



**BERGISCHE
UNIVERSITÄT
WUPPERTAL**

**Isometrische Maximalkraft des M. quadriceps femoris bei
erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie:
Forschungsergebnisse einer multizentrischen Querschnittstudie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
an der Fakultät 2 – Human- und Sozialwissenschaften
der Bergischen Universität Wuppertal

vorgelegt von
Dipl.-Sportwiss. Alexander Stäuber (geb. Brunner)
geboren: 23.03.1983 in Jena

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. phil. T. Hilberg
2. Gutachter: Prof. Dr. phil. J. Freiwald

Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.2016

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20170125-144626-1

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3Ahbz%3A468-20170125-144626-1>]

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Grundlagen der Hämostase.....	1
1.2 Grundlagen der Hämophilie.....	4
1.2.1 Pathophysiologie der Hämophilie.....	4
1.2.2 Hämophile Arthropathie.....	7
1.2.3 Klassifizierung der hämophilen Arthropathie.....	12
1.2.4 Substitutionstherapie bei Hämophilie.....	14
1.3 Maximalkraft bei Patienten mit Hämophilie.....	20
1.3.1 Maximalkraft als Komponente der Krafftfähigkeiten.....	20
1.3.2 Biologische Grundlagen der Skelettmuskelkontraktion.....	21
1.3.2.1 Morphologische und molekulare Grundlagen.....	21
1.3.2.2 Zentralnervöse Steuerung der Skelettmuskelkontraktion.....	26
1.3.3 Studienlage zur Maximalkraft bei Patienten mit Hämophilie.....	29
2 Fragestellungen	35
3 Material und Methoden	37
3.1 Studiendesign/Probanden.....	37
3.2 Gelenkuntersuchung.....	42
3.3 Maximalkraftdiagnostik und Messparameter.....	43
3.3.1 Kraftmessgerät und Versuchsablauf.....	43
3.3.2 Untersuchungsparameter.....	46
3.3.3 Test-Retest-Reliabilität der Untersuchungsparameter.....	49
3.4 Gruppeneinteilung nach Substitutionstherapieregime.....	53
3.4.1 Therapieregimegruppen für den Zeitraum 1 Jahr retrograd.....	58
3.4.2 Therapieregimegruppen für den Zeitraum 5 Jahre retrograd.....	60
3.6 Statistik.....	64
3.6.1 Statistische Verfahren für die Studienteile I-III.....	64
3.6.2 Statistische Verfahren für Studienteil IV.....	66
4 Ergebnisse	68

Inhaltsverzeichnis

4.1 Studienteil I.....	68
4.1.1 Anthropometrische und klinische Parameter der Gesamtgruppen.....	68
4.1.2 Anthropometrische und klinische Parameter in verschiedenen Altersabschnitten.....	70
4.1.3 Isometrische Maximalkraft im Gesamtgruppenvergleich.....	74
4.1.4 Isometrische Maximalkraft in verschiedenen Altersabschnitten.....	77
4.2 Studienteil II.....	85
4.2.1 IED _{MVIC} im Gesamtgruppenvergleich.....	85
4.2.2 IED _{MVIC} in verschiedenen Altersabschnitten.....	87
4.2.3 IED _{MVIC} und Blutungshäufigkeit der Knie- und Sprunggelenke.....	90
4.2.3.1 IED _{MVIC} und Blutungshäufigkeit im Betrachtungszeitraum 1 Jahr retrograd.....	90
4.2.3.2 IED _{MVIC} und Blutungshäufigkeit im Betrachtungszeitraum 5 Jahre retrograd.....	94
4.3 Studienteil III.....	97
4.3.1 Kraftfluktuation im Gesamtgruppenvergleich.....	97
4.3.2 Kraftfluktuation in verschiedenen Altersabschnitten.....	99
4.3.3 Kraftfluktuation in Abhängigkeit vom Kniegelenkzustand.....	103
4.3.4 Kraftfluktuation in Abhängigkeit vom Kraftzustand.....	106
4.4 Studienteil IV.....	107
4.4.1 Therapieregime Typ B – 1 Jahr retrograd.....	107
4.4.2 Therapieregime Typ B – 5 Jahre retrograd.....	116
4.4.3 Therapieregime Typ C – 1 Jahr retrograd.....	124
4.4.4 Therapieregime Typ C – 5 Jahre retrograd.....	127
5 Diskussion.....	130
5.1 Studienteil I.....	130
5.2 Studienteil II.....	138
5.3 Studienteil III.....	144
5.4 Studienteil IV.....	152
Zusammenfassung und Ausblick.....	156
Literaturverzeichnis.....	160

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	177
Tabellenverzeichnis.....	180
Abkürzungsverzeichnis.....	191
Anhang.....	193
Danksagung.....	194
Eidesstattliche Erklärung.....	195

1 Einleitung

1.1 Grundlagen der Hämostase

Der komplexe Prozess der Blutstillung (Hämostase) wird als Reaktion auf eine Verletzung des Gefäßendothels ausgelöst und in eine durch Thrombozyten vermittelte primäre Hämostase sowie eine plasmatische Blutgerinnung (sekundäre Hämostase) unterteilt (Dahlbäck 2005). VERSTEEG et al. fassen die Funktionen der Hämostase wie folgt zusammen:

„Hemostasis enables an organism to 1) close off damaged blood vessels, 2) keep the blood in a fluid state, and 3) remove blood clots after restoration of vascular integrity“ (Versteeg et al. 2013, S. 327).

Eine Vielzahl von koordinierten Interaktionen zwischen Gewebekomponenten, Plasmaproteinen und Rezeptoren auf Thrombozyten führen initial zu einer Abdichtung des geschädigten endothelialen Areals. Die Thrombozyten durchlaufen dabei eine Reihe von Reaktionen, wie Adhäsion, Aggregation, Freisetzung von zahlreichen Substanzen aus den thrombozytären Granula und morphologische Veränderungen, die zur Bildung eines weißen Thrombus führen und somit das beschädigte Areal abdichten (George 2000; Dahlbäck 2005). Die Thrombozytenaktivierung erfolgt als Reaktion auf eine Verletzung des Gefäßendothels durch den Kontakt mit subendothelialen Matrix-Proteinen, einschließlich Kollagen, von Willebrand-Faktor und Fibronectin (Broos et al. 2011). Der während der primären Hämostase gebildete Wundpfropf ist allerdings nicht in der Lage die Gefäßstelle dauerhaft zu verschließen. Daher ist die Bildung des primären Wundpfropfes räumlich und zeitlich mit der Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems verknüpft (Monroe et al. 2002; Dahlbäck 2005). Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Gerinnungsfaktoren der plasmatischen Gerinnung.

Die plasmatische Gerinnungskaskade kann in einen extrinsischen, intrinsischen und gemeinsamen Weg aufgeteilt werden (Dahlbäck 2005; Geddings & Mackman 2014).

Einleitung

Tabelle 1: Gerinnungsfaktoren der plasmatischen Gerinnung (modifiziert nach Thews et al. 1999, S. 137)

Faktor	Bezeichnung
Faktor I	Fibrinogen
Faktor II	Prothrombin
Faktor III	tissue factor (TF); Gewebethrombokinas; Gewebethromboplastin
Faktor IV	Freie Ca ²⁺ -Ionen
Faktor V	Accelerin, Thrombokinas; Akzelerator-Globulin
Faktor VI	Ist kein selbständiger Faktor, sondern mit dem aktivierten Faktor V identisch
Faktor VII	Proconvertin
Faktor VIII	Antihämophiler Faktor; Antihämophiles Globulin A
Faktor IX	Antihämophiles Globulin B; PTC; Christmas-Faktor
Faktor X	Stuart-Prower-Faktor
Faktor XI	Rosenthal-Faktor; PTA (Plasma-Thromboplastin-Antecedent)
Faktor XII	Hageman-Faktor
Faktor XIII	Fibrin-Stabilisierender Faktor (FSF); Laki-Lorand-Faktor
Faktor XIV	Hochmolekulares Kininogen (HMK; Fitzgerald-Faktor)
Faktor XV	Präkallikrein (PKK; Fletcher-Faktor)

Der extrinsische Weg produziert kleine Mengen an Thrombin, das wiederum eine Vielzahl von Komponenten der Gerinnungskaskade aktiviert und eine Verstärkung der Gerinnungskaskade über den intrinsischen Weg bewirkt, um große Mengen an Thrombin zu erzeugen. Thrombin ist eine Serinprotease, die Fibrinogen (Faktor I) in Fibrin spaltet, wodurch die Gerinnung bewirkt wird (Geddings & Mackman 2014). Abbildung 1 stellt die Gerinnungskaskade schematisch dar. Aktiviert wird der extrinsische Weg durch eine endotheliale Gewebeschädigung, im Zuge dessen es zu einer Exposition von Faktor III (engl. tissue factor, TF) im Blutkreislauf kommt. Die konsekutive Bildung des Komplex TF/FVIIa triggert die Gerinnungskaskade durch die Aktivierung der Faktoren FX und FXI (Butenas et al. 2009). Der intrinsische Weg beinhaltet drei Proteasen, FXIIa, FXIa, FIXa und den Kofaktor FVIIIa (Geddings & Mackman 2014). Unter physiologischen Bedingungen erfolgt die Aktivierung des intrinsischen Weges in Folge der Spaltung von FXI durch Thrombin (Gailani & Renné 2007). Der gemeinsame Weg der Gerinnungskaskade besteht aus den Proteasen FXa, Thrombin und dem Kofaktor FVa (Geddings & Mackman 2014).

Einleitung

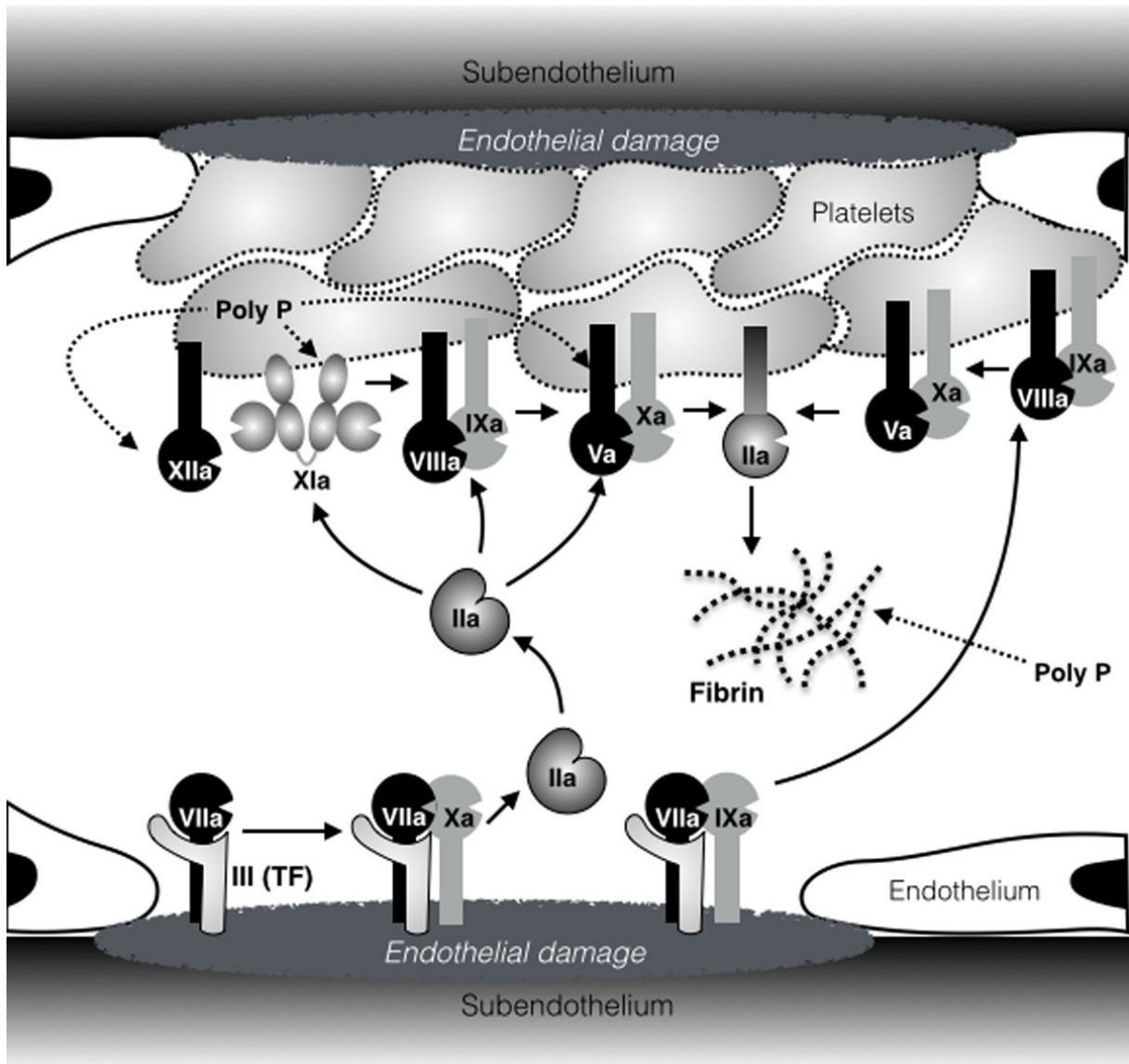


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade. In Folge einer endothelialen Gewebeschädigung kommt es zu einer Exposition von Faktor III (tissue factor, TF) im Blutkreislauf, der Faktor VII bindet und zu Faktor VIIa aktiviert. Der TF/VIIa-Komplex ermöglicht die Aktivierung von Faktor X und Prothrombin, wodurch kleine Mengen Thrombin gebildet werden die wiederum die Faktoren XI-IX Rückkopplungsschleife auf der Thrombozytenoberfläche aktivieren. Faktor IXa aktiviert konsekutiv weiteren Faktor X. Zeitgleich aktiviert Thrombin die Faktoren VIII (Kofaktor von Faktor IX) und Faktor V (Kofaktor von Faktor X), wodurch die katalytische Aktivität der Faktoren IX und X drastisch angehoben wird. Final führt die Thrombinaktivierung (Faktor IIa) zur Fibrinbildung. Parallel dazu könnte die Freisetzung von Polyphosphat (Poly P) aus aktivierten Thrombozyten einen zusätzlichen Stimulus für die Aktivierung der Faktoren XII, V und XI bewirken und die Lyse des Blutgerinnsels inhibieren (in Anlehnung an Versteeg et al. 2013, S. 328).

Nach Wiederherstellung der vaskulären Integrität wird der Thrombus durch die enzymatische Aktivität von Plasmin lysiert. Die Aktivierung von Plasmin erfolgt aus dem

Einleitung

inaktiven Vorläuferprotein Plasminogen, entweder durch den gewebespezifischen Plasminogenaktivator (engl. tissue plasminogen activator, tPA) oder Urokinase (uPA) (Chapin & Hajjar 2015). Das gebildete Plasmin spaltet Fibrin in lösliche Fibrin-Abbauprodukte (engl. fibrin degradation products, FDP), von denen einige immunmodulatorische und chemotaktische Funktionen haben (Chapin & Hajjar 2015). Sowohl das plasmatische Gerinnungssystem als auch das Fibrinolysesystem sind hoch regulierte Systeme, die durch bestimmte Regelmechanismen physiologisch in einem ausgewogenen Gleichgewicht zueinander stehen (Chapin & Hajjar 2015). Abschließend lässt sich die Hämostase wie folgt zusammenfassen:

„Haemostasis is a balanced interaction of blood cells, vasculature, plasma proteins and low molecular weight substances. Perfect haemostasis means: no bleeding and no thrombosis“ (Kolde 2001, S. 1).

1.2 Grundlagen der Hämophilie

1.2.1 Pathophysiologie der Hämophilie

Störungen der am Hämostaseprozess beteiligten Funktionskomponenten resultieren in einer defizitären Blutgerinnung, die durch eine verstärkte Blutungsneigung (hämorrhagische Diathese) gekennzeichnet ist (Goodeve et al. 2012). Prinzipiell können drei Ursachen für eine verstärkte Blutungsneigung verantwortlich sein (Thews et al. 1999, S. 140):

- Thrombozytenmangel bzw. Thrombozytenfunktionsstörung,
- Mangel an plasmatischen Gerinnungsfaktoren oder
- vaskuläre Störungen.

Gerinnungsstörungen die durch einen Mangel an plasmatischen Gerinnungsfaktoren hervorgerufen werden, unterscheidet man in angeborene und erworbene Koagulopathien. Erworbene Koagulopathien basieren meist auf einem Vitamin-K-Mangel, einem Leberschaden oder einem übermäßigem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren meist infolge disseminierter intravasaler Gerinnung (Dahlbäck 2005). Im Bereich der angeborenen Koagulopathien stellen die X-chromosomal rezessiv vererbte Hämophilien

Einleitung

philie A mit einer Prävalenz von 1:5000-10.000 (Goodeve et al. 2012; Stonebraker et al. 2010) und die Hämophilie B mit einer Prävalenz von 1:25.000 die häufigsten Formen dar (Tab. 2) (Goodeve et al. 2012).

Bei der Hämophilie A handelt es sich um eine Synthesestörung des Antihämophilen Globulins A (Faktor VIII) während bei der seltener auftretenden Hämophilie B eine Synthesestörung des Antihämophilen Globulins B (Faktor IX) vorliegt. Mit Ausnahme des von-Willenbrand-Syndroms, mit einer in der Literatur beschriebenen Prävalenz von 1:1000-1:10.000 (Bloom 1991; Bowman et al. 2010; Lillicrap 2013) sind andere hereditäre Gerinnungsstörungen relativ selten (Goodeve et al. 2012).

Tabelle 2: Übersicht über kongenitale Koagulopathien (modifiziert nach Goodeve et al. 2012, S. 74)

Krankheit/Defizit	Prävalenz	Gen-Symbol
Bernard Soulier Syndrom	1:1 Mio.	GPIBA, GPIBB, GP9
Glanzmann Thrombasthenie	1:1 Million	ITGA2B, ITGB3
Wiskott-Aldrich Syndrom	1:1 Million	WAS
Von Willebrand Syndrom	1:1000-1:10.000*	VWF
Fibrinogen	1:1 Million	FGA
Prothrombin	1:2 Millionen	F2
Factor V	1:1 Million	F5
Factor V + VIII	1:1 Million	LMAN1, MCFD2
Factor VII	1:500.000	F7
Factor VIII	1:5000-10.000**	F8
Factor IX	1:25.000	F9
Factor X	1:1 Million	F10
Factor XI	1:1 Million	F11
Factor XIII A	1:1 Million	F13A1
Factor XIII B		F13B

*Quelle: Bloom 1991, Bowman et al. 2010, Lillicrap 2013 **Quelle: Stonebraker et al. 2010

Einleitung

Bei der Hämophilie A und B verläuft die primäre Hämostase infolge der normalen Thrombozytenfunktion und der ungestörten Synthese der übrigen Gerinnungsfaktoren weitgehend normal. Der hierdurch gebildete Thrombozytenpfropf kann sich aufgrund der gestörten sekundären Hämostase jedoch nicht stabilisieren, mit der Konsequenz, dass bereits geringe Verletzungen zu schweren Blutungen führen können (Thews et al. 1999, S. 140).

Die Hämophilie ist durch einen inversen Zusammenhang zwischen Blutungsrisiko und der Restaktivität des Gerinnungsfaktors VIII bzw. IX gekennzeichnet. Je geringer die Restaktivität, desto häufiger treten klinische Probleme in Erscheinung (Srivastava et al. 2013; White et al. 2001). Entsprechend der vorliegenden Restaktivität wird die Hämophilie in verschiedene klinische Schweregrade klassifiziert (Tab. 3).

Bei einer vorliegenden Restaktivität von weniger als 1% (Faktor VIII/IX: < 0,01 I.E./ml) der normalen Gerinnungsaktivität (1 I.E./ml) liegt die Hämophilie in ihrer schweren Verlaufsform vor. Die mittelschwere und leichte Hämophilie sind durch eine Faktor-Restaktivität von 1-5% bzw. 5 bis <40% gekennzeichnet (White et al. 2001). Charakteristisch für Personen mit schwerer Hämophilie ist die Prädisposition für spontane Blutungsereignisse ohne jegliche traumatische Einwirkung. Hingegen sind Blutungen bei der mittelschweren und leichten Verlaufsform in der Regel die Folge von körperlichen Traumata oder chirurgischen Eingriffen (Raffini & Manno 2007).

Tabelle 3: Klinische Blutungsmanifestation in Abhängigkeit vom Schweregrad der Hämophilie (modifiziert nach Srivastava et al. 2013, S. 5 und White et al. 2001, S. 560)

Grad	Restaktivität	Klinische Blutungsmanifestation
schwer	< 0,01 I.E./ml (< 1%)	Spontanblutungen in Gelenke oder Muskeln, überwiegend in Abwesenheit von identifizierbaren hämostatischen Herausforderungen; abnorme Blutungen bereits nach kleinen Verletzungen
mittelschwer	0,01-0,05 I.E./ml (1 bis 5%)	Gelegentliche spontane Blutungen; verlängerte Blutung bei kleineren Verletzungen oder Operationen
mild	0,05-0,40 I.E./ml (5 bis < 40%)	Meist und auch langfristig unauffällig; bei schwerem Trauma oder invasivem Eingriff bedrohliche Blutungen möglich; spontane Blutungen selten

Einleitung

In ca. zwei Dritteln der Fälle wird diese Form der Defektkoagulopathie vererbt. Aufgrund des X-chromosomal rezessiven Vererbungsmodus sind ausschließlich männliche Individuen phänotypisch von der Hämophilie betroffen. Genotypisch kranke weibliche Individuen treten als Überträgerinnen (Konduktorinnen) auf. In der Regel kommt die Hämophilie durch das zweite gesunde X-Chromosom bei Ihnen jedoch nicht zur phänotypischen Ausprägung.

Aufgrund der Anfälligkeit der F8 und F9 Gene für Neumutationen ist die Hämophilie in ca. einem Drittel der Fälle das Ergebnis einer Spontanmutation (White et al. 2001).

1.2.2 Hämophile Arthropathie

Intraartikuläre Blutungen in die Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenke stellen bei der schweren Hämophilie die häufigsten Komplikationen dar (Rodriguez-Merchan 2000; Stephensen et al. 2009; Srivastava et al. 2013). In diesem Kontext analysierten STEPHENSEN et al. (2009) retrospektiv das Blutungsmuster bei 100 Personen mit schwerer Hämophilie A für einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten. Aus den Daten geht hervor, dass Gelenkblutungen bei Kindern und Erwachsenen mit 65% bzw. 52% am häufigsten auftraten (Tab. 4) (Stephensen et al. 2009).

Tabelle 4: Global bleeding pattern (%) in subjects with severe haemophilia A (Stephensen et al. 2009, S. 2)

	Children (N=45)	Children 0-12.9 (N=35)	Children 13-18 years (N=10)	Adults (N=55)	All patients (N=100)
Joint	64.7	63.4	68.0	51.5	61.7
Muscle/soft tissue	23.2	22.2	25.6	21.3	18.6
Non-musculoskeletal	12.1	14.4	6.4	27.2	19.7

Darüber hinaus ist der Studie zu entnehmen, dass speziell das Sprunggelenk sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen das am häufigsten von Einblutungen betroffene Gelenk war, gefolgt vom Ellenbogen- und Kniegelenk (Tab. 5). Bislang existiert jedoch noch keine zufriedenstellende Begründung für die Blutungsprädisposition der

Einleitung

genannten Gelenke, allerdings scheinen mechanische Faktoren hierbei eine bedeutende Rolle zu spielen (Rodriguez-Merchan 2000).

Eine akute Gelenkblutung äußert sich durch klassische Entzündungszeichen wie Schmerz, Schwellung, Überwärmung sowie der Funktionseinschränkung des betroffenen Gelenks (Rodriguez-Merchan 2000; Srivastava et al. 2013). Rezidivierende Gelenkblutungen setzen einen chronisch gelenkdegenerativen Prozess in Gang, der als hämophile Arthropathie bezeichnet wird. Dieser Prozess ist durch zwei Hauptmerkmale gekennzeichnet: die chronische Synovitis sowie die Zerstörung des Gelenkknorpels (Rodriguez-Merchan 2000; Lafeber et al. 2008; Raffini & Manno 2007).

Table 5: Joint bleeding pattern (%) in subjects with severe haemophilia A (Stephensen et al. 2009, S. 3)

	Children (N=45)	Children 0-12.9 (N=35)	Children 13-18 years (N=10)	Adults (N=55)	All patients (N=100)
Ankle	38.1	36.4	39.6	60.0	42.1
Knee	21.2	20.1	22.6	12.9	19.6
Hip	3.5	3.7	1.9	4.3	3.7
Wrist	2.6	3.0	0.0	1.4	2.4
Elbow	22.1	22.3	17.0	14.3	20.7
Shoulder	3.8	4.5	0.0	4.3	3.9
Toe	4.2	3.0	9.4	0.0	3.4
Finger	4.5	4.1	5.7	2.9	4.2

Bei der hämophilen Synovitis handelt es sich um eine Proliferationserkrankung des Synovialgewebes. Das Synovialgewebe kleidet die innere Oberfläche als Teil der Gelenkkapsel aus und bedeckt die intraartikulären Strukturen mit Ausnahme des Gelenkknorpels. Seine drei Hauptaufgaben bestehen in der Gelenklubrikation, -nutrition und -säuberung (Jansen et al. 2008). Die Lubrikation und Nutrition des Gelenkknorpels werden durch die Produktion von Synovialflüssigkeit (Synovia) realisiert. Um diese genannten Funktionen auszuüben, besitzt das Synovialgewebe eine sehr spe-

Einleitung

zifische Zusammensetzung. Es besteht aus der Synovialmembran und der subsynovialen Schicht. Die Synovialmembran ist aus drei Zellschichten zusammengesetzt, die ihrerseits aus Makrophagen (Typ A Synoviozyten) und spezialisierten Fibroblasten (Typ B Synoviozyten) gebildet werden. Die subsynoviale Schicht beinhaltet Fett- und Bindegewebe sowie kapilläre Blutgefäße, deren Dichte unmittelbar unterhalb der Synovialmembran am höchsten ist. Des Weiteren beinhaltet die subsynoviale Schicht feine lymphatische Gefäße (Jansen et al. 2008). Die Extravasation von Blut in das Gelenk induziert eine akute Reaktion des Synovialgewebes verbunden mit der Infiltration von polymorphkernigen Zellen, Monozyten und Lymphozyten. Nach ungefähr einer Woche ist das frei im Gelenk befindliche Blut durch die Synoviozyten und eingewanderte Makrophagen wieder vollständig beseitigt (Letizia et al. 1980; Lafeber et al. 2008). Repetitive Blutungsepisoden überschreiten jedoch die Abbaukapazität mit der Folge einer längeren Verweildauer von intraartikulärem Blut. Dies wiederum hat die Ablagerung von Eisen aus den Erythrozyten in die Synovialmembran zur Folge. Mit jedem erneuten Blutungsevent kommt es somit zu einer progressiven Akkumulation von Hämosiderin in der Synovialmembran (Raffini & Manno 2007). Dies wird als wesentlicher Auslöser für die Entstehung der chronischen Synovitis angesehen, da Eisen sowohl bei der Proliferation von Synovialzellen als auch bei der vaskulären Zellproliferation in der subsynovialen Schicht involviert ist. Normalerweise ist die Synovialmembran dünn und weitestgehend avaskulär. Die Proliferation der Gelenkinnenhaut und die Neovaskularisation der subsynovialen Schicht resultiert jedoch in einem entzündeten, villösen und hochvaskularisierten Synovialgewebe, das anfälliger für weitere Blutungen ist. Hierdurch entsteht ein Teufelskreis der schwer zu durchbrechen ist (Abb. 2).

Die Zerstörung des Gelenkknorpels ist auf die Produktion von Enzymen und Cytokinen zurückzuführen, die aus den in die Synovialmembran infiltrierten inflammatorischen Zellen stammen (Lafeber et al. 2008). Darüber hinaus begünstigt die mechanische Aufweitung der Gelenkkapsel und der durch die Einblutung bedingte erhöhte Gelenkinnendruck die Apoptose von Knorpelzellen (Chondrozyten) sowie die Inhibition der Proteoglykansynthese (Roosendaal & Lafeber 2006).

Einleitung

Diverse *in vitro* Studien konnten nachweisen, dass der Gelenkknorpel bereits nach einer 4tägigen Exposition mit Blut eine langanhaltende Inhibition der knorpelmatrixrelevanten Proteoglykansynthese aufweist sowie einen ausgedehnten Verlust an Proteoglykangehalt (Roosendaal et al. 1997; Hooiveld et al. 2003). Die gestörte Resynthese der Knorpelmatrix wiederum resultiert langfristig in einer nachhaltigen Gelenkschädigung. Mit der Zeit entwickelt sich eine den Patienten stark beeinträchtigende Arthropathie.

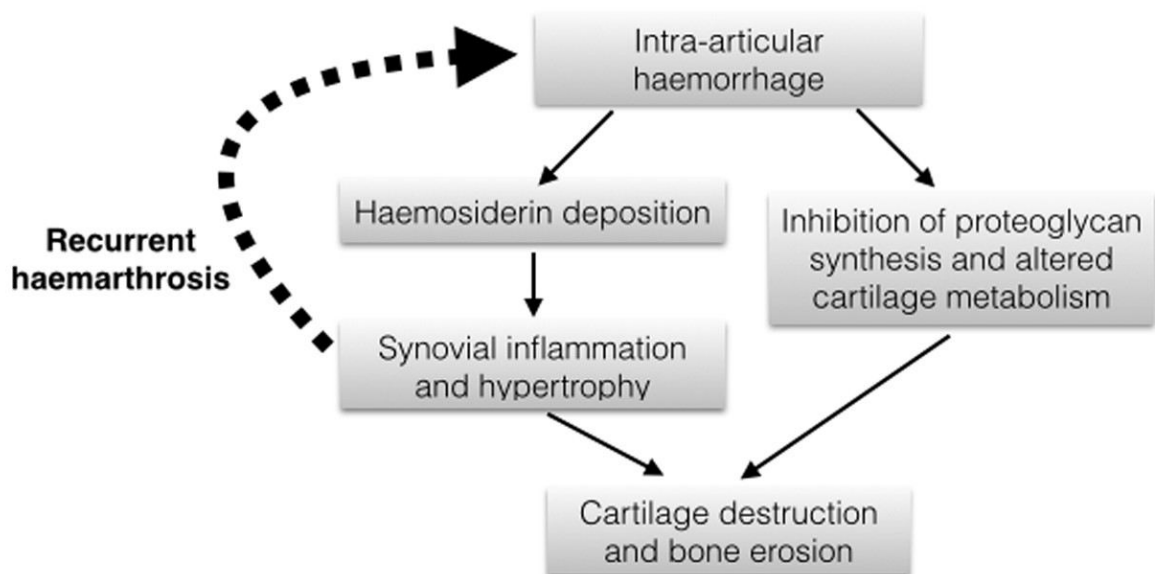


Abbildung 2: Pathogenese der hämophilen Arthropathie (in Anlehnung an Raffini & Manno 2006, S. 778).

Zusammengefasst zeigt die hämophile Arthropathie Charakteristika einer inflammatorischen und degenerativen Gelenkerkrankung. So besteht eine Ähnlichkeit zur rheumatoiden Arthritis, wobei allerdings auch wesentliche Unterschiede existieren (Tab. 6). Zum Einen scheint die degenerative Veränderung des Gelenkknorpels eine dominante Rolle bei der hämophilen Arthropathie einzunehmen (Roosendaal et al. 1999) und zum Anderen der inflammatorische Zustand auf das betroffene Gelenk lokal begrenzt zu sein. Zudem zeigen elektronenmikroskopische Aufnahmen Hämosiderinablagerungen in 75% der Synoviozyten bei Patienten mit hämophiler Synovitis

Einleitung

verglichen mit lediglich 25% bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (Morris et al. 1986).

Tabelle 6: Haemophilic arthropathy and rheumatoid arthropathy: two diseases but a common final pathway (Lafeber et al. 2008, S. 4)

	Haemophilic arthropathy	Rheumatoid arthritis
Origin	Local bleeding	Auto-immune
Genetics	Yes	No, but partial role of HLA DR4/1 on severity
Inflammation	Reactive	Immune-driven
T cell infiltration	Possibly	Yes (Th17)
Late mesenchymal defects	Yes	Yes
Cytokines	Possibly	Certainly (TNF and others)
Treatment	Local	Systemic first, then local methotrexate, anti-TNF

TNF, tumour necrosis factor; HLA, human leucocyte antigen.

Im Allgemein sind von der hämophilen Arthropathie bereits schon junge hämophile Patienten betroffen. So zeigte eine in den 80er und 90er Jahren durchgeführte longitudinale 6-Jahres Studie, dass bei 90% der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit schwerer Hämophilie bereits im Alter von 25 Jahren chronisch degenerative Veränderungen in mindestens einem der sechs (Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenke) betrachteten Gelenke vorlagen (Aledort et al. 1994).

Zur gesundheitsökonomischen Bedeutung der hämophilen Arthropathie schreiben ROOSEDAAL et al.:

„[...] because haemophilic patients nowadays have a normal life expectancy, the number of disease years per patient (years of joint disease) can be as high as 50. This is in contrast to other musculoskeletal diseases, such as osteoarthritis and rheumatoid arthritis, which usually start at an older age and as a consequence have less impact on people of working age and on social security costs” (Rodriguez-Merchan et al. 2000, S. 19).

Hämophile Patienten bei denen eine schwere Arthropathie vorliegt, leiden häufig an starken Schmerzen und weisen ausgeprägte Bewegungseinschränkungen sowie funktionelle Behinderungen mit entsprechenden Konsequenzen für die Lebensqualität auf (Raffini & Manno 2007). Wenn konservative Behandlungsmöglichkeiten, wie z.B. die Einnahme von Analgetika, physikalische Therapie oder der Einsatz von Orthesen nicht mehr ausreichen, bestehen als finale Optionen häufig nur noch chirurgische Interventionen wie die Synovektomie, Arthrodeese oder Arthroplastie. Bei der Hämophilie können diese orthopädischen Prozeduren bereits schon in relativ jungen Jahren notwendig werden, da erste Gelenkblutungen häufig bereits im Kindesalter auftreten (Rodriguez-Merchan 1999; Luck et al. 2004).

Ein kritischer Faktor zur Vermeidung der Entstehung einer hämophilen Arthropathie stellt somit die Prävention von intraartikulären Blutungsepisoden dar. Die Substitution des jeweiligen defizitären plasmatischen Gerinnungsfaktors (F VIII/IX) stellt hierbei eine besonders wichtige Schutzkomponente dar (Jansen et al. 2008). Heutzutage finden verschiedene Substitutionstherapieformen Anwendung, die in Kapitel 1.2.4 detaillierter beschrieben werden.

1.2.3 Klassifizierung der hämophilen Arthropathie

Zur Quantifizierung und Kontrolle des Ausprägungsgrades der hämophilen Arthropathie wurden basierend auf klinischen und radiologischen Untersuchungsbefunden unterschiedliche Klassifizierungssysteme entwickelt.

Die ersten Stadieneinteilungen der hämophilen Arthropathie wurden durch KÖNIG und SCHLOSSMANN beschrieben (König 1892; Schlossmann 1930). Sie unterschieden zwischen den drei Stadien Hämarthros, Panarthritits und einem regressiven Stadium. Im Jahr 1956 wurde durch COTLER und DEPALMA ein klinisch-radiologisches Klassifizierungssystem entwickelt (Cotler & DePalma 1956). Zwei Jahre später entwickelte JORDAN ein ähnliches System, das hauptsächlich auf radiologischen Veränderungen basierte (Jordan 1958). Henry H. Jordan gilt im Übrigen seit seiner Veröffentlichung „Haemophilic Arthropathies“ im Jahre 1958 als Namensgeber dieser spezifischen Komplikation der Hämophilie. Die in den folgenden Jahrzehnten entwickelten und heute am weitesten verbreiteten radiologischen Klassifizierungssysteme

Einleitung

der hämophilen Arthropathie sind die Arnold-Hilgartner-Skala (Arnold & Hilgartner 1977) und der Pettersson-Score (Pettersson et al. 1980). In der jüngsten Zeit findet die Magnetresonanztomographie (MRT) zunehmend Anwendung als Untersuchungsinstrument, wobei hier verschiedene Scoring-Systeme existieren. Ein internationales MRT-Expertenteam der International Prophylaxis Study Group (IPSG) unter der Schirmherrschaft der World Federation of Haemophilia (WFH) hat diese Skalen überprüft, um ein kompatibles MRT Scoring-System zu entwickeln (Lundin et al. 2005). Jedoch konnte der klinische Nutzen dieser Scoring-Methoden noch nicht vollständig geklärt werden (Raffini & Manno 2007).

Die klinische körperliche Untersuchung und die Überprüfung bestimmter funktioneller Parameter sind kritische Komponenten bei der Bestimmung der Gelenksituation hämophiler Patienten. Die Bestimmung des Bewegungsausmaßes (Range of Motion, ROM) war das am häufigsten genutzte Verfahren zur Effektüberprüfung von Interventionen auf die Gelenksituation (Raffini & Manno 2007). Insgesamt existieren bis heute ca. 40 klinische Instrumente, die Relevanz für klinische Untersuchungen beim Krankheitsbild Hämophilie haben (de Kleijn et al. 2005). Für wissenschaftliche Fragestellungen und die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen ist es jedoch sinnvoll, dass einheitliche Untersuchungsmethoden Anwendung finden. Um diesbezüglich einen gewissen Standard zu schaffen, entwickelte die WFH im Jahre 1985 ein Untersuchungsinstrument (WFH Score), das die Klassifizierung der Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenksituation ermöglichte. Dieses Untersuchungsinstrument beinhaltet die Evaluation von ROM, Gelenkdeformität, Schwellung, Krepitation, Instabilität und Muskelatrophie (Raffini & Manno 2007). Es ist allerdings festzuhalten, dass trotz breiter Anwendung und der offiziellen Empfehlung dieses Messinstrumentes durch die WFH bis heute noch keine Überprüfung seiner Gütekriterien erfolgte.

Über die Zeit wurden weitere Scoring-Systeme entwickelt und eingeführt mit der Zielstellung die Gelenksituation vor allem bei Kindern und Jugendlichen sensitiver zu erfassen. So modifizierte die IPSG bereits bestehende Untersuchungstools und entwickelte daraus den Haemophilia Joint Health Score (HJHS) in der Hoffnung ein international akzeptiertes Messinstrument zu schaffen. Der HJHS wurde für Kinder und Jugendliche im Alter von 4-18 Jahren konzipiert und in Bezug auf die Reliabilität ü-

berprüft (Hilliard et al. 2006). Weitere psychometrische Eigenschaften des HJHS wurden jedoch bis dato noch nicht evaluiert.

1.2.4 Substitutionstherapie bei Hämophilie

Die Substitution des defizitären plasmatischen Gerinnungsfaktors ist eine wesentliche Maßnahme zur Vorbeugung und Behandlung von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie. Die therapeutischen Optionen für das Krankheitsbild haben sich in den Industriestaaten in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts deutlich entwickelt, was zu einer enormen Verbesserung des klinischen Verlaufs dieser Erkrankung führte (Raffini & Manno 2007).

So wurden Blutungen in den 1950er Jahren noch mit der intravenösen Gabe von Vollblut oder Plasma behandelt. In den 1960er Jahren standen gering konzentrierte Plasmafällungen wie die Cohn-Fraktion (Plasmafraktion I nach Cohn durch Alkohol-fällung) oder Kryopräzipitat (Kryopräzipitation durch Fällung in der Kälte) zur Verfügung, deren Verabreichung ausschließlich in der Klinik erfolgte. Demzufolge war der zeitliche Abstand vom Auftreten der Blutung bis zu ihrer klinischen Behandlung oftmals nicht optimal, mit entsprechenden Konsequenzen für das Blutungsausmaß sowie die damit verbundene Beschwerdesymptomatik. Zudem wiesen diese Präparate eine hohe Verunreinigungsrate mit Hepatitis-B- und -C-Erregern und Ende der 1970er sowie Anfang der frühen 1980er Jahre auch mit HIV-Erregern auf, die viele Infektionen zur Folge hatten. Insbesondere die HIV-Infektionen führten aufgrund der bis in die Mitte der 1990er Jahre kaum vorhandenen Therapiemöglichkeiten nicht selten zum Tod (Seuser 2008, S. 2). Im Rahmen einer wissenschaftlichen Morbiditäts- und Mortalitätserhebung von Hämophiliepatienten in Deutschland für den Untersuchungszeitraum 2009/2010 konnte gezeigt werden, dass zwar die Mortalität durch HIV/AIDS immer weiter abnimmt, jedoch die bestehende HIV-Infektion weiterhin ein Problem darstellt (Schramm & Rieger 2012). Insgesamt wurden für diese Studie eine Gesamtzahl von 3845 Patienten mit Hämophilie A und 608 Patienten mit Hämophilie B aus 47 Behandlungseinrichtungen gemeldet. 8,3% der Patienten mit Hämophilie A und 7,9% der Patienten mit Hämophilie B waren dabei HIV positiv.

Einleitung

Ab den 1980er Jahren erfolgte schließlich ein sorgfältigeres Screening von Plasmaspendern in Bezug auf humanpathogene Keime kombiniert mit viralen Inaktivierungsmethoden, wodurch viel sichere plasmatische Gerinnungsfaktorenkonzentrate gewonnen werden konnten. Die nächste Innovation war die Entwicklung und Einführung gentechnologisch hergestellter bzw. rekombinanter Faktorenkonzentrate in den frühen 1990er Jahren (Raffini & Manno 2007).

Durch die Herstellungsmöglichkeit lagerfähiger Faktor VIII-Hochkonzentrate in den 1970er Jahren gelang der entscheidende Durchbruch in der Hämophilie-A-Behandlung, da hierdurch die ärztlich kontrollierte Selbstbehandlung eingeführt werden konnte. Der Patient war nun in der Lage auftretende Blutungen schnell und eigenständig zu behandeln, wodurch Krankenhausbehandlungen in den meisten Fällen nicht mehr erforderlich waren. Die Einführung der prophylaktischen Substitutionstherapie war schließlich eine logische Konsequenz. Die am häufigsten genutzten Therapieformen in der Hämophiliebehandlung stellen heutzutage die sogenannte On-Demand-Therapie und die Prophylaxe dar. Tabelle 7 gibt einen Überblick über die verschiedenen Therapieprotokolle.

Bei der On-Demand-Behandlung wird der defizitäre Gerinnungsfaktor lediglich im Falle einer Blutungsepisode substituiert. Die On-Demand-Therapie verhindert somit nicht das Auftreten von Blutungen und die damit verbundene Evolution der hämophilen Arthropathie (Feldman et al. 2012). Im Gegensatz dazu erfolgt die Substitution des defizitären Gerinnungsfaktors bei der Therapieform Prophylaxe regelmäßig und blutungsunabhängig, mit dem Ziel die Faktor-Restaktivität vom schweren Phänotyp (F VIII/IX <1%) in den mittelschweren Phänotyp (1-5%) umzuwandeln. Die Einführung der Prophylaxe ging aus der Beobachtung von AHLBERG im Jahre 1965 hervor, dass Patienten mit einer Faktorrestaktivität von > 1% in selteneren Fällen von Spontanblutungen betroffen sind, wodurch blutungsbedingte Gelenkschädigungen vermieden werden (Blanchette 2010; Ahlberg 1965).

Einleitung

Tabelle 7: Definitionen verschiedener Therapieprotokolle (Srivastava et al. 2013, S. 8)

Protocol	Definition
Episodic (on-demand) treatment	Treatment given at the time of clinically evident bleeding
Continous prophylaxis	
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 and 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

**Continous is defined as the intent of treating for 52 weeks per year and receiving a minimum of an a priori defined frequency of infusions for at least 45 weeks (85%) of the year under consideration.*

***large joints = ankles, knees, hips, elbows and shoulders.*

Die Prophylaxe kann entsprechend der aktuellen WFH-Leitlinien in drei Subformen unterschieden werden: primäre, sekundäre und tertiäre Prophylaxe (Srivastava et al. 2013). Erfolgt demnach die Prophylaxe im Alter von weniger als drei Jahren bei nicht nachweisbarer Gelenkschädigung und vor einer zweiten klinisch relevanten Gelenkblutung, spricht man von primärer Prophylaxe (Abb. 3). Wird die Prophylaxe erst nach mehr als zwei Gelenkblutungen introduziert, jedoch bei Abwesenheit einer nachweisbaren blutungsinduzierten Gelenkpathologie, so wird dies als sekundäre Prophylaxe bezeichnet. Von tertiärer Prophylaxe wird dann gesprochen, wenn die prophylaktische Faktorensubstitution erst bei bereits nachweisbarer Gelenkschädigung eingeführt wird (Srivastava et al. 2013).

Im Rahmen randomisierter prospektiver Langzeitstudien konnte bereits zweifelsfrei die Überlegenheit der primären Prophylaxe gegenüber der On-Demand-Behandlung in Bezug auf das Auftreten von Blutungsereignissen und die Entwicklung der orthopädischen Gelenksituation bei Kindern mit schwerer Hämophilie nachgewiesen werden (Manco-Johnson et al. 2007; Gringeri et al. 2011). Bei adulten Personen mit

Einleitung

schwerer Hämophilie muss die Effektivität der sekundären und tertiären Prophylaxe allerdings noch im Rahmen prospektiver Langzeitstudien überprüft werden.

