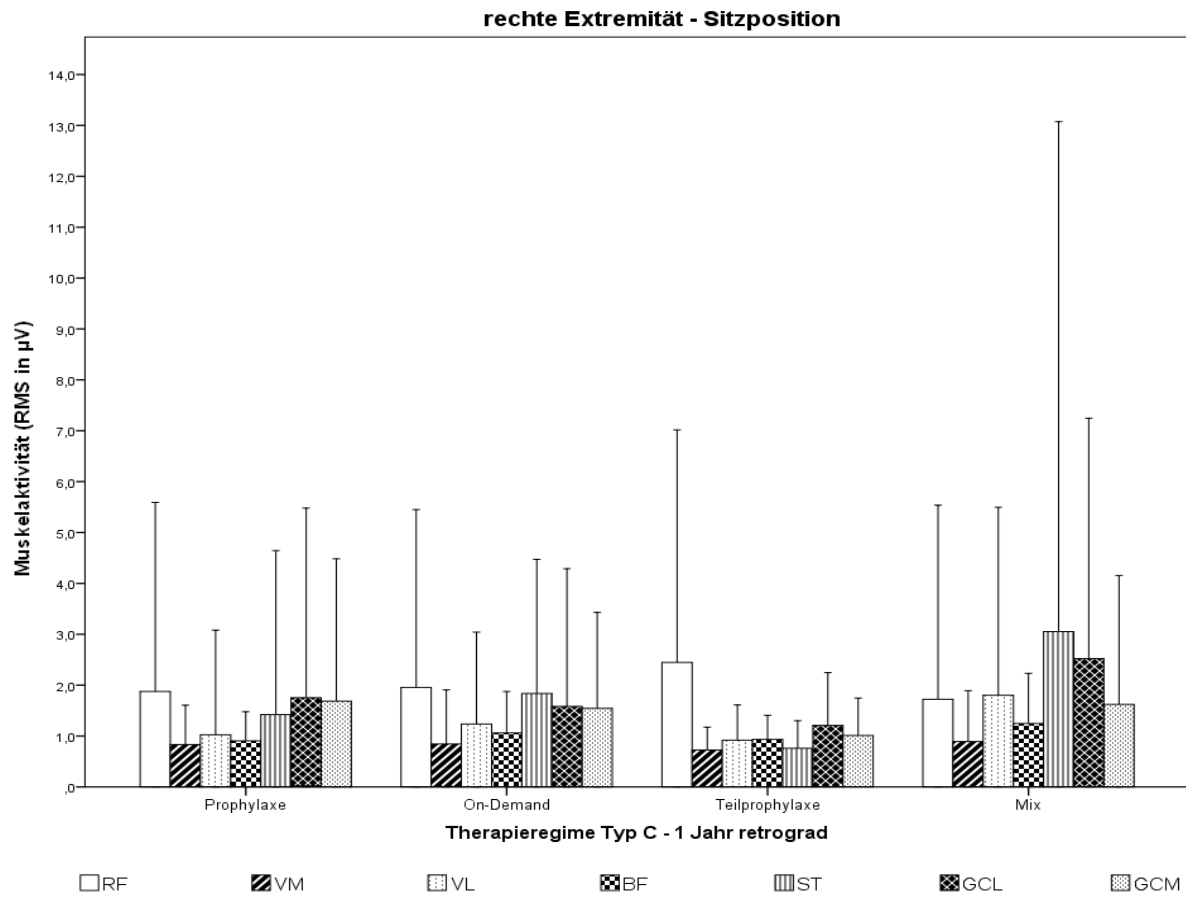


Abb. 79: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Sitzposition bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=104), OD – On-Demand (N=39), TP – Teilprophylaxe (N=17), Mix (N=27)); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