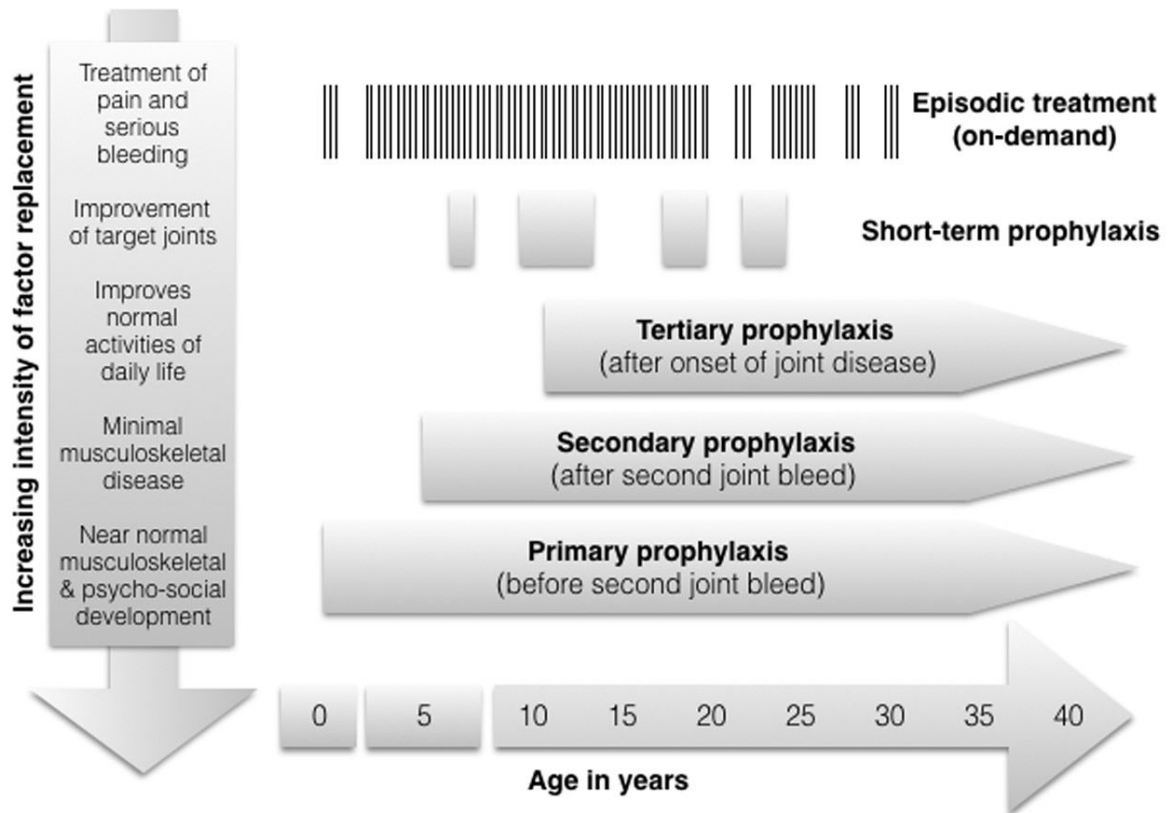


Abbildung 3: Strategien für die Substitutionstherapie mit Berücksichtigung des Alters und den gesundheitlichen Auswirkungen (in Anlehnung an Srivastava et al. 2013, S. 44).

Erste Longitudinalstudien zeigten hier bereits vielversprechende Ergebnisse in Bezug auf die Überlegenheit der sekundären bzw. tertiären Prophylaxebehandlung gegenüber der On-Demand-Behandlung im Erwachsenenalter (Aledort et al. 1994; Collins et al. 2010; Valentino et al. 2012). Beispielsweise fanden ALEDORT et al. in einer Studie mit 477 jungen erwachsenen hämophilen Patienten heraus, dass die Prophylaxebehandlung zu einer signifikanten Progressionsreduktion der hämophilen Arthropathie führte, was durch Röntgenaufnahmen und klinische Untersuchungen belegt wurde (Aledort et al. 1994). In der Studie von COLLINS et al. konnte gezeigt werden, dass die Prophylaxebehandlung verglichen mit der On-Demand-Behandlung

Einleitung

bei 20 adulten Patienten mit schwerer Hämophilie A im Alter von 30-45 Jahren mit einer signifikanten Reduktion der Blutungshäufigkeit einherging (Collins et al. 2010).

Trotz eines mittlerweile bestehenden wissenschaftlichen Konsens in Bezug auf die Überlegenheit der Prophylaxe ist die Entscheidung für die Wahl dieser Substitutionstherapieform durch Arzt und Patient abhängig von verschiedenen Faktoren. So stellen die Verfügbarkeit von Faktorenpräparaten, die hohen Kosten (Lippert et al. 2005), die Problematik der regelmäßigen Venenpunktion (Walsh & Valentino 2009) und der Zeitaufwand (Butler et al. 2003) entscheidende Barrieren für die Einführung bzw. kontinuierliche Fortführung der Prophylaxe dar. Zudem gilt auch das individuelle Blutungsrisiko bzw. Blutungsmuster als ein wichtiger Faktor für die Therapiewahl (Fischer et al. 2001; Fischer et al. 2008).

Die hohen Kosten der Prophylaxe resultieren vor allem aus dem teuren Herstellungsprozess der hochgereinigten Faktorenpräparate. Die Kosten für Faktor-VIII-Präparate beliefen sich in weiten Teilen Nordamerikas und Westeuropas im Jahre 2008 auf USD \$1.00 pro Einheit (I.E.) (Feldman et al. 2012).

Tabelle 8 zeigt ausgewählte und von der WFH empfohlene Standardtherapieprotokolle der Prophylaxe. Gemäß dieser Standardprotokolle würde beispielsweise der Faktorenverbrauch für eine 70kg schwere Person mit Hämophilie A zwischen 3.150 und 8.400 I.E./Woche betragen. Demzufolge würden hier jährliche Kosten in Höhe von USD \$151.200-403.200 entstehen.

Tabelle 8: Standardtherapieprotokolle der Prophylaxe in der Hämophiliebehandlung gemäß der WFH-Leitlinien (modifiziert nach Srivastava et al. 2013, S. 9)

Therapieprotokoll	Dosierung
Malmö-Protokoll	Hämophilie A: 3x/Woche 25-40 I.E. kg ⁻¹ Hämophilie B: 2x/Woche 25-40 I.E. kg ⁻¹
Utrecht-Protokoll	Hämophilie A: 3x/Woche 15-30 I.E. kg ⁻¹ Hämophilie B: 2x/Woche 15-30 I.E. kg ⁻¹

Im Hinblick auf die hohen Kosten der Prophylaxe und deren gesellschaftliche Legitimation schreiben FELDMAN et al. (2012):

“We argue that there are at least five possible reasons why societies may value factor prophylaxis despite its costs: (i) it is directed towards an inherited disease,

Einleitung

(ii) the treatment is largely directed towards children, (iii) the disease is rare and the overall cost to society is small, (iv) the treatment is preventative, and (v) the high cost is largely the result of providing safe products” (Feldman et al. 2012, S. 680).

Die Substitutionstherapie kann allerdings speziell bei Personen mit schwerer Hämophilie A auch mit Komplikationen verbunden sein. So stellt die Entwicklung einer Faktor-VIII-Inhibitors (Hemmkörper) heutzutage die schwerste Komplikation der Substitutionstherapie mit Faktor-VIII-Gerinnungskonzentrat dar (Oldenburg & Barthels 2008; Gouw & van den Berg 2009), wobei etwa 25% der Patienten zu Beginn der Behandlung, in der Regel innerhalb der ersten 20 Expositionstage, einen Anti-Faktor-VIII-Antikörper entwickeln (Oldenburg & Barthels 2008). Die Hemmkörper neutralisieren die Wirkung des verabreichten Faktor VIII, wodurch dieser unwirksam wird. Bislang wurden mehrere potentielle Risikofaktoren für eine Inhibitorentwicklung identifiziert. So scheinen verschiedene Umweltfaktoren (z.B. intensive Substitutionstherapie bei Blutungen bzw. Operationen) aber auch genetische Faktoren, wie eine positive Familienanamnese, die Ethnizität, der Faktor-VIII-Genotyp und Polymorphismen immunmodulierender Gene eine wesentliche Rolle hierbei zu spielen (Gouw & van den Berg 2009).

Unterschieden werden hochtitrige (>5 Bethesda-Einheiten) von niedrig-titrigen Hemmkörpern (<5 Bethesda-Einheiten). Zudem gibt es klinisch manifeste und klinisch stumme, persistierende und passagere, therapieresistente und auf Therapie ansprechende Hemmkörper, wobei die jeweils zuerst genannten Erscheinungsformen mit einem hohen Titer verbunden sind. Unter diesen Umständen ist eine Prophylaxe nur eingeschränkt möglich, so dass die betroffenen Patienten ein permanent hohes Blutungsrisiko haben. Die dauerhafte Eradikation der Hemmkörper stellt in diesen Fällen ein wichtiges Ziel dar, um eine reguläre Hämophiliebehandlung zu ermöglichen. Die Induktion einer Immuntoleranztherapie (ITT) ist hierbei die einzige Möglichkeit, stellt jedoch aufgrund ihrer Intensität (Substitution von Faktor VIII in sehr hoher Dosierung und Frequenz), der dadurch außerordentlich hohen Kosten und der

ungewissen Prognose in Bezug auf den Therapieerfolg, eine große Herausforderung für den Hämophiliebehandler dar (Oldenburg & Barthels 2008).

1.3 Maximalkraft bei Patienten mit Hämophilie

1.3.1 Maximalkraft als Komponente der Krafftfähigkeiten

Zu den grundlegenden Eigenschaften des menschlichen Organismus gehört die Fähigkeit, entsprechend bestimmter Situationsvorgaben Kräfte explosiv, maximal und auch repetitiv entfalten zu können. Diese Fähigkeit wird als Krafftfähigkeit bezeichnet und stellt eine elementare Voraussetzung für die Bewältigung unterschiedlichster motorischer Belastungssituationen in Beruf, Freizeit und Sport dar.

In der trainingswissenschaftlichen Literatur wird Krafftfähigkeit definiert als *„konditionelle Fähigkeit, Widerstände durch willkürliche Muskelkontraktion zu überwinden bzw. äußeren Kräften entgegenwirken zu können“* (Schnabel et al. 2003, S. 146).

Als Erscheinungsformen der Krafftfähigkeiten werden Maximalkraft, Schnellkraft, Reaktivkraft und Kraftausdauer unterschieden (Martin et al. 2001, S. 102). Die Kraftausdauer wird von SCHNABEL et al. (2003) jedoch den Ausdauerfähigkeiten zugeordnet, wenn die Krafteinsätze weniger als 75% der Maximalkrafftfähigkeit entsprechen. Betragen die wiederholten und ermüdenden dynamischen oder statischen Krafteinsätze allerdings mehr als 75% der Maximalkraft, werden die Beziehungen zwischen der Krafftfähigkeit und der Ausdauer durch den Begriff Maximalkraftausdauer erfasst (Schnabel et al. 2003, S. 147).

In Anlehnung an SCHNABEL et al. (2003) werden im Folgenden die verschiedenen Krafftfähigkeiten definiert:

- **Maximalkraft** ist die *„höchste Kraft, die ein Sportler bei willkürlicher Muskelkontraktion auszuüben vermag.“*
- **Schnellkraft** ist die *„spezifische Krafftfähigkeit, bei willkürlichen Kontraktionen die Muskelkraft schnell zu mobilisieren und das Kraftmaximum in optimal kurzer Zeit zu erreichen.“*

Einleitung

- **Reaktivkraft** ist die „spezifische Krafftähigkeit, im Dehnungs-Verkürzung-Zyklus eine erhöhte Schnellkraftleistung zu vollbringen.“
- **(Maximal-)Kraftausdauer** ist die „Widerstandsfähigkeit gegenüber Ermüdung bei wiederholten azyklischen oder zyklischen Bewegungen bzw. bei statischen Anforderungen mit sehr hohen bis maximalen Krafteinsätzen.“
(Schnabel et al. 2003, S. 146 ff.)

HOLLMANN & STRÜDER empfehlen die Benutzung der Standardbezeichnungen „statische (Maximal-)Kraft“ und „dynamische (Maximal-)Kraft“, da durch die gewählte Bezeichnung bereits deutlich die Arbeitsweise (statisch bzw. dynamisch) der Muskulatur zum Ausdruck kommt (Hollmann & Strüder 2009, 168f).

Die Maximalkraft gilt in der Struktur der Krafftähigkeiten als zentrale Basisgröße, da sich in ihr das willkürlich aktivierbare Kraftpotential widerspiegelt (Schlumberger & Schmidtbleicher 2000; Martin et al. 2001, S. 102). Demnach sind die genannten Krafftähigkeiten nicht gleichrangig nebeneinanderzustellen sondern es besteht eine in hohem Maße ausgeprägte Abhängigkeit der Schnellkraft, Reaktivkraft und der Maximalkraftausdauer von der Maximalkraft (Schlumberger & Schmidtbleicher 2000; Martin et al. 2001, S. 102).

1.3.2 Biologische Grundlagen der Skelettmuskelkontraktion

Das motorische System hat die Aufgabe willkürliche Muskelbewegungen zu steuern und die Aktivität der Muskulatur den verschiedenen Umweltbedingungen anzupassen. Im Folgenden werden die grundlegenden morphologisch-molekularen Eigenschaften der Skelettmuskulatur sowie die zentralnervösen Steuerungsmechanismen der Muskelkraftentwicklung beschrieben.

1.3.2.1 Morphologische und molekulare Grundlagen

Mit einem Anteil am Gesamtkörpergewicht von über 40% ist die Skelettmuskulatur das am stärksten ausgebildete Organ des Menschen (Schnyder & Handschin 2015; Schmidt et al. 2011, S. 99). Aus hierarchischer Sicht ist der Skelettmuskel aus zahlreichen Muskelfaserbündeln, den sog. Faszikeln zusammengesetzt, die wiederum

Einleitung

die Muskelfasern mit einer Dicke von 10-100 μm enthalten (Schmidt et al. 2011, S. 99; Thews et al. 1999, S. 573). Die einzelnen Muskelfasern sind vielkernige, nicht mehr teilungsfähige Zellen, mit einer Länge von 1 mm bis 12 cm (Thews et al. 1999, S. 573). Die unterste Stufe der hierarchischen Organisationsstruktur besteht aus den parallel zur Muskellängsachse verlaufenden und in die Intrazellulärsubstanz (Sarkoplasma) der Muskelfaser eingebetteten 1-2 μm dicken kontraktilen Elemente, die als Myofibrillen bezeichnet werden (Schmidt et al. 2011, S. 99). Diese Myofibrillen wiederum sind in sequentiell sich wiederholenden Einheiten angeordnet, die als Sarkomere bezeichnet werden (Schnyder & Handschin 2015). Abbildung 4 zeigt den schematischen Aufbau eines Sarkomers.

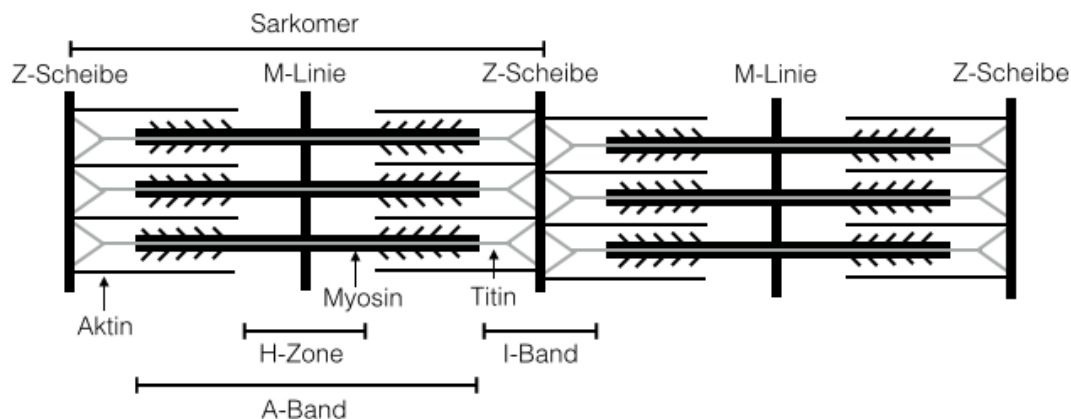


Abbildung 4: Schematischer Aufbau des Sarkomers. Bei Kontraktion bzw. Dehnung des Muskels verändern die I-Bänder und die H-Zonen gemäß des Gleitfilamentmechanismus ihre Länge (in Anlehnung an Schmidt et al. 2011, S.100).

Zusammenfassend beschreiben THEWS et al. das Sarkomer als „[...] die von zwei Z-Scheiben begrenzte zylindrische Struktur einer Myofibrille, d.h. die sich wiederholende longitudinale kleinste funktionelle und morphologische Einheit“ (Thews et al. 1999, S. 574).

Die für die Muskelkontraktion zuständigen kontraktilen Filamentproteine des Sarkomers stellen die dünnen Aktin- (Durchmesser 8 nm) und dicken Myosinfilamente (Durchmesser 13-14 nm) dar (Schmidt et al. 2011, S. 99; Brunello et al. 2014; Schnyder & Handschin 2015). HERZOG et al. empfehlen jedoch auch das myofilamentäre Protein Titin als wichtigen dritten Akteur der Muskelkontraktion zu berücksichtigen:

Einleitung

„Titin was found to bind calcium upon activation, thereby increasing its structural stability, and thus its stiffness and force. Furthermore, there is increasing evidence that the proximal part of titin binds to actin in an activation- and force-dependent manner, thereby shortening its free length, thus increasing its stiffness and force. Therefore, we propose that muscle contraction involves three filaments, actin, myosin and titin, and that titin regulates force by binding calcium and by shortening its spring length by binding to actin“ (Herzog et al. 2015, S.1).

Ein Myosinfilament ist in hexagonaler Anordnung von sechs Aktinfilamenten umgeben. Die dünnen Aktinfilamente sind wie auch die Titinfilamente an den Z-Scheiben befestigt, die wiederum als elastische Feder den Abstand zu den Myosinfilamenten überbrücken und gebunden an Myosin bis zur Sarkomermitte verlaufen (Schmidt et al. 2011, S. 99f). Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die Sarkomerproteine des menschlichen Skelettmuskels.

Bereits im Jahre 1954 postulierten Hugh und Andrew Huxley, dass eine Muskelkontraktion nicht durch eine Verkürzung der Myosinfilamente realisiert wird, sondern durch ein relatives Gleiten von Aktin und Myosin (Huxley & Hanson 1954; Huxley & Niedergerke 1954). Im Jahre 1957 beschrieb Andrew Huxley wie dieses Filamentgleiten ablaufen könnte und stellte ein mathematisches Rahmenwerk vor, dass als Gleitfilament- bzw. Filamentgleittheorie oder auch Querbrückentheorie (engl. cross-bridge theory) der Muskelkontraktion bekannt geworden ist (Huxley 1957). 1969 wurde diese Theorie durch die Idee ergänzt, dass die Kraftentwicklung und Muskelverkürzung in mehreren Stadien verläuft und durch eine Rotationsbewegung des Myosinkopfes hervorgerufen wird (Huxley 1969; Huxley & Simmons 1971). 1993 erfolgte schließlich eine detaillierte Beschreibung der atomaren Struktur der Querbrücken, der korrespondierenden Aktinbindungsstellen und des Kraftschlages mitsamt Rotationsbewegung des Myosinkopfes (Rayment et al. 1993).

Einleitung

Tabelle 9: Wichtige Sarkomerproteine (Schmidt et al. 2011, S. 101)

Protein	Molekülmasse (kDa)	Lokalisation
Aktin	42 (G-Aktin)	Hauptbestandteil der dünnen Filamente, ca. 22% des Gesamtproteingehalts
α -Aktinin	190 (2 UE)	Aktin bindendes Strukturprotein in den Z-Scheiben
Myomesin	185	M-Linien-Protein, bindet an Myosin und Titin
Myosin	490 (6 UE; 2 schwere und 4 leichte Ketten)	Molekularer Motor und Hauptbestandteil der dicken Filamente, ca. 44% des Gesamtproteingehalts
Myosinbindungsprotein-C (C-Protein)	140	Strukturprotein der dicken Filamente, bindet an Titin, Myosin; eventuell auch Regulatorfunktion
Nebulin	600-900 (Isoformen)	Bindet entlang der Aktinfilamente (nur Skelettmuskel)
Titin	3000-3800 (Isoformen)	Elastische Feder und Gerüstprotein, ca. 10% des Gesamtproteingehalts
Tropomyosin	64 (2 UE)	Regulatorprotein an den dünnen Filamenten
Troponin	78 (3 UE: TnC, TnI, TnT)	Regulatorischer Proteinkomplex an den dünnen Filamenten

UE=Untereinheit

Der Querbrückenzyklus wird mit der aus der Spaltung von am Myosinkopf gebundenen Adenosintriphosphat (ATP) resultierenden Energie angetrieben. Abbildung 5 gibt einen Überblick über den zyklischen Ablauf.

Den auslösenden bzw. steuernden Faktor der Muskelkontraktion stellen die intrazellulären Ca^{2+} -Ionen dar (Gehlert et al. 2015). Die Triggerfunktion der Ca^{2+} -Ionen wird aus der Feinstruktur des Aktinfilamentes verständlich, das aus zwei umeinander gewundenen Ketten von perlförmigen Aktinmonomeren besteht (Aktindoppelhelix). Diese Aktinketten sind in regelmäßigen Abständen mit Troponinkomplexen aus drei kugelförmigen Untereinheiten besetzt, während im Bereich der Längsrinnen zwischen den Ketten Fäden aus Tropomyosin verlaufen. Aufgrund der sterischen Wirkung des Tropomyosins ist die Querbrückenbildung bei Abwesenheit von Ca^{2+} -Ionen nicht möglich. Die Bindung von bis zu vier Ca^{2+} -Ionen an die Troponin-C-Untereinheit der Aktinfilamente resultiert jedoch in eine Konformationsänderung der Regulatorproteine Troponin und Tropomyosin, wodurch eine Freilegung der Haftstelle für den Myosinkopf erfolgt und sich dieser an das Aktinfilament anheften kann (Schmidt et al. 2011, S. 106; Thews et al. 1999, S. 579).

Einleitung

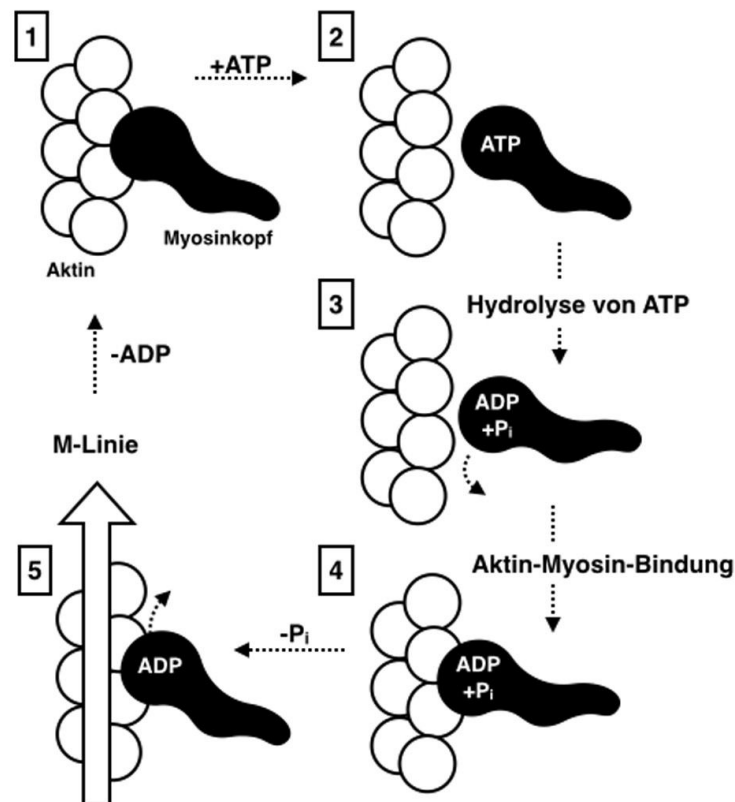


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Querbrückenzyklus (1-5). 1 = Rigorkomplex, 2 = Myosinkopf löst sich vom Aktin, 3 = Ausrichtung des Hebelarms, 4 = Aktin-Myosin-Bindung, 5 = Kraftschlag mit Verschiebung des Aktinfilaments zur Sarkomermittle (M-Linie) (in Anlehnung an Herzog et al. 2015, S. 2).

Die Bindungsaffinität des Myosinkopfes zu Aktin erfährt durch die Bindung von ATP an den Myosinkopf eine starke Abnahme, was ein Ablösen des Myosinkopfes von der Haftstelle am Aktinfilament zur Folge hat. Durch die Hydrolyse von ATP in ADP und Phosphat (P_i) erfolgt eine Ausrichtung des Hebelarms als Voraussetzung für die erneute Anlagerung des Myosinkopfes an Aktin. Die beiden Spaltprodukte (ADP+P_i) verbleiben zunächst am Myosinkopf, woraus eine Affinitätssteigerung der Myosin-Aktin-Bindung resultiert. Die anschließende Abspaltung von P_i hat den Kraftschlag der Querbrücke mit einer Abknickung des Myosinkopfes und einer Verschiebung des Aktinfilaments in Richtung der Sarkomermittle (M-Linie) zur Folge (Schmidt et al. 2011, S. 102ff). In einem unbelasteten Zustand resultiert hieraus ein Filamentgleiten von ca. 11 nm (Brunello et al. 2014). Die hierbei entwickelte Kraft pro Sarkomer entspricht ungefähr 5 pN (Gehlert et al. 2015).

Einleitung

Nach erneuter ATP-Bindung an den Myosinkopf erfolgt die Lösung vom Aktin und der Querbrückenzyklus ist beendet (Schmidt et al. 2011, S. 103; Thews et al. 1999, S. 580).

In Folge eines einmaligen Kraftschlags der Querbrücken würde ein einzelnes Muskelsarkomer sich nur um etwa 1% seiner Länge verkürzen. Eine größere Längenänderung erfordert demnach zahlreiche Wiederholungen dieser Querbrückenbindungen bei persistierender Ca^{2+} -Aktivierung. Hierbei wird die jeweils erreichte Muskelverkürzung durch einige Querbrücken aufrechterhalten, während an anderer Stelle phasenverschoben neue Querbrückenzyklen initiiert werden. Ruckartige Aktionen werden durch den asynchronen Ablauf dieser Vorgänge vermieden (Thews et al. 1999, S. 580).

Im Falle einer isometrischen Muskelkontraktion kommt es zu keiner Längenänderung des Sarkomers obwohl gleichzeitig Kraft entwickelt wird. Dennoch hat die Querbrückentheorie auch für diese Muskelkontraktionsart Bestand (Herzog et al. 2015). Hier greift der Myosinkopf lediglich immer an derselben Bindungsstelle am Aktinfilament an (Schmidt et al. 2011, S. 103). Eine Beendigung des Kontraktionsvorgangs erfolgt schließlich dadurch, dass Ca^{2+} mittels einer Ca^{2+} -ATPase aus dem Sarkoplasma wieder in das sarkoplasmatische Retikulum gepumpt oder über $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Antiporter in den Extrazellularraum abtransportiert wird, wodurch der Troponin-Tropomyosin-Komplex die Bindungsstelle für den Myosinkopf am Aktinfilament erneut blockiert (Thews et al. 1999, S. 580; Gehlert et al. 2015).

1.3.2.2 Zentralnervöse Steuerung der Skelettmuskelkontraktion

Die Kontraktion der Skelettmuskulatur ist die Folge elektrischer Erregung, wobei die Abstufung der willkürlichen Kraftentwicklung auf Mechanismen basiert, die unter zentralnervöser Kontrolle stehen. Der Transfer von elektrischer Erregung zur Muskelkontraktion wird als elektromechanische Kopplung bezeichnet (Schmidt et al. 2011, S. 105). Die Initiierung dieses Prozesses erfolgt durch eine Aktionspotentialgenerierung (AP) an der postsynaptischen Membran der motorischen Endplatte. Die fortgeleitete Erregung einer Nervenfasern (α -Motoneuron) wird über die motorische Endplatte (neuromuskuläre Synapse) in das transversale System (T-System) und somit

Einleitung

das Innere der Muskelfaser geleitet. Die anschließende Depolarisation des Sarkomlemms aktiviert ein in der Wand des T-Systems liegendes spannungsabhängiges Ca^{2+} -Kanalprotein (Dihydropyridinrezeptor, DHPR), der als Sensor für die Veränderung der elektrischen Spannung dient (Schmidt et al. 2011, S. 106; Gehlert et al. 2015; Kraemer et al. 2011, S. 80).

Die Konformationsänderung des DHPR resultiert in einen direkten mechanischen Kontakt zu einem weiteren benachbarten Ca^{2+} -Kanalprotein (Ryanodinrezeptor, RyR1), wodurch dieser geöffnet wird. Durch die Aktivierung des zweiten Kanals (RyR1) wird eine schlagartige ($<10\text{ms}$) Erhöhung von Ca^{2+} -Ionen aus dem intrazellulären Speicher ins Sarkoplasma bewirkt. Dadurch steigt bei einer Mehrfacherregung die zytosolische Ca^{2+} -Konzentration von $<10^{-7}$ mol/l auf ca. 10^{-5} mol/l an. Wie bereits in Kapitel 1.3.2.1 beschrieben wurde, wird durch die Freisetzung von Ca^{2+} aus den terminalen Zisternen und der Diffusion zu den dünnen Filamenten den Kontraktionsvorgang im Skelettmuskel ausgelöst (Thews et al. 1999, S. 578; Schmidt et al. 2011, S. 106; Gehlert et al. 2015).

Die Abstufung der Skelettmuskelkraft erfolgt einerseits durch Änderung der Aktionspotenzialfrequenz. Durch eine Zunahme der von den Motoneuronen ausgehenden Aktionspotenzialfrequenz von 10 auf 50 Hz (bis hin zu einigen 100 Hz in manchen phasischen Muskeln) entsteht aus einem unvollständigen ein glatter Tetanus, wodurch die Kontraktionskraft auf den 2- bis 8fachen Wert gesteigert wird (Schmidt et al. 2011, S. 108). Repetitive Zuckungen verschmelzen erst dann zu einem vollständigen Tetanus, wenn das Aktionspotenzialintervall weniger als ein Drittel bis ein Viertel der für die Einzelzuckung benötigten Zeit beträgt (Schmidt et al. 2011, S. 108). Aus diesem Grund ist die Tetanusverschmelzungsfrequenz umso niedriger, je länger die Einzelzuckung dauert, wodurch langsame Zuckungsfasern (Typ I Fasern) eine geringere Verschmelzungsfrequenz aufweisen als schnelle Zuckungsfasern (Typ II Fasern) (Tab. 10).

Einleitung

Tabelle 10: Charakteristika von Typ I und Typ II Muskelfasern (Kraemer et al. 2011, S. 78)

Characteristics	Type I	Type II
Force per cross-sectional area	Low	High
Myofibrillar ATPase activity (pH 9.4)	Low	High
Intramuscular ATP stores	Low	High
Intramuscular phosphocreatine stores	Low	High
Contraction speed	Slow	Fast
Relaxation time	Slow	Fast
Glycolytic enzyme activity	Low	High
Endurance	High	Low
Intramuscular glycogen stores	No difference	No difference
Intramuscular triglyceride stores	High	Low
Myoglobin content	High	Low
Aerobic enzyme activity	High	Low
Capillary density	High	Low
Mitochondrial density	High	Low

Ein weitere Möglichkeit zur Abstufung der Skelettmuskelkraft besteht in der Rekrutierung motorischer Einheiten.

„The motor unit is the common final pathway of the motor system and comprises a motor neuron in the ventral horn of the spinal cord, its axon, and the muscle fibers that the axon innervates“ (Duchateau et al. 2006, S. 1766).

Die durchschnittliche Anzahl von Muskelfasern, die durch eine motorische Nervenzelle (α -Motoneuron) innerviert werden beträgt ca. 300, wobei die Bandbreite hier von 10-1000 reicht (Enoka & Fuglevand 2001). Die Gruppe motorischer Nervenzellen im Rückenmark, die einen einzelnen Muskel innervieren, werden als „motor unit pool“ bezeichnet (Heckmann & Enoka 2004). Hierbei ist die Population derjenigen motorischen Einheiten, die einen solchen Pool bilden sehr heterogen in Bezug auf die Eigenschaften der α -Motoneurone sowie der durch sie innervierten Muskelfasern (Burke et al. 1970). So divergieren α -Motoneurone beispielsweise in Bezug auf ihre Morphologie, Erregbarkeit und ihren Eingangswiderstand (Kernell 1966; Burke et al. 1970), wohingegen sich Muskelfasern u.a. hinsichtlich ihrer morphologischen und

Einleitung

kontraktilen Eigenschaften sowie der Ermüdungswiderstandsfähigkeit unterscheiden können (Schmidt et al. 2011, S. 114ff; Thews et al. 1999, S. 581; Kraemer et al. 2011, S. 75ff.).

Die wichtigste Determinante für die Rekrutierungsreihenfolge motorischer Einheiten stellt die Größe der motorischen Nervenzelle dar (Henneman 1957; Duchateau et al. 2006). Entsprechend dem Ohmschen Gesetz ist die Veränderung des Membranpotenzials, als Reaktion auf eine synaptische Strominjektion, proportional zum Eingangswiderstand der motorischen Nervenzelle. Da kleine Motoneurone über weniger Ruhemembrankanäle zur Ionenleitung verfügen, weisen sie einen höheren Eingangswiderstand auf und werden zuerst rekrutiert (Duchateau et al. 2006). Konsequenz dieser Relation ist, dass kleinere motorische Einheiten vor größeren motorischen Einheiten aktiviert werden (Henneman'sches Rekrutierungsprinzip). Demnach werden langsam kontrahierende und ermüdungsresistente motorische Einheiten vor schnell kontrahierenden und schnell ermüdbaren motorischen Einheiten aktiviert. Obwohl es eine gewisse Variabilität in der Rekrutierungsreihenfolge von motorischen Einheiten mit gleichen Rekrutierungsschwellen gibt (Thomas et al. 1986; Feiereisen et al. 1997), hat diese Reihenfolge sowohl für isometrische als auch für dynamische (konzentrisch/exzentrisch) Kontraktionen Bestand (Søgaard 1995; Stotz & Bawa 2001; Semmler et al. 2002).

1.3.3 Studienlage zur Maximalkraft bei Patienten mit Hämophilie

Nicht nur im Leistungssport, sondern auch im präventiv-rehabilitativen Bereich kommt der Maximalkraftdiagnostik eine wichtige Bedeutung zu. In diesem Kontext schreiben BLAZEVIČH & CANNAPAN (2007):

„Information regarding a person's strength is often sought in order to monitor longitudinal adaptations to training and rehabilitation, compare strength levels between individuals (or groups of individuals), determine the importance of strength to performance in other physical tasks, and to determine single limb or inter-limb strength inadequacies/imbbalances“ (Blazevich & Cannapan 2007, S.130).

Einleitung

Die Maximalkraft kann allgemein durch isometrische, isokinetische und isotonische (isoinertiale) Testverfahren erhoben werden. Dabei gilt zu beachten, dass jedes dieser Verfahren unterschiedliche Qualitäten aufweist, um die Interaktion tendo-muskulärer und neuronaler Faktoren der muskulären Kraft abzubilden. Demnach sollten die unterschiedlichen Testverfahren (isometrische vs. isokinetisch vs. isoinertial) nicht als untereinander austauschbar angesehen werden (Blazevich & Cannavan 2007, S. 130).

Die häufig bei erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie festzustellenden pathologischen Gelenkveränderungen korrespondieren in vielen Fällen auch mit Einschränkungen der Gelenkbeweglichkeit (Range of Motion, ROM), wodurch eine Maximalkrafttestung unter dynamischen Bedingungen oftmals erschwert oder nicht möglich ist. Demnach stellt die Maximalkraftdiagnostik unter statischen Bedingungen hier ein geeigneteres Verfahren dar. Neben der Umgehung der ROM-Problematik sind isometrische Testverfahren durch weitere Vorteile gekennzeichnet. So wird das Ergebnis isometrischer Messungen aufgrund der fehlenden Dynamik kaum von Lerneffekten beeinflusst (Schlumberger & Schmidtbleicher 2000; Blazevich & Cannavan 2007, S. 131). Darüber hinaus weisen isometrische Testverfahren im Allgemeinen eine hohe Reproduzierbarkeit auf (Abernethy et al. 1995). HERBSLEB et al. konnten zeigen, dass auch speziell bei Patienten mit schwerer Hämophilie eine hochreliable Erfassung der isometrischen Maximalkraft möglich ist (Herbsleb et al. 2010).

Bisherige Querschnittsstudien zur Kraftfähigkeit bei erwachsenen hämophilen Patienten (Tab. 11) analysierten in den meisten Fällen die isometrische Maximalkraft der Kniegelenkextensoren, wobei übereinstimmend signifikant geringere Kraftwerte gemessen wurden als bei nicht-hämophilen Vergleichspersonen (Hilberg et al. 2001; Herbsleb et al. 2010; Brunner et al. 2013; González et al. 2007). Interventionsstudien konnten allerdings den Nachweis erbringen, dass diese konditionelle Fähigkeit auch bei Patienten mit Hämophilie trainierbar ist (Strickler & Greene 1984; Hilberg et al. 2003; Querol et al. 2006).

Die einheitliche Wahl der Kniegelenkextensoren in den genannten Studien ist einerseits auf deren gute Erfassbarkeit und andererseits auf ihre wichtige Bedeutung für die Pathogenese der hämophilen Arthropathie zurückzuführen (Herbsleb et al. 2010).

Einleitung

Welche möglicherweise gravierende Bedeutung eine muskuläre Schwäche der Kniegelenkextensoren generell für degenerative Kniegelenkveränderungen hat, ist einer Studie von HERZOG & LONGINO (2007) zu entnehmen. So stellte man hier bereits nach einer 4wöchigen Phase provozierter Muskelschwächung der Kniegelenkextensoren mittels intramuskulärer Injektion von Botulinum-Typ-A-Toxin (BTX-A) erste Anzeichen gelenkdegenerativer Veränderungen fest. Die Autoren postulierten, dass Muskelschwäche möglicherweise einen unabhängigen Risikofaktor für Gelenkdegeneration und somit die Entstehung von Osteoarthritis (OA) darstellt (Herzog & Longino 2007).

Inwieweit der zwischen erwachsenen hämophilen Patienten mit schwerer Verlaufsform und nicht-hämophilen Personen detektierte Kraftunterschied der Kniegelenkextensoren in verschiedenen Altersabschnitten variiert, war Gegenstand einer eigenen Veröffentlichung basierend auf der Analyse von ersten Teildaten (N=106) des HämArthro-Projektes. Daraus geht hervor, dass in höheren Altersdekaden ein deutlich ausgeprägteres Kraftdefizit zu verzeichnen ist (53-61% weniger Kraft als Kontrollen) als bei jüngeren erwachsenen Patienten (10-17% weniger Kraft als Kontrollen). Interessanterweise wurde darüber hinaus im Schnitt bei jedem dritten Patienten eine abnormale Inter-Extremitäten-Differenz (AIED) der Muskelkraft diagnostiziert (Brunner et al. 2013), die wiederum in engem Zusammenhang mit dem klinischen Kniegelenkzustand und der Patellarsehrendicke stehen (Brunner et al. 2012).

Um die Untersuchungsergebnisse der Teildatenanalyse zu überprüfen, erfolgt im Rahmen dieser Forschungsarbeit eine weiterführende Analyse in der finalen Stichprobe (N=198). Im Kontext dieser Analyse soll zudem herausgefunden werden, inwieweit die Häufigkeit von Kniegelenkblutungen in Zusammenhang mit der kraftspezifischen Inter-Extremitäten-Differenz stehen.

Neben den festgestellten quantitativen Kraftunterschieden zwischen erwachsenen hämophilen Patienten und nicht-hämophilen Kontrollpersonen, scheinen auch qualitative Unterschiede im System der Muskelaktivierung zu existieren. So wurden in einer Studie von GONZALEZ et al. (2007) deutlich höhere Kraftfluktuationen bei Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie während maximaler willentlicher isometrischer Muskelkontraktion nachgewiesen.

Einleitung

Tabelle 11. Übersicht der Querschnittsstudien zur Maximalkraft bei erwachsenen Patienten mit Hämophilie. H = Hämophiliegruppe, K = Kontrollgruppe

Autor (Jahr)	Probanden	Kraftmessmethodische Besonderheiten	Zentrales Ergebnis
Hilberg et al. (2001)	H: N=12 (11A/1B) Alter: 31,4 ± 9,9 Jahre K: N=12 Alter: 31,9 ± 9,8 Jahre	A) Isometrischer Krafttest der Kniegelenkextensoren in der offenen kinetischen Kette bei 70° Flexion B) Isometrischer Krafttest in der geschlossenen kinetischen Kette bei 70° Flexion (Beinpresse)	A) signifikante geringere Kraftwerte (32-38%) in Gruppe H für die beidbeinigen und einbeinigen Testsituationen B) keine signifikanten Gruppenunterschiede
Gonzalez et al. (2007)	H1: N=16 (schwere Hämophilie A) Alter: 27,8 ± 12,8 Jahre H2: N=4 (mittelschwere Hämophilie A) Alter: 30,0 ± 19,8 Jahre H3: N=8 (leichte Hämophilie A) Alter: 34,9 ± 10,7 Jahre K: N=18 Alter: 26,9 ± 3,7 Jahre	Isometrischer Krafttest der Kniegelenkextensoren der nicht-dominanten Extremität in der offenen kinetischen Kette bei 90° Flexion	Signifikante geringere Kraftwerte bei schwerer und mittelschwerer Verlaufsform H1 vs. K (-50%), H2 vs. K (-58%) Signifikant höhere Kraftfluktuationen während Krafttestung in den Gruppen H1 und H2 im Vergleich mit K
Herbsleb et al. (2010)	H: N=28 (27A / 1B; 26 schwere, 2 mittelschwere Hämophilie) Alter: 44 ± 11 Jahre K: N=27 Alter: 42 ± 12 Jahre	Isometrischer Krafttest der Kniegelenkextensoren getrennt für die linke und rechte Extremität in der offenen kinetischen Kette bei 65° Flexion	Signifikante geringere Kraftwerte (33-41%) in Gruppe H
Brunner et al. (2013)	H: N=106 (91A / 15B, schwere Hämophilie) Alter: 39 ± 11 Jahre K: N=80 Alter: 40 ± 14 Jahre	Isometrischer Krafttest der Kniegelenkextensoren in der offenen kinetischen Kette bei 75° Flexion	Signifikant geringere Kraftwerte (~30%) bei H vs. K; Geringere Kraftwerte in H auch bei differenzierter Betrachtung verschiedener Altersabschnitte; H: abnormale Inter-Extremitätendifferenz (AIED) der isometrischen Maximalkraft bei 37/106 (35%)

Die Autoren führten die verminderte Fähigkeit eine gleichmäßige maximale Muskelkontraktion zu realisieren auf mögliche Mängel in der intermuskulären Koordination zurück. Studien mit nicht-hämophilen Personen konnten als Einflussfaktoren in Bezug auf Kraftfluktuationen u.a. die Art und Intensität der Muskelkontraktion, Ermü-

Einleitung

dung, das Alter, den körperliche Aktivitätsstatus sowie das Vorhandensein von degenerativen Gelenkerkrankungen identifizieren (Christou et al. 2003; Shinohara et al. 2003; Hortobágyi et al. 2004; Clark et al. 2007; Missenard et al. 2009). Hinsichtlich der klinischen Bedeutsamkeit von Kraftfluktuationen konkludierten GONZALEZ et al. (2007):

„This minor skill to produce constant force may not only cause serious injuries in the face of maximum force requirements, but may also present a clear disadvantage in physical activities“ (Gonzalez et al. 2007, S. 69).

Die Studienergebnisse von GONZALEZ et al. (2007) basieren auf einer kleinen Stichprobe hämophiler Patienten mit schwerer Verlaufsform (N=16), wobei hier ausschließlich das jeweils nicht-dominante Bein kraftdiagnostisch untersucht wurde, das zudem einen schlechteren Kniegelenkstatus aufwies als das dominante Bein. Aus dieser Studie geht nicht hervor, ob Kraftfluktuationen auch auf der kontralateralen dominanten Seite existent waren und ob beispielsweise ein Zusammenhang mit der klinischen Gelenksituation bestand.

Einen Hinweis auf die Verbindung zwischen Kraftfluktuationen während maximaler willentlicher isometrischer Muskelkontraktion des M. quadriceps femoris und dem Kniegelenkstatus bei hämophilen Patienten konnte bereits im Rahmen einer Veröffentlichung auf Basis einer ersten Teildatenanalyse des HämArthro-Projektes gewonnen werden (Brunner et al. 2014).

Aufgrund der von vielen Autoren konstatierten Bedeutsamkeit von Kraftfluktuationen im Kontext motorischer Handlungen (González et al. 2007; Harris & Wolpert 1998; Jones et al. 2002; Tracy et al. 2004; Carville et al. 2007), erscheint eine umfassendere Untersuchung in der finalen Stichprobe sinnvoll und stellt demnach einen Bestandteil dieser Forschungsarbeit dar.

Ein weiterer Punkt, der in bisherigen Studien zur Krafftähigkeit bei erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie noch nicht untersucht wurde, ist der Einfluss des Substitutionstherapieregimes (Prophylaxe vs. On-Demand). Verschiedene Studien konnten bereits zeigen, dass Patienten unter prophylaktischer Dauersubstitution von weniger Blutungsereignissen betroffen sind (Aledort et al. 1994; Collins et al. 2010;

Einleitung

Valentino et al. 2012), wodurch möglicherweise auch die Muskelkraft über das Alter besser entwickelt und konserviert werden kann als bei Patienten mit On-Demand-Behandlung. Eine gesonderte Betrachtung des Kraftstatus erwachsener hämophiler Patienten in Abhängigkeit vom verwendeten Substitutionstherapieregime ist demnach ebenfalls von besonderem wissenschaftlichen Interesse und bildet einen weiteren Schwerpunkt dieser Arbeit.

2 Fragestellungen

Im Folgenden werden die Fragestellungen der vier Studienteile dieser Forschungsarbeit zusammengefasst:

Studienteil I:

1. Verfügen adulte Patienten mit schwerer Hämophilie im Gesamtgruppenvergleich über eine geringere isometrische Maximalkraft des M. quadriceps femoris als nicht-hämophile Kontrollpersonen?
2. Weisen Patienten mit schwerer Hämophilie in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre) eine geringere isometrische Maximalkraft des M. quadriceps femoris auf als nicht-hämophile Kontrollpersonen?
3. Besteht bei Patienten mit schwerer Hämophilie ein Zusammenhang zwischen der klinischen Gelenksituation und der Maximalkraft des M. quadriceps femoris?

Studienteil II:

1. Ist bei Patienten mit schwerer Hämophilie eine höhere Inter-Extremitäten-Differenz (IED) der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris festzustellen als bei nicht-hämophilen Kontrollpersonen?
2. Unterscheidet sich die Inter-Extremitäten-Differenz (IED) der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris zwischen Patienten mit schwerer Hämophilie und nicht-hämophilen Kontrollpersonen in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre)?
3. Ist eine Inter-Extremitäten-Differenz der Maximalkraft des M. quadriceps femoris mit einer schlechteren orthopädischen Gelenksituation der Knie- und Sprunggelenke auf Seiten der schwächeren Extremität assoziiert?

Fragestellungen

4. Ist die Extremität mit geringerer Maximalkraft mit einer höheren Anzahl von Blutungsereignissen der Knie- und Sprunggelenke im Betrachtungszeitraum von 1 Jahr und 5 Jahren retrograd assoziiert?

Studienteil III:

1. Liegen bei Patienten mit schwerer Hämophilie im Vergleich zu nicht-hämophilen Kontrollpersonen höhere Kraftfluktuationen während einer maximal willentlichen isometrischen Muskelkontraktion des M. quadriceps femoris vor?
2. Sind bei Patienten mit schwerer Hämophilie in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre) höhere Kraftfluktuationen während einer maximal willentlichen isometrischen Muskelkontraktion des M. quadriceps femoris festzustellen als bei nicht-hämophilen Kontrollpersonen?
3. Besteht bei Patienten mit schwerer Hämophilie ein Zusammenhang zwischen dem Kniegelenkstatus und den Kraftfluktuationen des M. quadriceps femoris?
4. Besteht bei Patienten mit schwerer Hämophilie ein Zusammenhang zwischen dem Alter und Kraftfluktuationen des M. quadriceps femoris?
5. Besteht bei Patienten mit schwerer Hämophilie ein Zusammenhang zwischen dem Kraftstatus des M. quadriceps femoris und Kraftfluktuationen?

Studienteil IV:

1. Existieren Unterschiede der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris zwischen erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime (Prophylaxe vs. On-Demand)?
2. Besteht bei Patienten mit schwerer Hämophilie ein Zusammenhang zwischen der Blutungshäufigkeit und der Maximalkraft des M. quadriceps femoris?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign/Probanden

Im Rahmen des HämArthro-Forschungsprojektes (Hilberg & Czepa 2009), einer nationalen multizentrischen Querschnittsstudie zur Untersuchung des Einflusses unterschiedlicher Substitutionstherapieformen (Prophylaxe vs. On-Demand) auf den Verlauf der hämophilen Arthropathie bei Patienten mit schwerer Hämophilie, konnten im Zeitraum 2009-2012 insgesamt 240 Patienten untersucht werden. Abbildung 6 gibt einen Überblick über die Untersuchungsstandorte in der Bundesrepublik Deutschland.



Abbildung 6: Übersicht über Untersuchungsstandorte im Rahmen des HämArthro-Projektes (eigene Abbildung der HämArthro-Gruppe)

Material & Methoden

Eine differenziertere Auflistung dieser Untersuchungsstandorte kann dem Anhang entnommen werden. Die Untersuchungsinhalte sowie der Untersuchungsablauf des HämArthro-Projektes sind in Abbildung 7 dargestellt.

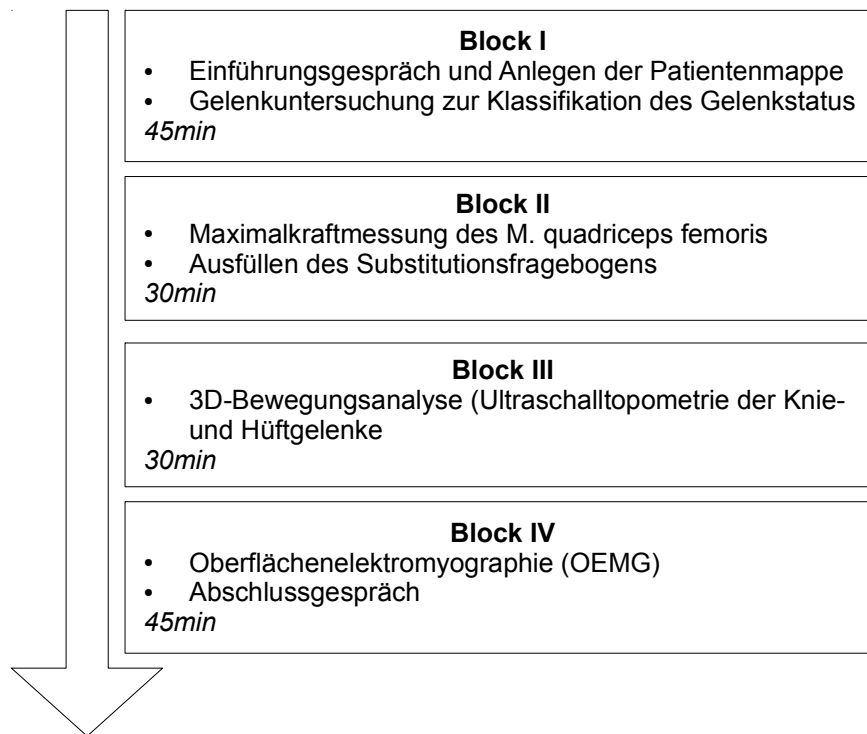


Abbildung 7: Untersuchungsinhalte und -ablauf des Messpanels im Rahmen des HämArthro-Projektes (eigene Abbildung)

Alle Probanden durchliefen die Untersuchungsblöcke in standardisierter Reihenfolge, wobei für den gesamten Durchlauf 2,5 Stunden eingeplant waren. Neben den in Abbildung 7 genannten Untersuchungsinhalten, wurde zusätzlich ein Fragebogen zur Anamnese (Allgemeiner Fragebogen) eingesetzt. Dieser Fragebogen wurde vorab auf postalischem Weg an die Patienten versendet. Mittels dieses allgemeinen Fragebogens wurden bei den Patienten und Kontrollprobanden wichtige klinische und soziodemographische Daten erhoben. Er umfasst dabei personenbezogene Daten mit binären, kaskadischen oder kategorialen Antwortvorgaben sowie Fragen mit offener Beantwortung. Der Fragenkatalog ist dem Anhang zu entnehmen.

Material & Methoden

Tabelle 12 stellt die anthropometrischen Daten sowie die Altersverteilung der 240 untersuchten Patienten dar.

Tabelle 12: Alter und anthropometrische Daten der im Rahmen des HämArthro-Projektes untersuchten Patienten mit schwerer Hämophilie (H)

Parameter	H (N=240)
Alter (Jahre)	39,9 ± 12,3 (17,0-69,0) Q: 40,0 (30,0/48,0)
Größe (m)	1,78 ± 0,08 (1,55-1,96) Q: 1,77 (1,72/1,84)
Gewicht (kg)	81,9 ± 14,5 (51,9-132,4) Q: 79,8 (71,7/88,4)
BMI (kg/m ²)	25,9 ± 4,2 (17,7-42,9) Q: 25,5 (23,2/28,0)

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). N=Stichprobengröße

Bei 212 der untersuchten Patienten (88,3%) lag eine schwere Hämophilie A (F VIII < 0,01 I.E./ml) und bei 28 Patienten (11,7%) eine schwere Hämophilie B (F IX < 0,01 I.E./ml) vor. Aus dem von allen Patienten auszufüllenden Fragebogen zur Erfassung allgemeiner anamnestischer Daten geht weiterhin hervor, dass 48 von 230 Patienten (20,9%) mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert waren.

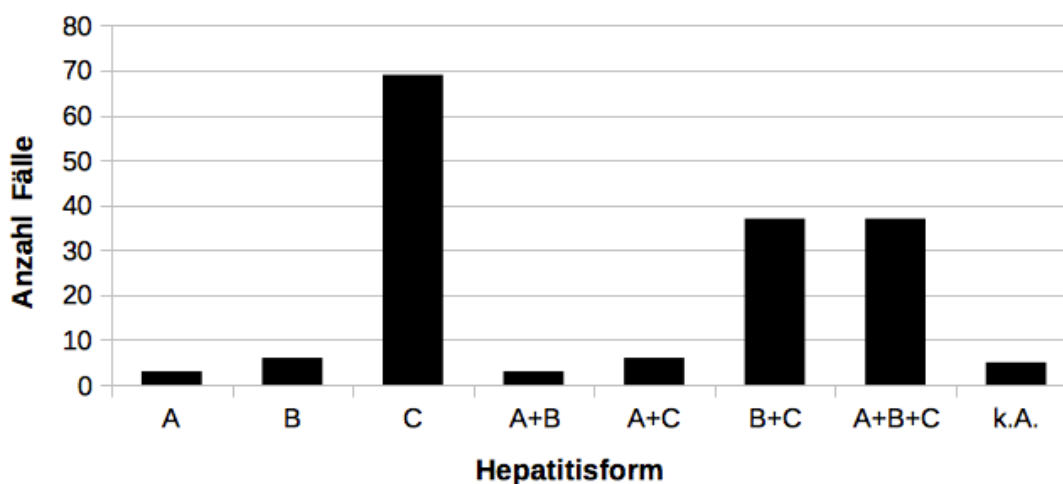


Abbildung 8: Übersicht über die Hepatitisform bei 166 von 240 Patienten mit schwerer Hämophilie. k.A. = keine Angaben bezüglich Hepatitisform. Bei den übrigen 74 von 240 Patienten lag keine Hepatitisinfektion vor.

Material & Methoden

Bei zehn Patienten konnten diesbezüglich keine Informationen gewonnen werden. Eine Infektion mit Hepatitis lag bei 166 von 231 Patienten (71,9%) vor (Abb. 8). In neun Fällen fehlten hierfür entsprechende Angaben.

Gemäß der in Tabelle 13 formulierten Ein- und Ausschlusskriterien betrug der Drop Out für die vorliegende Arbeit N=42. Somit konnten die isometrischen Maximalkraftwerte von N=198 Patienten, die den vollständigen Versuchsablauf der Kraftdiagnostik durchliefen, in die finale statistische Auswertung für die Studienteile I-III einbezogen werden. Für den Studienteil IV unterschied sich die Anzahl der auszuwertenden Fälle geringfügig, da hier auch die ausschließlich einbeinigen Krafttestungen mit berücksichtigt wurden (siehe Kapitel 3.4.1 und 3.4.2).

Tabelle 13: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Maximalkraftdiagnostik und die statistische Endauswertung der Studienteile I-III. H = Hämophiliegruppe, K = Kontrollgruppe. X kennzeichnet, dass das genannte Ausschlusskriterien für die jeweilige Gruppe relevant ist

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	H	K
Hämophiliegruppe (H) → männlich → F VIII bzw. IX < 0,01 I.E./ml	Klinisch relevante Gelenk- oder Muskelblutung in den unteren Extremitäten zum Untersuchungszeitpunkt	X	X
	Arterielle Hypertonie (RR ≥160/ ≥100 mmHg)	X	X
Kontrollgruppe (K) → männlich → keine Koagulopathie	Sonstige organische und/oder entzündliche Erkrankungen, die mit einer Kraftdiagnostik nicht zu vereinbaren sind	X	X
	Kraftdiagnostik im definieren Gelenkwinkel aufgrund beeinträchtigter Gelenkbeweglichkeit nicht möglich	X	X
	Fehlende Compliance	X	X
	Durchführbarkeit des vollständigen Versuchsablaufs der Kraftdiagnostik (Bilaterale und unilaterale Testung)	X	X
	Invasiver Eingriff in den Gelenken der unteren Extremitäten (Sprunggelenk, Kniegelenk, Hüftgelenk) im Zeitraum 1 Jahr retrograd	-	X
	Vorliegen eines akuten/chronischen Schmerzzustandes am Knie- oder Sprunggelenk	-	X
	(Unfall-)Verletzung der unteren Gelenkkette mit darauf folgender Funktions- bzw. Krafteinschränkung innerhalb 8 Wochen retrograd vor Messzeitpunkt	-	X

Für die Beantwortung der im Rahmen der vorliegenden wissenschaftlichen Abhandlung formulierten Fragestellungen war es erforderlich, die isometrische Maximalkraft des M. quadriceps femoris sowie den Gelenkstatus auch bei nicht-hämophilen Kon-

Material & Methoden

trollpersonen zu evaluieren. Für die vorliegende Arbeit konnten über Aushänge in verschiedenen öffentlichen Institutionen und Hauspostmitteilungen in der Bergischen Universität Wuppertal insgesamt N=85 untrainierte nicht-hämophile Personen (\leq 2x/Woche Sport) rekrutiert werden, die den in Tabelle 13 formulierten Einschlusskriterien gerecht wurden. Die orthopädischen und kraftdiagnostischen Untersuchungen aller Kontrollprobanden fanden am Lehrstuhl für Sportmedizin der Bergischen Universität Wuppertal statt. Die anthropometrischen Daten der Kontrollgruppe sind ausführlich in Kapitel 4.1 dargestellt.

Zur Beantwortung der Fragestellungen der Studienteile I-III wurden die Untersuchungsgruppen (H, K) in verschiedene Alterssubgruppen unterteilt: A=20-29 Jahre, B=30-39 Jahre, C=40-49 Jahre, D=50-59 Jahre. Im Rahmen des HämArthro-Projektes wurden allerdings auch N=13 Patienten mit einem Alter von 17-19 Jahren kraftdiagnostisch untersucht. Die Messergebnisse dieser Sondergruppe 1 (S1) werden jedoch aufgrund einer fehlenden altersgleichen Kontrollgruppe separat in den jeweiligen Kapiteln aufgeführt. Weitere Sondergruppen (S2) wurden für den Altersabschnitt 60-69 Jahre gebildet. Allerdings war die jeweilige Gruppengröße mit N=4 (Gruppe H) und N=6 (Gruppe K) für eine schließende Statistik zu gering, wodurch die Messgrößen dieses Altersabschnittes in den jeweiligen Kapiteln ebenfalls separat und ausschließlich deskriptiv dargestellt werden.

3.2 Gelenkuntersuchung

Vor der Kraftdiagnostik wurde bei allen Probanden eine Blutdruckmessung, eine Erhebung allgemeiner anthropometrischer Daten (Körpergröße, Körpergewicht, BMI) sowie eine systematisierte orthopädische Untersuchung zur Klassifizierung des klinischen Gelenkstatus durchgeführt.

Die Klassifikation des Gelenkstatus erfolgte mittels des von der World Federation of Haemophilia (WFH) empfohlenen physical joint examination instrument (WFH-Score) (Rodriguez-Merchan 2003), das die Untersuchung der Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenke beinhaltet (Tab. 14).

Tabelle 14: Bestandteile des von der WFH empfohlenen Physical joint examination instrument (WFH-Score) (Pettersson & Gilbert 1985)

Physical Examination Scores	Score	Guidelines for Physical Examination Scores
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

Für die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit sind ausschließlich die klinischen Scores der unteren Gelenkkette von Interesse, so dass im Folgenden auf eine gesonderte Analyse der Ellenbogengelenksituation verzichtet wurde.

Aus Tabelle 15 wird ersichtlich, dass für das jeweilige Gelenk maximal 12 Score-Punkte zu vergeben sind. Je höher die Score-Punktzahl dabei ist, desto ausgeprägter ist das strukturelle und funktionelle Gelenkdefizit bzw. desto höher ist der Schweregrad der hämophilen Arthropathie.

Die orthopädische Gelenkuntersuchung wurde sowohl bei hämophilen Patienten als auch bei den nicht-hämophilen Kontrollpersonen stets vom selben erfahrenen Untersucher durchgeführt.

3.3 Maximalkraftdiagnostik und Messparameter

3.3.1 Kraftmessgerät und Versuchsablauf

Die Messung der maximalen willentlichen isometrischen Muskelkraft des M. quadriceps femoris erfolgte mit dem Kraftmessgerät m3 DIAGNOS professional (SCHNELL®, Peutenhausen, Deutschland). Die technischen Angaben des Herstellers zum Messgerät m3 DIAGNOS professional sind dem Anhang zu entnehmen. Das Messgerät ermöglicht es, über das Produkt aus der am Druckpolster erzeugten maximalen Kraft und der Hebelarmlänge das maximale Drehmoment in Newtonmeter (Nm) zu erfassen.

Die Maximalkrafttestung wurde in sitzender Position bei einem Hüftwinkel von ca. 90° durchgeführt (Abb. 9). Über die verstellbare Rückenlehne wurde die Sitzposition so angepasst, dass die Drehachsen des Hebelarmes und der Kniegelenke korrespondierten. Um Mitbewegungen der lumbopelvischen Region gering zu halten, wurde zusätzlich ein Gurt zur Beckenfixierung angelegt. Der Hebelarm des Kraftmessstuhls wurde mit einem definierten Gerätemesswinkel von 75° Knieflexion konfiguriert, der mit einem anatomischen Gelenkwinkel von 70° nach Neutral-Null korrespondierte. Das höhenverstellbare Druckpolster des Hebelarmes wurde stets am Unterschenkel oberhalb des kranialen Randes des Malleolus medialis platziert.

Material & Methoden

Die Wahl des Flexionswinkels ist einerseits darauf zurückzuführen, dass Patienten mit patellofemorale Beschwerden eine Knieextension in der offenen kinetischen Kette in einem Gelenkwinkelbereich von 90-50° aufgrund des geringeren Belastungsstress des Patellofemoralgelenks besser tolerieren (McGinty et al. 2000). Des Weiteren bestand die Gefahr, dass eine Vielzahl an Patienten aufgrund von Gelenkbeweglichkeitseinschränkungen im Zuge der hämophilen Arthropathie viel größere Flexionswinkel nicht hätten einnehmen können. Überdies bestätigten bereits frühere wissenschaftliche Untersuchungen die Praktikabilität einer ähnlichen Messkonfiguration (Hilberg et al. 2001; Hilberg et al. 2003).

Vor der Durchführung der Maximalkrafttestung erfolgte eine ausführliche Aufklärung des Probanden über den Testablauf sowie eine standardisierte Erwärmung, bestehend aus sechs bilateralen dynamischen Kontraktionen ohne externen Lastgeber, gefolgt von einem Probeversuch mit submaximaler Intensität zur Gewöhnung an den Testablauf.



Abbildung 9: Versuchsaufbau der MVIC-Testung mittels m3 DIAGNOS (eigene Abbildung)

Nach positiver Probandenrückmeldung in Bezug auf Testverständnis und Durchführbarkeit absolvierte die Testperson dann drei maximal willkürliche isometrische Kontraktionen (Maximal voluntary isometric contraction, MVIC) in festgelegter Versuchsanordnung sowohl beidbeinig (BL, bilateral), als auch separat mit dem linken (ULL, unilateral links) und rechten Bein (ULR, unilateral rechts). Für jeden Versuch bestand ein Zeitfenster von 5 Sekunden, indem der Proband angehalten war, seine maximale Muskelkraft zu entfalten und für einen Zeitintervall von mindestens einer Sekunde aufrecht zu halten. Auf eine verbale Motivation während des jeweiligen Testversuches wurde verzichtet. Vor den Versuchen wurde stets darauf hingewiesen, eine explosive Kraftentfaltung zu vermeiden, da dies lediglich eine sehr spitze Kraftkurve (Torque Overshoot) ohne erkennbares Plateau produziert und somit nicht gewertet werden könne. Zwischen den MVIC-Versuchen betrug die Pausendauer stets 60 Sekunden.

Material & Methoden

Für die Evaluation der Maximalkraft wurde ausschließlich der beste Versuchswert der drei Testwerte der jeweiligen Testsituation verwendet. Nach Realisierung jeder Testsituation wurden die Probanden gebeten, das damit korrespondierende Schmerz- und Anstrengungsempfinden anhand einer 11-stufigen numerischen Rating Skala (NRS 0-10) bzw. der 6-20stufigen Borg-RPE-Skala (RPE, ratings of perceived exertion) anzugeben (Abb. 10, 11).

Abbildung 10: *Borg-RPE-Skala zur Erfassung der körperlichen Anstrengung während der Kraftmessung (Borg 2004)*

Abbildung 11: *Numerische Rating-Skala (NRS) zur Quantifizierung der durch die Maximalkrafttestung induzierten Schmerzen*

Material & Methoden

Mittels der speziell für m3 DIAGNOS professional konzipierten Software Diagnos 2000 (Fa. Trainsoft GmbH, Moorenweis, Deutschland) erfolgte die Feedback-Darstellung und Auswertung der Kraftmessdaten.

3.3.2 Untersuchungsparameter

Tabelle 15 gibt einen Überblick über die im Rahmen der Kraftdiagnostik bestimmten und für die statistische Analyse relevanten Untersuchungsparameter.

Tabelle 15: Untersuchungsparameter der Kraftdiagnostik

Parameter	Einheit	Beschreibung
MVIC-BL	Nm	Beidbeinige isometrische Maximalkraft
MVIC-BL _{rel}	Nm*kg ⁻¹	Körpergewichtsnormierte beidbeinige isometrische Maximalkraft
MVIC-ULL	Nm	Isometrische Maximalkraft des linken Beins
MVIC-ULL _{rel}	Nm*kg ⁻¹	Körpergewichtsnormierte isometrische Maximalkraft des linken Beins
MVIC-ULR	Nm	Isometrische Maximalkraft des rechten Beins
MVIC-ULR _{rel}	Nm*kg ⁻¹	Körpergewichtsnormierte isometrische Maximalkraft des rechten Beins
IED _{MVIC}	%	Inter-Extremitäten-Differenz der isometrischen Maximalkraft
CV _{MVIC}	%	Kraftfluktuation bei maximaler isometrischer Muskelkontraktion

Die Inter-Extremitäten-Differenz (IED_{MVIC} in %) der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris wurde mittels folgender Formel berechnet:

$$IED_{MVIC} = 100 - \left(\frac{MVIC_{MI}}{MVIC_{MA}} \times 100 \right)$$

MVIC_{MI}: Maximalkraftwert der schwächeren Extremität
 (MI = Minor)

MVIC_{MA}: Maximalkraftwert der stärkeren Extremität
 (MA = Major)

Errechnete Seitendifferenzen von mehr als 20 Prozent wurden in Anlehnung an SAPEGA (1990) und KANNUS (1994) als abnormale Inter-Extremitäten-Differenz (AIED) gewertet (Sapega 1990; Kannus 1994). Um herauszufinden, inwieweit bei Vorliegen einer Inter-Extremitäten-Differenz der isometrischen Maximalkraft auch Inter-Extremitäten-Unterschiede bezüglich der Gelenksituation und der Blutungshäufigkeit existierten, wurden jeweils alle schwächeren und stärkeren Extremitäten in die Gruppen MVIC_{MI} (MI = Minor strength) und MVIC_{MA} (MA = Major strength) subsumiert.

Material & Methoden

Der Parameter Kraftfluktuation wurde stets für den besten Versuch der jeweiligen Testsituation (BL, ULL, ULR) bestimmt. Hierfür wurden die mittels der Analysesoftware Diagnos 2000 aufgezeichneten Rohdaten in Microsoft Excel importiert. Durch den konfigurierten Aufnahmezeitraum von jeweils 5 Sekunden lagen aufgrund der Samplefrequenz des Kraftmessgerätes von 100Hz insgesamt 500 Messwerte pro Versuch vor. Aus diesen 500 Messwerten wurde dann der höchste Messwert (Peak MVIC) identifiziert und der um diesen Höchstwert liegende Wertebereich von $\pm 0,1$ Sekunden bestimmt.

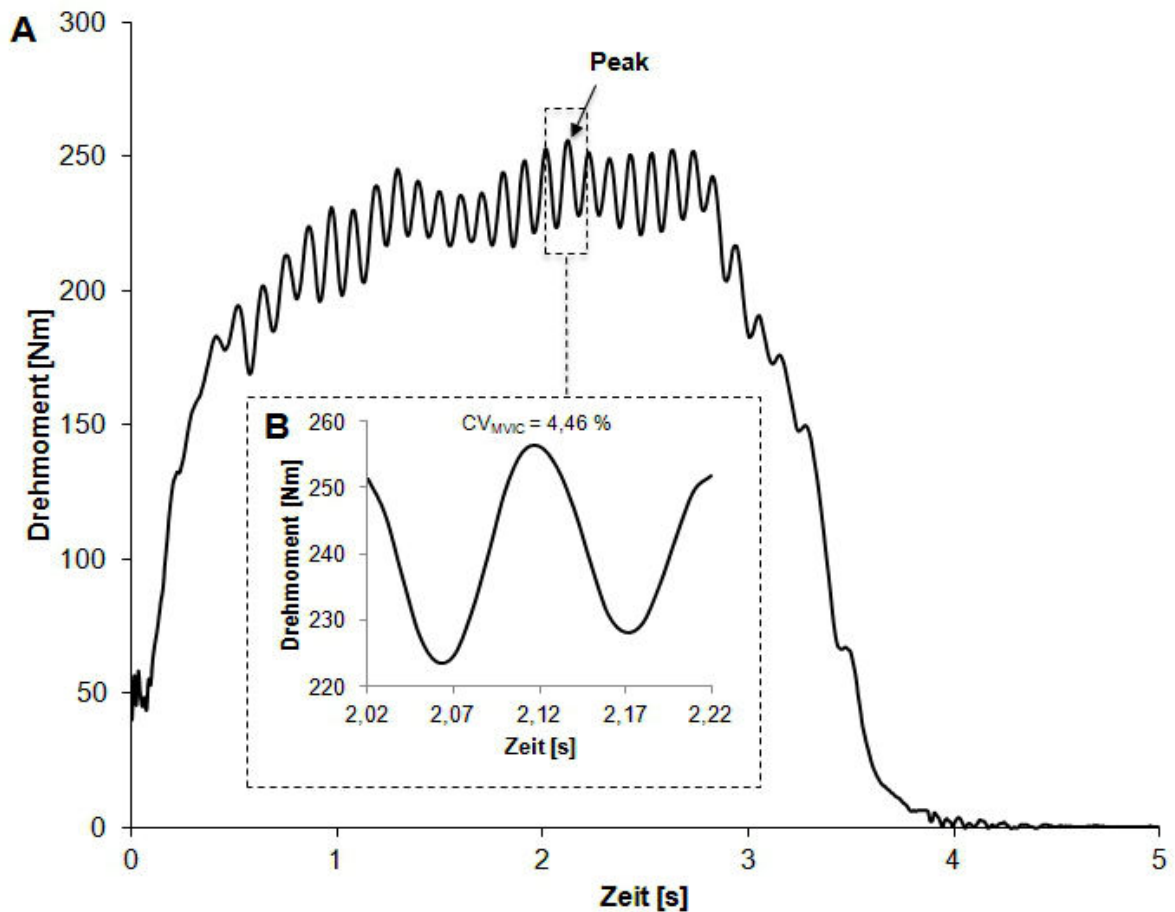


Abbildung 12: A) Drehmoment-Zeit-Verlauf einer beidbeinigen MVIC-Testung des M. quadriceps femoris mit auffällig hohen Kraftfluktuationen bei einem Patienten mit schwerer Hämophilie. B) Drehmoment-Zeit-Verlauf im Bereich des Kraftpeaks $\pm 0,1$ Sekunde.

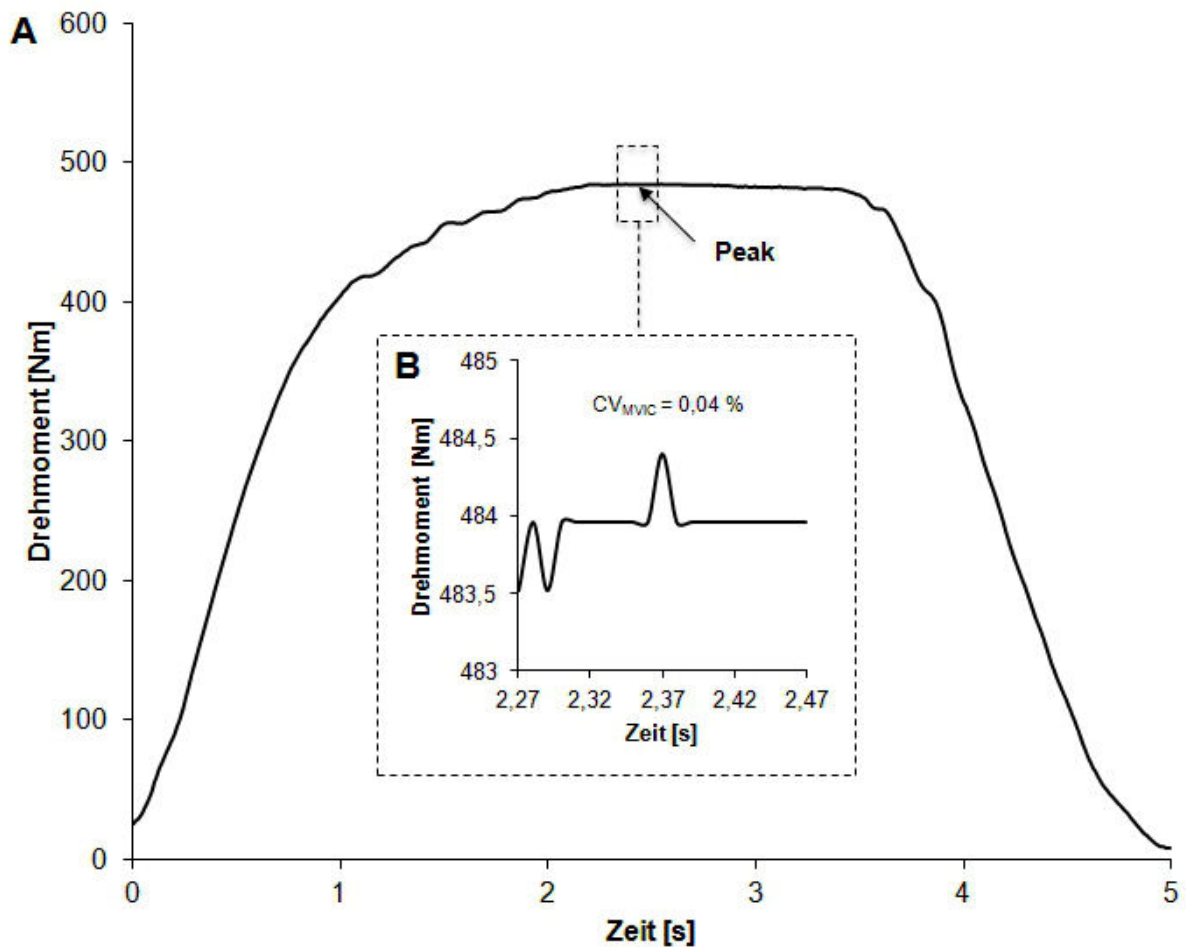


Abbildung 13: A) Drehmoment-Zeit-Verlauf einer beidbeinigen MVIC-Testung des *M. quadriceps femoris* mit gleichmäßiger Muskelkontraktion bei einer nicht-hämophilen Kontrollperson. B) Drehmoment-Zeit-Verlauf im Bereich des Kraftpeaks $\pm 0,1$ Sekunde.

Anschließend erfolgte für diesen definierten Wertebereich die Berechnung des arithmetischen Mittels (MW) sowie der Standardabweichung (SD). Als Maß für die relative Streuung bzw. Fluktuation der Drehmomentwerte wurde dann der Variationskoeffizient (Coefficient of Variation, CV_{MVIC} in %) mittels folgender Formel berechnet:

$$CV_{MVIC} = \frac{SD}{MW} \times 100$$

Je höher der CV_{MVIC} -Wert ist, umso größer ist die Streuung der Kraftwerte innerhalb des Wertebereiches und umso höher sind somit die Kraftfluktuationen der Muskelkontraktion. Die Abbildungen 12 und 13 zeigen Beispiele für einen bilateralen MVIC-Versuch mit geringen und hohen Kraftfluktuationen.

3.3.3 Test-Retest-Reliabilität der Untersuchungsparameter

HERBSLEB et al. (2010) konnten nachweisen, dass bei hämophilen Patienten eine hochreliable Erfassung der isometrischen Maximalkraft möglich ist. Für die Zielparameter CV_{MVIC} und IED existieren jedoch hinsichtlich der Reliabilität keine wissenschaftlichen Daten. Im Zuge dieser Problematik wurde im Rahmen des HIM-Sportcamps (www.haemophilia-exercise.de) bei 14 Patienten mit schwerer Hämophilie (Tab. 16) eine Test-Retest-Untersuchung durchgeführt. Hierfür absolvierten die Probanden einen Krafttest gemäß des in Kapitel 3.3.1 beschriebenen Versuchsablaufs, der im Abstand von 24 Stunden wiederholt wurde.

Tabelle 16: Alter, anthropometrische Daten und Gelenkstatus der Test-Retest-Untersuchungsgruppe.

Parameter	Patienten mit schwerer Hämophilie (N=14, 13 Hämophilie A, 1 Hämophilie B)
Alter (Jahre)	42,6 ± 10,7 (25,0-67,0) Q: 45,0 (34,5/48,0)
Größe (m)	1,81 ± 0,07 (1,70-1,97) Q: 1,79 (1,78/1,86)
Gewicht (kg)	78,8 ± 13,1 (60,2-108,2) Q: 74,3 (71,4/85,0)
BMI (kg/m ²)	24,1 ± 3,2 (20,0-31,4) Q: 23,9 (21,2/25,9)
WFH _{KG-l}	3,14 ± 3,37 (0,00-10,00) Q: 2,0 (1,0/6,3)
WFH _{KG-r}	3,21 ± 3,91 (0,00-10,00) Q: 1,0 (0,0/8,3)
WFH _{SG-l}	5,79 ± 2,33 (1,00-9,00) Q: 6,0 (4,5/7,3)
WFH _{SG-r}	4,93 ± 2,13 (1,00-8,00) Q: 5,0 (3,5/7,0)

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75); N = Stichprobengröße

Als Maß für die Test-Retest-Reliabilität diente der Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC), der mittels folgender Formel auf Grundlage des Modells 2,1 nach SHROUT und FLEISS berechnet wurde (Shrout & Fleiss 1979; Weir 2005):

Material & Methoden

$$ICC(2,1) = \frac{MS_S - MS_E}{MS_S - (k-1)MS_E + \frac{k(MS_T - MS_E)}{n}}$$

MS_E = error mean square, MS_S = subjects mean square, MS_T = trials mean square, k = trials, n = subjects

Der ICC stellt ein relatives Maß der Reliabilität dar, dessen Berechnungsverfahren auf einem varianzanalytischen Ansatz basiert (Stratford & Goldsmith 1997; Atkinson & Nevill 1998; Weir 2005). Er kann theoretisch Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei ein ICC von 0 auf keine Reliabilität und ein ICC von 1 auf perfekte Reliabilität hindeutet. Systematische Fehler bzw. signifikante Tag-zu-Tag-Unterschiede konnten für alle Messparameter ausgeschlossen werden (siehe Tab. 17).

Tabelle 17: Untersuchungsparameter bei Patienten mit schwerer Hämophilie (N=14).

Parameter	Tag 1	Tag 2	p-Wert
MVIC-BL (in Nm)	279,9 ± 132,7 (94,1-609,6) Q: 258,2 (181,9/340,4)	280,9 ± 136,9 (79,0-596,7) Q: 234,9 (175,7/368,1)	0,884 _a
MVIC-ULL (in Nm)	162,8 ± 75,2 (45,7-321,5) Q: 187,8 (88,6/204,4)	162,6 ± 76,0 (39,1-313,0) Q: 180,0 (87,7/211,8)	0,977 _a
MVIC-ULR (in Nm)	168,9 ± 76,3 (56,8-341,4) Q: 167,2 (102,4/214,8)	175,4 ± 85,9 (59,5-345,0) Q: 166,9 (99,2/251,3)	0,227 _a
IED _{MVIC} (in %)	27,5 ± 21,1 (1,6-56,9) Q: 27,7 (6,2/48,4)	29,4 ± 24,9 (1,2-66,1) Q: 26,7 (3,7/57,3)	0,310 _a
CV-BL _{MVIC} (in %)	1,07 ± 1,16 (0,12-4,27) Q: 0,64 (0,35/1,39)	1,15 ± 1,30 (0,14-4,13) Q: 0,56 (0,27/1,48)	0,589 _a
CV-ULL _{MVIC} (in %)	2,44 ± 4,75 (0,15-18,12) Q: 0,73 (0,36/2,31)	2,16 ± 3,86 (0,22-15,22) Q: 0,87 (0,50/2,29)	0,363 _b
CV-ULR _{MVIC} (in %)	2,64 ± 5,40 (0,15-20,91) Q: 0,82 (0,26/2,84)	4,12 ± 10,85 (0,13-41,43) Q: 0,36 (0,19/3,33)	0,778 _b

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und als Quartile (Q): Median (Q_{0,25}/Q_{0,75}); MW-Diff = Differenz der Mittelwerte zwischen Tag1-Tag2; a) T-Test bei abhängigen Stichproben, b) Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, N = Stichprobengröße

Die ICC-Werte der einzelnen Untersuchungsparameter sind in Tabelle 18 dargestellt und deuten auf eine sehr hohe relative Reliabilität für die Zielgrößen MVIC und IED sowie eine mittlere bis hohe relative Reliabilität für die Messgröße CV_{MVIC} hin.

Material & Methoden

Tabelle 18: Test-Retest-Reliabilität der Untersuchungsparameter bei Patienten mit schwerer Hämophilie (N=14)

Parameter	ICC (KI95%)
MVIC-BL	0,982 (0,946-0,994)
MVIC-ULL	0,944 (0,834-0,982)
MVIC-ULR	0,972 (0,916-0,991)
IED-MVIC	0,957 (0,872-0,986)
CV-BL _{MVIC}	0,895 (0,707-0,965)
CV-ULL _{MVIC}	0,921 (0,772-0,974)
CV-ULR _{MVIC}	0,791 (0,466-0,928)

ICC = Intraklassen-Korrelationskoeffizient

3.4 Gruppeneinteilung nach Substitutionstherapieregime

Bei der vorbeugenden Dauerbehandlung (Prophylaxe) der Hämophilie A und B empfehlen nationale und internationale Leitlinien eine Injektionshäufigkeit von $\geq 2x/Woche$ (Barthels & Oldenburg 2008; Srivastava et al. 2013). Wie bereits in Kapitel 1.2.4 beschrieben wurde, wird der defizitäre Gerinnungsfaktor bei der On-Demand-Behandlung hingegen lediglich im Falle eines klinisch evidenten Blutungsereignisses substituiert. Nach Sichtung der im Rahmen des HämArthro-Projektes gesammelten Substitutionsunterlagen wurde deutlich, dass eine Gruppeneinteilung in eine Prophylaxe-Gruppe und eine On-Demand-Gruppe gemäß den vorgegebenen Definitionen nicht bei allen Patienten möglich war. So wurden auch Patienten mit einer Injektionshäufigkeit von $1x/Woche$ oder sogar einer ständig wechselnden Behandlungsform registriert. Dies machte es notwendig, eine Gruppe mit „Teilprophylaxe“ zu ergänzen und den ständigen Wechsel des Therapieregime in Form einer „Mix – Gruppe“ ebenfalls zu berücksichtigen. Daraus ergab sich eine Klassifizierung der Therapieregimes in vier Gruppen, die in Tabelle 19 aufgeführt sind.

Tabelle 19: Übersicht über die Substitutionstherapieregimes

Therapieregime	Kriterium
Volle Prophylaxe (VP)	- kontinuierliche Prophylaxe mit $\geq 85\%$ des Zeitraumes ≥ 45 Wochen/ Jahr und $\geq 2x/ Woche$ - Prophylaktische Therapie ≥ 5 Jahre bzw. lebenslang vor Studienbeginn
On-Demand (OD)	- On-Demand mit $\geq 85\%$ des Zeitraumes, ≥ 45 Wochen/ Jahr - On-Demand Therapie ≥ 5 Jahren bzw. lebenslang vor Studienbeginn
Teilprophylaxe (TP)	- kontinuierliche Prophylaxe mit $\geq 85\%$ des Zeitraumes ≥ 45 Wochen/ Jahr und $< 2x/ Woche$ - Prophylaktische Therapie ≥ 5 Jahre bzw. lebenslang vor Studienbeginn
Mix	- Wechsel innerhalb des gesamten Zeitraumes - Therapieform mit $< 85\%$ des Zeitraumes, < 45 Wochen/ Jahr

Material & Methoden

Allerdings war auch die Zuteilung der Patienten auf eine der vier Gruppen nicht immer unproblematisch. Eine Schwierigkeit bestand beispielsweise im Umgang mit substitutionspflichtigen Blutungsereignissen. Zum besseren Verständnis dieser Problematik soll im Folgenden das Procedere der Dateneingabe und der Ausdifferenzierung weiterer Subgruppen näher erläutert werden.

Der erste Schritt bestand in einer Überführung aller Substitutions- und Blutungsangaben aus den vorliegenden Substitutionstagebüchern der Patienten in eine eigens konstruierte Excel-Matrix. Hierbei wurden sämtliche Angaben pro Kalenderwoche (KW) für die Betrachtungszeiträume 1 Jahr, 5 Jahre und sofern vorliegend auch für 10 Jahre und 15 Jahre retrograd erfasst. Folgende Angaben wurden in die Excel-Matrix übernommen: Substitutionshäufigkeit pro KW, Faktorverbrauch pro KW (in IE), Blutungshäufigkeit pro KW, Lokalisation des jeweiligen Blutungsereignisses (Kniegelenk links, Kniegelenk rechts, Sprunggelenk links, Sprunggelenk rechts, Ellenbogengelenk links, Ellenbogengelenk rechts), sonstige Blutungen: 1 = Weichteilblutung, 2 = sonstige Gelenkblutung, 3 = Zahnextraktion, 4 = sonstiges, 5 = 1+2, 6 = 1+3, 7 = 1+4, 8 = 2+4, 9 = OP-Prophylaxe, 10 = nicht näher definiert). Anschließend wurde mittels einer Rechenfunktion in Excel für jede KW bestimmt, ob es sich gemäß der genannten Kriterien um eine Volle-Prophylaxe-KW ($\geq 2x/KW$), eine On-Demand-KW ($0x/KW$) oder eine Teilprophylaxe-KW ($1x/KW$) gehandelt hat. Wie bereits erwähnt wurde, bestand ein Problem im Umgang mit der Bewertung von Gerinnungsfaktorgaben in Kalenderwochen mit Blutungsereignissen. Im Falle eines solchen Ereignisses ist das Substitutionsverhalten des Patienten in der betreffenden KW verändert und würde z.B. im Falle eines Patienten mit sonst regulärer On-Demand-Behandlung ($0x/KW$) fälschlicherweise eine prophylaktische Behandlung in dieser KW vortäuschen. Daher wurden entsprechende KW im Falle substitutionspflichtiger Blutungsereignisse als Blutungswoche gekennzeichnet und bei der Gruppeneinteilung gesondert berücksichtigt (siehe Tab. 20, 21). Somit konnten auch Patienten mit mittlerer (< 17 Blutungswochen pro Jahr) und sehr hoher Blutungshäufigkeit (≥ 17 Blutungswochen pro Jahr) gemäß des Substitutionsverhaltens in den blutungsfreien Wochen in eine entsprechende Gruppe eingeteilt werden. Lagen für den Zeitraum von mehr als sieben KW pro Jahr (> 35 KW/5 Jahre) keine Substitutionsunterlagen vor, so wurde

Material & Methoden

der Patient mittels seiner Angaben im Substitutionsfragebogen eingeteilt, der dem Anhang beigefügt ist. Tabelle 22 stellt die unterschiedlichen Varianten der finalen Therapieregimegruppen dar.