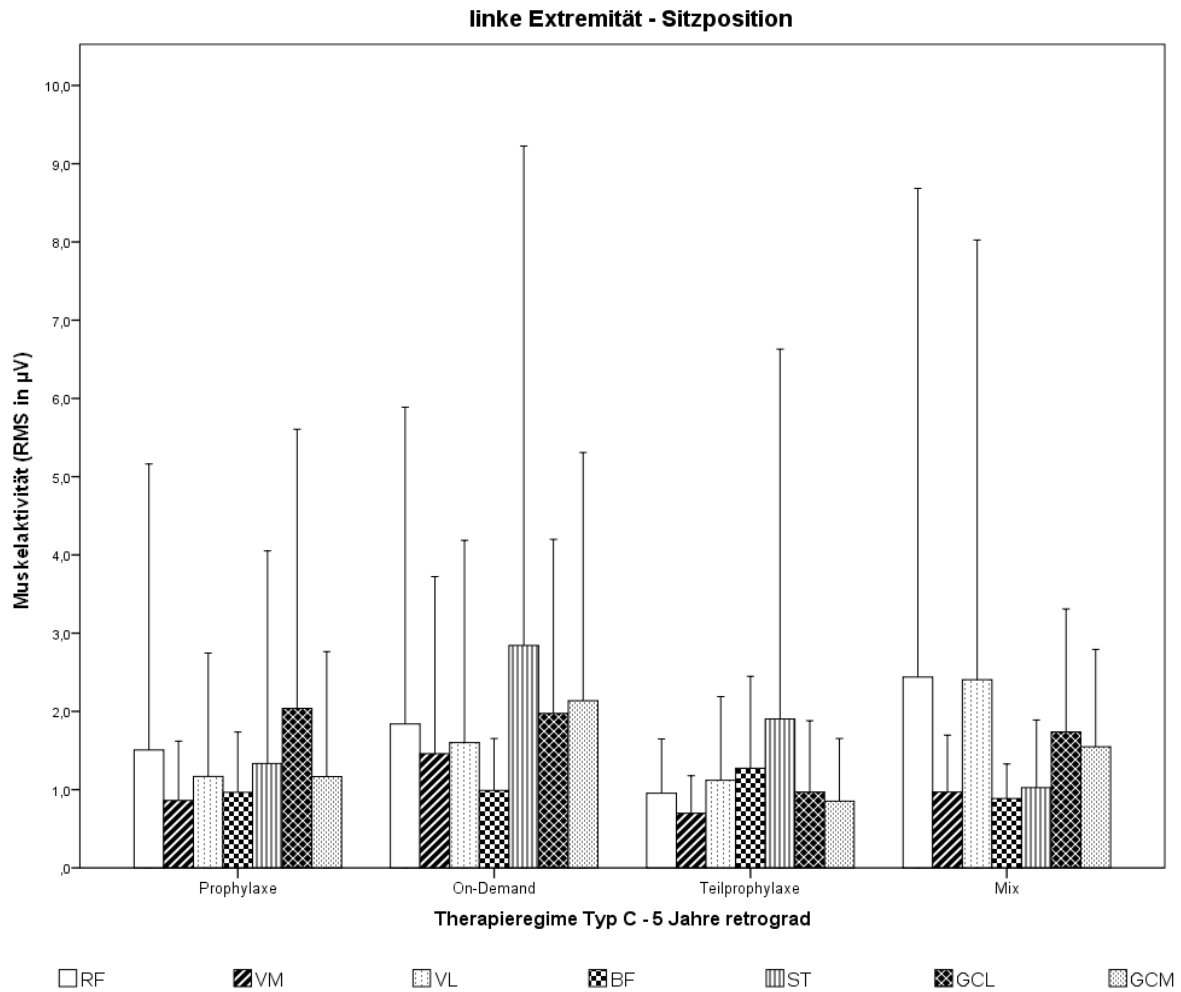


Abb. 80: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der linken Extremität in der Sitzposition bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=91), OD – On-Demand (N=44), TP – Teilprophylaxe (N=22), Mix (N=28)); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