Tabelle 20: Differenzierte Einteilung der Substitutionstherapieregimes für den Betrachtungszeitraum 1 Jahr retrograd

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

KW = Kalenderwoche

Aufgrund zu geringer Gruppengrößen für die Varianten Typ A, D und E wurden ausschließlich die Varianten Typ B und C mittels geeigneter statistischer Verfahren

Material & Methoden

(Kapitel 3.6.2) analysiert. Eine Übersicht über die jeweiligen Stichprobengrößen wird in den Flowcharts der Kapitel 3.4.1 und 3.4.2 gegeben. Für das Therapieregime Typ B erfolgte die Gruppeneinteilung ausschließlich auf Grundlage der aus den Substitutionsunterlagen gewonnenen Daten (konservative Einteilung). In Variante Typ C wurden zusätzlich Patienten gemäß ihrer im Substitutionsfragebogen gemachten Angaben den jeweiligen Gruppen zugeteilt. Die deskriptiven Daten der Varianten Typ A, D und E können dem Anhang entnommen werden.

Tabelle 21: Differenzierte Einteilung der Substitutionstherapieregimes für den Betrachtungszeitraum 5 Jahre retrograd

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

KW = Kalenderwoche

Material & Methoden

Der statistische Prüfplan des externen Statistikers beinhaltete gemäß der im Projektplan des HämArthro-Projektes formulierten Fragestellungen lediglich den Gruppenvergleich der Gruppen 'Volle Prophylaxe', 'On-Demand' und 'Teilprophylaxe'. Zur Vervollständigung der Datenübersicht werden die 'Mix'-Gruppen im Ergebnisteil ausschließlich deskriptiv mit aufgeführt.

Tabelle 22: Übersicht zur Zusammensetzung der finalen Therapieregimes

Varianten Therapieregime	Codierung	Beschreibung
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 Einzelgruppen
Typ B	1) 1, 4a, 5a (Volle Prophylaxe) 2) 2, 4b, 5b (On-Demand) 3) 3, 4c, 5c (Teilprophylaxe) 4) 4d, 5d (Mix)	konservative Betrachtung Zusammenführung der Gruppen <u>ohne 6a-d</u>
Typ C	1) 1, 4a, 5a, 6a (Volle Prophylaxe) 2) 2, 4b, 5b, 6b (On-Demand) 3) 3, 4c, 5c, 6c (Teilprophylaxe) 4) 4d, 5d, 6d (Mix)	Zusammenführung der Gruppen <u>mit 6a-d</u> (Fragebögen)
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)

3.4.1 Therapieregimegruppen für den Zeitraum 1 Jahr retrograd

Die nachfolgenden Abbildungen 14-16 geben einen Überblick über die Anzahl der Patienten mit vollständig vorliegenden Substitutionsunterlagen sowie der eingeteilten Therapieregimegruppen für den Zeitraum 1 Jahr retrograd. Aufgrund der zusätzlichen statistischen Berücksichtigung von Patienten mit ausschließlich unilateral durchgeführter Kraftdiagnostik variiert in diesem Studienteil die Stichprobengröße der Therapieregimegruppen zwischen den jeweiligen Testsituationen (MVIC-BL, MVIC-ULL, MVIC-ULR). Insgesamt N=198 Patienten mit schwerer Hämophilie absolvierten das komplette Kraftmesspanel bestehend aus bilateraler und unilateraler Testung. Für den Gruppenvergleich der unilateralen Kraftwerte konnten für den Parameter MVIC-ULL N=199 Patienten und für den Parameter MVIC-ULR N=203 Patienten in die statistische Analyse mit eingeschlossen werden.

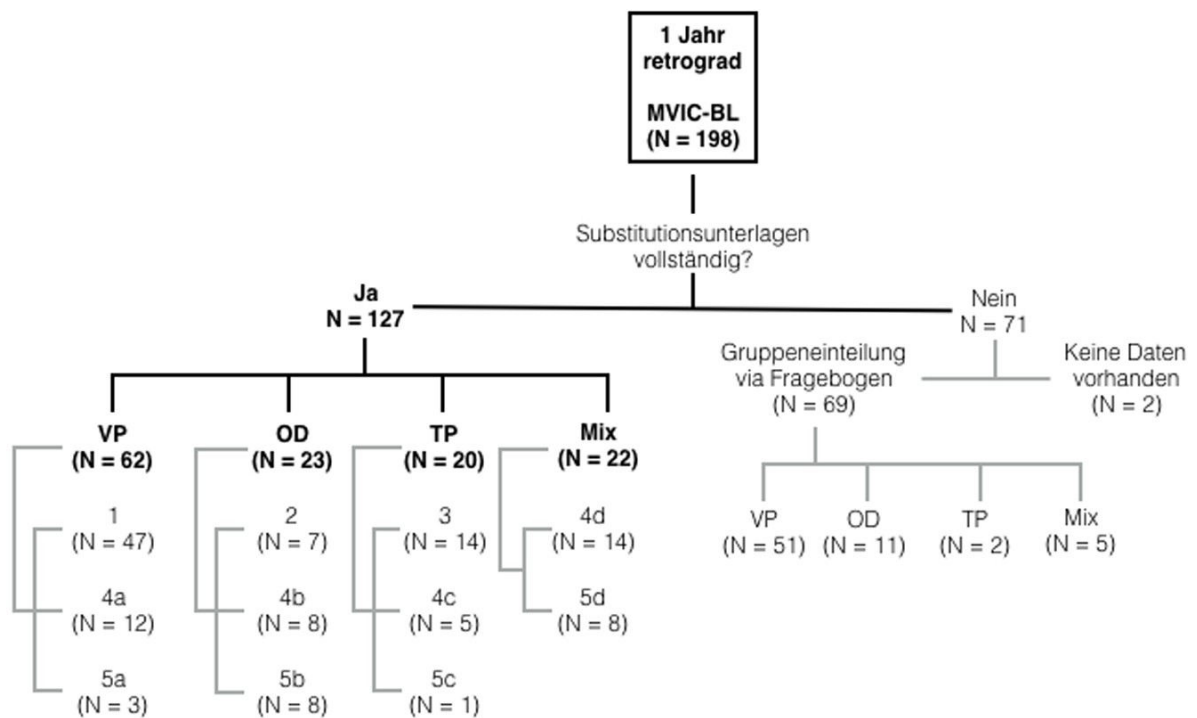


Abbildung 14: Übersicht über die Anzahl der vorliegenden Substitutionsunterlagen und Einteilungsstruktur der Therapieregimegruppen für den Zeitraum 1 Jahr retrograd für den Parameter bilaterale Maximalkraft (MVIC-BL). VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix, 1 = volle Prophylaxe, 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

Material & Methoden

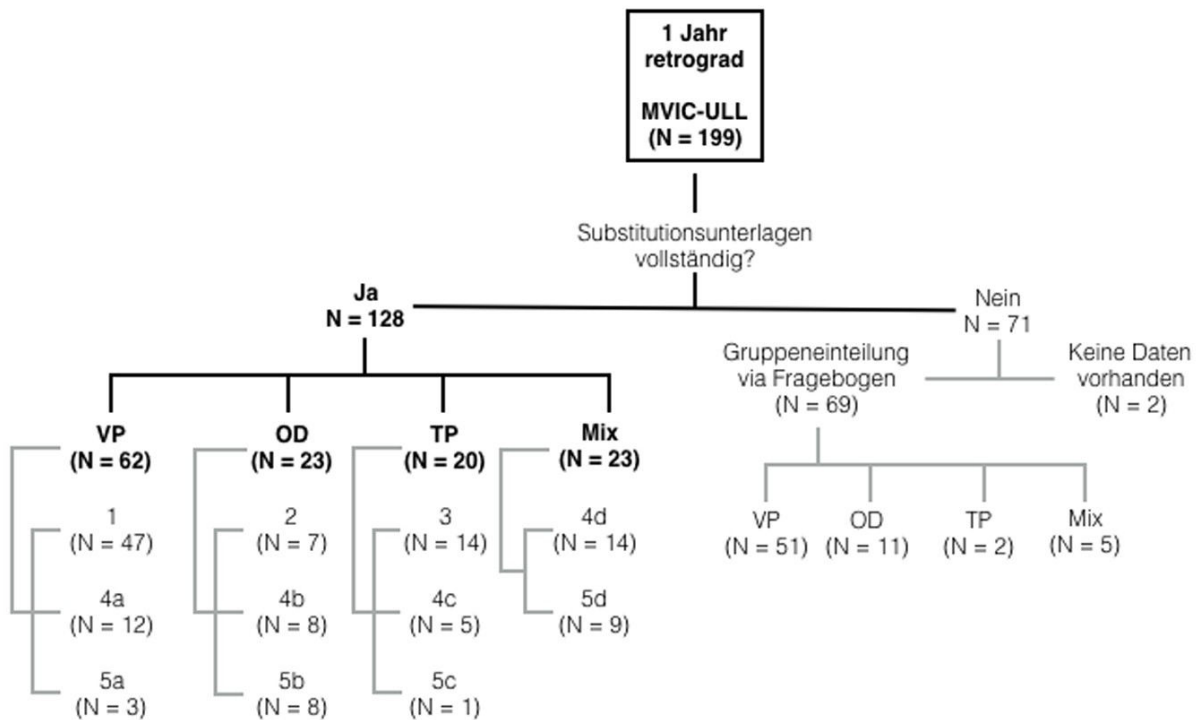


Abbildung 15: Übersicht über die Anzahl der vorliegenden Substitutionsunterlagen und Einteilungsstruktur der Therapieregimegruppen für den Zeitraum 1 Jahr retrograd für den Parameter Maximalkraft der linken Extremität (MVIC-ULL). VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix, 1 = volle 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

Material & Methoden

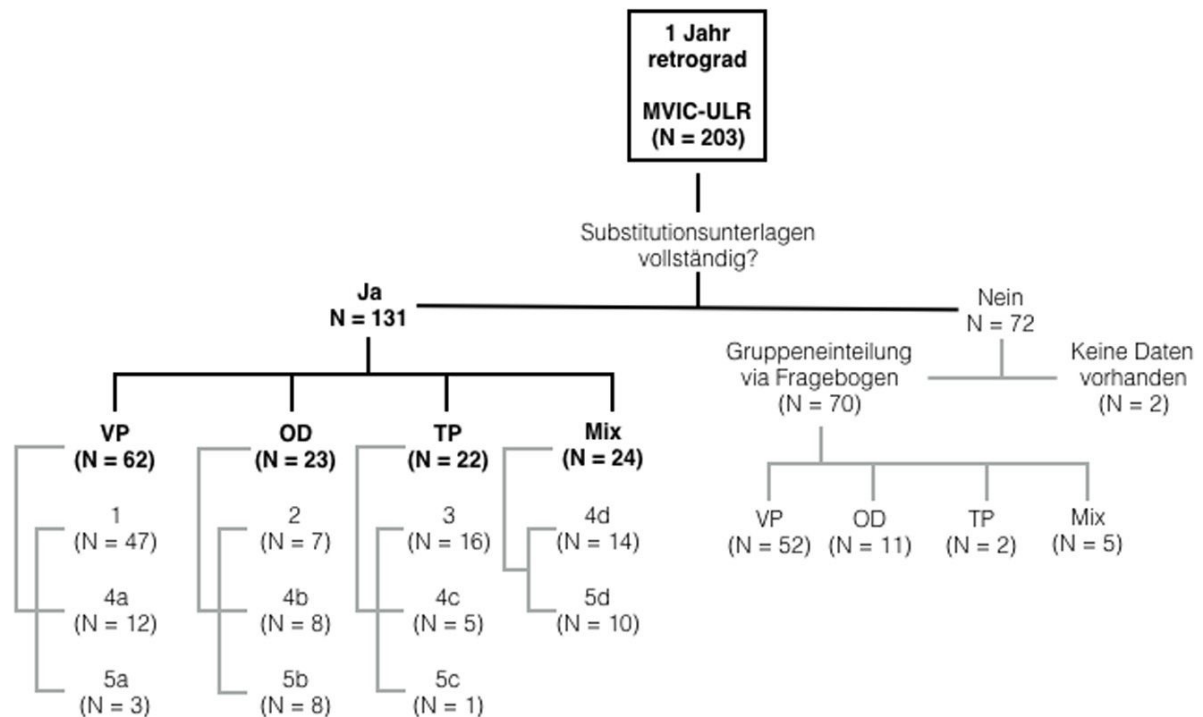


Abbildung 16: Übersicht über die Anzahl der vorliegenden Substitutionsunterlagen und Einteilungsstruktur der Therapieregimegruppen für den Zeitraum 1 Jahr retrograd für den Parameter Maximalkraft der rechten Extremität (MVIC-ULR). VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix, 1 = volle 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

3.4.2 Therapieregimegruppen für den Zeitraum 5 Jahre retrograd

In den Abbildungen 17-19 wird ein Überblick über die Anzahl der Patienten mit vollständig vorliegenden Substitutionsunterlagen sowie der eingeteilten Therapieregimegruppen für den Zeitraum 5 Jahre retrograd gegeben. Auch für diesen Betrachtungszeitraum variiert die Stichprobengröße der Therapieregimegruppen zwischen den jeweiligen Testsituationen aufgrund der zusätzlichen statistischen Berücksichtigung von Patienten mit ausschließlich unilateral durchgeführter Maximalkrafttestung.

Eine separate Übersicht über die Einteilungsstruktur für 10 Jahre (N=13) und 15 Jahre (N=6) ist dem Anhang zu entnehmen. Aufgrund der zu geringen Gruppengrößen für diese Betrachtungszeiträume war eine gesonderte statistische Analyse und Darstellung in diesem Kapitel nicht sinnvoll.

Material & Methoden

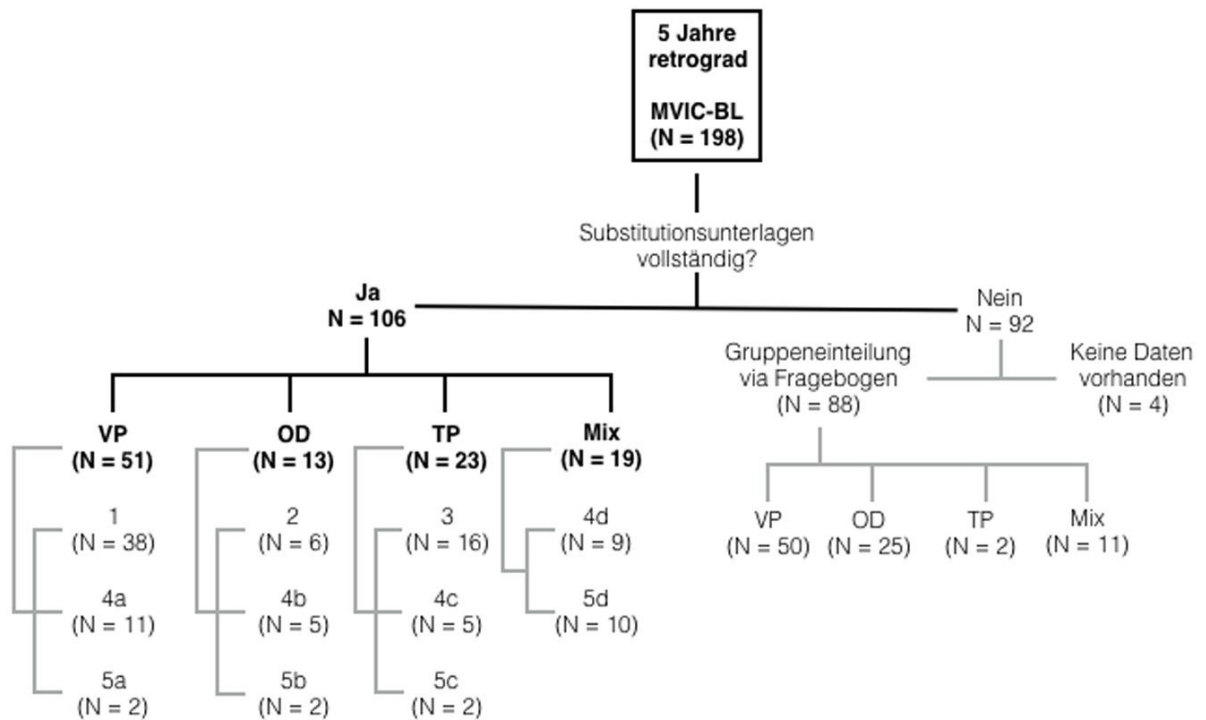


Abbildung 17: Übersicht über die Anzahl der vorliegenden Substitutionsunterlagen und Einteilungsstruktur der Therapieregimegruppen für den Zeitraum 5 Jahre retrograd für den Parameter bilaterale Maximalkraft (MVIC-BL). VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix, 1 = volle Prophylaxe, 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

Material & Methoden

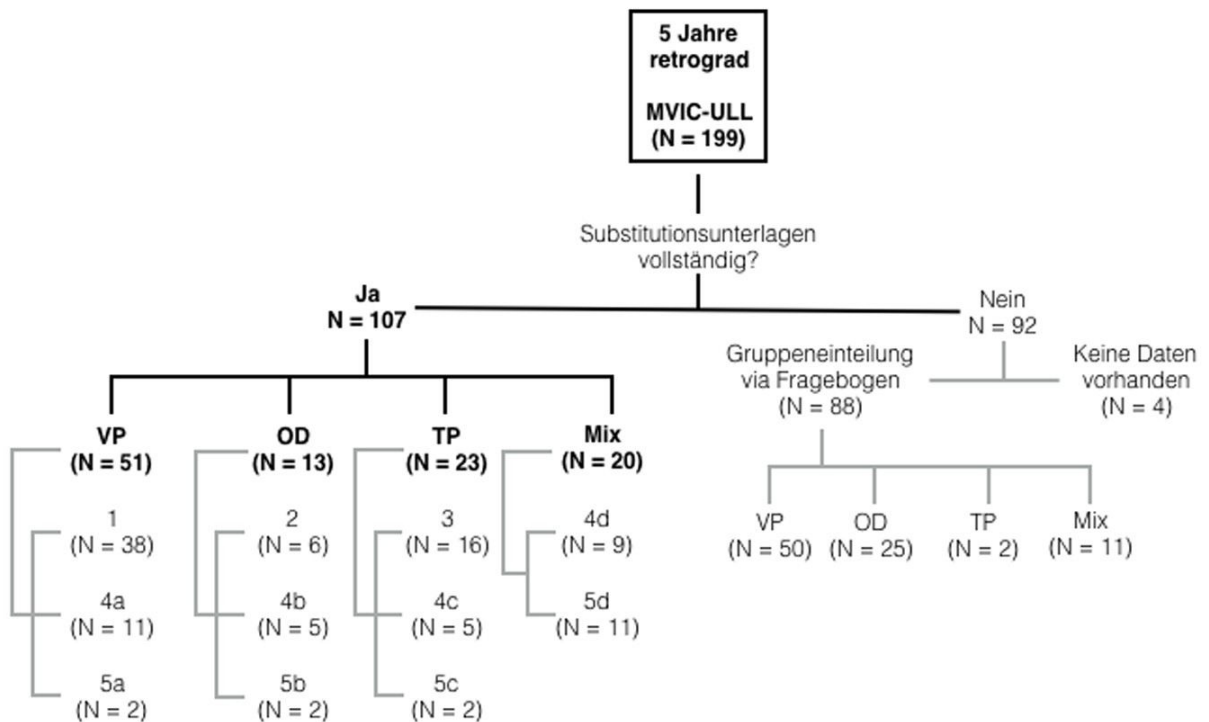


Abbildung 18: Übersicht über die Anzahl der vorliegenden Substitutionsunterlagen und Einteilungsstruktur der Therapieregimegruppen für den Zeitraum 5 Jahre retrograd für den Parameter Maximalkraft der linken Extremität (MVIC-ULL). VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix, 1 = volle 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

Material & Methoden

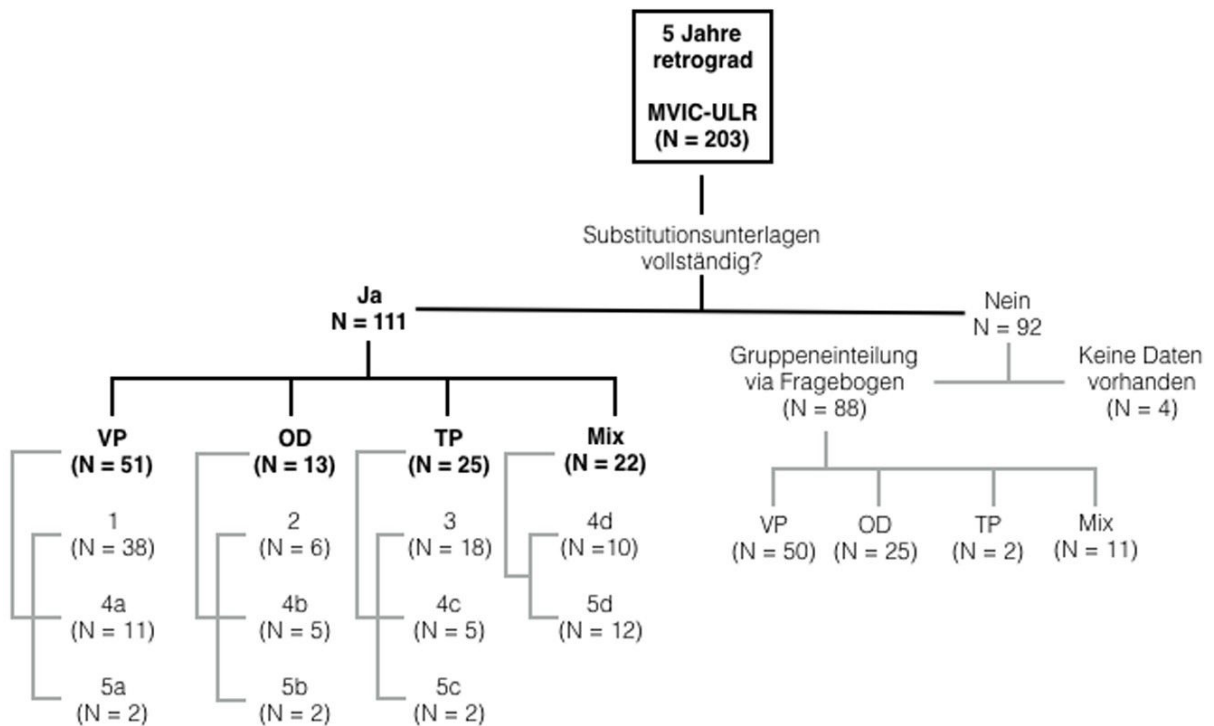


Abbildung 19: Übersicht über die Anzahl der vorliegenden Substitutionsunterlagen und Einteilungsstruktur der Therapieregimegruppen für den Zeitraum 5 Jahre retrograd für den Parameter Maximalkraft der rechten Extremität (MVIC-ULR). VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix, 1 = 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

3.6 Statistik

3.6.1 Statistische Verfahren für die Studienteile I-III

Für die statistische Analyse der Fragestellungen aus Studienteil I-III wurde die Statistiksoftware IBM® SPSS® Statistics Version 22 verwendet. Abbildung 20 gibt eine Übersicht über die im Rahmen dieser Forschungsarbeit verwendeten statistischen Verfahren.

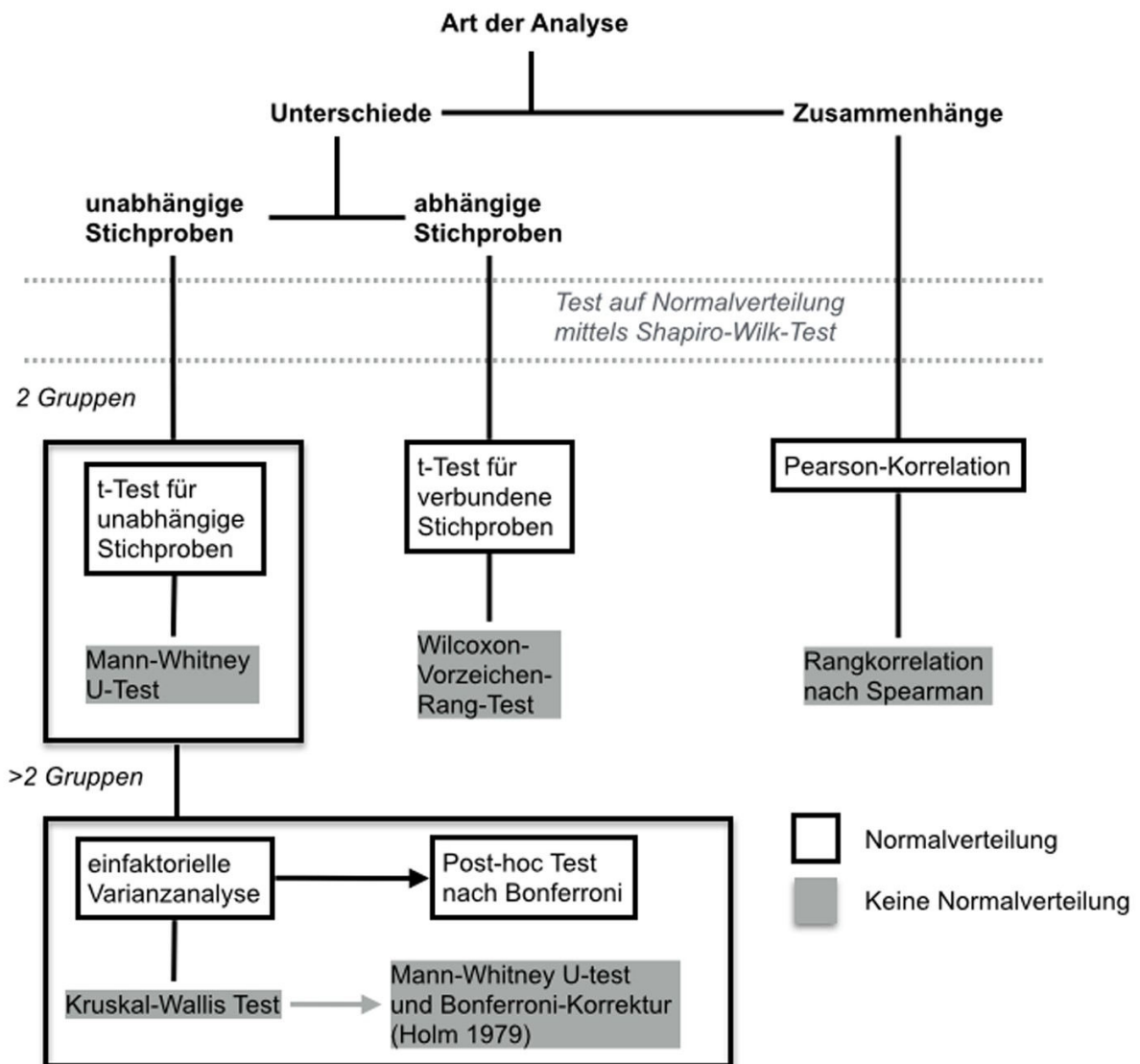


Abbildung 20: Überblick über die verwendeten statistischen Verfahren (eigene Abbildung)

Material & Methoden

Zunächst wurden alle zu untersuchenden Parameter mittels Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung geprüft. Gemäß der unterschiedlichen Fragestellungen (Prüfung auf Unterschiede vs. Prüfung auf Zusammenhänge) und der Voraussetzung der Daten (Verteilung, Skalierung) erfolgte nachfolgend die Auswahl des entsprechenden parametrischen oder nicht-parametrischen Testverfahrens. Eine Information über die jeweils verwendeten statistischen Testverfahren sind den jeweiligen Ergebnistabellen zu entnehmen. Das globale Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=5\%$ festgesetzt. Tabelle 23 gibt einen Überblick über die Bewertung der aus der Korrelationsanalyse resultierenden Koeffizienten.

Tabelle 23: Bewertung von Korrelationskoeffizienten (in Anlehnung an Cohen & Holliday 1982, S. 93)

Korrelationskoeffizient	Interpretation
$\pm 0.90 - 1.00$	Sehr hohe Korrelation
$\pm 0.70 - 0.89$	Hohe Korrelation
$\pm 0.40 - 0.69$	Moderate Korrelation
$\pm 0.20 - 0.39$	Geringe Korrelation
$\pm 0.00 - 0.19$	Sehr geringe Korrelation

Für die grafische Ergebnisdarstellung ausgewählter statistischer Analysen wurden Whisker-Boxplots verwendet. Abbildung 21 gibt einen Überblick über die in diesem Diagramm enthaltenen Informationen.

Die Box stellt den Interquartilsabstand dar, visualisiert also den Bereich in dem die 50% aller Werte liegen. Begrenzt wird die Box durch das 25%- (1. Quartil) und das 75%-Quantil (3. Quartil) (Lange & Bender 2007). Als weitere Information wird die Lage des Medians durch eine quer verlaufende Linie innerhalb der Box gekennzeichnet. Von der Box gehen die T-förmigen Whisker ab, die auch als Antennen oder Fühler bezeichnet werden. Die Whisker gehen bis zu den Minimal- bzw. Maximalwerten, betragen jedoch maximal das 1,5fache des Interquartilabstandes und enden genau

an dem Punkt, an dem sich der letzte Wert befindet, der nicht weiter als 1,5 Interquartilabstände vom 25%- bzw. 75%-Quantil entfernt liegt (Kuckartz et al. 2013, S. 74). Es ist daher möglich, dass die Whisker nicht gleich lang sind. Ausreißerwerte, die außerhalb des 1,5fachen Interquartilabstandes liegen, werden in den Diagrammen nicht dargestellt.

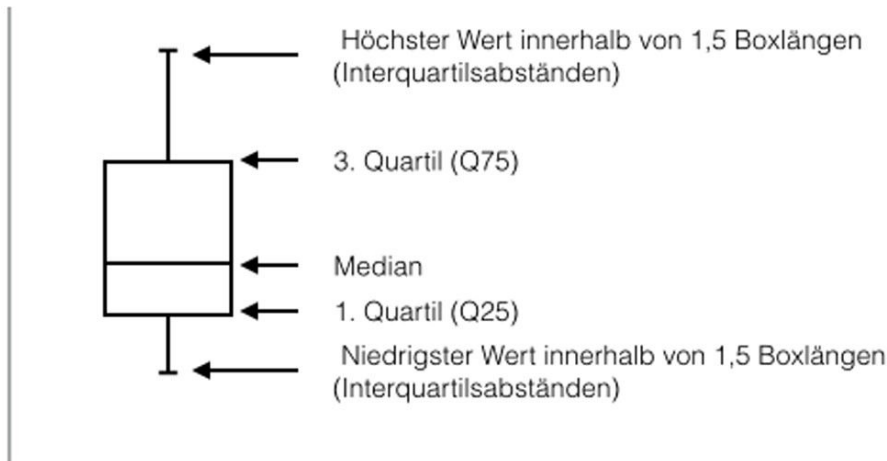


Abbildung 21: Schematischer Aufbau eines Whisker-Boxplots (in Anlehnung an Kuckartz et al. 2013, S. 74)

3.6.2 Statistische Verfahren für Studienteil IV

Die statistische Analyse für die Fragestellung 1 des Studienteils IV erfolgte aufgrund der engen Projektbindung (Primärer Untersuchungsgegenstand des drittmittelfinanzierten HämArthro-Projektes) extern durch Herrn Dr. Hans-Peter Hucke (GASD-Gesellschaft für angewandte Statistik und Datenanalyse mbH) und wurde durch die inhaltliche Zuarbeit seitens des Lehrstuhls für Sportmedizin unterstützt. Die statistische Analyse der Daten wurde mit Hilfe des statistischen Auswertungssystems SAS, Version 9.3 durchgeführt. Infolge der geringen Fallzahlen für die Therapieregimes A, D und E bezog sich das nachfolgend beschriebene statistische Vorgehen im Studienteil IV ausschließlich auf die Therapieregimes Typ B und Typ C für jeweils 1 Jahr und 5 Jahre. Zur Beurteilung von quantitativen Unterschieden zwischen den Therapieregimes P, TP und OD kam hierbei die Varianzanalyse (ANOVA) mit dem Faktor Therapieregime für alle Ergebnisse der metrisch skalierten Ziel- (isometrische Maximal-

Material & Methoden

kraft) und Nebenzielparameter (Blutungen, Faktorverbrauch) zum Einsatz. Die Analysen der vorab definierten paarweisen Mittelwertvergleiche erfolgten mit Hilfe der Methode nach Dunnett mit der Referenzklasse Prophylaxe. Für die Beurteilung aller Testresultate wurde ein statistisches Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ festgelegt. Zusätzlich wurden die Resultate der ANOVA mit dem Faktor Therapieregime für alle Parameter der einzelnen metrisch skalierten Ziel- und Nebenzielparameter zusammen mit ausgewählten Confoundern (Alter, BMI, Blutungsereignis ≤ 2 Wochen, Hämophilieform, Inhibitor 1 Jahr, Patienten mit Totalendoprothese, postoperativer Zustand) in einem Modell untersucht. Hierbei umfasste die Analyse sowohl den globalen Signifikanztest des Gesamtmodells, sowie die Signifikanztests der einzelnen Faktoren pro Parameter und ist dem Anhang zu entnehmen. Das Therapieregime Mix war aufgrund der im HämArthro-Projektplan formulierten Fragestellung kein Bestandteil des statistischen Prüfplans, wird jedoch zur Vervollständigung der Datenübersicht deskriptiv im Ergebnisteil mit aufgeführt.

Die für die Beantwortung der Fragestellung 2 des Studienteils IV verwendeten statistischen Verfahren orientierten sich an dem in Abbildung 20 dargestellten Flowchart und sind den entsprechenden Ergebnistabellen zu entnehmen.

4 Ergebnisse

4.1 Studienteil I

Im Folgenden werden anthropometrische und klinische Charakteristika sowie die isometrischen Maximalkraftwerte der Gesamtgruppen sowie der jeweiligen Altersgruppen dargestellt.

4.1.1 Anthropometrische und klinische Parameter der Gesamtgruppen

Die anthropometrischen Daten sowie das Alter der in die statistische Endauswertung einbezogenen 198 Patienten mit schwerer Hämophilie (H) sowie der 85 nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) sind in Tabelle 24 dargestellt. Hierbei konnten keine statistisch relevanten Gruppenunterschiede festgestellt werden.

Tabelle 24: Alter und anthropometrische Daten der Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und der nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K)

Parameter	H (N=198)	K (N=85)	p-Wert
Alter (Jahre)	37,5 ± 11,4 (17,0-67,0) Q: 38,5 (29,0/46,0)	40,6 ± 14,0 (20,0-68,0) Q: 40,0 (27,0/55,0)	0,122
Größe (m)	1,79 ± 0,07 (1,63-1,96) Q: 1,79 (1,73/1,85)	1,79 ± 0,07 (1,65-1,94) Q: 1,79 (1,75/1,85)	0,239
Gewicht (kg)	82,2 ± 15,2 (51,9-132,4) Q: 79,7 (72,3/88,5)	82,2 ± 11,1 (52,9-107,1) Q: 82,3 (75,3/90,5)	0,277
BMI (kg/m²)	25,7 ± 4,2 (17,7-42,9) Q: 25,2 (22,9/27,8)	25,4 ± 3,3 (19,4-36,1) Q: 25,3 (22,9/27,6)	0,889

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels Mann-Whitney U-Test. N = Stichprobengröße

Bei 174 (87,9%) der Patienten lag eine schwere Hämophilie A (F VIII < 0,01 IU/ml) und bei 24 Patienten (12,1%) eine schwere Hämophilie B (F IX < 0,01 IU/ml) vor. 38 von 191 Patienten (19,9%) waren mit HIV infiziert. Bei 7 Patienten existierten diesbezüglich keine Fragebogenangaben. 131 von 191 Patienten (68,6%) gaben an, dass bei ihnen eine Infektion mit Hepatitis vorlag (Abb. 22). In fünf Fällen fehlten entsprechende Angaben im Fragebogen.

Ergebnisse

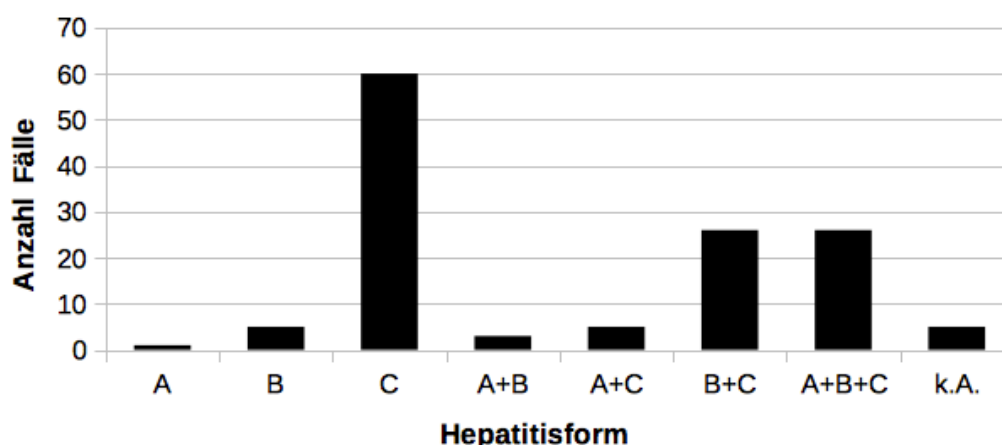


Abbildung 22: Übersicht über die Hepatitisform (A, B, C) bei N=131 Patienten mit schwerer Hämophilie. k.A. = keine Angaben bezüglich Hepatitisform

Tabelle 25 gibt einen Überblick über die Gelenksituation bei H und K. In Gruppe H wurde eine im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant schlechtere Gesamtgelenksituation, ein schlechterer Sprunggelenkstatus für beide Extremitäten sowie ein schlechterer Kniegelenkstatus der rechten Extremität festgestellt. Die Sprunggelenke wiesen dabei deutlichere Einschränkungen auf als die Kniegelenke.

Tabelle 25: Gelenkstatus (WFH-Score) bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K)

WFH-Score	H (N=198)	K (N=85)	p-Wert
WFH-Score _{Gesamt}	20,3 ± 10,3 (2,0-50,0) Q: 19,0 (12,0/27,0)	9,7 ± 2,7 (4,0-15,0) Q: 10,0 (8,0/12,0)	0,000
WFH-Score _{KG-li}	2,6 ± 2,5 (0,0-10,0) Q: 2,0 (1,0/4,0)	1,5 ± 0,7 (0,0-3,0) Q: 1,0 (1,0/2,0)	0,065
WFH-Score _{KG-re}	2,4 ± 2,8 (0,0-11,0) Q: 1,0 (0,0/4,0)	1,0 ± 0,7 (0,0-3,0) Q: 1,0 (1,0/1,0)	0,028
WFH-Score _{SG-li}	4,7 ± 2,5 (0,0-10,0) Q: 5,0 (3,0/6,0)	2,7 ± 1,1 (0,0-6,0) Q: 3,0 (2,0/3,0)	0,000
WFH-Score _{SG-re}	4,9 ± 2,4 (0,0-11,0) Q: 5,0 (3,0/7,0)	2,3 ± 0,8 (1,0-5,0) Q: 2,0 (2,0/3,0)	0,000

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels Mann-Whitney U-test. KG-li = linkes Kniegelenk, KG-re = rechtes Kniegelenk, SG-li = linkes Sprunggelenk, SG-re = rechtes Sprunggelenk, WFH-Score_{Gesamt} = Summenscore der Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenke; N = Stichprobengröße

Darüber hinaus zeigte sich bei hämophilen Patienten eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und dem Gelenkstatus (H: WFH-Score_{Gesamt}: $r_s=0,68$; WFH-

Ergebnisse

Score_{KG-II}: $r_s=0,44$; WFH-Score_{KG-Re}: $r_s=0,53$; WFH-Score_{SG-II}: $r_s=0,41$; WFH-Score_{SG-Re}: $r_s=0,43$; alle $p<0,001$). Die Rangkorrelation in der Kontrollgruppe ergab $r_s=0,11-0,34$.

4.1.2 Anthropometrische und klinische Parameter in verschiedenen Altersabschnitten

Tabelle 26 gibt einen Überblick über die anthropometrischen Parameter in den Altersabschnitten A-D.

Tabelle 26: Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie und nicht-hämophilen Kontrollpersonen in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre)

Gruppe	N	Alter (Jahre)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
A	H	38 25,1 ± 2,9 (20,0-29,0) Q: 24,0 (22,8/28,0)	1,79 ± 0,07 (1,63-1,92) Q: 1,80 (1,74/1,86)	81,6 ± 13,9 (58,5-116,0) Q: 79,9 (71,1/88,8)	25,2 ± 3,9 (18,7-35,8) Q: 25,0 (22,3/27,1)
	K	27 25,2 ± 2,5 (20,0-29,0) Q: 25,0 (23,0/27,0)	1,81 ± 0,08 (1,65-1,94) Q: 1,81 (1,76/1,86)	80,2 ± 11,8 (52,9-101,6) Q: 81,3 (68,7/88,5)	24,4 ± 3,2 (19,4-31,5) Q: 24,2 (22,0/26,4)
B	H	57 34,1 ± 3,2 (30,0-39,0) Q: 33,0 (31,0/38,0)	1,81 ± 0,07 (1,65-1,96) Q: 1,79 (1,77/1,85)	83,9 ± 15,8 (61,1-125,8) Q: 79,8 (73,3/94,3)	25,6 ± 3,9 (19,9-37,2) Q: 24,0 (22,9/28,1)
	K	15 32,7 ± 2,2 (30,0-38,0) Q: 32,0 (31,0/35,0)	1,80 ± 0,06 (1,68-1,91) Q: 1,79 (1,75/1,87)	77,6 ± 10,8 (55,9-95,4) Q: 78,0 (68,3/86,2)	23,9 ± 3,2 (19,4-31,2) Q: 24,4 (21,8/25,7)
C	H	61 44,1 ± 2,7 (40,0-49,0) Q: 44,0 (42,0/46,0)	1,78 ± 0,07 (1,63-1,93) Q: 1,78 (1,73/1,84)	81,4 ± 15,9 (51,9-132,4) Q: 79,4 (72,2/87,9)	25,6 ± 4,1 (17,7-39,5) Q: 25,6 (22,9/27,7)
	K	12 43,3 ± 3,6 (40,0-49,0) Q: 41,5 (40,0/46,5)	1,81 ± 0,06 (1,72-1,92) Q: 1,81 (1,76/1,83)	87,4 ± 12,3 (66,2-107,1) Q: 89,7 (75,9/97,1)	26,8 ± 2,9 (21,1-30,0) Q: 27,5 (24,4/29,5)
D	H	25 53,7 ± 3,3* (50,0-59,0) Q: 52,0 (51,0/56,5)	1,75 ± 0,07* (1,65-1,87) Q: 1,75 (1,68/1,80)	81,9 ± 15,8 (56,6-128,4) Q: 82,6 (71,0/88,9)	26,9 ± 5,2 (19,8-42,9) Q: 25,8 (23,4/30,3)
	K	25 55,5 ± 2,4 (50,0-59,0) Q: 56,0 (53,5/57,5)	1,79 ± 0,06 (1,68-1,90) Q: 1,78 (1,74/1,84)	83,9 ± 9,8 (62,7-104,3) Q: 82,7 (76,4/90,9)	26,3 ± 3,4 (20,2-36,1) Q: 25,8 (24,1/27,6)

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Unterschiede zwischen H und K innerhalb der Altersabschnitte erfolgte mittels Mann-Whitney U-Test. *kennzeichnet Gruppenunterschied bei $p<0,05$; N = Stichprobengröße

Ergebnisse

In Tabelle 27 sind weitere Alterssubgruppen (S1, S2) deskriptiv aufgeführt, die aufgrund einer zu geringen Stichprobengröße und/oder fehlender Kontrollpersonen nicht für eine statistische Vergleichsanalyse herangezogen werden konnten.

Für die Altersabschnitte A-C existierten keine statistisch bedeutsamen Unterschiede bezüglich des Alters und der anthropometrischen Parameter zwischen H und K. Innerhalb des Altersabschnitts D (50-59 Jahre) wurde allerdings in Gruppe H ein leicht geringeres Alter und eine geringere Körpergröße festgestellt ($p < 0,05$).

Tabelle 27: Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) in den Altersabschnitten S1 (17-19 Jahre) und S2 (60-69 Jahre)

Gruppe	N	Alter (Jahre)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
S1	H	13 18,2 ± 0,8 (17,0-19,0) Q: 17,5 (17,0/18,0)	1,79 ± 0,09 (1,64-1,96) Q: 1,77 (1,73/1,89)	79,3 ± 14,2 (67,0-121,3) Q: 75,8 (71,1/82,2)	24,7 ± 5,2 (19,7-39,6) Q: 24,7 (20,4/26,1)
	K	-	-	-	-
S2	H	4 66,0 ± 1,4 (64,0-67,0) Q: 66,5 (64,5/67,0)	1,72 ± 0,05 (1,64-1,77) Q: 1,73 (1,66/1,76)	83,2 ± 9,5 (76,6-97,3) Q: 79,5 (77,2/92,9)	28,4 ± 3,7 (24,5-32,9) Q: 28,1 (24,9/32,1)
	K	6 62,8 ± 2,9 (60,0-68,0) Q: 62,0 (60,8/65,0)	1,77 ± 0,06 (1,71-1,86) Q: 1,76 (1,72/1,85)	86,0 ± 6,9 (77,0-96,9) Q: 84,8 (80,8/92,3)	27,4 ± 0,9 (26,0-28,6) Q: 27,5 (26,4/28,2)

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75); N = Stichprobengröße

Der statistische Vergleich der Gelenksituation ergab, dass Patienten mit schwerer Hämophilie in allen Altersabschnitten (A-D) einen deutlich schlechteren Gesamtgelenkstatus (Summenscore aus Ellenbogen-, Knie- und Sprunggelenkscore) aufwiesen als die altersgleichen nicht-hämophilen Kontrollpersonen ($p < 0,01$) (Tab. 28). Eine deutlich schlechtere Kniegelenksituation zeigte sich bei H im sechsten Lebensjahrzehnt, wohingegen für den Sprunggelenkstatus bereits in der dritten Lebensdekade statistisch bedeutsame Unterschiede nachgewiesen werden konnten. Eine deskriptive Übersicht der Gelenksituation in den Sondergruppen S1 und S2 wird in Tabelle 30 gegeben.

Innerhalb der Gruppe H zeigten sich deutliche Unterschiede der Knie-, Sprung-, und Gesamtgelenksituation zwischen den Altersabschnitten A-S1 (Kruskal-Wallis Test, $p < 0,001$).

Ergebnisse

Tabelle 28: Gelenksituation bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre)

Gruppe	N	WFH-Score _{Gesamt}	WFH-Score _{KG-li}	WFH-Score _{KG-re}	WFH-Score _{SG-li}	WFH-Score _{SG-re}
A	H	38 13,0 ± 6,9** (3,0-30,0) Q: 11,0 (8,0/18,0)	1,4 ± 1,0 (0,0-5,0) Q: 1,0 (1,0/2,0)	0,9 ± 1,3 (0,0-5,0) Q: 1,0 (0,0/1,0)	3,4 ± 2,6 (0,0-9,0) Q: 3,0 (1,0/6,0)	3,6 ± 2,5* (0,0-8,0) Q: 3,0 (2,0/6,3)
	K	27 8,5 ± 2,4 (4,0-15,0) Q: 8,0 (7,0/10,0)	1,3 ± 0,6 (0,0-2,0) Q: 1,0 (1,0/2,0)	0,8 ± 0,8 (0,0-3,0) Q: 1,0 (1,0/2,0)	2,3 ± 1,0 (0,0-4,0) Q: 2,0 (2,0/3,0)	2,1 ± 0,8 (1,0-4,0) Q: 2,0 (2,0/3,0)
B	H	57 16,9 ± 6,8*** (6,0-35,0) Q: 16,0 (12,0/20,5)	1,7 ± 1,6 (0,0-9,0) Q: 1,0 (1,0/2,0)	1,6 ± 2,2 (0,0-9,0) Q: 1,0 (0,0/2,0)	4,3 ± 2,2** (0,0-10,0) Q: 4,0 (2,5/6,0)	4,6 ± 2,2** (1,0-9,0) Q: 5,0 (2,5/7,0)
	K	15 8,9 ± 2,7 (5,0-12,0) Q: 9,0 (6,0/12,0)	1,5 ± 0,7 (0,0-3,0) Q: 1,0 (1,0/2,0)	0,9 ± 0,6 (0,0-2,0) Q: 1,0 (1,0/2,0)	2,4 ± 1,1 (1,0-4,0) Q: 2,0 (2,0/3,0)	2,3 ± 0,7 (1,0-4,0) Q: 2,0 (2,0/3,0)
C	H	61 24,5 ± 9,2*** (8,0-50,0) Q: 23,0 (18,5/30,0)	3,2 ± 2,8 (0,0-10,0) Q: 2,0 (1,0/5,5)	3,3 ± 3,3 (0,0-11,0) Q: 2,0 (1,0/6,5)	5,3 ± 2,3** (1,0-10,0) Q: 6,0 (3,0/7,0)	5,7 ± 2,0*** (2,0-9,0) Q: 6,0 (4,0/7,0)
	K	12 11,6 ± 2,6 (6,0-15,0) Q: 12,0 (10,3/14,0)	1,5 ± 0,8 (0,0-3,0) Q: 1,5 (1,0/2,0)	1,3 ± 0,8 (0,0-3,0) Q: 1,5 (1,0/2,0)	3,5 ± 1,3 (2,0-6,0) Q: 3,0 (2,3/4,8)	3,0 ± 1,0 (2,0-5,0) Q: 3,0 (2,0/4,0)
D	H	25 31,6 ± 8,9*** (16,0-47,0) Q: 33,0 (23,0/39,0)	4,9 ± 2,8*** (0,0-10,0) Q: 5,0 (2,5/6,5)	4,7 ± 2,9*** (0,0-11,0) Q: 5,0 (2,0/7,0)	6,6 ± 2,1*** (3,0-10,0) Q: 7,0 (5,5/8,0)	6,1 ± 1,9*** (1,0-10,0) Q: 6,0 (5,0/7,5)
	K	25 10,2 ± 2,2 (5,0-14,0) Q: 10,0 (9,0/12,0)	1,6 ± 0,7 (0,0-3,0) Q: 2,0 (1,0/2,0)	1,1 ± 0,7 (0,0-2,0) Q: 2,0 (1,0/2,0)	2,9 ± 0,9 (1,0-5,0) Q: 3,0 (2,0/3,0)	2,2 ± 0,8 (1,0-4,0) Q: 2,0 (2,0/3,0)

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Unterschiede zwischen H und K innerhalb der Altersabschnitte (A-D) erfolgte mittels Mann-Whitney U-test. KG-li = linkes Kniegelenk, KG-re = rechtes Kniegelenk, SG-li = linkes Sprunggelenk, SG-re = rechtes Sprunggelenk, WFH-Score_{Gesamt} = Summenscore der Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenke; Gruppenunterschied bei *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; N = Stichprobengröße

In der Gruppe K wurde lediglich ein relevanter Altersgruppenunterschied für die Parameter WFH_{Gesamt} (Kruskal-Wallis Test, p=0,003) und WFH_{SG-li} (Kruskal-Wallis Test, p=0,026) festgestellt. Tabelle 29 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Post-hoc Tests.

Ergebnisse

Tabelle 29: Post-hoc Testergebnisse. Altersgruppenvergleich (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre) der Gelenksituation (WFH-Score) innerhalb der Hämophilie- (H) und Kontrollgruppe (K). Zusätzliche Betrachtung des Altersabschnitts S1 (17-19 Jahre) in Gruppe H.

Vergleich	WFH-Score _{Gesamt}		WFH-Score _{KG-li}		WFH-Score _{KG-re}		WFH-Score _{SG-li}		WFH-Score _{SG-re}	
	p-Wert									
	H	K	H	K	H	K	H	K	H	K
A vs. B	0,003*	0,578	0,644	0,482	0,111	0,338	0,041	0,870	0,066	0,396
A vs. C	0,000*	0,002*	0,001*	0,426	0,000*	0,067	0,000*	0,012	0,000*	0,016
A vs. D	0,000*	0,008*	0,000*	0,071	0,000*	0,061	0,000*	0,044	0,000*	0,540
A vs. S1	0,308	-	0,785	-	0,221	-	0,870	-	0,473	-
B vs. C	0,000*	0,020	0,002*	0,894	0,004*	0,280	0,019	0,034	0,016	0,089
B vs. D	0,000*	0,176	0,000*	0,434	0,000*	0,364	0,000*	0,135	0,009	0,782
B vs. S1	0,002*	-	0,565	-	0,028	-	0,086	-	0,022	-
C vs. D	0,002*	0,080	0,011	0,581	0,048	0,768	0,016	0,222	0,364	0,042
C vs. S1	0,000*	-	0,016	-	0,001*	-	0,004*	-	0,000*	-
D vs. S1	0,000*	-	0,000*	-	0,000*	-	0,000*	-	0,000*	-

Test auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels Kruskal-Wallis Test. Der Post-hoc-Gruppenvergleich erfolgte mittels Mann-Whitney U-Test. *kennzeichnet einen signifikanten Gruppenunterschied auch nach Bonferroni-Korrektur (Holm 1979). KG-li = linkes Kniegelenk, KG-re = rechtes Kniegelenk, SG-li = linkes Sprunggelenk, SG-re = rechtes Sprunggelenk, WFH-Score_{Gesamt} = Summenscore der Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenke

Tabelle 30: Deskriptive Darstellung der Gelenksituation bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) in den Altersabschnitten S1 (17-19 Jahre) und S2 (60-69 Jahre)

Gruppe	N	WFH-Score _{Gesamt}	WFH-Score _{KG-li}	WFH-Score _{KG-re}	WFH-Score _{SG-li}	WFH-Score _{SG-re}
S1	H	13 10,2 ± 4,9 (2,0-19,0) Q: 10,0 (6,0/14,0)	1,2 ± 0,8 (0,0-3,0) Q: 1,0 (1,0/2,0)	0,5 ± 0,7 (0,0-2,0) Q: 0,0 (0,0/1,0)	3,1 ± 2,1 (0,0-7,0) Q: 3,0 (1,5/4,5)	2,9 ± 2,1 (0,0-7,0) Q: 2,0 (1,5/4,0)
	K	-	-	-	-	-
S2	H	4 36,0 ± 9,0 (23,0-43,0) Q: 39,0 (26,5/42,5)	7,5 ± 1,9 (5,0-9,0) Q: 8,0 (5,5/9,0)	5,5 ± 2,1 (3,0-8,0) Q: 5,5 (3,5/7,5)	5,3 ± 1,7 (3,0-7,0) Q: 5,5 (3,5/6,8)	7,8 ± 2,5 (5,0-11,0) Q: 7,5 (5,5/10,3)
	K	6 11,5 ± 2,4 (9,0-15,0) Q: 10,5 (9,8/14,3)	1,8 ± 0,8 (1,0-3,0) Q: 2,0 (1,0/2,3)	1,7 ± 0,8 (1,0-3,0) Q: 1,5 (1,0/2,3)	3,3 ± 1,0 (2,0-5,0) Q: 3,0 (2,8/4,3)	2,3 ± 0,5 (2,0-3,0) Q: 2,0 (2,0/3,0)

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). N = Stichprobengröße

Ergebnisse

Weitere klinische Charakteristika der hämophilen Patienten in den jeweiligen Altersabschnitten sind in Tabelle 31 dargestellt.

Tabelle 31: Verteilung von Hämophilieform, HIV- und Hepatitisinfektionen sowie Endoprothesenversorgung bei Patienten mit schwerer Hämophilie in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre, S1: 17-19 Jahre, S2: 60-69 Jahre)

Parameter		A (N=38)	B (N=57)	C (N=61)	D (N=25)	S1 (N=13)	S2 (N=4)
Hämophilieform	A:	33	53	53	19	12	4
	B:	5	4	8	6	1	-
HIV	Ja:	-	9	19	9	-	1
	Nein:	34	47	40	16	13	3
	k.A.:	4	1	2	-	-	-
Hepatitis	Ja:	7	44	56	20	-	4
	Nein:	27	13	4	5	13	-
	k.A.:	4	-	1	-	-	-
Hepatitisform	A:	-	-	1	-	-	-
	B:	2	2	1	-	-	-
	C:	5	23	22	9	-	1
	A+B:	-	3	-	-	-	-
	A+C:	-	1	3	-	-	1
	B+C:	-	5	12	8	-	1
	A+B+C:	-	7	15	3	-	1
	k.A.:	-	3	2	5	-	-
Endoprothesen	HG	-	-	3	3	-	1
	KG	-	-	7	7	-	2
	SG	-	2	-	1	-	-

HG = Hüftgelenk, KG = Kniegelenk, SG = Sprunggelenk, k.A. = keine Angabe, N = Stichprobengröße

4.1.3 Isometrische Maximalkraft im Gesamtgruppenvergleich

In Tabelle 32 sind die absoluten und die auf das Körpergewicht relativierten Maximalkraftwerte von Gruppe H und K dargestellt. Gruppe H wies eine im Mittel um 22-24 Prozent geringere isometrische Maximalkraft auf als Gruppe K ($p < 0,001$). Diese signifikanten Gruppenunterschiede zeigten sich sowohl für die absoluten als auch für die auf das Körpergewicht normierten Drehmomentwerte der bilateralen und unilateralen MVIC-Testsituation.

In beiden Gruppen lagen die durch die Maximalkrafttestung induzierten Schmerzen in einem sehr geringen Bereich und unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen

Ergebnisse

(Tabelle 33). Gruppe K schätzte das subjektive Anstrengungsempfinden für die MVIC-Testung der linken Extremität geringfügig höher ein als Gruppe H.

Tabelle 32: Absolute und relative Maximalkraftwerte (MVIC) für die Testsituation bilateral (BL), unilateral links (ULL) und unilateral rechts (ULR) bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K)

Parameter	H (N=198)	K (N=85)	Differenz der Mittelwerte (%)	p-Wert
MVIC-BL (Nm)	347,2 ± 157,4 (41,3-746,8) Q: 341,0 (221,4/443,5)	454,4 ± 102,5 (221,6-690,4) Q: 448,0 (375,2/509,9)	23,6	0,000
MVIC-BL_{rel} (Nm*kg⁻¹)	4,3 ± 1,9 (0,7-9,9) Q: 4,3 (2,7/5,5)	5,6 ± 1,3 (2,2-8,5) Q: 5,5 (4,9/6,5)	23,2	0,000
MVIC-ULL (Nm)	195,6 ± 87,7 (25,3-422,7) Q: 203,8 (127,0/255,5)	253,9 ± 52,4 (137,2-390,3) Q: 252,2 (216,9/285,1)	22,9	0,000
MVIC-ULL_{rel} (Nm*kg⁻¹)	2,4 ± 1,1 (0,3-5,3) Q: 2,5 (1,6/3,2)	3,1 ± 0,6 (1,8-4,5) Q: 3,1 (2,7/3,6)	22,6	0,000
MVIC-ULR (Nm)	200,9 ± 89,4 (29,3-433,8) Q: 210,9 (128,1/266,1)	257,5 ± 53,6 (135,4-406,7) Q: 259,3 (222,2/286,6)	21,9	0,000
MVIC-ULR_{rel} (Nm*kg⁻¹)	2,5 ± 1,1 (0,5-5,1) Q: 2,6 (1,6/3,2)	3,2 ± 0,7 (1,8-4,9) Q: 3,1 (2,7/3,6)	21,8	0,000

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels Mann-Whitney U-test. N = Stichprobengröße

Tabelle 33: Anstrengungs- und Schmerzempfinden während bilateraler (BL) und unilateraler (ULL, ULR) MVIC-Testung bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K)

Parameter	H (N=198)	K (N=85)	p-Wert
RPE-BL	17,5 ± 1,9 (12,0-20,0) Q: 17,0 (17,0/19,0)	17,8 ± 1,6 (13,0-20,0) Q: 18,0 (17,0/19,0)	0,342
NRS-BL	1,6 ± 2,2 (0,0-9,0) Q: 0,0 (0,0/2,3)	1,6 ± 2,0 (0,0-8,0) Q: 1,0 (0,0/3,0)	0,660
RPE-ULL	17,9 ± 2,0 (9,0-20,0) Q: 18,0 (17,0/20,0)	18,7 ± 1,3 (14,0-20,0) Q: 19,0 (18,0/20,0)	0,035
NRS-ULL	1,5 ± 2,2 (0,0-9,0) Q: 0,0 (0,0/2,0)	1,44 ± 1,7 (0,0-8,0) Q: 1,0 (0,0/2,0)	0,314
RPE-ULR	18,1 ± 1,9 (12,0-20,0) Q: 19,0 (17,0/20,0)	18,6 ± 1,4 (15,0-20,0) Q: 19,0 (18,0/20,0)	0,070
NRS-ULR	1,6 ± 2,2 (0,0-9,0) Q: 1,0 (0,0/3,0)	1,62 ± 1,8 (0,0-7,0) Q: 1,0 (0,0/2,5)	0,365

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels Mann-Whitney U-test. N=Stichprobengröße, RPE = Ratings of perceived exertion (Skala 6-20), NRS = Numerische Rating Skala zur Schmerzerfassung (Skala 0-10)

Ergebnisse

Tabelle 34: Ergebnisse der Korrelationsanalyse für die Variablen WFH-Score (Gesamt, Kniegelenk, Sprunggelenk) und relative isometrische Maximalkraft (MVIC) bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=198) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K: N=85)

WFH-Score	Gruppe	MVIC-BL _{rel} (Nm*kg ⁻¹)	MVIC-ULL _{rel} (Nm*kg ⁻¹)	MVIC-ULR _{rel} (Nm*kg ⁻¹)
Gesamt	H	-0,66***	-0,63***	-0,67***
	K	-0,20	-0,19	-0,17
Kniegelenk links	H	-0,46***	-0,56***	-0,29***
	K	0,00	-0,07	0,02
Kniegelenk rechts	H	-0,48***	-0,35***	-0,61***
	K	-0,27*	-0,25*	-0,27*
Sprunggelenk links	H	-0,43***	-0,46***	-0,39***
	K	-0,13	-0,07	-0,11
Sprunggelenk rechts	H	-0,39***	-0,36***	-0,46***
	K	-0,05	-0,01	-0,04

Korrelationsanalyse erfolgte mittels Rangkorrelation nach Spearman (r_s). Signifikanzniveau der Korrelation * $p < 0,05$, * $p < 0,001$**

Aus Tabelle 34 wird ersichtlich, dass bei hämophilen Patienten ein bedeutsamer Zusammenhang zwischen der Gelenksituation und der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris vorlag. Die orthopädische Gesamtgelenksituation wies hierbei die höchste Korrelation mit der Maximalkraft der Kniegelenkextensoren auf, gefolgt von der Kniegelenksituation. Weitere Korrelationen zeigten sich zwischen der isometrischen Maximalkraft und dem Alter (MVIC-BL_{rel}: $r_s = -0,59$, MVIC-ULL_{rel}: $r_s = -0,62$, $r_s = -0,59$; alle $p < 0,001$), die auch bei nicht-hämophilen Kontrollprobanden festgestellt werden konnten (MVIC-BL_{rel}: $r_s = -0,57$, MVIC-ULL_{rel}: $r_s = -0,61$, $r_s = -0,55$; alle $p < 0,001$).

Ergebnisse

4.1.4 Isometrische Maximalkraft in verschiedenen Altersabschnitten

Abbildung 23 stellt die absolute bilaterale Maximalkraft der einzelnen Altersgruppen grafisch in Form eines Whisker-Boxplot-Diagramms dar. Ab dem vierten Lebensjahrzehnt war in der Hämophiliegruppe eine signifikant geringere absolute Maximalkraft festzustellen. Betrachtet man hingegen die auf das Körpergewicht normierten bilateralen Maximalkraftwerte, so waren diese bei hämophilen Patienten in allen Altersabschnitten (A-D) signifikant geringer als bei Kontrollpersonen (Tab. 35). Dieser Kraftunterschied der bilateralen Maximalkraft zwischen H und K nahm mit ansteigendem Alter deutlich zu. Bezüglich des Schmerz- und Anstrengungsempfindens während der bilateralen Maximalkrafttestung konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede nachgewiesen werden (Tab. 36).

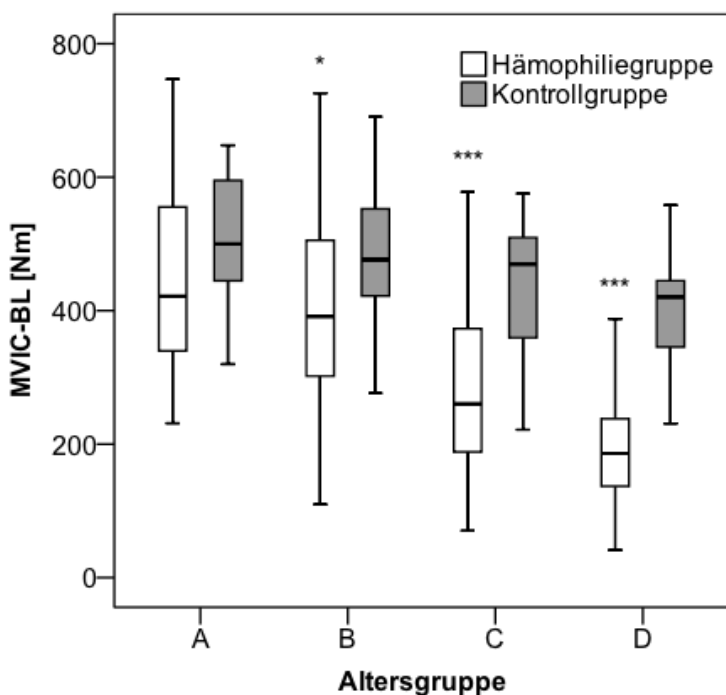


Abbildung 23: Whisker-Boxplots der absoluten bilateralen Maximalkraft des *M. quadriceps femoris* (MVIC-BL) bei Patienten mit schwerer Hämophilie und nicht-hämophilen Kontrollpersonen in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre). */*** kennzeichnet einen Unterschied zwischen der Hämophilie- und Kontrollgruppe bei $p < 0,05$ / $p < 0,001$

Ergebnisse

Tabelle 35: Relative bilaterale Maximalkraftwerte des M. quadriceps femoris (MVIC-BL_{rel}) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre) bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H)

Altersabschnitt	N		MVIC-BL _{rel} (Nm*kg ⁻¹)		Differenz der Mittelwerte (%)	p-Wert
	H	K	H	K		
A	38	27	5,5 ± 1,7 (2,9-9,2) Q: 5,1 (4,2/7,2)	6,4 ± 1,0 (4,9-8,5) Q: 6,0 (5,5/7,3)	14,1	0,021 ^B
B	57	15	4,9 ± 1,7 (1,7-9,9) Q: 4,9 (3,6/5,9)	6,3 ± 1,2 (4,2-8,4) Q: 6,3 (5,5/7,4)	22,2	0,004 ^A
C	61	12	3,5 ± 1,5 (0,9-7,3) Q: 3,2 (2,4/4,7)	5,1 ± 1,1 (3,4-7,2) Q: 4,9 (4,1/5,9)	31,4	0,001 ^B
D	25	25	2,5 ± 1,2 (0,7-5,4) Q: 2,2 (1,5/3,2)	4,8 ± 1,0 (2,2-6,0) Q: 5,1 (3,9/5,7)	43,1	0,000 ^B

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). ^ATest auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels T-Test für unabhängige Stichproben, ^BTest auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels Mann-Whitney U-Test. N = Stichprobengröße

Tabelle 36: Anstrengungs- (RPE) und Schmerzempfinden (NRS) während bilateraler (BL) MVIC-Testung bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre)

	RPE-BL			NRS-BL		
	H	K	p-Wert	H	K	p-Wert
A	17,6 ± 1,8 (15,0-20,0) Q: 17,0 (16,0/19,0)	18,1 ± 1,3 (15,0-20,0) Q: 18,0 (17,0/19,0)	0,195	1,5 ± 2,2 (0,0-8,0) Q: 0,0 (0,0/3,0)	1,7 ± 1,9 (0,0-6,0) Q: 1,0 (0,0/3,0)	0,416
B	17,8 ± 1,8 (13,0-20,0) Q: 18,0 (17,0/20,0)	17,9 ± 1,5 (16,0-20,0) Q: 18,0 (17,0/20,0)	0,972	1,8 ± 2,4 (0,0-9,0) Q: 1,0 (0,0/3,0)	1,7 ± 2,2 (0,0-7,0) Q: 1,0 (0,0/3,0)	0,798
C	17,3 ± 1,9 (12,0-20,0) Q: 17,0 (17,0/18,0)	17,3 ± 1,9 (13,0-19,0) Q: 18,0 (15,5/19,0)	0,755	1,7 ± 2,1 (0,0-7,0) Q: 1,0 (0,0/3,0)	1,3 ± 1,9 (0,0-5,0) Q: 0,5 (0,0/2,5)	0,603
D	17,1 ± 2,2 (13,0-20,0) Q: 17,0 (15,0/19,0)	17,8 ± 1,6 (15,0-20,0) Q: 18,0 (16,5/19,5)	0,344	1,3 ± 2,1 (0,0-7,0) Q: 0,0 (0,0/2,0)	1,5 ± 2,2 (0,0-8,0) Q: 0,0 (0,0/2,5)	0,864

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels Mann-Whitney U-test. RPE = Ratings of perceived exertion (Skala 6-20), NRS = Numerische Rating Skala zur Schmerzerfassung (Skala 0-10)

Ergebnisse

Auch bei Betrachtung der linken Extremität lag ein mit dem Alter deutlich zunehmender Kraftunterschied (25-52%) zwischen Patienten mit schwerer Hämophilie und nicht-hämophilen Kontrollpersonen vor (Abb. 24). Ab dem 30. Lebensjahr wurden bei hämophilen Patienten deutlich geringere absolute und relative Kraftwerte festgestellt. Patienten im Alter von 20-29 Jahren wiesen eine im Mittel um 11 Prozent geringere relative Maximalkraft der linken Extremität auf als altersgleiche Kontrollpersonen, wobei dieser Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant war (Tab. 37). In Bezug auf das mit der MVIC-Testung korrespondierende subjektive Anstrengungsempfinden zeigte sich ein Gruppenunterschied im Altersabschnitt D (50-59 Jahre). So schätzten Kontrollpersonen in diesem Altersabschnitt ihre Anstrengung höher ein als hämophile Patienten (Tab. 38). Hinsichtlich des Schmerzempfindens konnten keine Gruppenunterschiede nachgewiesen werden.

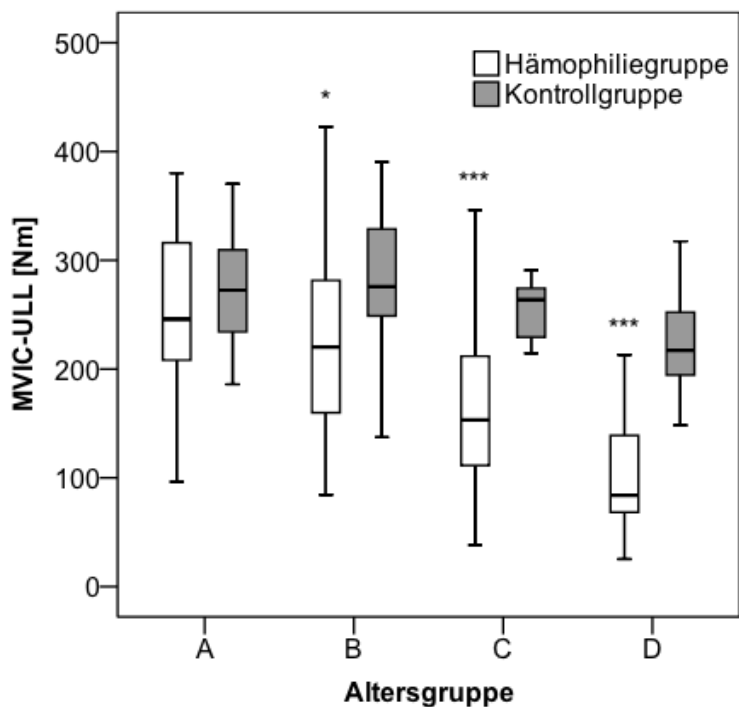


Abbildung 24: Whisker-Boxplots der absoluten Maximalkraftwerte des *M. quadriceps femoris* der linken Extremität (MVIC-ULL) bei Patienten mit schwerer Hämophilie und nicht-hämophilen Kontrollpersonen in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre). */*** kennzeichnet einen Unterschied zwischen der Hämophilie- und Kontrollgruppe bei $p < 0,05$ / $p < 0,001$

Ergebnisse

Tabelle 37: Relative Maximalkraftwerte des M. quadriceps femoris der linken Extremität (MVIC-ULL_{rel}) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre)

Altersabschnitt	N		MVIC-ULL _{rel} (Nm*kg ⁻¹)		Differenz der Mittelwerte (%)	p-Wert
	H	K	H	K		
A	38	27	3,1 ± 0,8 (1,1-5,3) Q: 2,9 (2,7/3,7)	3,5 ± 0,5 (2,6-4,4) Q: 3,5 (3,1/3,7)	11,4	0,056 ^A
B	57	15	2,7 ± 0,9 (0,9-5,0) Q: 2,9 (2,1/3,3)	3,6 ± 0,5 (2,5-4,5) Q: 3,7 (3,2/3,9)	25,0	0,000 ^A
C	61	12	2,0 ± 0,9 (0,5-4,4) Q: 2,2 (1,3/2,6)	2,9 ± 0,5 (2,2-3,7) Q: 2,8 (2,5/3,1)	31,0	0,000 ^A
D	25	25	1,3 ± 0,7 (0,3-2,9) Q: 1,1 (0,8/1,8)	2,7 ± 0,5 (1,8-3,5) Q: 2,7 (2,2/3,1)	51,9	0,000 ^B

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). ^ATest auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels T-Test für unabhängige Stichproben, ^BTest auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels Mann-Whitney U-Test. N = Stichprobengröße

Tabelle 38: Anstrengungs- (RPE) und Schmerzempfinden (NRS) während unilateraler MVIC-Testung der linken Extremität (ULL) bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre)

	RPE-ULL			NRS-ULL		
	H	K	p-Wert	H	K	p-Wert
A	18,2 ± 1,7 (15,0-20,0) Q: 18,5 (17,0/20,0)	19,0 ± 1,0 (17,0-20,0) Q: 19,0 (18,0/20,0)	0,107	1,3 ± 2,1 (0,0-8,0) Q: 0,0 (0,0/2,0)	1,4 ± 1,6 (0,0-6,0) Q: 1,0 (0,0/2,0)	0,374
B	18,5 ± 1,8 (13,0-20,0) Q: 19,0 (18,0/20,0)	18,8 ± 1,1 (17,0-20,0) Q: 19,0 (18,0/20,0)	0,851	1,4 ± 2,4 (0,0-9,0) Q: 0,0 (0,0/2,0)	2,0 ± 2,4 (0,0-8,0) Q: 1,0 (0,0/3,0)	0,243
C	17,7 ± 2,2 (9,0-20,0) Q: 18,0 (17,0/20,0)	18,6 ± 0,8 (17,0-19,0) Q: 19,0 (18,3/19,0)	0,323	1,8 ± 2,3 (0,0-8,0) Q: 1,0 (0,0/3,0)	1,6 ± 1,9 (0,0-6,0) Q: 1,0 (0,0/3,0)	0,906
D	17,2 ± 2,2 (13,0-20,0) Q: 17,0 (15,0/19,0)	18,5 ± 1,6 (15,0-20,0) Q: 19,0 (18,0/20,0)	0,022	1,2 ± 2,3 (0,0-8,0) Q: 0,0 (0,0/1,5)	1,0 ± 1,2 (0,0-4,0) Q: 1,0 (0,0/2,0)	0,569

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels Mann-Whitney U-test. RPE = Ratings of perceived exertion (Skala 6-20), NRS = Numerische Rating Skala zur Schmerzerfassung (Skala 0-10)

Ergebnisse

Analog zu den Ergebnissen der linken Extremität, zeigte sich auch für die rechte Extremität ein ab dem 30. Lebensjahr signifikanter und mit ansteigendem Alter zunehmender Kraftunterschied zwischen hämophilen Patienten und Kontrollpersonen (Abb. 25). Tabelle 39 stellt die auf das Körpergewicht normierten Drehmomente der rechten Extremität dar. Sowohl für die absoluten als auch normierten relativen Maximalkraftwerte der rechten Extremität konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten im Alter von 20-29 Jahren und altersgleichen Kontrollpersonen nachgewiesen werden. Wie bereits für die linke Extremität beschrieben, schätzten Kontrollpersonen im Alter von 50-59 Jahren ihre subjektive Anstrengung auch während der MVIC-Testung der rechten Extremität höher ein als hämophile Patienten (Tab. 40). Gruppenunterschiede für das mit der MVIC-Testung korrespondierende Schmerzempfinden konnten nicht festgestellt werden.

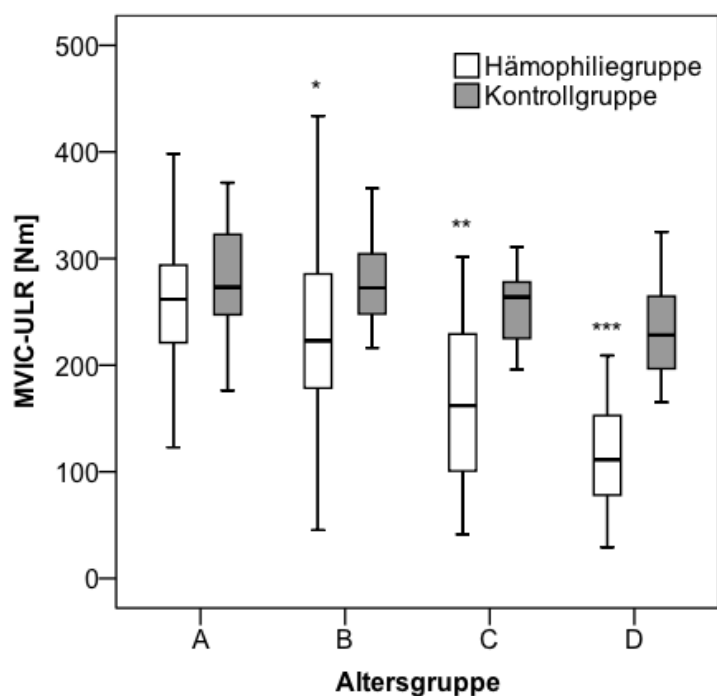


Abbildung 25: Whisker-Boxplots der absoluten Maximalkraftwerte des *M. quadriceps femoris* der rechten Extremität (MVIC-ULR) bei Patienten mit schwerer Hämophilie und nicht-hämophilen Kontrollpersonen in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre). */**/** kennzeichnet einen Unterschied zwischen der Hämophilie- und Kontrollgruppe bei $p < 0,05$ / $p < 0,01$ / $p < 0,001$

Ergebnisse

Tabelle 39: Relative Maximalkraftwerte des M. quadriceps femoris der rechten Extremität (MVIC-ULR_{rel}) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre)

Altersabschnitt	N		MVIC-ULR _{rel} (Nm*kg ⁻¹)		Differenz der Mittelwerte (%)	p-Wert
	H	K	H	K		
A	38	27	3,2 ± 0,8 (1,2-4,5) Q: 3,1 (2,8/3,8)	3,5 ± 0,6 (2,5-4,9) Q: 3,5 (3,1/3,9)	8,6	0,056 ^A
B	57	15	2,7 ± 0,9 (0,6-4,9) Q: 2,7 (2,0/3,3)	3,6 ± 0,6 (2,7-4,7) Q: 3,6 (3,3/3,9)	25,0	0,000 ^A
C	61	12	2,0 ± 0,9 (0,6-3,9) Q: 2,0 (1,3/2,8)	2,9 ± 0,6 (1,9-3,9) Q: 2,9 (2,4/3,2)	31,0	0,004 ^B
D	25	25	1,5 ± 0,8 (0,5-3,6) Q: 1,3 (0,9/1,8)	2,8 ± 0,6 (1,8-3,8) Q: 2,9 (2,4/3,2)	46,4	0,000 ^B

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). ^ATest auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels T-Test für unabhängige Stichproben, ^BTest auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels Mann-Whitney U-Test. N = Stichprobengröße

Tabelle 40: Anstrengungs- (RPE) und Schmerzempfinden (NRS) während unilateraler MVIC-Testung der rechten Extremität (ULR) bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre)

	RPE-ULR			NRS-ULR		
	H	K	p-Wert	H	K	p-Wert
A	18,2 ± 1,9 (13,0-20,0) Q: 19,0 (16,8/20,0)	19,0 ± 1,1 (16,0-20,0) Q: 19,0 (18,0/20,0)	0,159	1,1 ± 1,8 (0,0-7,0) Q: 0,0 (0,0/2,0)	1,4 ± 1,6 (0,0-6,0) Q: 1,0 (0,0/2,0)	0,191
B	18,5 ± 1,6 (14,0-20,0) Q: 19,0 (17,0/20,0)	18,9 ± 0,9 (17,0-20,0) Q: 19,0 (18,0/20,0)	0,687	1,9 ± 2,7 (0,0-9,0) Q: 1,0 (0,0/2,5)	2,6 ± 2,1 (0,0-7,0) Q: 2,0 (1,0/4,0)	0,084
C	17,9 ± 1,9 (13,0-20,0) Q: 18,0 (17,0/20,0)	18,3 ± 1,4 (15,0-20,0) Q: 19,0 (17,3/19,0)	0,831	1,9 ± 2,1 (0,0-7,0) Q: 2,0 (0,0/3,0)	1,3 ± 1,9 (0,0-6,0) Q: 0,5 (0,0/2,5)	0,319
D	17,3 ± 2,2 (12,0-20,0) Q: 17,0 (15,5/19,0)	18,7 ± 1,4 (15,0-20,0) Q: 19,0 (17,0/20,0)	0,020	1,3 ± 1,9 (0,0-6,0) Q: 0,0 (0,0/2,0)	1,4 ± 1,6 (0,0-6,0) Q: 1,0 (0,0/2,0)	0,507

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels Mann-Whitney U-test. RPE = Ratings of perceived exertion (Skala 6-20), NRS = Numerische Rating Skala zur Schmerzerfassung (Skala 0-10)

Ergebnisse

In Tabelle 41 sind die relativen Maximalkraftwerte der Sondergruppen S1 und S2 deskriptiv dargestellt.

Tabelle 41: Deskriptive Darstellung der relativen Maximalkraft des M. quadriceps femoris bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) in den Altersabschnitten S1 (17-19 Jahre) und S2 (60-69 Jahre)

	N		MVIC-BL _{rel} (Nm*kg ⁻¹)		MVIC-ULL _{rel} (Nm*kg ⁻¹)		MVIC-ULR _{rel} (Nm*kg ⁻¹)	
	H	K	H	K	H	K	H	K
S1	13	-	5,7 ± 1,7 (3,1-9,6) Q: 5,5 (4,6/6,8)	-	3,4 ± 0,8 (1,8-4,8) Q: 3,4 (3,0/4,1)	-	3,6 ± 0,8 (2,2-5,1) Q: 3,4 (3,1/4,3)	-
S2	4	6	1,9 ± 0,9 (0,8-2,9) Q: 1,9 (0,9/2,8)	4,6 ± 0,6 (3,9-5,4) Q: 4,6 (4,0/5,2)	0,9 ± 0,5 (0,5-1,6) Q: 0,8 (0,6/1,5)	2,6 ± 0,3 (1,9-2,9) Q: 2,7 (2,5/2,8)	1,2 ± 0,5 (0,6-1,7) Q: 1,4 (0,7/1,7)	2,7 ± 0,3 (2,3-2,9) Q: 2,7 (2,4/2,9)

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). N = Stichprobengröße

Der statistische Vergleich der relativen Maximalkraftwerte innerhalb der Hämophilie- (Kruskal-Wallis Test, p<0,001) und Kontrollgruppe (ANOVA, p<0,001) zeigte signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Altersgruppen. Tabelle 42 gibt einen Überblick zu den Ergebnissen der jeweiligen Post-hoc Tests.

Ergebnisse

Tabelle 42: Post-hoc Testergebnisse. Altersgruppenvergleich (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre) der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris innerhalb der Hämophilie- (H) und Kontrollgruppe (K). Zusätzliche Betrachtung des Altersabschnitts S1 (17-19 Jahre) in Gruppe H.

Vergleich	MVIC-BL _{rel} (Nm*kg ⁻¹)		MVIC-ULL _{rel} (Nm*kg ⁻¹)		MVIC-ULR _{rel} (Nm*kg ⁻¹)	
	p-Wert	p-Wert	p-Wert	p-Wert	p-Wert	p-Wert
	H	K	H	K	H	K
A vs. B	0,100	1,000	0,052	1,000	0,007*	1,000
A vs. C	0,000*	0,005	0,000*	0,004	0,000*	0,010
A vs. D	0,000*	0,000	0,000*	0,000	0,000*	0,000
A vs. S1	0,650	-	0,157	-	0,078	-
B vs. C	0,000*	0,031	0,000*	0,001	0,001*	0,014
B vs. D	0,000*	0,001	0,000*	0,000	0,000*	0,000
B vs. S1	0,141	-	0,015	-	0,001*	-
C vs. D	0,001*	1,000	0,000*	1,000	0,013	1,000
C vs. S1	0,000*	-	0,000*	-	0,000*	-
D vs. S1	0,000*	-	0,000*	-	0,000*	-

*Der Gruppenvergleich erfolgte innerhalb der Gruppe H mittels Kruskal-Wallis Test und in Gruppe K mittels ANOVA. Der Post-hoc-Gruppenvergleich innerhalb der Gruppe H erfolgte mittels Mann-Whitney U-test und innerhalb der Gruppe K mittels Post-hoc Test nach Bonferroni. *kennzeichnet in Gruppe H einen signifikanten Gruppenunterschied auch nach Bonferroni-Korrektur (Holm 1979).*

4.2 Studienteil II

In diesem Kapitel werden die Untersuchungsergebnisse in Bezug auf Gesamt- und Altersgruppenunterschiede der Inter-Extremitäten-Differenz der Maximalkraft des M. quadriceps femoris (IED_{MVIC}) dargestellt. Darüber hinaus zeigt Kapitel 4.2.3 inwieweit der Parameter IED_{MVIC} mit Blutungsereignissen der Knie- und Sprunggelenke assoziiert ist.

4.2.1 IED_{MVIC} im Gesamtgruppenvergleich

Patienten mit schwerer Hämophilie wiesen verglichen mit nicht-hämophilen Kontrollprobanden eine signifikant höhere IED_{MVIC} auf (Tab. 43).

Tabelle 43: Inter-Extremitäten-Differenz der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris (IED_{MVIC} in %) bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K)

Parameter	H (N=198)	K (N=85)	p-Wert
IED_{MVIC} (%)	19,9 ± 19,9 (0,3-78,7) Q: 11,1 (5,3/27,3)	7,3 ± 5,4 (0,2-24,9) Q: 6,1 (2,9/10,5)	0,000

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels Mann-Whitney U-Test. N = Stichprobengröße

Bei 65 der insgesamt 198 Patienten (33%) wurde eine abnormale IED_{MVIC} ($AIED_{MVIC}$, Seitendifferenz >20%) diagnostiziert. Im Gegensatz dazu konnte in der Kontrollgruppe lediglich in drei Fällen eine $AIED_{MVIC}$ festgestellt werden. Abbildung 26 stellt die IED_{MVIC} -Werte hämophiler Patienten in Abhängigkeit zum Alter dar. Auffällig ist hierbei die besondere Häufung von $AIED_{MVIC}$ -Fällen ab dem 40. Lebensjahr. Die Rangkorrelation nach Spearman ergab für die Variablen IED_{MVIC} und Alter einen geringen statistischen Zusammenhang ($r_s=0,34$, $p<0,001$).

Ergebnisse

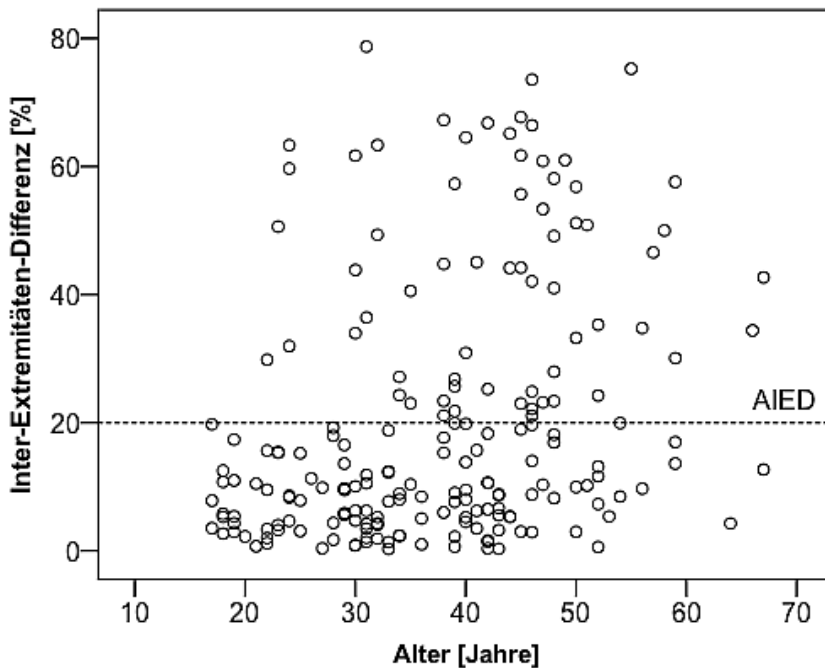


Abbildung 26: Alter (in Jahren) und Inter-Extremitäten-Differenz der isometrischen Maximalkraft des *M. quadriceps femoris* (IED_{MVIC} in %) bei Patienten mit schwerer Hämophilie im Alter von 17-67 Jahren ($N=198$). AIED = abnormale IED_{MVIC} . Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Übergang zur AIED.

Vergleicht man die schwächere ($MVIC_{MI}$) und stärkere Extremität ($MVIC_{MA}$) bezogen auf die IED_{MVIC} hinsichtlich der jeweiligen orthopädischen Gelenksituation, so ist bei hämophilen Patienten auf der schwächeren Seite ($MVIC_{MI}$) ein signifikant schlechterer Gelenkstatus der Knie- und Sprunggelenke feststellbar (Tab. 44). Bei den Kontrollpersonen wies die schwächere Extremität lediglich einen signifikant schlechteren Kniegelenkstatus auf, wohingegen für die Sprunggelenksituation keine relevanten Seitenunterschiede nachgewiesen werden konnten.