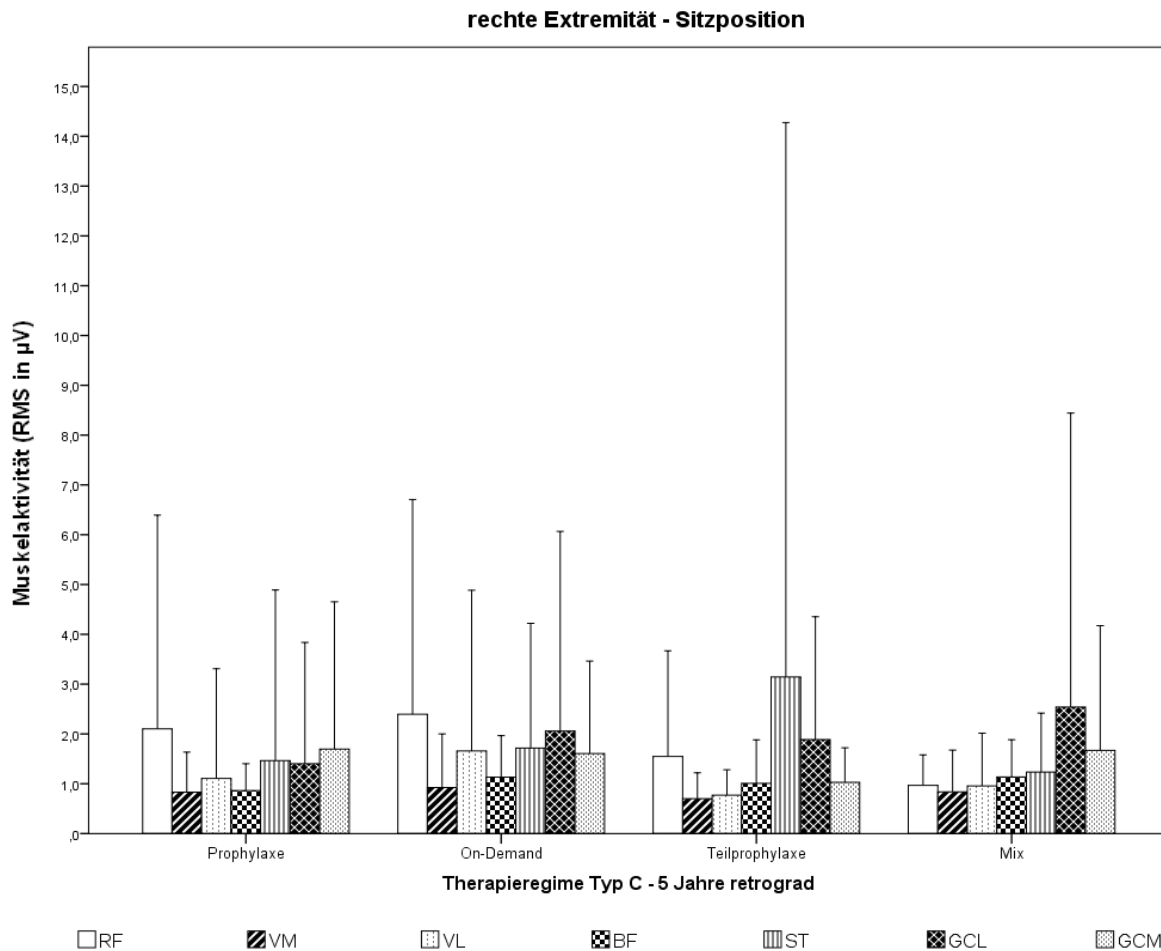


Abb. 81: Muskelaktivitäten als Amplitudenwerte (RMS in  $\mu\text{V}$ ) der rechten Extremität in der Sitzposition bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe (N=91), OD – On-Demand (N=44), TP – Teilprophylaxe (N=22), Mix (N=28)); RF - M. rectus femoris, VM - M. vastus medialis, VL - M. vastus lateralis, BF - M. biceps femoris, ST - M. semitendinosus, GCL - M. gastrocnemius laterale, GCM - M. gastrocnemius mediale, Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

Die Anschreiben sowie die Untersuchungsprotokolle sind auf der beiliegenden Daten-CD im Hardcover wie folgt im Ordner Formulare angefügt:

- Informationsblatt zur HämArthro-Studie
- Einverständniserklärung
- Eingangsfragebogen
- Allgemeiner Fragebogen
- Protokoll des Gelenkscores
- Protokoll OEMG

- Messkontrollbogen
- Muster der Patienteninformation

Alle weiteren Daten sind ebenfalls auf der Daten DVD hinterlegt:

1. Anthropometrie
2. Klinische Parameter
3. Faktorverbrauch\_Blutungen
4. Gelenkscore
5. Datenmasken OEMG

## VII Danksagung

Auf dieser Seite möchte ich mich aufrichtig und ganz herzlich bei den Menschen bedanken die mich auf dem langen Weg meiner Promotion begleitet, unterstützt sowie zum Gelingen beigetragen haben.

Vielen Dank an meinen Doktorvater Prof. Dr. Dr. Thomas Hilberg für die langjährige Unterstützung, Beratung, das Zutrauen und Vertrauen während der Studiumsetzung vor Ort und dem langen Atem und das Verständnis, so dass ein erfolgreicher Abschluss möglich wird.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Jürgen Freiwald für den unkomplizierten Austausch sowie die Begutachtung meiner Dissertation.

Dr. Christian Baumgart danke ich für den fachkundigen sowie freundschaftlichen Austausch.

Meinen Kollegen und Kolleginnen am Lehrstuhl für Sportmedizin danke ich für den intensiven, spannenden sowie konstruktiven Austausch und vor allem die vertrauensvolle Zusammenarbeit zu jeder Zeit. Hervorzuheben ist dabei das HämArthro-Projektteam (Dr. Franziska Stäuber, Dr. Alexander Stäuber, Mareike Wendel, Dörte Czepa, Dr. Steffen Krüger, Dr. Axel Seuser sowie Prof. Dr. Dr. Hilberg). Die einzigartigen Situationen, Begegnungen sowie Gespräche in den deutschlandweiten Untersuchungsorten bleiben unvergessen.

Bei Dr. Steffen Krüger und PD Dr. Udo Wehmeier möchte ich mich explizit für die zusätzlich investierte Zeit und vor allem den sehr hilfreichen Austausch am Ende der Fertigstellung meiner Arbeit bedanken.

Meiner lieben Familie danke ich vor allem für die Liebe, Unterstützung und vor allem das Vertrauen in mich als Tochter, Schwiegertochter, Schwester, Schwägerin und Enkelin. Meinem Vati Dr. Hartmut Göhler danke ich für die Ermutigungen aber auch für die Erinnerung auch in schwierigen Situationen sein Ziel nicht aus den Augen zu verlieren.

Am Ende meiner Zeilen danke ich meinem Herzensmenschen und Ehemann Roberto Rösler für die bedingungslose Liebe, die unendliche Unterstützung zu jeder Tag- und Nachtzeit. Gemeinsam mit unseren Zwillingen Luana & Francesca bist du das Kostbarste. Ich bin sehr dankbar und glücklich dich an meiner Seite zu haben.

## VIII Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel verfasst habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde in gleicher oder ähnlicher Form bisher keiner anderen Prüfungskommission vorgelegt.

Darmstadt, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Sandra Rösler