Ergebnisse

Tabelle 44: Relative Maximalkraftwerte des *M. quadriceps femoris* ($MVIC_{rel}$) und orthopädische Gelenksituation der Knie- ($WFH-Score_{KG}$) und Sprunggelenke ($WFH-Score_{SG}$) der schwächeren ($MVIC_{MI}$) und stärkeren Extremität ($MVIC_{MA}$) bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H, N=198) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K, N=85).

Gruppe	Parameter	$MVIC_{MI}$	$MVIC_{MA}$	p-Wert
H	$MVIC_{rel}$	2,2 ± 1,1 (0,3-4,9) Q: 2,2 (1,2/2,9)	2,7 ± 1,0 (0,5-5,3) Q: 2,8 (1,8/3,4)	0,000 ^B
	$WFH-Score_{KG}$	3,1 ± 2,8 (0,0-10,0) Q: 2,0 (1,0/5,0)	1,8 ± 2,4 (0,0-11,0) Q: 1,0 (0,0/2,0)	0,000 ^B
	$WFH-Score_{SG}$	5,0 ± 2,5 (0,0-10,0) Q: 6,0 (3,0/7,0)	4,5 ± 2,4 (0,0-11,0) Q: 5,0 (2,0/6,0)	0,002 ^B
K	$MVIC_{rel}$	3,0 ± 0,6 (1,8-4,5) Q: 3,1 (2,6/3,5)	3,3 ± 0,6 (2,0-4,9) Q: 3,2 (2,8/3,8)	0,000 ^A
	$WFH-Score_{KG}$	1,4 ± 0,8 (0,0-3,0) Q: 1,0 (1,0/2,0)	1,1 ± 0,7 (0,0-3,0) Q: 1,0 (1,0/1,5)	0,002 ^B
	$WFH-Score_{SG}$	2,6 ± 0,9 (1,0-6,0) Q: 2,0 (2,0/3,0)	2,5 ± 1,1 (0,0-5,0) Q: 2,0 (2,0/3,0)	0,505 ^B

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). ^ATest auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels t-Test für abhängige Stichproben, ^BTest auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. N = Stichprobengröße

4.2.2 IED_{MVIC} in verschiedenen Altersabschnitten

Tabelle 45 gibt eine Übersicht über die IED_{MVIC} bei Patienten mit schwerer Hämophilie und Kontrollpersonen in verschiedenen Altersabschnitten. Mit Ausnahme des Altersabschnitts der 30-39jährigen konnte für alle weiteren Lebensdekaden eine signifikant höhere IED_{MVIC} bei hämophilen Patienten nachgewiesen werden. Die IED_{MVIC} der jüngsten Patienten (Gruppe S1: 17-19 Jahre) betrug im Mittel $8,4 \pm 5,5\%$ (Range: 2,7-19,7%) und im Median 5,8% (3,9/11,7%; Q25/Q75) und war somit vergleichbar mit den Werten der Kontrollgruppe im Alter von 20-29 Jahren. Die IED_{MVIC} der jeweiligen Sondergruppen S2 sind in Tabelle 46 deskriptiv zusammengefasst.

Im Gegensatz zum Kontrollkollektiv ($p=0,505$) existierten innerhalb des hämophilen Patientenkollektivs signifikante Unterschiede des Parameters IED_{MVIC} zwischen den Altersabschnitten (Kruskal Wallis Test: $p=0,002$). Die entsprechenden post-hoc Tests zeigten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „HA vs. HC“, „HA vs. HD“ und „S1 vs. HD“ ($p<0,01$).

Ergebnisse

Tabelle 45: Inter-Extremitäten-Differenz (IED_{MVIC} in %) der isometrischen Maximalkraft des *M. quadriceps femoris* bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre)

Altersabschnitt	N		IED_{MVIC} (%)		p-Wert
	H	K	H	K	
A	38	27	13,4 ± 15,1 (0,4-63,2) Q: 9,5 (3,9/15,5)	6,7 ± 5,5 (0,5-21,9) Q: 5,5 (2,5/10,2)	0,047
B	57	15	18,0 ± 19,5 (0,3-78,7) Q: 10,1 (4,1/24,9)	6,8 ± 3,5 (2,9-12,2) Q: 5,2 (4,0/10,4)	0,117
C	61	12	25,3 ± 22,3 (0,3-73,6) Q: 18,3 (6,6/44,2)	7,3 ± 6,3 (0,8/24,9) Q: 5,9 (3,7/9,3)	0,004
D	25	25	27,0 ± 20,9 (0,6-75,3) Q: 19,9 (9,8/48,3)	8,9 ± 5,7 (0,2-20,3) Q: 9,1 (2,4/11,4)	0,001

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels Mann-Whitney U-Test. N = Stichprobengröße

Tabelle 46: Deskriptive Darstellung der Inter-Extremitäten-Differenz (IED_{MVIC} in %) der isometrischen Maximalkraft des *M. quadriceps femoris* bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) im Altersabschnitt S2 (60-69 Jahre)

Altersabschnitt	IED_{MVIC} (%)	
	H (N=4)	K (N=6)
S2	23,5 ± 18,0 (4,3-42,7) Q: 23,5 (6,4/40,6)	4,5 ± 5,3 (0,2-13,8) Q: 2,0 (0,9/9,2)

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). N = Stichprobengröße

Die Prävalenz abnormaler IED_{MVIC} (AIED) nahm bei erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie mit ansteigendem Alter deutlich zu (Tab. 47). Interessanterweise war diese abnorme Kraftdiskrepanz im Altersabschnitt der 50-59jährigen bei durchschnittlich jedem zweiten Patienten nachweisbar. In der jüngsten Gruppe hämophiler Patienten (S1: 17-19 Jahre) wurden keine Fälle mit $AIED_{MVIC}$ identifiziert. In der ältesten Patientengruppe (H, S2: 60-69 Jahre) lag bei zwei der vier Probanden eine $AIED_{MVIC}$ vor.

Ergebnisse

Tabelle 47: Absolute und relative Häufigkeit einer kraftspezifischen abnormalen Inter-Extremitäten-Differenz (AIED) des M. quadriceps femoris bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre)

Altersabschnitt	H			K		
	N	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (%)	N	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (%)
A	38	5	13,2	27	1	3,7
B	57	19	33,3	15	0	0,0
C	61	27	44,3	12	1	8,3
D	25	12	48,0	25	1	4,0

N = Stichprobengröße

4.2.3 IED_{MVIC} und Blutungshäufigkeit der Knie- und Sprunggelenke

In den folgenden Unterpunkten 4.2.3.1 und 4.2.3.2 wird die Anzahl von Knie- und Sprunggelenkblutungen bei hämophilen Patienten mit vollständiger Blutungsdokumentation für die Zeiträume 1 Jahr und 5 Jahre retrograd für drei unterschiedliche Gruppenkonstellationen dargestellt: a) Patienten mit vorhandener Blutungsdokumentation unabhängig vom Ausprägungsgrad der IED_{MVIC}, b) Patienten mit einer IED_{MVIC} < 20% und c) Patienten mit abnormaler IED_{MVIC} ≥ 20% (AIED_{MVIC}). Im Zuge der damit verbundenen statistischen Analyse sollte untersucht werden, ob für die o.g. Zeiträume eine höhere Blutungshäufigkeit auf Seiten der schwächeren Extremität vorlag.

4.2.3.1 IED_{MVIC} und Blutungshäufigkeit im Betrachtungszeitraum 1 Jahr retrograd

Für den Betrachtungszeitraum 1 Jahr retrograd lagen bei N=127 Patienten mit schwerer Hämophilie umfangreiche Blutungsunterlagen in Form von Substitutions-tagebüchern vor. Bei 39 dieser 127 Patienten (31%) existierte eine abnormale Inter-Extremitäten-Differenz der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris (AIED_{MVIC}). Tabelle 48 gibt einen Überblick über das Alter und anthropometrische Parameter der verschiedenen Gruppenkonstellationen.

Tabelle 48: Übersicht über das Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie (H) mit vollständiger Blutungsdokumentation für den Betrachtungszeitraum 1 Jahr retrograd. AIED_{MVIC} = abnormale Inter-Extremitäten-Differenz der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris

Parameter	H (N=127)	H ohne AIED _{MVIC} (N=88)	H mit AIED _{MVIC} (N=39)
Alter (Jahre)	38,8 ± 11,8 (17,0-67,0)	36,1 ± 11,4 (17,0-67,0)	44,9 ± 10,3 (22,0-67,0)
Größe (m)	1,78 ± 0,07 (1,63-1,96)	1,79 ± 0,08 (1,64-1,96)	1,76 ± 0,06 (1,63-1,88)
Gewicht (cm)	81,0 ± 14,9 (51,9-132,4)	81,8 ± 15,3 (55,5-132,4)	79,4 ± 14,2 (51,9-128,4)
BMI (kg m ⁻²)	25,5 ± 4,1 (17,7-42,9)	25,5 ± 3,9 (17,7-36,9)	25,5 ± 4,4 (19,3-42,9)

N = Stichprobengröße

Der statistische Vergleich der gepoolten schwächeren Extremitäten (MVIC_{MI}) mit den gepoolten stärkeren Extremitäten (MVIC_{MA}) der Gesamtstichprobe (N=127) ergab für die schwächere Extremität signifikant schlechtere Werte des Kniegelenkstatus (Tab.

Ergebnisse

49). Unterschiede in der Anzahl der Kniegelenkblutungen zwischen den Extremitäten konnten für den Betrachtungszeitraum nicht nachgewiesen werden. Hinsichtlich des orthopädischen Sprunggelenkstatus sowie der Blutungshäufigkeit der Sprunggelenke konnten für dieses Untersuchungsszenario keine signifikanten Unterschiede zwischen den stärkeren und schwächeren Extremitäten festgestellt werden.

Tabelle 49: Vergleich der schwächeren ($MVIC_{MI}$) und der stärkeren Extremität ($MVIC_{MA}$) des Gesamtkollektivs von Patienten mit schwerer Hämophilie mit vollständiger Blutungsdokumentation (N=127) für den Betrachtungszeitraum 1 Jahr retrograd

Parameter	$MVIC_{MI}$	$MVIC_{MA}$	p-Wert
$MVIC_{rel}$ ($Nm\ kg^{-1}$)	2,2 ± 1,0 (0,3-4,9) Q: 2,2 (1,3/2,9)	2,6 ± 0,9 (0,5-5,1) Q: 2,8 (1,8/3,3)	0,000
WFH-Score_{KG}	3,1 ± 2,9 (0,0-10,0) Q: 2,0 (1,0/5,0)	1,9 ± 2,5 (0,0-11,0) Q: 1,0 (0,0/2,0)	0,000
WFH-Score_{SG}	5,1 ± 2,5 (0,0-10,0) Q: 6,0 (3,0/7,0)	4,7 ± 2,4 (0,0-11,0) Q: 5,0 (3,0/7,0)	0,059
Kniegelenkblutungen	0,6 ± 1,8 (0,0-11,0) Q: 0,0 (0,0/0,0)	0,6 ± 1,7 (0,0-11,0) Q: 0,0 (0,0/0,0)	0,729
Sprunggelenkblutungen	0,8 ± 2,1 (0,0-11,0) Q: 0,0 (0,0/1,0)	0,9 ± 1,9 (0,0-12,0) Q: 0,0 (0,0/1,0)	0,550

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Unterschiede erfolgte mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Bei dem Vergleich der gepoolten Extremitäten ausschließlich von Patienten ohne $AIED_{MVIC}$ (N=88; $IED_{MVIC} < 20\%$) zeigte sich ebenfalls ein schlechterer Kniegelenkstatus auf Seiten der schwächeren Extremität (Tab. 50). Die Anzahl der Kniegelenkblutungen unterschied sich nicht zwischen den Extremitäten. Für die Sprunggelenke waren weder im Gelenkstatus noch in der Anzahl der Blutungsereignisse Unterschiede zwischen den gepoolten Extremitäten nachweisbar.

Ergebnisse

Tabelle 50: Vergleich der schwächeren ($MVIC_{MI}$) und der stärkeren Extremität ($MVIC_{MA}$) von Patienten mit schwerer Hämophilie ohne abnormale Inter-Extremitäten-Differenz ($AIED_{MVIC}$) der isometrischen Maximalkraft des *M. quadriceps femoris* mit vollständiger Blutungsdokumentation (N=88) für den Betrachtungszeitraum 1 Jahr retrograd

Parameter	$MVIC_{MI}$	$MVIC_{MA}$	p-Wert
$MVIC_{rel}$ ($Nm\ kg^{-1}$)	2,5 ± 0,9 (0,4-4,9) Q: 2,7 (1,9/3,0)	2,8 ± 1,0 (0,5-5,1) Q: 2,9 (2,2/3,3)	0,000
WFH-Score _{KG}	2,3 ± 2,4 (0,0-10,0) Q: 1,0 (1,0/2,8)	1,8 ± 2,4 (0,0-11,0) Q: 1,0 (0,0/2,0)	0,002
WFH-Score _{SG}	4,7 ± 2,6 (0,0-10,0) Q: 5,0 (2,3/7,0)	4,4 ± 2,4 (0,0-11,0) Q: 4,0 (2,0/6,0)	0,149
Kniegelenkblutungen	0,5 ± 1,6 (0,0-11,0) Q: 0,0 (0,0/0,0)	0,7 ± 1,9 (0,0-11,0) Q: 0,0 (0,0/1,0)	0,191
Sprunggelenkblutungen	0,9 ± 2,1 (0,0-11,0) Q: 0,0 (0,0/1,0)	0,9 ± 2,1 (0,0-12,0) Q: 0,0 (0,0/1,0)	0,516

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Unterschiede erfolgte mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Tabelle 51 stellt den Inter-Extremitätenvergleich bei Patienten mit einer diagnostizierten AIED (N=39; $IED_{MVIC} >20\%$) dar. Hierbei zeigte sich ein deutlich schlechterer Kniegelenkstatus auf Seiten der schwächeren Extremität. Ein signifikanter Unterschied in der Anzahl von Kniegelenksblutungen lag auch hier nicht vor. Darüber hinaus konnte weder für die orthopädische Sprunggelenksituation, noch für die Häufigkeit von Sprunggelenkblutungen ein signifikanter Extremitäten-Unterschied festgestellt werden.

Ergebnisse

Tabelle 51: Vergleich der schwächeren (MVIC_{MI}) und der stärkeren Extremität (MVIC_{MA}) von Patienten mit schwerer Hämophilie mit abnormaler Inter-Extremitäten-Differenz (AIED_{MVIC}) der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris mit vollständiger Blutungsdokumentation (N=39) für den Betrachtungszeitraum 1 Jahr retrograd

Parameter	MVIC _{MI}	MVIC _{MA}	p-Wert
MVIC_{rel} (Nm kg⁻¹)	1,3 ± 0,6 (0,3-2,6) Q: 1,2 (0,8/1,7)	2,2 ± 0,8 (1,1-3,9) Q: 2,1 (1,6/2,9)	0,000
WFH-Score_{KG}	5,1 ± 2,9 (0,0-10,0) Q: 5,0 (3,0/8,0)	2,2 ± 2,6 (0,0-10,0) Q: 1,0 (1,0/2,0)	0,000
WFH-Score_{SG}	6,0 ± 2,0 (0,0-9,0) Q: 6,0 (5,0/8,0)	5,6 ± 2,1 (1,0-10,0) Q: 6,0 (4,0/7,0)	0,195
Kniegelenkblutungen	0,9 ± 2,1 (0,0-8,0) Q: 0,0 (0,0/0,0)	0,4 ± 1,1 (0,0-6,0) Q: 0,0 (0,0/0,0)	0,209
Sprunggelenkblutungen	0,8 ± 1,9 (0,0-10,0) Q: 0,0 (0,0/1,0)	0,6 ± 1,2 (0,0-4,0) Q: 0,0 (0,0/1,0)	0,887

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Unterschiede erfolgte mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Zusammenfassend konnte für den Betrachtungszeitraum 1 Jahr retrograd auf Seiten der Extremität mit geringerer Maximalkraft keine höhere Anzahl von Blutungsereignissen der Knie- und Sprunggelenke nachgewiesen werden.

4.2.3.2 IED_{MVIC} und Blutungshäufigkeit im Betrachtungszeitraum 5 Jahre retrograd

Für den retrospektiven Betrachtungszeitraum von 5 Jahren lagen bei N=106 Patienten Blutungsunterlagen in Form von Substitutionstagebüchern vor. Tabelle 52 stellt das Alter und anthropometrische Messparameter der jeweiligen Untersuchungsgruppen dar. Bei 37 der 106 Patienten war eine AIED der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris existent.

Tabelle 52: Übersicht über das Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie (H) mit vollständiger Blutungsdokumentation für den Betrachtungszeitraum 5 Jahre retrograd. AIED_{MVIC} = abnormale Inter-Extremitäten-Differenz (AIED) der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris

Parameter	H (N=106)	H ohne AIED _{MVIC} (N=69)	H mit AIED _{MVIC} (N=37)
Alter (Jahre)	39,6 ± 12,4 (17,0-67,0)	36,5 ± 12,5 (17,0-67,0)	45,6 ± 9,8 (22,0-67,0)
Größe (m)	1,78 ± 0,07 (1,63-1,96)	1,78 ± 0,08 (1,64-1,96)	1,77 ± 0,07 (1,63-1,93)
Gewicht (cm)	79,2 ± 13,8 (51,9-128,4)	79,0 ± 13,4 (55,5-116,9)	79,6 ± 14,6 (51,9-128,4)
BMI (kg m ⁻²)	25,0 ± 3,9 (17,7-42,9)	24,8 ± 3,8 (17,7-35,8)	25,5 ± 4,2 (19,3-42,9)

N = Stichprobengröße

Die statistische Analyse auf Gruppenunterschiede zwischen den gepoolten schwächeren Extremitäten mit den gepoolten stärkeren Extremitäten zeigte für das Gesamtkollektiv von N=106 Patienten mit schwerer Hämophilie, dass die schwächeren Extremitäten durch einen signifikant schlechteren Kniegelenkstatus gekennzeichnet waren. Bei den schwächeren Extremitäten war eine tendenziell höhere Blutungshäufigkeit erkennbar (Tab. 53). Jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant (p=0,06) Für die orthopädische Sprunggelenksituation sowie die Häufigkeit von Sprunggelenkblutungen konnte kein signifikanter Unterschied im Extremitätenvergleich nachgewiesen werden.

Ergebnisse

Tabelle 53: Vergleich der schwächeren (MVIC_{MI}) und der stärkeren Extremität (MVIC_{MA}) des Gesamtkollektivs von Patienten mit schwerer Hämophilie mit vollständiger Blutungsdokumentation (N=106) für den Betrachtungszeitraum 5 Jahre retrograd

Parameter	MVIC _{MI}	MVIC _{MA}	p-Wert
MVIC _{rel} (Nm kg ⁻¹)	2,1 ± 1,1 (0,3-4,9) Q: 2,2 (1,3/2,9)	2,6 ± 1,0 (0,5-5,1) Q: 2,8 (1,8/3,3)	0,000
WFH-Score _{KG}	3,4 ± 2,9 (0,0-10,0) Q: 2,0 (1,0/6,0)	2,4 ± 2,6 (0,0-11,0) Q: 1,0 (0,0/2,0)	0,000
WFH-Score _{SG}	4,8 ± 2,6 (0,0-10,0) Q: 5,0 (3,0/7,0)	4,7 ± 2,5 (0,0-11,0) Q: 5,0 (2,8/7,0)	0,616
Kniegelenkblutungen	4,7 ± 11,6 (0,0-76,0) Q: 1,0 (0,0/3,0)	2,5 ± 6,2 (0,0-35,0) Q: 0,0 (0,0/2,0)	0,062
Sprunggelenkblutungen	3,2 ± 5,7 (0,0-30,0) Q: 1,0 (0,0/4,0)	4,6 ± 9,1 (0,0-41,0) Q: 1,0 (0,0/4,0)	0,091

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Unterschiede erfolgte mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Die statistische Analyse auf Gruppenunterschiede ausschließlich bei Patienten ohne diagnostizierte AIED_{MVIC} (N=69, IED_{MVIC} <20%) ergab, dass sich der orthopädische Kniegelenkstatus, nicht jedoch die Häufigkeit von Kniegelenkblutungen signifikant zwischen den schwächeren und stärkeren Extremitäten unterschied (Tab. 54).

Tabelle 54: Vergleich der schwächeren (MVIC_{MI}) und der stärkeren Extremität (MVIC_{MA}) von Patienten mit schwerer Hämophilie ohne abnormale Inter-Extremitäten-Differenz (AIED_{MVIC}) der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris mit vollständiger Blutungsdokumentation (N=69) für den Betrachtungszeitraum 5 Jahre retrograd

Parameter	MVIC _{MI}	MVIC _{MA}	p-Wert
MVIC _{rel} (Nm kg ⁻¹)	2,6 ± 1,0 (0,5-4,9) Q: 2,7 (2,1/3,2)	2,8 ± 1,1 (0,5-5,1) Q: 2,9 (2,3/3,4)	0,000
WFH-Score _{KG}	2,4 ± 2,4 (0,0-10,0) Q: 1,0 (1,0/3,0)	1,9 ± 2,5 (0,0-11,0) Q: 1,0 (0,0/2,0)	0,011
WFH-Score _{SG}	4,2 ± 2,7 (0,0-10,0) Q: 4,0 (2,0/6,0)	4,2 ± 2,4 (0,0-11,0) Q: 4,0 (2,0/6,0)	0,872
Kniegelenkblutungen	2,9 ± 7,8 (0,0-48,0) Q: 1,0 (0,0/2,5)	2,9 ± 7,1 (0,0-35,0) Q: 1,0 (0,0/2,0)	0,922
Sprunggelenkblutungen	3,1 ± 5,8 (0,0-30,0) Q: 1,0 (0,0/4,0)	4,1 ± 8,3 (0,0-40,0) Q: 0,0 (0,0/4,0)	0,240

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Unterschiede erfolgte mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Ergebnisse

Bezogen auf die Sprunggelenke waren keine Unterschiede in der Gelenksituation und der Blutungshäufigkeit nachweisbar.

Bei hämophilen Patienten mit einer diagnostizierten AIED_{MVIC} (N=37, IED_{MVIC} >20%) war für den retrospektiven Betrachtungszeitraum von 5 Jahren neben einer signifikant schlechteren Kniegelenksituation eine signifikant höhere Anzahl an Kniegelenkblutungen festzustellen (Tab. 55). Der Sprunggelenkzustand sowie die Blutungshäufigkeit unterschieden sich hingegen nicht zwischen den Extremitäten mit geringerer und stärkerer Muskelkraft der Kniegelenkextensoren.

Tabelle 55: Vergleich der schwächeren (MVIC_{MI}) und der stärkeren Extremität (MVIC_{MA}) von Patienten mit schwerer Hämophilie mit abnormaler Inter-Extremitäten-Differenz (AIED_{MVIC}) der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris mit vollständiger Blutungsdokumentation (N=37) für den Betrachtungszeitraum 5 Jahre retrograd

Parameter	MVIC _{MI}	MVIC _{MA}	p-Wert
MVIC _{rel} (Nm kg ⁻¹)	1,3 ± 0,6 (0,3-2,6) Q: 1,2 (0,8/1,7)	2,3 ± 0,8 (0,8-3,5) Q: 2,2 (1,6/2,9)	0,000
WFH-Score _{KG}	5,4 ± 2,9 (0,0-10,0) Q: 6,0 (3,0/8,0)	2,6 ± 2,8 (0,0-10,0) Q: 1,0 (1,0/3,5)	0,000
WFH-Score _{SG}	5,9 ± 2,1 (0,0-9,0) Q: 6,0 (4,0/7,0)	5,7 ± 2,3 (1,0-10,0) 6,0 (4,0/7,5)	0,471
Kniegelenkblutungen	7,9 ± 16,2 (0,0-76,0) Q: 1,0 (0,0/8,0)	1,6 ± 4,3 (0,0-25,0) Q: 0,0 (0,0/1,0)	0,002
Sprunggelenkblutungen	3,2 ± 5,7 (0,0-27,0) Q: 1,0 (0,0/4,0)	5,6 ± 10,6 (0,0-41,0) Q: 1,0 (0,0/5,0)	0,184

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Unterschiede erfolgte mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Zusammenfassend zeigte sich im Betrachtungszeitraum von 5 Jahren retrograd eine signifikant höhere Anzahl von Kniegelenkblutungen auf Seiten der Extremität mit geringerer Maximalkraft.

4.3 Studienteil III

In diesem Kapitel werden die Untersuchungsergebnisse in Bezug auf Gesamt- und Altersgruppenunterschiede von Kraftfluktuationen zwischen Patienten mit schwerer Hämophilie und nicht-hämophilen Kontrollpersonen dargestellt. Zudem wird dargelegt inwiefern der Kniegelenk- und Kraftzustand eine Auswirkung auf die Ausprägung von Kraftfluktuationen haben.

4.3.1 Kraftfluktuation im Gesamtgruppenvergleich

Insgesamt konnte bei 194 der 198 Patienten mit schwerer Hämophilie und bei 85 Kontrollpersonen die Kraftfluktuation während maximal willkürlicher isometrischer Muskelkontraktion bestimmt werden. Der Ausschluss von vier hämophilen Patienten ist dadurch zu erklären, dass hierfür keine Rohwerte der Kraftmessung im Speichersystem der m3Diagnos-Analysesoftware hinterlegt waren. Vermutlich ist das Fehlen dieser Daten auf einen fehlerhaften Speichervorgang zurückzuführen. Aufgrund der geringfügig veränderten Stichprobengröße werden im Folgenden die Gruppencharakteristika erneut dargestellt.

Tabelle 56: Alter und anthropometrische Daten der Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und der nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K)

Parameter	H (N=194)	K (N=85)	p-Wert
Alter (Jahre)	37,6 ± 11,3 (17,0-67,0) Q: 38,5 (29,0/46,0)	40,6 ± 14,0 (20,0-68,0) Q: 40,0 (27,0/55,0)	0,142
Größe (m)	1,79 ± 0,07 (1,63-1,96) Q: 1,79 (1,73/1,85)	1,79 ± 0,07 (1,65-1,94) Q: 1,79 (1,75/1,85)	0,256
Gewicht (kg)	82,1 ± 15,2 (51,9-132,4) Q: 79,7 (72,0/88,4)	82,2 ± 11,1 (52,9-107,1) Q: 82,3 (75,3/90,5)	0,254
BMI (kg/m²)	25,7 ± 4,2 (17,7-42,9) Q: 25,1 (22,9/27,8)	25,4 ± 3,3 (19,4-36,1) Q: 25,3 (22,9/27,6)	0,828

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels Mann-Whitney U-Test. N = Stichprobengröße

Tabelle 56 ist zu entnehmen, dass die Untersuchungsgruppen hinsichtlich ihres Alters sowie grundlegender anthropometrischer Eigenschaften vergleichbar waren.

Ergebnisse

Das rechte Kniegelenk wies in der Hämophiliegruppe einen signifikant schlechteren Gelenkstatus auf als die Kontrollgruppe ($p < 0,05$) (Tab. 57). Für das linke Kniegelenk lag ein tendenziell schlechterer Gelenkscore in der Hämophiliegruppe vor ($p = 0,066$).

Tabelle 57: Knie- und Sprunggelenkstatus bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K). KG-li = linkes Kniegelenk, KG-re = rechtes Kniegelenk, SG-li = linkes Sprunggelenk, SG-re = rechtes Sprunggelenk

Gelenkscore	H (N=194)	K (N=85)	p-Wert
WFH-Score _{KG-li}	2,6 ± 2,5 (0,0-10,0) Q: 2,0 (1,0/4,0)	1,5 ± 0,7 (0,0-3,0) Q: 1,0 (1,0/2,0)	0,066
WFH-Score _{KG-re}	2,4 ± 2,8 (0,0-11,0) Q: 1,0 (0,0/4,0)	1,0 ± 0,7 (0,0-3,0) Q: 1,0 (1,0/1,0)	0,026
WFH-Score _{SG-li}	4,7 ± 2,5 (0,0-10,0) Q: 5,0 (3,0/6,0)	2,7 ± 1,1 (0,0-6,0) Q: 3,0 (2,0/3,0)	0,000
WFH-Score _{SG-re}	4,9 ± 2,4 (0,0-11,0) Q: 5,0 (3,0/7,0)	2,3 ± 0,8 (1,0-5,0) Q: 2,0 (2,0/3,0)	0,000

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels Mann-Whitney U-test. N = Stichprobengröße

Die Sprunggelenke waren bei hämophilen Patienten ebenfalls durch höhere WFH-Score-Werte gekennzeichnet als bei Kontrollpersonen ($p < 0,001$).

Die statistische Analyse der CV-Werte ergab, dass die Kraftfluktuation bei hämophilen Patienten während maximal willkürlicher isometrischer Muskelkontraktion in allen Testsituationen (BL, ULL, ULR) signifikant höher war als in der nicht-hämophilen Kontrollgruppe ($p < 0,01$) (Tab. 58).

Tabelle 58: Kraftfluktuation (CV in %) während maximal willkürlicher isometrischer Muskelkontraktion (MVIC) des M. quadriceps femoris für die Testsituation bilateral (BL), unilateral links (ULL) und unilateral rechts (ULR) bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K)

Parameter	H (N=194)	K (N=85)	p-Wert
CV-BL _{MVIC} (%)	0,96 ± 1,09 (0,05-8,23) Q: 0,62 (0,31/1,17)	0,65 ± 1,13 (0,03-9,00) Q: 0,35 (0,15/0,72)	0,000
CV-ULL _{MVIC} (%)	2,04 ± 4,18 (0,05-35,86) Q: 0,74 (0,29/1,62)	0,85 ± 1,12 (0,06-8,17) Q: 0,50 (0,23/1,04)	0,008
CV-ULR _{MVIC} (%)	1,69 ± 3,19 (0,06-23,61) Q: 0,64 (0,29/1,45)	0,58 ± 0,62 (0,05-3,10) Q: 0,39 (0,18/0,68)	0,000

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels Mann-Whitney U-test. N = Stichprobengröße

Ergebnisse

In der Hämophiliegruppe zeigte sich lediglich ein schwacher Zusammenhang zwischen der Muskelkraft und dem korrespondierenden CV-Wert (CV-BL_{MVIC} und MVIC-BL_{rel}: $r_s = -0,32$; CV-ULL_{MVIC} und MVIC-ULL_{rel}: $r_s = -0,32$; CV-ULR_{MVIC} und MVIC-ULR_{rel}: $r_s = -0,44$; alle $p < 0,001$). Hinsichtlich eines möglichen statistischen Zusammenhangs zwischen der Kraftfluktuation und der Gelenksituation zeigte sich lediglich für das rechte Kniegelenk der Hämophiliegruppe eine schwache Korrelation ($r_s = 0,30$; $p < 0,001$). Eine Korrelation zwischen den Variablen Kraftfluktuation und Alter konnte weder in der Patientengruppe noch in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Tab. 59).

Tabelle 59: Ergebnisse der Korrelationsanalyse für die Variablen Kraftfluktuation (CV) und des Alters bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=194) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K: N=85)

Parameter	Gruppe	CV-BL _{MVIC} (%)	CV-ULL _{MVIC} (%)	CV-ULR _{MVIC} (%)
Alter (Jahre)	H	$r_s = 0,02$	$r_s = 0,00$	$r_s = 0,12$
	K	$r_s = 0,03$	$r_s = 0,11$	$r_s = -0,02$

Korrelationsanalyse erfolgte mittels Rangkorrelation nach Spearman (r_s)

4.3.2 Kraftfluktuation in verschiedenen Altersabschnitten

Die anthropometrischen und gelenkspezifischen Gruppencharakteristika der Altersabschnitte A, B und S2 sind aufgrund unveränderter Stichprobenumfänge dem Kapitel 4.1.2 zu entnehmen. Im Folgenden werden diese Parameter für die Altersabschnitte C, D und S1 erneut dargestellt, da sich die Stichprobengröße in diesen Gruppen geringfügig geändert hat (Tab. 60-62).

Zwischen hämophilen Patienten und den Kontrollprobanden konnten hinsichtlich des Alters, des Körpergewichtes und des BMI keine relevanten Gruppenunterschiede festgestellt werden. Lediglich im Altersabschnitt D (50-59 Jahre) zeigte sich für den Parameter Körpergröße ein signifikanter Gruppenunterschied. So waren hämophile Patienten in diesem Altersbereich etwas kleiner als die Kontrollgruppe ($p < 0,05$).

Im Altersabschnitt D (50-59 Jahre) lag bei hämophilen Patienten eine signifikant schlechtere Kniegelenksituation für beide Extremitäten vor (Tab. 61). Für die Alters-

Ergebnisse

abschnitte C und D zeigte sich in der Patientengruppe ein signifikant höherer Schädigungsgrad der Sprunggelenke verglichen mit der Kontrollgruppe.

Tabelle 60: Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie und nicht-hämophilen Kontrollpersonen in den Altersabschnitten C (40-49 Jahre) und D (50-59 Jahre)

Gruppe		N	Alter (Jahre)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
C	H	60	44,2 ± 2,7 (40,0-49,0) Q: 44,5 (42,0/46,0)	1,78 ± 0,07 (1,63-1,93) Q: 1,79 (1,73/1,84)	81,6 ± 16,0 (51,9-132,4) Q: 79,4 (71,9/87,9)	25,6 ± 4,2 (17,7/39,5) Q: 25,7 (22,9/27,7)
	K	12	43,3 ± 3,6 (40,0-49,0) Q: 41,5 (40,0/46,5)	1,81 ± 0,06 (1,72-1,92) Q: 1,81 (1,76/1,83)	87,4 ± 12,3 (66,2-107,1) Q: 89,7 (75,9/97,1)	26,8 ± 2,9 (21,1-30,0) Q: 27,5 (24,4/29,5)
D	H	24	53,7 ± 3,3 (50,0-59,0) Q: 52,5 (51,0/56,8)	1,74 ± 0,07* (1,65-1,87) Q: 1,75 (1,67/1,80)	81,0 ± 15,4 (56,6-128,4) Q: 81,7 (70,6/88,2)	26,7 ± 5,1 (19,8-42,9) Q: 25,8 (23,0/29,2)
	K	25	55,5 ± 2,4 (50,0-59,0) Q: 56,0 (53,5/57,5)	1,79 ± 0,06 (1,68-1,90) Q: 1,78 (1,74/1,84)	83,9 ± 9,8 (62,7-104,3) Q: 82,7 (76,4/90,9)	26,3 ± 3,4 (20,2-36,1) Q: 25,8 (24,1/27,6)

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Unterschiede zwischen H und K innerhalb der Altersabschnitte (C-D) erfolgte mittels Mann-Whitney U-Test. *kennzeichnet Gruppenunterschied bei $p < 0,05$; N = Stichprobengröße

Tabelle 61: Knie- und Sprunggelenksituation (WFH-Score) der linken und rechten Extremität bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) in den Altersabschnitten C (40-49 Jahre) und D (50-59 Jahre)

Gruppe		N	WFH-Score _{KG-li}	WFH-Score _{KG-re}	WFH-Score _{SG-li}	WFH-Score _{SG-re}
C	H	60	3,3 ± 2,8 (0,0-10,0) Q: 2,0 (1,0/5,8)	3,4 ± 3,3 (0,0-11,0) Q: 2,0 (1,0/6,8)	5,4 ± 2,3 (1,0-10,0)** Q: 6,0 (3,3/7,0)	5,7 ± 2,0 (2,0-9,0)*** Q: 6,0 (4,0/7,0)
	K	12	1,5 ± 0,8 (0,0-3,0) Q: 1,5 (1,0/2,0)	1,3 ± 0,8 (0,0-3,0) Q: 1,5 (1,0/2,0)	3,5 ± 1,3 (2,0-6,0) Q: 3,0 (2,3/4,8)	3,0 ± 1,0 (2,0-5,0) Q: 3,0 (2,0/4,0)
D	H	24	4,9 ± 2,8 (0,0-10,0)*** Q: 5,0 (2,3/6,8)	4,6 ± 2,9 (0,0-11,0)*** Q: 5,0 (2,0/7,0)	6,6 ± 2,1 (3,0-10,0)*** Q: 6,5 (5,3/8,0)	6,1 ± 1,9 (1,0-10,0)*** Q: 6,0 (5,0/7,8)
	K	25	1,6 ± 0,7 (0,0-3,0) Q: 2,0 (1,0/2,0)	1,1 ± 0,7 (0,0-2,0) Q: 2,0 (1,0/2,0)	2,9 ± 0,9 (1,0-5,0) Q: 3,0 (2,0/3,0)	2,2 ± 0,8 (1,0-4,0) Q: 2,0 (2,0/3,0)

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Unterschiede zwischen H und K innerhalb der Altersabschnitte (C-D) erfolgte mittels Mann-Whitney U-test. **kennzeichnet Gruppenunterschied bei $p < 0,01$; ***kennzeichnet Gruppenunterschied bei $p < 0,001$; N = Stichprobengröße

Ergebnisse

Tabelle 62: Deskriptive Darstellung des Alters, anthropometrischer Daten sowie der Knie- und Sprunggelenksituation (WFH-Score) von Patienten mit schwerer Hämophilie im Altersabschnitt S1 (17-19 Jahre)

Parameter	N=11
Alter (Jahre)	18,4 ± 0,7 (17,0-19,0) Q: 18,0 (18,0/19,0)
Größe (m)	1,79 ± 0,09 (1,64-1,96) Q: 1,77 (1,73/1,90)
Gewicht (kg)	78,6 ± 15,2 (67,0-121,3) Q: 72,6 (70,9/81,5)
BMI (kg/m ²)	24,5 ± 5,6 (19,7-39,6) Q: 23,7 (19,9/26,0)
WFH-Score _{KG-li}	1,2 ± 0,9 (0,0-3,0) Q: 1,0 (1,0/2,0)
WFH-Score _{KG-re}	0,5 ± 0,7 (0,0-2,0) Q: 0,0 (0,0/1,0)
WFH-Score _{SG-li}	3,4 ± 2,1 (0,0-7,0) Q: 3,0 (2,0/5,0)
WFH-Score _{SG-re}	3,2 ± 2,2 (0,0-7,0) Q: 3,0 (2,0/4,0)

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75); N = Stichprobengröße, WFH-Score_{KG-li} = Gelenkscore des linken Kniegelenkes, WFH-Score_{KG-re} = Gelenkscore des rechten Kniegelenkes, WFH-Score_{SG-li} = Gelenkscore des linken Sprunggelenkes, WFH-Score_{SG-re} = Gelenkscore des rechten Sprunggelenkes

Hämophile Patienten wiesen in den Altersabschnitten A, B und D während der bilateralen Testsituation signifikant höhere Krafftfluktuationen auf als nicht-hämophile Kontrollpersonen (Tab. 63).

Tabelle 63: Krafftfluktuation während bilateraler maximal willkürlicher isometrischer Muskelkontraktion des M. quadriceps femoris (CV-BL_{MVIC} in %) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre)

Altersabschnitt	N		CV-BL _{MVIC} (%)		p-Wert
	H	K	H	K	
A	38	27	0,79 ± 0,82 (0,05-4,46) Q: 0,60 (0,39/1,03)	0,56 ± 0,77 (0,03-2,98) Q: 0,32 (0,14/0,60)	0,005
B	57	15	0,89 ± 0,88 (0,05-3,78) Q: 0,56 (0,26/1,23)	0,39 ± 0,33 (0,09-1,18) Q: 0,26 (0,14-0,55)	0,029
C	60	12	0,94 ± 1,07 (0,07-6,44) Q: 0,62 (0,29/1,16)	0,72 ± 0,50 (0,04-1,60) Q: 0,63 (0,36/1,09)	0,892
D	24	25	1,32 ± 1,78 (0,05-8,23) Q: 0,89 (0,36/1,43)	0,91 ± 1,86 (0,06-9,00) Q: 0,36 (0,14/0,68)	0,023

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels Mann-Whitney U-Test. N = Stichprobengröße

Für die Testsituation der linken Extremität lagen innerhalb der einzelnen Altersabschnitte keine signifikanten Unterschiede von Krafftfluktuationen zwischen hämophilen Patienten und Kontrollpersonen vor (Tab. 64).

Ergebnisse

Tabelle 64: Kraftfluktuation während maximal willkürlicher isometrischer Muskelkontraktion des M. quadriceps femoris der linken Extremität (CV-ULL_{MVIC} in %) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre)

Altersabschnitt	N		CV-ULL _{MVIC} (%)		p-Wert
	H	K	H	K	
A	38	27	1,97 ± 3,95 (0,05-16,92) Q: 0,59 (0,22/1,87)	0,72 ± 0,87 (0,09-3,71) Q: 0,45 (0,17/0,76)	0,136
B	57	15	2,52 ± 5,91 (0,09-35,86) Q: 0,50 (0,26/1,67)	0,51 ± 0,39 (0,15-1,46) Q: 0,36 (0,23/0,65)	0,264
C	60	12	1,67 ± 2,69 (0,12-16,22) Q: 0,79 (0,33/1,45)	0,96 ± 0,67 (0,11-2,23) Q: 0,78 (0,43/1,39)	0,922
D	24	25	1,98 ± 3,49 (0,16-16,54) Q: 0,73 (0,52/1,76)	1,17 ± 1,72 (0,06-8,17) Q: 0,67 (0,25/1,09)	0,254

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels Mann-Whitney U-Test. N = Stichprobengröße

Für die rechte Extremität hingegen konnten bei hämophilen Patienten in den Altersabschnitten B und D signifikant höhere Kraftfluktuationen nachgewiesen werden als bei gleichaltrigen Kontrollpersonen (Tab. 65).

Tabelle 65: Kraftfluktuation während maximal willkürlicher isometrischer Muskelkontraktion des M. quadriceps femoris der rechten Extremität (CV-ULR_{MVIC} in %) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre)

Gruppe	N		CV-ULR _{MVIC} (%)		p-Wert
	H	K	H	K	
A	38	27	1,15 ± 1,52 (0,06-6,42) Q: 0,54 (0,26/1,08)	0,66 ± 0,69 (0,06-3,10) Q: 0,39 (0,22/0,82)	0,241
B	57	15	1,59 ± 3,19 (0,07-20,91) Q: 0,70 (0,27/1,51)	0,39 ± 0,57 (0,06-2,32) Q: 0,20 (0,10/0,50)	0,003
C	60	12	1,95 ± 4,03 (0,06-23,61) Q: 0,66 (0,32/1,38)	0,67 ± 0,59 (0,13-2,09) Q: 0,44 (0,26/1,05)	0,227
D	24	25	2,28 ± 3,13 (0,18-11,39) Q: 1,16 (0,41/2,57)	0,57 ± 0,65 (0,05-2,94) Q: 0,40 (0,18/0,59)	0,002

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels Mann-Whitney U-Test. N = Stichprobengröße

In Tabelle 66 werden die Kraftfluktuationen der Sondergruppen S1 und S2 dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 66: Deskriptive Darstellung der Kraftfluktuation während maximal willkürlicher isometrischer Muskelkontraktion des M. quadriceps femoris bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) in den Altersabschnitten S1 (17-19 Jahre) und S2 (60-69 Jahre)

Gruppe	N	CV-BL _{MVIC} (%)	CV-U _{LL} _{MVIC} (%)	CV-U _{LR} _{MVIC} (%)
S1	H	11 1,13 ± 1,10 (0,08-4,01) Q: 0,88 (0,39/1,69)	2,51 ± 3,19 (0,23-10,32) Q: 0,97 (0,57/3,64)	1,78 ± 3,23 (0,17-10,35) Q: 0,43 (0,26/1,10)
	K	-		
S2	H	4 1,13 ± 1,22 (0,13-2,91) Q: 0,74 (0,28/2,37)	0,77 ± 0,63 (0,20-1,60) Q: 0,64 (0,24/1,43)	0,54 ± 0,33 (0,23-0,85) Q: 0,53 (0,24/0,84)
	K	6 0,43 ± 0,28 (0,11-0,82) Q: 0,35 (0,20/0,75)	0,68 ± 0,64 (0,09-1,66) Q: 0,52 (0,11/1,28)	0,51 ± 0,28 (0,06-0,84) Q: 0,54 (0,31/0,73)

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). N = Stichprobengröße

Innerhalb der Hämophiliegruppe und innerhalb der Kontrollgruppe unterschieden sich die Kraftfluktuationen nicht zwischen den jeweiligen Altersgruppen (Kruskal-Wallis Test, $p > 0,05$).

4.3.3 Kraftfluktuation in Abhängigkeit vom Kniegelenkzustand

Tabelle 67 zeigt die absolute Häufigkeit der verschiedenen Ausprägungen von intra-individuellen Extremitätenunterschieden des WFH Scores der Kniegelenke bei Patienten mit schwerer Hämophilie. Am häufigsten (54%) lag hierbei ein Inter-Extremitäten-Unterschied von genau einem Scorepunkt vor. 34% der Patienten wiesen eine WFH-Score-Differenz von mehr als einem Scorepunkt auf.

Tabelle 67: Absolute Häufigkeit von WFH-Score-Differenzen zwischen dem linken (li) und rechten (re) Kniegelenk bei Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 194)

WFH-Score Differenz li re	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Absolute Häufigkeit	105	21	13	6	5	6	6	7	0	1	0	0

Hinsichtlich des Einflusses der Kniegelenksituation auf den Ausprägungsgrad von Kraftfluktuationen zeigte der statistische Vergleich von stärker betroffenen Extremitäten (höherer WFH-Score) mit geringer betroffenen Extremitäten (geringerer WFH-Score), dass ab einer WFH-Score-Differenz von mehr als drei Score-Punkten ein signifikanter Inter-Extremitäten-Unterschied vorlag (Abb. 27).

Ergebnisse

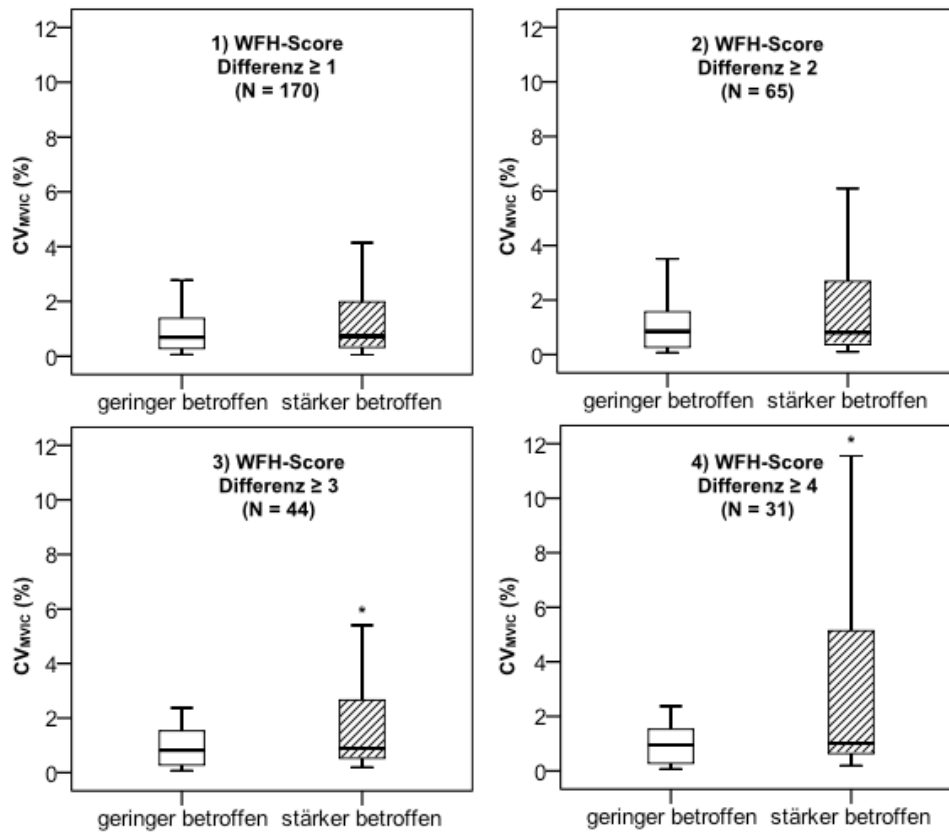


Abbildung 27: Vergleich von Kraftfluktuationen (CV_{MVIC}) während maximal willkürlicher isometrischer Muskelkontraktion des *M. quadriceps femoris* zwischen der Extremität mit geringer und stärker betroffenem Kniegelenk bei Patienten mit schwerer Hämophilie, dargestellt als Whisker-Boxplots. * $p < 0,05$; N = Stichprobengröße

Auf der stärker betroffenen Seite lagen höhere Kraftfluktuationen vor. Auf eine Darstellung zusätzlicher Differenz-Gruppen wurde verzichtet, da der Inter-Extremitäten-Unterschied von Kraftfluktuationen auch bei einer höheren WFH-Score-Differenz festzustellen war. Abbildung 28 stellt exemplarisch die Drehmoment-Zeit-Verläufe einer geringer und stärker betroffenen Extremität bei einem hämophilen Patienten mit einer WFH-Score-Differenz von 8 Score-Punkten dar. Tabelle 68 gibt eine Übersicht über das Alter, anthropometrische Charakteristika und den WFH-Score der Kniegelenke in den betrachteten WFH-Score-Differenzgruppen.

Ergebnisse

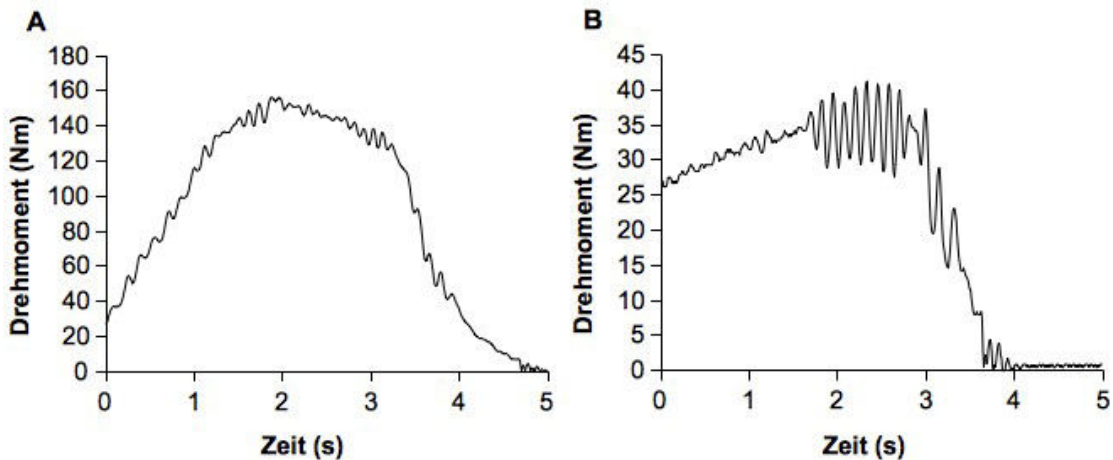


Abbildung 28: Drehmoment-Zeit-Verlauf der maximal willentlichen isometrischen Muskelkontraktion des M. quadriceps femoris der geringer (A, WFH-Score Kniegelenk = 0) und stärker betroffenen Extremität (B, WFH-Score Kniegelenk = 8) eines 46jährigen Patienten mit schwerer Hämophilie B.

Tabelle 68: Deskriptive Darstellung des Alters, anthropometrischer Daten und des WFH-Scores der geringer und stärker betroffenen Kniegelenke von Patienten mit schwerer Hämophilie bei unterschiedlichen WFH-Score-Differenzen

Parameter	WFH-Score Differenz ≥ 1 (N=170)	WFH-Score Differenz ≥ 2 (N=65)	WFH-Score Differenz ≥ 3 (N=44)	WFH-Score Differenz ≥ 4 (N=31)
Alter (Jahre)	37,6 \pm 11,5 (17,0-67,0) Q: 38,5 (29,0/46,0)	44,1 \pm 10,5 (18,0-67,0) Q: 46,0 (38,5/50,5)	44,6 \pm 10,2 (23,0-67,0) Q: 46,0 (40,0/50,0)	43,3 \pm 9,5 (23,0-67,0) Q: 45,0 (39,0/48,0)
Größe (m)	1,79 \pm 0,07 (1,63-1,96) Q: 1,79 (1,73/1,84)	1,77 \pm 0,07 (1,63-1,96) Q: 1,77 (1,73/1,81)	1,76 \pm 0,07 (1,63-1,92) Q: 1,77 (1,71/1,81)	1,76 \pm 0,07 (1,63-1,92) Q: 1,77 (1,70/1,81)
Gewicht (kg)	81,8 \pm 15,4 (51,9-132,4) Q: 79,6 (71,2/88,4)	81,2 \pm 13,5 (51,9-125,8) Q: 79,4 (73,3/87,4)	80,6 \pm 13,1 (51,9-125,8) Q: 79,4 (73,2/87,1)	81,9 \pm 13,8 (51,9-125,8) Q: 80,7 (75,4/87,1)
BMI (kg/m²)	25,5 \pm 4,2 (17,7-39,6) Q: 24,9 (22,7/27,9)	25,9 \pm 3,8 (17,7-37,2) Q: 25,4 (23,4/28,6)	26,0 \pm 3,9 (17,7-37,2) Q: 25,6 (23,7/28,8)	26,5 \pm 3,8 (19,5-37,2) Q: 25,7 (23,8/29,1)
WFH-Score G	1,4 \pm 1,9 (0,0-8,0) Q: 1,0 (0,0/1,3)	1,9 \pm 2,2 (0,0-8,0) Q: 1,0 (0,0/3,0)	1,7 \pm 2,1 (0,0-8,0) Q: 1,0 (0,0/2,0)	1,0 \pm 1,3 (0,0-5,0) Q: 1,0 (0,0/1,0)
WFH-Score S	3,6 \pm 2,9 (1,0-11,0) Q: 2,0 (1,0/6,0)	6,1 \pm 2,6 (2,0-11,0) Q: 6,0 (4,0/8,0)	6,9 \pm 2,2 (3,0-11,0) Q: 7,0 (5,0/8,8)	7,2 \pm 1,8 (4,0-11,0) Q: 7,0 (6,0/8,0)

Daten sind dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75); N = Stichprobengröße; WFH-Score G = WFH-Score des geringer betroffenen Kniegelenks, WFH-Score S = WFH-Score des stärker betroffenen Kniegelenks

Ergebnisse

4.3.4 Kraftfluktuation in Abhängigkeit vom Kraftzustand

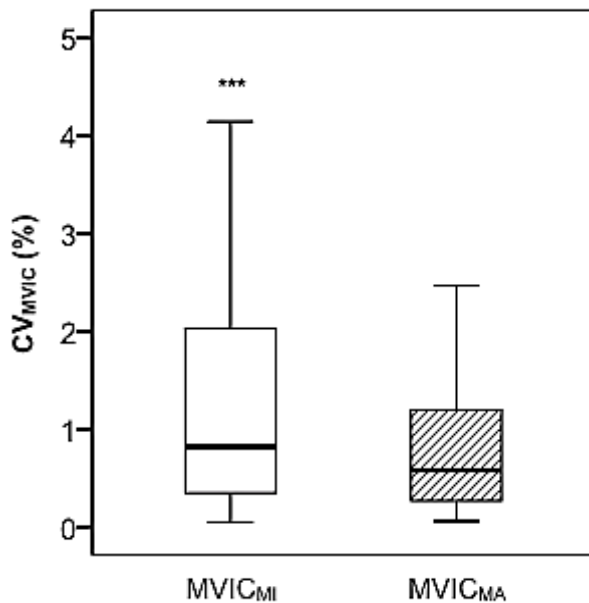


Abbildung 29: Vergleich der Kraftfluktuation (CV_{MVIC}) während maximal willkürlicher isometrischer Muskelkontraktion des *M. quadriceps femoris* zwischen der Extremität mit geringerer und höherer Kraft bei Patienten mit schwerer Hämophilie ($N=194$), dargestellt als Whisker-Boxplots *** $p < 0,001$

In Abbildung 29 werden die intra-individuellen Unterschiede der Extremitäten mit höherer und geringerer Kraft bezogen auf die Kraftfluktuationen bei hämophilen Patienten dargestellt. Aus der statistischen Analyse geht hervor, dass das schwächere Bein signifikant höhere Kraftfluktuationen aufwies als das kontralaterale stärkere Bein. Tabelle 69 stellt die zugehörigen relativen Maximalkraftwerte sowie den Kniegelenkstatus der jeweiligen Extremitäten dar. Für die Kniegelenksituation bestand ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Extremitäten. So waren bei den schwächeren Extremitäten höhere WFH-Scores zu verzeichnen ($p < 0,001$).

Tabelle 69: Relative Maximalkraftwerte des *M. quadriceps femoris* ($MVIC_{rel}$) und orthopädische Gelenksituation der Kniegelenke ($WFH-Score_{KG}$) der schwächeren ($MVIC_{Mi}$) und stärkeren Extremität ($MVIC_{MA}$) bezogen auf die IED bei Patienten mit schwerer Hämophilie.

Parameter	$MVIC_{Mi}$ (N=194)	$MVIC_{MA}$ (N=194)	p-Wert
$MVIC_{rel}$ ($Nm\ kg^{-1}$)	$2,2 \pm 1,1$ (0,3-4,9) Q: 2,2 (1,2/2,9)	$2,7 \pm 1,0$ (0,5-5,3) Q: 2,8 (1,8/3,3)	0,000
$WFH-Score_{KG}$	$3,2 \pm 2,8$ (0,0-10,0) Q: 2,0 (1,0/5,3)	$1,8 \pm 2,4$ (0,0-11,0) Q: 1,0 (0,0/2,0)	0,000

Daten sind dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung (Range) und Quartile (Q): Median (Q25/Q75). Test auf Gruppenunterschiede erfolgte mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. N = Stichprobengröße

4.4 Studienteil IV

Dieses Kapitel stellt die Untersuchungsergebnisse für die Therapieregimevarianten Typ B (konservative Gruppeneinteilung ausschließlich auf Grundlage der Substitutionsstagebücher) und Typ C (zusätzliche Gruppenzuteilung durch Berücksichtigung des Substitutionsfragebogens) im Hinblick auf mögliche Unterschiede der Maximalkraft des M. quadriceps femoris zwischen hämophilen Patienten mit On-Demand-Behandlung und prophylaktischer Substitutionstherapie dar. Die statistische Auswertung für diesen Studienteil erfolgte aufgrund der engen Projektbindung an die HämArthro-Studie extern durch die GASD-Gesellschaft für angewandte Statistik und Datenanalyse mbH und weicht daher in der deskriptiven Datendarstellung leicht von derjenigen der Studienteile I-III ab (keine Angabe der Quartile Q25, Q75). Im Rahmen der statistischen Vergleichsanalyse wurden ausschließlich die Gruppen VP (volle Prophylaxe), TP (Teilprophylaxe) und OD (On-Demand) berücksichtigt (siehe Kapitel 3.6.2). Die Gruppe Mix wird zur Vervollständigung der Datenübersicht lediglich deskriptiv mit aufgeführt.

Des Weiteren werden in den Kapiteln 4.4.1 und 4.4.2 die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für die Parameter Blutungshäufigkeit und Maximalkraft dargestellt. Für die Therapieregime des Typs C (Kapitel 4.4.3 und 4.4.4) war eine Korrelationsanalyse dieser Parameter nicht möglich, da die Substitutionsfragebögen, mit Hilfe derer die Patienten entsprechend ihrer Angaben den Therapieregimegruppen zugeteilt wurden, keine verlässlichen Angaben in Bezug auf Blutungsereignisse in den Zeiträumen 1 Jahr und 5 Jahre retrograd enthielten.

4.4.1 Therapieregime Typ B – 1 Jahr retrograd

Tabelle 70 zeigt das Alter und die anthropometrischen Charakteristika der Substitutionsregimegruppen. Statistisch relevante Unterschiede zwischen den Gruppen VP, TP und OD lagen hierbei nicht vor.

Ergebnisse

Tabelle 70: Therapieregime Typ B – 1 Jahr retrograd. Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutions-therapieregime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix)

Gruppe	N	Alter (Jahre)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
VP	62	39,4 ± 13,1 (17,0-67,0) M: 40,0	1,79 ± 0,07 (1,64-1,96) M: 1,78	81,1 ± 13,9 (55,5-128,4) M: 79,1	25,5 ± 4,4 (17,7-42,9) M: 24,7
OD	23	41,8 ± 11,6 (17,0-67,0) M: 41,0	1,79 ± 0,08 (1,66-1,92) M: 1,79	86,5 ± 17,1 (57,4-132,4) M: 82,9	26,7 ± 4,4 (19,9-36,9) M: 26,4
TP	20	34,9 ± 8,1 (19,0-50,0) M: 35,0	1,78 ± 0,07 (1,64-1,96) M: 1,75	79,6 ± 14,9 (58,5-116,9) M: 76,9	25,1 ± 3,5 (19,3-31,6) M: 24,7
Mix	22	37,5 ± 10,4 (18,0-52,0) M: 41,5	1,76 ± 0,07 (1,63-1,90) M: 1,77	76,5 ± 14,6 (51,9-115,3) M: 74,7	24,5 ± 3,2 (19,2-31,9) M: 24,4

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Min-Max) und Median (M), N = Stichprobengröße

In Tabelle 71 wird einen Überblick über den Gelenkstatus der jeweiligen Behandlungsgruppen gegeben. Tabelle 72 stellt weitere klinische Parameter dar. Die Tabellen 73-77 zeigen den Faktorverbrauch und die Blutungshäufigkeit der Therapieregimegruppen für den Betrachtungszeitraum 1 Jahr retrograd.

Tabelle 71: Therapieregime Typ B – 1 Jahr retrograd. Gelenkstatus (WFH-Score) bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapie-regime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix)

Gruppe	N	WFH-Score _{Gesamt}	WFH-Score _{KG-li}	WFH-Score _{KG-re}	WFH-Score _{SG-li}	WFH-Score _{SG-re}
VP	62	21,6 ± 11,3 (4,0-47,0) M: 19,0	3,3 ± 2,9 (0,0-10,0) M: 2,0	2,5 ± 2,6 (0,0-9,0) M: 1,5	4,7 ± 2,4 (0,0-10,0) M: 5,0	5,1 ± 2,5 (0,0-11,0) M: 5,0
OD	23	19,3 ± 9,2 (2,0-37,0) M: 18,0	2,1 ± 2,3 (0,0-9,0) M: 1,0	2,0 ± 2,7 (0,0-10,0) M: 1,0	4,8 ± 2,3 (0,0-10,0) M: 5,0	4,5 ± 2,1 (1,0-9,0) M: 5,0
TP	20	17,6 ± 8,2 (3,0-31,0) M: 18,5	1,7 ± 1,6 (0,0-7,0) M: 1,5	1,2 ± 1,5 (0,0-7,0) M: 1,0	4,7 ± 3,1 (0,0-9,0) M: 6,0	5,2 ± 2,7 (0,0-9,0) M: 6,0
Mix	22	22,7 ± 10,2 (5,0-49,0) M: 22,5	2,2 ± 2,6 (0,0-10,0) M: 1,0	3,8 ± 3,9 (0,0-11,0) M: 2,0	5,1 ± 2,1 (1,0-9,0) M: 5,5	5,2 ± 2,4 (1,0-9,0) M: 6,0

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Min-Max) und Median (M), KG-li = linkes Kniegelenk, KG-re = rechtes Kniegelenk, SG-li = linkes Sprunggelenk, SG-re = rechtes Sprunggelenk, WFH-Score_{Gesamt} = Summenscore der Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenke, N = Stichprobengröße

Ergebnisse

Tabelle 72: Therapieregime Typ B – 1 Jahr retrograd. Klinische Parameter von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapie-regime dargestellt als absolute Häufigkeiten (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix), TEP = Totalendoprothese

Parameter	VP (N = 62)	OD (N = 23)	TP (N = 20)	Mix (N = 22)
Hämophilieform	A: N = 55 B: N = 7	A: N = 17 B: N = 6	A: N = 18 B: N = 2	A: N = 18 B: N = 4
HIV	Ja: N = 13 Nein: N = 47 k.A.: N = 2	Ja: N = 5 Nein: N = 18	Ja: N = 4 Nein: N = 16	Ja: N = 3 Nein: N = 18 k.A.: N = 1
Hepatitis	Ja: N = 46 Nein: N = 14 k.A.: N = 2	Ja: N = 16 Nein: N = 7	Ja: N = 13 Nein: N = 7	Ja: N = 14 Nein: N = 7 k.A.: N = 1
TEP	Ja: N = 9 Nein: N = 53	Ja: N = 3 Nein: N = 20	Ja: - Nein: N = 20	Ja: N = 5 Nein: N = 17

k.A. = keine Angabe, N = Stichprobengröße

Tabelle 73: Therapieregime Typ B – 1 Jahr retrograd. Faktorverbrauch von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapie-regime

Parameter / Behandlungsregime		N	MW	SD	Min	Median	Max
Faktorverbrauch 1 Jahr (I.E.)	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	62	344274*#	167229	101500	323500	834000
	On-Demand, (OD: 2,4b,5b)	23	74469	77235	0	64000	289000
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	20	169810*	81718	71000	150500	416000
	Mix (4d,5d)	22	147127	96495	52500	109750	441000
	Gesamt	127	233786	172454	0	187200	834000

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

Die Gruppe 'volle Prophylaxe' (VP) wies den höchsten Faktorverbrauch auf. In der On-Demand-Gruppe (OD) war hingegen der geringste Faktorverbrauch zu verzeichnen. Bei Patienten mit On-Demand-Behandlung lag eine signifikant höhere Anzahl an Gesamtblutungsereignissen vor als in den Gruppen 'volle Prophylaxe' (VP) und Teilprophylaxe (TP) (Tab. 74). In Bezug auf die Häufigkeit von Gelenkblutungen

Ergebnisse

der unteren Extremitäten wiesen Patienten mit On-Demand-Therapie eine signifikant höhere Anzahl insbesondere an Sprunggelenkblutungen auf als Patienten mit voller Prophylaxe (VP).

Tabelle 74: Therapieregime Typ B – 1 Jahr retrograd. Blutungen von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime, Teil 1

Parameter / Behandlungsregime		N	MW	SD	Min	Median	Max
Gesamtblutungen 1 Jahr	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	62	5,1*	7,2	0,0	2,0	29,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	23	13,0	11,7	0,0	12,0	36,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	20	4,5*	5,7	0,0	2,0	18,0
	Mix (4d,5d)	22	17,7	19,7	0,0	14,5	68,0
	Gesamt	127	8,6	12,1	0,0	3,0	68,0
Gelenkblutungen gesamt 1 Jahr	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	62	2,5	4,4	0,0	1,0	22,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	23	4,8	4,6	0,0	3,0	15,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	20	2,2	3,1	0,0	0,0	9,0
	Mix (4d,5d)	22	9,8	10,5	0,0	8,0	32,0
	Gesamt	127	4,1	6,4	0,0	1,0	32,0
Gelenkblutungen untere Extremität gesamt 1 Jahr	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	62	1,7*	3,6	0,0	0,0	21,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	23	3,9	4,0	0,0	2,0	13,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	20	1,5	2,1	0,0	0,0	7,0
	Mix (4d,5d)	22	6,7	7,9	0,0	5,0	28,0
	Gesamt	127	2,9	4,9	0,0	1,0	28,0

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

Ergebnisse

Tabelle 75: Therapieregime Typ B – 1 Jahr retrograd. Blutungen von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime, Teil 2

Parameter / Behandlungsregime		N	MW	SD	Min	Median	Max
Kniegelenksblutungen 1 Jahr	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	62	0,8	2,3	0,0	0,0	11,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	23	1,4	1,6	0,0	1,0	6,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	20	0,4	0,7	0,0	0,0	2,0
	Mix (4d,5d)	22	3,0	4,7	0,0	1,0	18,0
	Gesamt	127	1,2	2,8	0,0	0,0	18,0
Sprunggelenksblutungen 1 Jahr	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	62	0,9*	2,0	0,0	0,0	12,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	23	2,5	3,3	0,0	1,0	11,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	20	1,1	1,8	0,0	0,0	5,0
	Mix (4d,5d)	22	3,6	4,8	0,0	1,0	15,0
	Gesamt	127	1,7	3,1	0,0	0,0	15,0
sonstige Blutungen 1 Jahr	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	62	2,5*	4,6	0,0	1,0	28,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	23	8,3	8,8	0,0	5,0	30,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	20	2,3*	3,1	0,0	0,0	9,0
	Mix (4d,5d)	22	7,9	12,6	0,0	2,0	53,0
	Gesamt	127	4,5	7,7	0,0	1,0	53,0

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

Die Anzahl der Kniegelenksblutungen unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Prophylaxegruppen (VP, TP) und der On-Demand-Gruppe.

Ergebnisse

Tabelle 76: Therapieregime Typ B – 1 Jahr retrograd. Blutungen von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime, Teil 3

Parameter / Behandlungsregime		N	MW	SD	Min	Median	Max
Gelenkblutungen untere Extremität links gesamt 1 Jahr	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	62	0,7	1,8	0,0	0,0	12,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	23	1,8	2,6	0,0	1,0	11,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	20	0,8	1,4	0,0	0,0	5,0
	Mix (4d,5d)	22	1,9	3,6	0,0	0,0	14,0
	Gesamt	127	1,2	2,4	0,0	0,0	14,0
Gelenkblutungen untere Extremität rechts gesamt 1 Jahr	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	62	0,9	2,1	0,0	0,0	10,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	23	2,1	2,2	0,0	2,0	8,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	20	0,7	0,9	0,0	0,0	3,0
	Mix (4d,5d)	22	4,7	5,6	0,0	3,0	22,0
	Gesamt	127	1,8	3,2	0,0	0,0	22,0
Kniegelenksblutungen links 1 Jahr	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	62	0,2	0,7	0,0	0,0	5,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	23	0,6	0,9	0,0	0,0	3,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	20	0,2	0,4	0,0	0,0	1,0
	Mix (4d,5d)	22	0,8	2,4	0,0	0,0	11,0
	Gesamt	127	0,4	1,2	0,0	0,0	11,0

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), keine Angabe (k.A.), N = Stichprobengröße

Ergebnisse

Tabelle 77: Therapieregime Typ B – 1 Jahr retrograd. Blutungen von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime, Teil 4

Parameter / Behandlungsregime		N	MW	SD	Min	Median	Max
Kniegelenksblutungen rechts 1 Jahr	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	62	0,6	1,9	0,0	0,0	10,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	23	0,8	1,1	0,0	0,0	4,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	20	0,2	0,5	0,0	0,0	2,0
	Mix (4d,5d)	22	2,2	3,4	0,0	0,0	11,0
	Gesamt	127	0,9	2,1	0,0	0,0	11,0
Sprunggelenksblutungen links 1 Jahr	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	62	0,6	1,7	0,0	0,0	12,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	23	1,3	2,6	0,0	0,0	11,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	20	0,7	1,3	0,0	0,0	4,0
	Mix (4d,5d)	22	1,1	2,4	0,0	0,0	10,0
	Gesamt	127	0,8	1,9	0,0	0,0	12,0
Sprunggelenksblutungen rechts 1 Jahr	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	62	0,3*	0,8	0,0	0,0	4,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	23	1,3	1,9	0,0	1,0	7,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	20	0,5	0,7	0,0	0,0	2,0
	Mix (4d,5d)	22	2,5	3,6	0,0	0,0	11,0
	Gesamt	127	0,9	1,9	0,0	0,0	11,0

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), keine Angabe (k.A.), N = Stichprobengröße; *Unterschied VP vs. OD bei $p < 0,05$

Die absoluten und auf das Körpergewicht relativierten Maximalkraftwerte der Therapieregimegruppen werden in Tabelle 78 zusammengefasst.

Ergebnisse

Tabelle 78: Therapieregime Typ B – 1 Jahr retrograd. Maximal willkürliche isometrische Maximalkraft der Kniegelenkextensoren (MVIC) für die Testsituation bilateral (BL), unilateral links (ULL) und unilateral rechts (ULR) bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix)

Parameter	VP	N	OD	N	TP	N	Mix	N
MVIC-BL (Nm)	318,9 ± 155,8 (41,3-727,7) M: 316,8	62	315,7 ± 135,8 (109,7-685,1) M: 295,3	23	368,6 ± 130,3 (131,9-725,9) M: 372,8	20	348,6 ± 177,4 (92,4-746,8) M: 344,6	22
MVIC-ULL (Nm)	178,5 ± 88,8 (25,3-365,4) M: 192,3	62	177,7 ± 72,2 (45,7-325,9) M: 167,8	23	219,9 ± 76,7 (83,9-422,7) M: 215,8	20	196,8 ± 86,9 (46,6-373,8) M: 182,5	23
MVIC-ULR (Nm)	192,5 ± 86,9 (29,3-398,3) M: 202,9	62	184,0 ± 71,3 (69,7-339,7) M: 185,6	23	200,6 ± 77,8 (45,3-370,3) M: 213,6	22	173,9 ± 108,6 (40,4-386,3) M: 162,5	24
MVIC-BL_{rel} (Nm*kg⁻¹)	3,9 ± 1,9 (0,7-9,6) M: 3,8	62	3,6 ± 1,3 (1,4-6,8) M: 3,4	23	4,7 ± 1,3 (1,7-6,6) N: 4,9	20	4,5 ± 2,1 (1,2-9,9) M: 4,2	22
MVIC-ULL_{rel} (Nm*kg⁻¹)	2,2 ± 1,1* (0,3-4,8) M: 2,4	62	2,0 ± 0,7 (0,6-3,2) M: 2,2	23	2,8 ± 0,8[#] (0,9-4,2) M: 2,9	20	2,6 ± 1,1 (0,6-5,0) M: 2,5	23
MVIC-ULR_{rel} (Nm*kg⁻¹)	2,4 ± 1,1 (0,5-5,1) M: 2,6	62	2,1 ± 0,8 (0,9-3,6) M: 2,2	23	2,6 ± 0,9 (0,6-4,2) M: 2,9	22	2,2 ± 1,3 (0,4-4,9) M: 1,9	24

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Min-Max) und Median (M), N = Stichprobengröße; *Unterschied VP vs. TP bei p<0,05; #Unterschied TP vs. OD bei p<0,05

Aus der statistischen Analyse geht hervor, dass sich die Absolutwerte der isometrisch gemessenen Maximalkraft nicht signifikant zwischen den Substitutionsregimegruppen unterschieden.

Im Gegensatz dazu wurden bei den relativen Maximalkraftwerten signifikante Gruppenunterschiede festgestellt. So lagen bei hämophilen Patienten mit 'Teilprophylaxe' (TP) signifikant höhere Werte für die linke Extremität vor als bei Patienten mit den Therapieregimes 'volle Prophylaxe' (VP) und 'On-Demand' (OD).

Die Korrelationsanalyse konnte keinen statistisch relevanten Zusammenhang zwischen den Parametern Blutungshäufigkeit und Maximalkraft zeigen (Tab. 79).

Ergebnisse

Tabelle 79: Korrelation der Blutungshäufigkeit für den Zeitraum 1 Jahr retrograd mit den relativen Kraftwerten von Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 127)

Blutungshäufigkeit	MVIC-BL_{rel} (Nm*kg⁻¹)	MVIC-ULL_{rel} (Nm*kg⁻¹)	MVIC-ULR_{rel} (Nm*kg⁻¹)
Gesamtblutungen 1 Jahr	-0,04	0,01	-0,07
Gelenkblutungen untere Extremität links gesamt 1 Jahr	-0,05	-0,06	-0,08
Gelenkblutungen untere Extremität rechts gesamt 1 Jahr	-0,03	0,01	-0,06
Kniegelenksblutungen links 1 Jahr	-0,12	-0,13	-0,12
Kniegelenksblutungen rechts 1 Jahr	-0,07	-0,04	-0,10
Sprunggelenksblutungen links 1 Jahr	0,05	0,04	-0,01
Sprunggelenksblutungen rechts 1 Jahr	0,09	0,11	0,07

Korrelationsanalyse erfolgte mittels Rangkorrelation nach Spearman (r_s)

Ergebnisse

4.4.2 Therapieregime Typ B – 5 Jahre retrograd

Tabelle 80 stellt das Alter und die anthropometrischen Messgrößen der Therapie-regimegruppen dar. Hierbei lagen keine statistisch relevanten Gruppenunterschiede zwischen VP, TP und OD vor.

Tabelle 80: Therapieregime Typ B – 5 Jahre retrograd. Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutions-therapieregime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix)

Gruppe	N	Alter (Jahre)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
VP	51	39,9 ± 13,5 (17,0-67,0) M: 42,0	1,78 ± 0,07 (1,64-1,96) M: 1,78	80,8 ± 13,2 (55,5-128,4) M: 79,2	25,5 ± 4,6 (17,7-42,9) M: 25,3
OD	13	43,7 ± 13,8 (17,0-67,0) M: 43,0	1,78 ± 0,07 (1,66-1,88) M: 1,79	80,5 ± 14,3 (57,4-106,4) M: 80,4	25,2 ± 19,9 (19,9-31,5) M: 25,1
TP	23	38,3 ± 10,1 (19,0-59,0) M: 40,0	1,77 ± 0,08 (1,63-1,96) M: 1,77	77,5 ± 16,4 (51,9-116,9) M: 73,7	24,5 ± 3,5 (19,5-31,9) M: 23,7
Mix	19	37,6 ± 10,6 (19,0-52,0) M: 40,0	1,77 ± 0,07 (1,65-1,92) M: 1,77	76,3 ± 11,6 (55,2-97,1) M: 73,1	24,3 ± 2,7 (19,2-28,6) M: 24,4

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Min-Max) und Median (M), N = Stichprobengröße

Tabelle 81: Therapieregime Typ B – 5 Jahre retrograd. Gelenkstatus (WFH-Score) bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapie-regime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix)

Gruppe	N	WFH-Score _{Gesamt}	WFH-Score _{KG-li}	WFH-Score _{KG-re}	WFH-Score _{SG-li}	WFH-Score _{SG-re}
VP	51	22,1 ± 12,8 (3,0-50,0) M: 22,0	3,6 ± 3,0 (0,0-10,0) M: 2,0	2,5 ± 2,7 (0,0-9,0) M: 1,0	4,8 ± 2,6 (0,0-10,0) M: 5,0	4,8 ± 2,6 (0,0-11,0) M: 4,0
OD	13	18,9 ± 10,9 (2,0-37,0) M: 17,0	2,3 ± 2,2 (1,0-9,0) M: 2,0	2,2 ± 2,6 (0,0-8,0) M: 1,0	3,9 ± 2,2 (0,0-8,0) M: 3,0	4,3 ± 2,6 (1,0-9,0) M: 4,0
TP	23	21,3 ± 10,9 (5,0-49,0) M: 22,0	2,8 ± 2,7 (0,0-10,0) M: 2,0	2,6 ± 2,9 (0,0-10,0) M: 1,0	4,7 ± 2,9 (0,0-9,0) M: 6,0	5,1 ± 2,2 (1,0-8,0) M: 6,0
Mix	19	20,4 ± 7,9 (4,0-36,0) M: 21,0	1,3 ± 1,5 (0,0-5,0) M: 1,0	3,7 ± 3,9 (0,0-11,0) M: 2,0	4,7 ± 2,1 (1,0-8,0) M: 5,0	5,1 ± 2,5 (0,0-9,0) M: 6,0

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Min-Max) und Median (M), KG-li = linkes Kniegelenk, KG-re = rechtes Kniegelenk, SG-li = linkes Sprunggelenk, SG-re = rechtes Sprunggelenk, WFH-Score_{Gesamt} = Summenscore der Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenke, N = Stichprobengröße

Ergebnisse

Tabelle 82: Therapieregime Typ B – 5 Jahre retrograd. Klinische Parameter von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapie-regime dargestellt als absolute Häufigkeiten (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix), TEP = Totalendoprothese

Parameter	VP (N = 51)	OD (N = 13)	TP (N = 23)	Mix (N = 19)
Hämophilieform	A: N = 47 B: N = 4	A: N = 9 B: N = 4	A: N = 21 B: N = 2	A: N = 15 B: N = 4
HIV	Ja: N = 12 Nein: N = 39	Ja: N = 3 Nein: N = 10	Ja: N = 7 Nein: N = 16	Ja: N = 2 Nein: N = 17
Hepatitis	Ja: N = 37 Nein: N = 14	Ja: N = 8 Nein: N = 5	Ja: N = 17 Nein: N = 6	Ja: N = 12 Nein: N = 7
TEP	Ja: N = 7 Nein: N = 44	Ja: N = 3 Nein: N = 10	Ja: N = 4 Nein: N = 19	Ja: N = 3 Nein: N = 16

N = Stichprobengröße

Die Tabellen 81 und 82 zeigen den Gelenkstatus und weitere klinische Charakteristika der Therapieregimegruppen.

In den nachfolgenden Tabellen 83-87 werden der Faktorverbrauch und die Blutungshäufigkeit für den Zeitraum 5 Jahre retrograd aufgezeigt.

Tabelle 83: Therapieregime Typ B – 5 Jahre retrograd. Faktorverbrauch von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapie-regime

Parameter / Behandlungsregime	N	MW	SD	Min	Median	Max	
Faktorverbrauch 5 Jahre (I.E.)	k.A.	11	1939070	1292973	774760	1512000	4626000
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	51	1538499[#]	660598	458000	1485790	4062000
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	15	275474	253325	2000	201000	874000
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	12	829517⁺	356797	413000	808500	1686000
	Mix (4d,5d)	17	744942	681579	236000	508200	3129000
	Gesamt	106	1193807	862475	2000	1026250	4626000

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), keine Aussage (k.A.), N = Stichprobengröße; [#]Unterschied VP vs. OD bei $p < 0,05$; [#]Unterschied VP vs. TP bei $p < 0,05$, ⁺Unterschied TP vs. OD bei $p < 0,05$

Ergebnisse

Der Faktorverbrauch war bei Patienten mit 'voller Prophylaxe' signifikant höher als bei Patienten mit On-Demand-Therapie und 'Teilprophylaxe' ($p < 0,05$).

Tabelle 84: Therapieregime Typ B – 5 Jahre retrograd. Blutungen von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime, Teil 1

Parameter / Behandlungsregime	N	MW	SD	Min	Median	Max	
Gesamtblutungen 5 Jahre	k.A.	0	--	--	--	--	
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	51	22,1	31,1	0,0	10,0	174,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	13	42,9	52,5	0,0	17,0	178,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	23	28,7	28,8	1,0	20,0	106,0
	Mix (4d,5d)	19	101,7	82,4	1,0	94,0	262,0
	Gesamt	106	40,3	54,6	0,0	17,5	262,0
Gelenkblutungen gesamt 5 Jahre	k.A.	0	--	--	--	--	
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	51	11,0	21,9	0,0	4,0	131,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	13	16,0	19,1	0,0	8,0	67,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	23	17,1	23,8	0,0	4,0	89,0
	Mix (4d,5d)	19	59,0	45,2	0,0	62,0	124,0
	Gesamt	106	21,6	32,5	0,0	5,5	131,0

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), keine Angabe (k.A.), N = Stichprobengröße

Ergebnisse

Tabelle 85: Therapieregime Typ B – 5 Jahre retrograd. Blutungen von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime, Teil 2

Parameter / Behandlungsregime		N	MW	SD	Min	Median	Max
Gelenkblutungen untere Extremität gesamt 5 Jahre	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	51	6,8	12,6	0,0	2,0	70,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	13	11,8	16,1	0,0	6,0	61,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	23	13,8	21,2	0,0	3,0	71,0
	Mix (4d,5d)	19	40,1	37,2	0,0	34,0	105,0
	Gesamt	106	14,9	24,2	0,0	4,0	105,0
Kniegelenksblutungen 5 Jahre	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	51	3,0	6,1	0,0	0,0	30,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	13	5,2	5,9	0,0	3,0	22,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	23	5,9	12,9	0,0	1,0	50,0
	Mix (4d,5d)	19	20,9	26,2	0,0	7,0	82,0
	Gesamt	106	7,1	14,7	0,0	1,0	82,0
Sprunggelenksblutungen 5 Jahre	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	51	3,8	7,3	0,0	0,0	40,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	13	6,5	10,6	0,0	3,0	39,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	23	7,9	14,5	0,0	2,0	57,0
	Mix (4d,5d)	19	19,2	18,6	0,0	14,0	56,0
	Gesamt	106	7,8	13,2	0,0	2,0	57,0

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), keine Angabe (k.A.), N = Stichprobengröße

Ergebnisse

Bezüglich des Auftretens von Blutungsereignissen konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den Gruppen 'volle Prophylaxe', 'On-Demand' und 'Teilprophylaxe' nachgewiesen werden (Tab. 84-87).

Tabelle 86: Therapieregime Typ B – 5 Jahre retrograd. Blutungen von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime, Teil 3

Parameter / Behandlungsregime		N	MW	SD	Min	Median	Max
sonstige Blutungen 5 Jahre	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	51	11,0	14,3	0,0	4,0	59,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	13	27,4	40,3	0,0	10,0	147,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	23	11,9	10,7	0,0	9,0	35,0
	Mix (4d,5d)	19	42,9	51,4	1,0	25,0	175,0
	Gesamt	106	18,9	30,2	0,0	7,0	175,0
Gelenkblutungen untere Extremität links gesamt 5 Jahre	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	51	2,7	4,2	0,0	1,0	17,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	13	6,0	10,3	0,0	3,0	39,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	23	6,9	10,6	0,0	2,0	44,0
	Mix (4d,5d)	19	15,2	16,6	0,0	8,0	53,0
	Gesamt	106	6,2	10,6	0,0	2,0	53,0
Gelenkblutungen untere Extremität rechts gesamt 5 Jahre	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	51	4,2	10,4	0,0	1,0	66,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	13	5,8	6,6	0,0	3,0	22,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	23	6,9	12,7	0,0	1,0	52,0
	Mix (4d,5d)	19	24,9	24,4	0,0	16,0	85,0
	Gesamt	106	8,7	15,8	0,0	2,0	85,0

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), keine Angabe (k.A.), N = Stichprobengröße

Ergebnisse

Table 87: Therapieregime Typ B – 5 Jahre retrograd. Blutungen von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime, Teil 4

Parameter / Behandlungsregime		N	MW	SD	Min	Median	Max
Kniegelenksblutungen links 5 Jahre	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	51	1,4	3,2	0,0	0,0	15,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	13	2,7	2,8	0,0	3,0	8,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	23	2,7	5,4	0,0	1,0	25,0
	Mix (4d,5d)	19	4,6	10,9	0,0	1,0	48,0
	Gesamt	106	2,4	5,8	0,0	1,0	48,0
Kniegelenksblutungen rechts 5 Jahre	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	51	1,6	4,7	0,0	0,0	30,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	13	2,5	3,8	0,0	1,0	14,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	23	3,2	8,7	0,0	0,0	35,0
	Mix (4d,5d)	19	16,4	21,8	0,0	5,0	76,0
	Gesamt	106	4,7	11,8	0,0	0,0	76,0
Sprunggelenksblutungen links 5 Jahre	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	51	1,3	2,1	0,0	0,0	10,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	13	3,3	8,4	0,0	1,0	31,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	23	4,2	8,9	0,0	1,0	41,0
	Mix (4d,5d)	19	10,6	12,7	0,0	5,0	40,0
	Gesamt	106	3,8	8,2	0,0	1,0	41,0
Sprunggelenksblutungen rechts 5 Jahre	k.A.	0	--	--	--	--	--
	Volle Prophylaxe (VP: 1,4a,5a)	51	2,5	6,0	0,0	0,0	36,0
	On-Demand (OD: 2,4b,5b)	13	3,2	3,8	0,0	2,0	9,0
	Teilprophylaxe (TP: 3,4c,5c)	23	3,7	6,9	0,0	1,0	27,0
	Mix (4d,5d)	19	8,5	10,1	0,0	7,0	37,0
	Gesamt	106	3,9	7,2	0,0	1,0	37,0

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), keine Angabe (k.A.), N = Stichprobengröße

Ergebnisse

Tabelle 88 sind die absoluten und relativen Maximalkraftwerte der verschiedenen Therapieregimegruppen zu entnehmen.

Tabelle 88: Therapieregime Typ B – 5 Jahre retrograd. Maximal willkürliche isometrische Maximalkraft der Kniegelenkextensoren (MVIC) für die Testsituation bilateral (BL), unilateral links (ULL) und unilateral rechts (ULR) bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix)

Parameter	VP	N	OD	N	TP	N	Mix	N
MVIC-BL (Nm)	308,5 ± 148,7 (80,4-727,7) M: 308,6	51	303,6 ± 127,9 (109,7-559,4) M: 286,4	13	335,1 ± 158,2 (41,3-725,9) M: 322,3	23	364,2 ± 155,9 (130,5-697,5) M: 364,5	19
MVIC-ULL (Nm)	170,1 ± 83,6 (41,3-365,4) M: 177,6	51	167,7 ± 71,9 (68,4-291,3) M: 167,4	13	197,3 ± 94,4 (25,3-422,7) M: 211,8	23	215,1 ± 75,2 (88,8-380,1) M: 208,7	20
MVIC-ULR (Nm)	190,8 ± 82,1 (35,9-385,8) M: 213,1	51	179,9 ± 70,6 (69,7-281,9) M: 178,5	13	179,9 ± 95,4 (29,3-370,3) M: 191,8	25	173,8 ± 100,3 (40,4-375,6) M: 162,5	22
MVIC-BL_{rel} (Nm*kg⁻¹)	3,9 ± 1,9 (0,8-9,6) M: 3,8	51	3,7 ± 1,1 (1,7-5,7) M: 3,7	13	4,3 ± 1,6 (0,7-7,5) M: 4,8	23	4,8 ± 2,1 (2,4-9,9) M: 4,6	19
MVIC-ULL_{rel} (Nm*kg⁻¹)	2,2 ± 1,1 (0,3-4,8) M: 2,4	51	2,0 ± 0,7 (0,9-2,9) M: 2,2	13	2,5 ± 0,9 (0,5-3,7) M: 2,9	23	2,8 ± 1,0 (1,3-5,0) M: 2,7	20
MVIC-ULR_{rel} (Nm*kg⁻¹)	2,4 ± 1,1 (0,5-5,1) M: 2,7	51	2,2 ± 0,7 (1,1-3,6) M: 2,3	13	2,3 ± 1,0 (0,5-3,8) M: 2,2	25	2,3 ± 1,4 (0,4-4,9) M: 1,9	22

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Min-Max) und Median (M), N = Stichprobengröße

Die statistische Analyse konnte weder für die absoluten noch für die relativen Maximalkraftwerte statistisch relevante Unterschiede zwischen den Substitutionstherapieregimen zeigen.

Die Korrelationsanalyse der Blutungshäufigkeit und der Maximalkraft ergab zudem, dass kein statistischer Zusammenhang zwischen den in Tabelle 89 dargestellten Parametern existierte.

Ergebnisse

Tabelle 89: Korrelation der Blutungshäufigkeit für den Zeitraum 5 Jahre retrograd mit den relativen Kraftwerten von Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 106)

Blutungshäufigkeit	MVIC-BL_{rel} (Nm*kg⁻¹)	MVIC-ULL_{rel} (Nm*kg⁻¹)	MVIC-ULR_{rel} (Nm*kg⁻¹)
Gesamtblutungen 5 Jahre	0,02	0,07	-0,05
Gelenkblutungen untere Extremität links gesamt 5 Jahre	-0,02	-0,02	-0,05
Gelenkblutungen untere Extremität rechts gesamt 5 Jahre	-0,02	0,01	-0,07
Kniegelenksblutungen links 5 Jahre	-0,03	-0,04	0,02
Kniegelenksblutungen rechts 5 Jahre	-0,11	-0,05	-0,12
Sprunggelenksblutungen links 5 Jahre	0,08	0,09	-0,02
Sprunggelenksblutungen rechts 5 Jahre	0,02	0,04	-0,03

Korrelationsanalyse erfolgte mittels Rangkorrelation nach Spearman (r_s)

Ergebnisse

4.4.3 Therapieregime Typ C – 1 Jahr retrograd

Tabelle 90 gibt eine Übersicht über das Alter und anthropometrische Messgrößen der Therapieregimegruppen für den Betrachtungszeitraum 1 Jahr retrograd.

Tabelle 90: Therapieregime Typ C – 1 Jahr retrograd. Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutions-therapieregime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix)

Gruppe	N	Alter (Jahre)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
VP	113	36,6 ± 12,3* (17,0-67,0) M: 35,0	1,79 ± 0,07 (1,63-1,96) M: 1,79	80,9 ± 13,2* (55,5-128,4) M: 79,2	25,2 ± 4,2* (17,7-42,9) M: 24,6
OD	34	42,2 ± 10,6 (17,0-67,0) M: 40,5	1,79 ± 0,07 (1,65-1,92) M: 1,79	87,1 ± 16,6 (57,4-132,4) M: 84,1	27,2 ± 4,5 (19,9-39,5) M: 26,9
TP	22	35,6 ± 8,0* (19,0-50,0) M: 37,5	1,78 ± 0,07 (1,64-1,96) M: 1,77	79,9 ± 14,3 (58,5-116,9) M: 77,6	25,0 ± 3,4 (19,3-31,6) M: 24,8
Mix	27	36,7 ± 9,8 (18,0-52,0) M: 40,0	1,77 ± 0,08 (1,63-1,92) M: 1,77	82,8 ± 20,5 (51,9-131,2) M: 79,4	26,1 ± 4,7 (19,5-37,2) M: 25,4

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Min-Max) und Median (M), N = Stichprobengröße; *Gruppenunterschied zu OD bei p<0,05

Hämophile Patienten mit der Behandlungsform 'volle Prophylaxe' (VP) wiesen im Vergleich zu Patienten mit 'On-Demand'-Behandlung (OD) ein geringeres Alter, ein geringeres Körpergewicht sowie einen niedrigeren BMI auf. Bei der Gruppe mit der Behandlungsform 'Teilprophylaxe' (TP) lag ebenfalls ein signifikant geringeres Alter im Vergleich zur On-Demand-Gruppe (OD) vor. Die Tabellen 91 und 92 stellen die Gelenksituation und weitere klinische Charakteristika der Therapieregimegruppen dar.

Ergebnisse

Tabelle 91: Therapieregime Typ C – 1 Jahr retrograd. Gelenkstatus (WFH-Score) bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix)

Gruppe	N	WFH-Score _{Gesamt}	WFH-Score _{KG-li}	WFH-Score _{KG-re}	WFH-Score _{SG-li}	WFH-Score _{SG-re}
VP	113	19,9 ± 11,1 (4,0-50,0) M: 18,0	2,9 ± 2,6 (0,0-10,0) M: 2,0	2,4 ± 2,7 (0,0-11,0) M: 1,0	4,4 ± 2,4 (0,0-10,0) M: 4,0	4,7 ± 2,5 (0,0-11,0) M: 5,0
OD	34	20,7 ± 9,1 (2,0-38,0) M: 18,0	2,2 ± 2,2 (0,0-9,0) M: 2,0	2,5 ± 2,9 (0,0-10,0) M: 1,0	5,3 ± 2,5 (0,0-10,0) M: 5,0	4,9 ± 2,2 (1,0-9,0) M: 5,5
TP	22	18,7 ± 9,1 (3,0-40,0) M: 20,0	2,1 ± 2,2 (0,0-8,0) M: 2,0	1,3 ± 1,7 (0,0-7,0) M: 1,0	4,9 ± 3,1 (0,0-10,0) M: 6,0	5,3 ± 2,7 (0,0-9,0) M: 6,0
Mix	27	21,9 ± 9,5 (5,0-49,0) M: 21,0	2,2 ± 2,5 (0,0-10,0) M: 1,0	3,2 ± 3,8 (0,0-11,0) M: 1,0	5,1 ± 2,1 (1,0-9,0) M: 5,0	5,3 ± 2,2 (1,0-9,0) M: 6,0

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Min-Max) und Median (M), KG-li = linkes Kniegelenk, KG-re = rechtes Kniegelenk, SG-li = linkes Sprunggelenk, SG-re = rechtes Sprunggelenk, WFH-Score_{Gesamt} = Summenscore der Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenke

Tabelle 92: Therapieregime Typ C – 1 Jahr retrograd. Klinische Parameter von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime dargestellt als absolute Häufigkeiten (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix), TEP = Totalendoprothese

Parameter	VP (N = 113)	OD (N = 34)	TP (N = 22)	Mix (N = 27)
Hämophilieform	A: N = 105 B: N = 8	A: N = 26 B: N = 8	A: N = 19 B: N = 3	A: N = 23 B: N = 4
HIV	Ja: N = 24 Nein: N = 87 k.A.: N = 2	Ja: N = 6 Nein: N = 27	Ja: N = 5 Nein: N = 17	Ja: N = 3 Nein: N = 22 k.A.: N = 2
Hepatitis	Ja: N = 74 Nein: N = 37 k.A.: N = 2	Ja: N = 25 Nein: N = 9	Ja: N = 14 Nein: N = 8	Ja: N = 17 Nein: N = 8 k.A.: N = 2
TEP	Ja: N = 16 Nein: N = 97	Ja: N = 4 Nein: N = 30	Ja: - Nein: N = 22	Ja: N = 5 Nein: N = 22

k.A. = keine Angabe, N = Stichprobengröße

Die statistische Analyse der absoluten Maximalkraftwerte ergab, dass keine statistisch bedeutsamen Gruppenunterschiede zwischen den Therapieregimegruppen vorlagen (Tab. 93). Der statistische Vergleich der auf das Körpergewicht relativierten Kraftwerte zeigte hingegen, dass Patienten mit der Behandlungsform 'volle Prophylaxe'

Ergebnisse

laxe' (VP) signifikant höhere Kraftwerte bei der bilateralen Testung sowie bei der Testung mit der rechten Extremität erzielten als Patienten mit dem Therapieregime 'On-Demand' (OD).

Tabelle 93: Therapieregime Typ C – 1 Jahr retrograd. Maximal willkürliche isometrische Maximalkraft der Kniegelenkextensoren (MVIC) für die Testsituation bilateral (BL), unilateral links (ULL) und unilateral rechts (ULR) bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix)

Parameter	VP	N	OD	N	TP	N	Mix	N
MVIC-BL (Nm)	351,1 ± 158,5 (41,3-727,7) M: 339,7	113	319,3 ± 150,4 (109,7-685,1) M: 290,9	34	354,9 ± 131,6 (131,9-725,9) M: 356,1	22	361,5 ± 175,1 (92,4-746,8) M: 345,4	27
MVIC-ULL (Nm)	195,4 ± 88,9 (25,3-380,1) M: 210,0	113	184,2 ± 83,4 (45,7-366,3) M: 173,4	34	206,7 ± 84,5 (71,5-422,7) M: 210,2	22	199,1 ± 85,0 (46,6-373,8) M: 187,4	28
MVIC-ULR (Nm)	204,4 ± 90,9 (29,3-433,8) M: 219,4	114	180,8 ± 82,1 (58,6-349) M: 184,9	34	202,4 ± 74,8 (45,3-370,3) M: 213,6	24	189,3 ± 107,9 (40,4-386,3) M: 169,6	29
MVIC-BL_{rel} (Nm*kg⁻¹)	4,4 ± 1,9* (0,7-9,6) M: 4,5	113	3,6 ± 1,5 (1,4-6,8) M: 3,3	34	4,5 ± 1,4 (1,7-6,6) M: 4,8	22	4,5 ± 2,2 (1,2-9,9) M: 3,9	27
MVIC-ULL_{rel} (Nm*kg⁻¹)	2,5 ± 1,1 (0,3-5,3) M: 2,6	113	2,1 ± 0,9 (0,6-3,8) M: 2,2	34	2,6 ± 0,9 (0,9-4,2) M: 2,8	22	2,5 ± 1,1 (0,6-5,0) M: 2,3	28
MVIC-ULR_{rel} (Nm*kg⁻¹)	2,5 ± 1,1* (0,5-5,1) M: 2,7	114	2,1 ± 0,9 (0,7-3,6) M: 2,1	34	2,6 ± 0,9 (0,6-4,2) M: 2,8	24	2,3 ± 1,3 (0,4-4,9) M: 2,1	29

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Min-Max) und Median (M), N = Stichprobengröße *Unterschied VP vs. OD bei p<0,05

Ergebnisse

4.4.4 Therapieregime Typ C – 5 Jahre retrograd

Das Alter und anthropometrische Messgrößen der jeweiligen Therapieregimegruppen sind in Tabelle 94 zusammengefasst. Hierbei zeigten sich statistisch relevante Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Körpergewichtes und des BMI. So waren Patienten mit On-Demand-Behandlung (OD) älter und schwerer und wiesen zudem einen höheren BMI auf als Patienten mit dem Therapieregime 'volle Prophylaxe' (VP). Bei Patienten mit 'Teilprophylaxe' (TP) lag ebenfalls ein signifikant geringeres Körpergewicht sowie ein geringerer BMI vor als bei Patienten mit On-Demand-Behandlung (OD).

Tabelle 94: Therapieregime Typ C – 5 Jahre retrograd. Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix)

Gruppe	N	Alter (Jahre)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
VP	101	36,4 ± 12,2* (17,0-67,0) M: 35,0	1,79 ± 0,07 (1,63-1,96) M: 1,79	81,5 ± 13,5* (55,5-128,4) M: 79,4	25,3 ± 4,3* (17,7-42,9) M: 25,0
OD	38	40,7 ± 11,3 (17,0-67,0) M: 40,0	1,78 ± 0,07 (1,65-1,92) M: 1,78	87,9 ± 17,6 (57,4-132,4) M: 84,1	27,6 ± 4,6 (19,9-39,5) M: 27,2
TP	25	38,6 ± 9,7 (19,0-59,0) M: 40,0	1,78 ± 0,08 (1,63-1,96) M: 1,79	77,9 ± 15,8* (51,9-116,9) M: 74,2	24,3 ± 3,5* (19,5-31,9) M: 23,7
Mix	30	36,6 ± 10,1 (19,0-52,0) M: 36,0	1,78 ± 0,08 (1,65-1,92) M: 1,77	80,3 ± 15,9 (55,2-125,8) M: 78,2	25,4 ± 3,8 (19,8-37,2) M: 24,4

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Min-Max) und Median (M), N = Stichprobengröße; *Gruppenunterschied zu OD bei p<0,05

Die Tabellen 95 und 96 geben einen Überblick über den Gelenkstatus und weitere klinische Charakteristika der verschiedenen Therapieregimegruppen.

Ergebnisse

Tabelle 95: Therapieregime Typ C – 5 Jahre retrograd. Gelenkstatus (WFH-Score) bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix)

Gruppe	N	WFH-Score _{Gesamt}	WFH-Score _{KG-li}	WFH-Score _{KG-re}	WFH-Score _{SG-li}	WFH-Score _{SG-re}
VP	101	19,9 ± 11,1 (3,0-50,0) M: 18,0	2,7 ± 2,6 (0,0-10,0) M: 2,0	2,3 ± 2,7 (0,0-11,0) M: 1,0	4,5 ± 2,4 (0,0-10,0) M: 5,0	4,7 ± 2,5 (0,0-11,0) M: 5,0
OD	38	19,6 ± 9,0 (2,0-38,0) M: 18,0	2,3 ± 2,1 (0,0-9,0) M: 2,0	1,9 ± 2,5 (0,0-8,0) M: 1,0	5,1 ± 2,5 (0,0-10,0) M: 5,0	4,8 ± 2,2 (1,0-9,0) M: 5,0
TP	25	21,9 ± 11,1 (5,0-49,0) M: 22,0	3,2 ± 2,8 (0,0-10,0) M: 2,0	2,6 ± 2,9 (0,0-10,0) M: 1,0	4,9 ± 3,0 (0,0-10,0) M: 6,0	5,2 ± 2,2 (1,0-9,0) M: 6,0
Mix	30	21,3 ± 8,6 (4,0-42,0) M: 21,5	2,0 ± 2,2 (0,0-9,0) M: 1,0	3,3 ± 3,5 (0,0-11,0) M: 2,0	4,8 ± 2,3 (1,0-9,0) M: 5,0	5,2 ± 2,4 (0,0-9,0) M: 6,0

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Min-Max) und Median (M), KG-li = linkes Kniegelenk, KG-re = rechtes Kniegelenk, SG-li = linkes Sprunggelenk, SG-re = rechtes Sprunggelenk, WFH-Score_{Gesamt} = Summenscore der Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenke, N = Stichprobengröße

Tabelle 96: Therapieregime Typ C – 5 Jahre retrograd. Klinische Parameter der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime dargestellt als absolute Häufigkeiten (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix), TEP = Totalendoprothese

Parameter	VP (N = 101)	OD (N = 38)	TP (N = 25)	Mix (N = 30)
Hämophilieform	A: N = 95 B: N = 6	A: N = 30 B: N = 8	A: N = 22 B: N = 3	A: N = 24 B: N = 6
HIV	Ja: N = 21 Nein: N = 78 k.A.: N = 2	Ja: N = 6 Nein: N = 30 k.A.: N = 2	Ja: N = 8 Nein: N = 17	Ja: N = 2 Nein: N = 27 k.A.: N = 1
Hepatitis	Ja: N = 66 Nein: N = 33 k.A.: N = 2	Ja: N = 26 Nein: N = 11 k.A.: N = 1	Ja: N = 18 Nein: N = 7	Ja: N = 19 Nein: N = 10 k.A.: N = 1
TEP	Ja: N = 13 Nein: N = 88	Ja: N = 5 Nein: N = 33	Ja: 4 Nein: N = 21	Ja: N = 3 Nein: N = 27

k.A. = keine Angabe, N = Stichprobengröße

Aus der statistischen Analyse der Kraftwerte geht hervor, dass sich die absoluten Maximalkraftwerte nicht zwischen den Therapieregimegruppen unterscheiden (Tab. 97). Der statistische Vergleich der auf das Körpergewicht relativierten Kraftwerte

Ergebnisse

ergab indes, dass Patienten mit der Behandlungsform 'volle Prophylaxe' (VP) in allen Testsituationen signifikant höhere Kraftwerte erzielten als Patienten mit einer On-Demand-Behandlung (OD).

Tabelle 97: Therapieregime Typ C – 5 Jahre retrograd. Maximal willkürliche isometrische Maximalkraft der Kniegelenkextensoren (MVIC) für die Testsituation bilateral (BL), unilateral links (ULL) und unilateral rechts (ULR) bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix)

Parameter	VP	N	OD	N	TP	N	Mix	N
MVIC-BL (Nm)	353,3 ± 155,6 (80,4-727,7) M: 339,7	101	312,6 ± 143,3 (109,7-685,1) M: 285,9	38	325,9 ± 154,9 (41,3-725,9) M: 312,1	25	378,8 ± 170,3 (97,2-746,8) M: 362,9	30
MVIC-ULL (Nm)	196,5 ± 86,7 (41,3-365,4) M: 204,7	101	176,6 ± 79,0 (45,7-366,3) M: 164,9	38	187,5 ± 96,5 (25,3-422,7) M: 208,2	25	216,1 ± 86,6 (33,7-380,1) M: 213,1	31
MVIC-ULR (Nm)	206,8 ± 89,4 (35,9-433,8) M: 224,2	101	184,9 ± 79,3 (58,6-349,0) M: 181,4	38	183,1 ± 92,5 (29,3-370,3) M: 199,4	27	193,9 ± 102,9 (40,4-386,3) M: 191,4	33
MVIC-BL_{rel} (Nm*kg⁻¹)	4,4 ± 1,9* (0,8-9,6) M: 4,5	101	3,6 ± 1,5 (1,4-6,8) M: 3,3	38	4,1 ± 1,6 (0,7-7,5) M: 4,4	25	4,8 ± 2,1 (1,5-9,9) M: 4,5	30
MVIC-ULL_{rel} (Nm*kg⁻¹)	2,5 ± 1,1* (0,3-5,3) M: 2,6	101	2,0 ± 0,9 (0,6-4,2) M: 2,1	38	2,4 ± 1,1 (0,4-3,7) M: 2,9	25	2,7 ± 1,1 (0,5-5,0) M: 2,8	31
MVIC-ULR_{rel} (Nm*kg⁻¹)	2,6 ± 1,1* (0,5-5,1) M: 2,7	101	2,1 ± 0,9 (0,7-4,2) M: 2,1	38	2,3 ± 1,0 (0,5-3,8) M: 2,6	27	2,4 ± 1,3 (0,4-4,9) M: 2,3	33

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung (Min-Max) und Median (M), N = Stichprobengröße; *Unterschied VP vs. OD bei p<0,05

5 Diskussion

5.1 Studienteil I

Der M. quadriceps femoris nimmt mit seinen vier Köpfen (Mm. rectus femoris, vastus medialis, vastus lateralis und vastus intermedius) nahezu die gesamte Oberschenkelvorderseite ein und ist als einziger Streckmuskel des Kniegelenkes an sämtlichen Bewegungsabläufen beteiligt, bei denen eine Extension im Kniegelenk nötig ist (Schünke 2000, S. 344). Aus alltagsmotorischer Perspektive ist hier z.B. das Erheben aus sitzender Stellung, der normale Gang oder das Treppensteigen zu nennen. Neben seiner Hauptfunktion als Kniegelenkextensor besitzt der M. quadriceps femoris weitere wichtige Funktionen. So stabilisiert er das Kniegelenk v.a. in der Sagittalebene und verhindert das Umfallen des Körpers nach dorsal, wenn der Körperschwerpunkt hinter die transversale Kniegelenkachse verlegt wird (Schünke 2000, S. 344). Des Weiteren stabilisiert der M. quadriceps femoris durch seine horizontalen Zugspannungen die Patella im Femoropatellargelenk, hält sie während der Kniegelenkflexion in ihrer Gleitrinne und verhindert hierdurch eine übermäßige Lateralisierung (McGinty et al. 2000; Schünke 2000, S. 344; Kapandji 2006, S. 136). Zudem absorbiert er Stoßbelastungen zum Zeitpunkt des Fersenaufsatzes während des Gangzyklus und verringert somit den auf das Kniegelenk einwirkenden mechanischen Stress (Jefferson et al. 1990; Baker et al. 2004). Die genannten Funktionskomponenten verdeutlichen die Wichtigkeit des M. quadriceps femoris für die Stabilität und Kontrolle des Kniegelenkes.

Bis dato existieren bereits eine Vielzahl von Studien, die einen signifikant geringeren Kraftstatus der Kniegelenkextensoren bei adulten Patienten mit schwerer Hämophilie in Relation zu nicht-hämophilen Kontrollpersonen zeigen konnten. HILBERG et al. fanden in einer Untersuchung mit vergleichbarer Messmethodik heraus, dass hämophile Patienten (N=12, Alter: 31±10 Jahre) über eine im Mittel um 32-38% geringere isometrische Maximalkraft verfügten als das untersuchte Kontrollkollektiv (Hilberg et al. 2001). HERBSLEB et al. detektierten ähnliche Unterschiede beim Vergleich von 28 hämophilen Patienten (Alter: 44±11 Jahre) mit 27 gematchten Kontrollpersonen,

Diskussion

wobei die Messmethodik ebenfalls vergleichbar mit der der vorliegenden Forschungsarbeit war (Herbsleb et al. 2010). In einer Studie von GONZALEZ et al. wurde sogar eine um ~50% geringere Muskelkraft bei hämophilen Patienten (N=16, Alter: 28±13 Jahre) verglichen mit nicht-hämophilen Kontrollprobanden (N=18, Alter: 27±4 Jahre) festgestellt (González et al. 2007). Jedoch war die Untersuchung der Muskelkraft hierbei lediglich auf die nicht-dominante Extremität mit schlechterem Kniegelenkstatus limitiert, wodurch dieser beträchtliche Unterschied zwischen den Gruppen erklärt werden könnte. Für die vorliegende Forschungsarbeit zeigte sich eine im Mittel um 22-24% geringere Maximalkraft des M. quadriceps femoris bei erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie (N=198, Alter: 38±11 Jahre).

Die Skelettmuskulatur ist durch eine hohe Anpassungsfähigkeit gekennzeichnet und die Verschlechterung von Muskelkraft und -trophik sind die häufigsten Folgen von chronischem Nichtgebrauch bzw. körperlicher Schonung. Antigravitationsmuskeln wie die Kniegelenkextensoren und Plantarflexoren sind hiervon scheinbar besonders betroffen (Di Prampero & Narici 2003). In einer Forschungsarbeit von DE BOER et al. konnte gezeigt werden, dass der M. quadriceps femoris bereits nach einer zweiwöchigen Ruhigstellung der exponierten Extremität einen Kraftverlust um 15% erfuhr. Nach 23 Tagen Ruhigstellung lag der Kraftverlust bereits bei 21% (Boer et al. 2007). HVID et al. fanden heraus, dass bereits eine wesentlich kürzere Immobilisationszeit von nur vier Tagen ebenfalls zu ausgeprägten Verlusten in der mechanischen Muskelfunktion des M. quadriceps femoris bei gesunden jungen und älteren Individuen führte. Sowohl beim jungen (Alter: 24±1 Jahre, N=11) als auch beim älteren Studienkollektiv (Alter: 67±1 Jahre, N=11) betrug der Verlust an isometrischer Muskelkraft ~9% und der Verlust an langsam-dynamischer Muskelkraft ~13% (isokinetischer Test mit 60°s⁻¹). Hingegen zeigte sich ausschließlich in der älteren Probandengruppe ein zusätzlicher Verlust an moderat-dynamischer Muskelkraft von 12% (isokinetischer Test mit 180°s⁻¹) sowie eine Abnahme der RFD100 um ~17% (RFD100 = Rate of force development 100ms, Kraftentwicklung während 100ms nach Beginn der Muskelkontraktion in [N·s⁻¹]) (Hvid et al. 2014). Weiterhin geht aus dieser Studie hervor, dass zwischen älteren und jüngeren Menschen Unterschiede in der Wiederherstellungsfähigkeit der genannten mechanischen Muskelfunktionen existieren. So konn-

Diskussion

ten HVID et al. bei den jüngeren Studienteilnehmern eine vollständige Restitution aller kraftspezifischen Untersuchungsparameter nach einer auf die 4tägige Immobilisationsphase folgende 7tägige Muskeltrainingsphase feststellen, während die isometrischen und dynamischen Muskelkraftparameter bei der älteren Gruppe deutlich unter dem Ausgangsniveau verblieben.

Gelenkblutungen in den unteren Extremitäten ziehen häufig aufgrund von Schmerzen eine Schonung bzw. einen Nichtgebrauch der betroffenen Extremität in den genannten Zeitintervallen nach sich. Findet dann keine adäquate Rehabilitation statt, so können sich die reaktiven Verluste u.a. der mechanischen Muskelfunktion verfestigen, was möglicherweise wiederum die Vulnerabilität des betreffenden Gelenkes erhöht. Darüber hinaus könnte der fortlaufende gelenk- und muskeldegenerative Prozess physische oder psychische Limitationen induzieren, die das körperliche Aktivitätsniveau bei hämophilen Patienten einschränken und somit die alltägliche Muskelbeanspruchung sukzessive verringert wird.

Neben der Immobilisation als Ursache für die bei hämophilen Patienten detektierte geringere Maximalkraft könnte auch die arthrogene Muskelinhibition (AMI) eine wesentliche Rolle spielen. Die AMI des M. quadriceps femoris ist eine fortdauernde Reflexinhibition der Muskelaktivität in Folge einer Kniegelenkarthrose, einer traumabedingten Gelenkschädigung oder einer postoperativen Entzündung (Machner et al. 2002; Hart et al. 2010; Rice & McNair 2010; Rice et al. 2011). Der Begriff beschreibt grundsätzlich die Unfähigkeit einen Muskel trotz fehlender struktureller Schädigung des betreffenden Muskels oder des ihn innervierenden Nervs vollständig zu aktivieren (Hopkins & Ingersoll 2000; Hart et al. 2010). Als Ursache für die AMI gelten Veränderungen afferenter Signale aus artikulären sensorischen Rezeptoren in Folge unterschiedlicher Faktoren wie Schwellung, Entzündung, Gelenklaxizität und Afferenzverlust geschädigter Gelenkrezeptoren (Rice & McNair 2010). Die spinalen Reflexpfade, die vermutlich mit einer AMI verbunden sind, stellen der Gruppe-I-nicht reziproker Ib-Inhibitions Pfad, der Beugereflex und die Gamma-Schleife dar (Rice & McNair 2010; Rice et al. 2011). Es bestehen zudem Hinweise darauf, dass auch supraspinale Bahnen eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer AMI spielen (Palmieri et al. 2005; Rice & McNair 2010; Keller & Engelhardt 2013). Initial unterstützt die mit ei-

Diskussion

ner Gelenkschädigung korrespondierende AMI den Heilungsprozess, da sie eine zu starke Beanspruchung der geschädigten Strukturen verhindert (Keller & Engelhardt 2013). Bei längerfristigem Fortbestehen der AMI ist eine ausgeprägte Abschwächung des M. quadriceps femoris die Folge, wie bei Patienten mit Gonarthrose beobachtet werden konnte (Rice et al. 2011). RICE und McNAIR konstatierten, dass die AMI ein bedeutsames Hindernis für eine effektive Rehabilitation bei Patienten mit Gonarthrose, bei traumabedingten Kniegelenkverletzungen und chirurgischen Interventionen darstellt (Rice & McNair 2010).

Im Hinblick auf eine weitere Hauptfragestellung dieser Arbeit, inwieweit sich die isometrische Maximalkraft in verschiedenen Altersabschnitten zwischen hämophilen Patienten und nicht-hämophilen Kontrollpersonen unterscheidet, konnten die Daten einen deutlichen Anstieg der Kraftdifferenz mit zunehmendem Alter zeigen. Hierbei wiesen hämophile Patienten im Altersabschnitt von 20-29 Jahren um 9-14% geringere Kraftwerte auf als altersgleiche Kontrollpersonen, wohingegen im ältesten untersuchten Altersabschnitt von 50-59 Jahren um 43-52% geringere Kraftwerte nachweisbar waren. Die Maximalkraft im Altersabschnitt der 20-29jährigen unterschied sich jedoch nicht in allen Testsituationen zwischen hämophilen Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Ein statistisch signifikanter Kraftunterschied konnte in diesem Altersabschnitt lediglich für die bilaterale auf das Körpergewicht relativierte Maximalkraft nachgewiesen werden. Hingegen lag für die unilateralen Versuche lediglich ein tendenzieller Kraftunterschied für die absoluten und die relativen Kraftwerte vor ($p=0,056$). Aus rein deskriptiver Sicht wiesen die 17-19jährigen Patienten mit schwerer Hämophilie die höchsten Kraftwerte auf, wobei sich diese nicht statistisch bedeutsam von den Kraftwerten der 20-29jährigen hämophilen Patienten unterschieden.

Bei jüngeren Patienten mit Hämophilie im Kindes- und Jugendalter liegen in Bezug auf den Kraftstatus des M. quadriceps femoris heterogene Untersuchungsergebnisse vor. So konnten STEPHENSEN et al. bei Kindern mit schwerer Hämophilie (6-12 Jahre) verglichen mit nicht-hämophilen Kindern eine geringere dynamische relative Maximalkraft der Kniegelenkextensoren nachweisen (Stephensen et al. 2011). FALK et al. detektierten bei von der schweren Verlaufsform betroffenen Kindern und Jugendlichen (7-18 Jahre) ebenfalls eine signifikant geringere dynamische Maximal-

Diskussion

kraft der Kniegelenkextensoren im Vergleich mit altersgleichen nicht-hämophilen Jungen (Falk et al. 2000; Falk et al. 2005). Auch STRICKLER und GREENE diagnostizierten ein Kraftdefizit der dynamischen Maximalkraft der Kniegelenkextensoren bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie (Strickler & Greene 1984). Andere Studien wiederum konnten keinen Kraftunterschied nachweisen. So fanden SCHOENMAKERS et al. bei hämophilen Kindern (4-12 Jahre) keine sich von altersgleichen gerinnungsgesunden Jungen unterscheidenden Maximalkraftwerte der Kniegelenkextensoren (Schoenmakers et al. 2001). Auch DOUMA-VAN RIET et al. konnten kein Kraftdefizit des M. quadriceps femoris bei Kindern und Jugendlichen (8-18 Jahre) mit Hämophilie feststellen (Douma-van Riet et al. 2009). HERBSLEB et al. erhoben ebenfalls die isometrische Maximalkraft der Kniegelenkextensoren bei hämophilen Kindern und Jugendlichen (9-19 Jahre). Auch im Rahmen dieser Untersuchung zeigte sich kein systematischer Kraftunterschied im Vergleich zu altersgleichen Kontrollen (Herbsleb et al. 2012). ENGELBERT et al. konnten ebenfalls keine Kraftunterschiede zwischen hämophilen und nicht-hämophilen Kindern und Jugendlichen (8-17 Jahre) nachweisen (Engelbert et al. 2008). Mit Ausnahme der Studien von FALK et al. (2000), STEPHENSEN et al. (2011) und ENGELBERT et al. (2008) wurden jedoch in den übrigen hier genannten wissenschaftlichen Veröffentlichungen Kinder und Jugendliche mit verschiedenen Schweregraden der Hämophilie in eine gemeinsame Gruppe subsumiert und mit einem nicht-hämophilen Kontrollkollektiv verglichen, so dass die Frage nach einem möglichen Kraftunterschied zwischen Kindern und Jugendlichen mit ausschließlich schwerer Hämophilie und gerinnungsgesunden Kindern und Jugendlichen bis zu diesem Zeitpunkt nicht eindeutig beantwortet werden kann.

Der menschliche Alterungsprozess vom frühen Erwachsenenalter hin zur Seneszenz ist grundsätzlich mit einer signifikanten Verschlechterung neuromuskulärer Funktionen und der körperlichen Leistungsfähigkeit assoziiert, wobei eine deutliche Abnahme der Skelettmuskelmasse und -kraft charakteristisch ist (Doherty 2003). Dieser altersbedingte Rückgang der Muskelkraft zeigte sich auch im gesamten Probandenkollektiv der vorliegenden Forschungsarbeit. Allerdings war bei hämophilen Patienten ein gravierend höherer Muskelkraftverlust vom frühen Erwachsenenalter (20-29 Jah-

Diskussion

re) hin zum späteren Erwachsenenalter (50-59 Jahre) festzustellen, der bei 57-62% lag. Bei nicht-hämophilen Kontrollprobanden betrug der Kraftverlust vom frühen zum späten Erwachsenenalter hingegen lediglich 15-23%. Bei gesunden Personen ist bereits ab dem 30. bis zum 50. Lebensjahr eine geringfügige Abnahme der Maximalkraft zu verzeichnen (Mayer et al. 2011). Ab dem 50. Lebensjahr wird von einer beschleunigten Abnahme der Muskelkraft um 1,5-5% pro Jahr berichtet (Frontera et al. 2000; Goodpaster et al. 2006; Marcell et al. 2014). Der durchschnittlich zu erwartende Kraftverlust zwischen dem 20. und 80. Lebensjahr beträgt ca. 20-40% (Doherty 2003).

Für den deutlich höheren Kraftverlust bei hämophilen Patienten und die daraus resultierenden höheren Kraftdifferenzen des M. quadriceps femoris zwischen hämophilen Patienten und gesunden Kontrollpersonen in den untersuchten Altersdekaden gibt es zwei wesentliche Erklärungsansätze.

Einerseits kann davon ausgegangen werden, dass der Alterungsprozess hämophiler Patienten mit einer Progression der hämophilen Arthropathie assoziiert ist. In diesem Kontext zeigten FISCHER et al. anhand des radiologischen Pettersson Scores eine blutungsbedingte Verschlechterung der Gelenksituation mit ansteigendem Lebensalter (Fischer et al. 2002). Die Forschungsergebnisse von STÄUBER et al. auf der Datenbasis des HämArthro-Projektes weisen ebenfalls auf eine bedeutsame Verschlechterung der Gelenksituation im Altersverlauf hin (Stäuber et al. 2012). Auch im Probandenkollektiv der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen ansteigendem Alter und der Verschlechterung der Gelenksituation ($r_s=0,41-0,68$; $p<0,001$). Zudem konnte ein inverser Zusammenhang ($r_s=-0,60$) zwischen dem Grad der hämophilen Arthropathie der Kniegelenke und der Maximalkraft der Kniegelenkextensoren festgestellt werden. Es ist denkbar, dass die Progression der hämophilen Kniegelenksarthropathie über das Alter mit einer Zunahme der arthrogenen Muskelinhibition (AMI) verbunden ist, mit der Konsequenz einer ausgeprägteren Abschwächung des M. quadriceps femoris. Auch die Schmerzsituation bei stärkeren Schädigungsgraden des Kniegelenks im Altersverlauf könnten in Verbindung mit einer verringerten Muskelkraft hämophiler Patienten stehen. WALLNY et al. fanden bei hämophilen Patienten einen bedeutsamen Zusammenhang zwischen

Diskussion

dem Schweregrad der hämophilen Arthropathie der Knie- und Sprunggelenke und der Schmerzsituation des Patienten (Wallny et al. 2002). Durch Schmerzen wiederum können psychophysische Barrieren aufgebaut werden, die das körperliche Aktivitätsniveau negativ beeinträchtigen (Marley et al. 2014). Zudem scheint Gelenkschmerz einen Faktor bei der Auslösung einer AMI darzustellen, wobei diese Beziehung in der Literatur inkonsistent beurteilt wird (Rice & McNair 2010). Eine Studie von BAUMGARDNER et al. konnte zeigen, dass bei erwachsenen Patienten mit Hämophilie ein bedeutsamer negativer Zusammenhang zwischen dem Grad der Arthropathie und der körperlichen Aktivität existiert (Baumgardner et al. 2013). Die progressive Verschlechterung der Kniegelenksituation und die damit einhergehende arthrogene Muskelinhibition sowie die Abnahme der körperlichen Aktivität könnten bei Patienten mit schwerer Hämophilie im Wesentlichen zu der deutlich beschleunigten Verringerung der Muskelkraft im Altersgang beigetragen haben.

Eine zweite Ursache für die enorme Zunahme der Kraftdifferenz im Altersverlauf besteht möglicherweise darin, dass die Vermeidung von körperlicher bzw. sportlicher Aktivität für Patienten mit Hämophilie bis in die frühen 1970er Jahre ein Dogma war (Hilberg et al. 2003). Dies würde zusätzlich die am deutlichsten ausgeprägte Muskelschwäche der Kniegelenkextensoren in der ältesten Untersuchungsgruppe hämophiler Patienten erklären. Heutzutage empfehlen Leitlinien ein regelmäßiges supervisionsiertes körperliches Training für Patienten mit Hämophilie (Gomis et al. 2009). In diesem Zusammenhang konnten bereits mehrere Studien zeigen, dass eine für hämophile Patienten sichere und erfolgreiche Verbesserung der Muskelkraft durch moderates Training möglich ist (Greene & Strickler 1983; Hilberg et al. 2003; Querol et al. 2006). Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang das seit 1999 existierende deutsche Sporttherapieprojekt für hämophile Patienten „Haemophilia & Exercise Project“. Das Gesamtprogramm umfasst hierbei ein kontrolliertes und aus Patientensicht unabhängig durchführbares Heimtraining verbunden mit regelmäßigen Trainingsschulungen im Rahmen 3tägiger Sportcamps. Im Rahmen dieser Sportcamps finden zudem regelmäßige Untersuchungen in Bezug auf die Gelenksituation und die motorischen Fähigkeiten statt, um einerseits die Wirksamkeit des Trainings zu überprüfen, aber auch um Trainingsempfehlungen für das konsekutive Heimtraining abzuleiten. Meh-

Diskussion

rere Studien konnten bereits die Wirksamkeit dieser auf den hämophilen Patienten zugeschnittenen Trainingsmaßnahme auf objektive und subjektive Parameter der körperlichen Leistungsfähigkeit nachweisen (Czepa et al. 2012; Czepa et al. 2013).

In Bezug auf die Fragestellungen dieses Kapitels ist zusammenfassend festzuhalten:

- Adulte Patienten mit schwerer Hämophilie verfügten im Gesamtgruppenvergleich über eine signifikant geringere Maximalkraft des M. quadriceps femoris als nicht-hämophile Kontrollpersonen.
- Adulte Patienten mit schwerer Hämophilie wiesen schon im Altersabschnitt A (A: 20-29 Jahre) eine signifikant geringere bilaterale relative isometrische Maximalkraft auf als altersgleiche Kontrollpersonen. Die unilaterale isometrische Maximalkraft bei hämophilen Patienten im Altersabschnitt A war tendenziell geringer als bei altersgleichen Kontrollprobanden ($p=0,056$).
- Adulte Patienten mit schwerer Hämophilie wiesen in den Altersabschnitten B, C und D (B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre) eine signifikant geringere absolute und relative isometrische Maximalkraft des M. quadriceps femoris auf als nicht-hämophile Kontrollpersonen.
- Bei adulten Patienten mit schwerer Hämophilie zeigte sich eine negative Korrelation für die klinischen WFH-Scores der Knie- und Sprunggelenke sowie des klinischen WFH-Gesamtscores und der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris.

5.2 Studienteil II

Eine Diskrepanz der Muskelkraft zwischen den unteren Extremitäten von weniger als 10% kann bei gesunden Personen als unauffällig interpretiert werden. Differenzen von mehr als 20% deuten auf einen sicheren abnormen Kraftunterschied hin (Sapega 1990; Kannus 1994). In diesem Kontext schreibt SAPEGA:

„1. When presumably normal individuals are evaluated [...], imbalances of strength in an individual muscle group of less than 10 per cent can be considered normal; differences of 10 to 20 per cent, as possibly abnormal; and those greater than 20 per cent, as probably abnormal.

2. When on extremity is clearly expected to be weaker, on the basis of previous injury or disuse, differences of 10 to 20 per cent can be considered probably abnormal and those of more than 20 per cent, as almost certainly abnormal.“
(Sapega 1990, S.1569).

Die Inter-Extremitäten-Differenz der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris (IED_{MVIC}) der im Rahmen dieser Forschungsarbeit untersuchten Kontrollpersonen betrug im Median 6% (Interquartilrange, IQR: 3-11%). Da die untersuchte Kontrollgruppe keine erkennbaren Kniegelenkpathologien aufwies, bestätigen diese IED-Werte die von SAPEGA vorgeschlagenen Kriterien für eine unauffällige bzw. normale Seitendifferenz.

Beim Vergleich der gesamten Untersuchungsgruppen zeigte sich bei hämophilen Patienten eine im Median doppelt so hohe Kraftdiskrepanz zwischen der linken und rechten Extremität. Bei hämophilen Patienten lag das Ausmaß der Kraftasymmetrie somit in einem kritischen Indifferenzbereich von 10-20%. Eine sicher abnormale Seitendifferenz von mehr als 20% wurde bei einem Drittel der Patienten diagnostiziert.

Aus der differenzierteren Betrachtung der Kraftasymmetrie in den verschiedenen Altersabschnitten geht hervor, dass bei den jüngsten Patienten (17-19 Jahre) unauffällige IED_{MVIC} -Werte vorlagen, die mit denen von 20-29jährigen Kontrollen vergleichbar waren. In der nächst älteren Gruppe der 20-29jährigen Patienten war jedoch bereits

Diskussion

eine im Median nahezu doppelt so hohe IED_{MVIC} feststellbar verglichen mit der altersgleichen nicht-hämophilen Kontrollgruppe. Die relative Häufigkeit abnormaler IED_{MVIC} betrug auf der Patientenseite in diesem Altersabschnitt 13% und war somit bereits rund 4fach höher als bei gleichaltrigen Kontrollpersonen. Bereits im Altersabschnitt der 30-39jährigen konnte bereits bei durchschnittlich jedem dritten Patienten eine abnormale Seitendifferenz der Muskelkraft diagnostiziert werden. Im Altersabschnitt der 50-59jährigen war schließlich bei jedem zweiten Patienten ein abnormaler Kraftunterschied festzustellen. Grundsätzlich zeigte sich bei Patienten eine im Altersverlauf ansteigende IED_{MVIC} mit den höchsten Werten ab dem 50. Lebensjahr. Bei den 50-59jährigen Patienten betrug die mittlere IED_{MVIC} beispielsweise 27%. PIETRI et al. wiesen einen vergleichbaren Extremitätenunterschied der Muskelkraft bei 10 hämophilen Jungen (Alter: 14 ± 5 Jahre) mit rezidivierenden unilateralen Gelenkblutungen in der Krankengeschichte nach (Pietri et al. 1992). CHRISTIANSEN und STEVENS-LAPSLEY konnten eine solche Kraftasymmetrie des M. quadriceps femoris bei älteren Patienten (Alter: 64 ± 9 Jahre) mit unilateraler Gonarthrose im Endstadium nachweisen (Christiansen & Stevens-Lapsley 2010). PETTERSON et al. detektierten eine leicht geringere Seitendifferenz von ca. 20% bei Patienten mit ebenfalls unilateraler Gonarthrose im Endstadium (Alter: 65 ± 9 Jahre) (Petterson et al. 2008).

Entgegen dem deutlichen Trend der IED_{MVIC} -Zunahme über das Alter auf Seite der hämophilen Patienten, war in der Kontrollgruppe kein nennenswerter Anstieg im Altersverlauf erkennbar.

Die substanziiell höhere IED_{MVIC} und Prävalenz von abnormalen Seitendifferenzen bei Patienten mit schwerer Hämophilie könnte der Existenz eines sogenannten Zielgelenks (engl. target joint) in einer der unteren Extremitäten zugeschrieben werden. Unter einem sog. target joint versteht man ein Gelenk, dass in einem bestimmten Zeitintervall von wiederholten Blutungsepisoden betroffen ist (Mulder & Llinás 2004). Laut SRIVASTAVA et al. ist ein solches Zielgelenk durch drei oder mehr rezidivierende Spontanblutungen innerhalb eines Zeitraums von 6 Monaten charakterisiert (Srivastava et al. 2012). Eine besondere Prädisposition weisen hierbei die Knie- und Sprunggelenke auf (Mulder & Llinás 2004; Stephensen et al. 2009). Normalerweise induziert eine Gelenkeinblutung eine akute Synovitis verbunden mit einer kurzen

Diskussion

Phase starker Schmerzen gefolgt von einem Verlust an Muskelkraft um das betroffene Gelenk herum. Nach einer ca. drei- bis vierwöchigen Phase ist das intraartikuläre Blut abgebaut und die Gelenkflüssigkeit durch die Synovialmembran abtransportiert. Mit Hilfe von physikalischer Therapie und supervisioniertem Training sollte das betroffene Gelenk dann wieder in der Lage sein, sein Bewegungsausmaß, Erscheinungsbild sowie seine Muskelkraft wiederzuerlangen (Mulder & Llinás 2004). Wenn Blutungen im betroffenen Zielgelenk jedoch in dieser Regenerationsphase erneut ablaufen, so wird dieses Gelenk seinen Ursprungszustand nicht wiedererlangen mit der Konsequenz einer verminderten Muskel- und Bewegungsfunktion sowie einer erhöhten Anfälligkeit für weitere Blutungen. Aus diesem „Blutung-Synovitis-Blutung-Kreislauf“ resultiert schließlich eine chronische Synovitis verbunden mit der Zerstörung von Gelenkknorpel, was die zwei wesentlichen Kerncharakteristika der hämophilen Arthropathie darstellen (Mulder & Llinás 2004; Lafeber et al. 2008). Nur eine frühzeitige aggressive und umfassende Behandlung mit Faktorkonzentrat sowie eine nach der Gelenkblutung eingeleitete adäquate Rehabilitation kann diesen Kreislauf verzögern oder gar verhindern (Mulder & Llinás 2004).

Gerade bei den älteren, vor 1970 geborenen Patienten mit schwerer Hämophilie, waren die Therapieoptionen aufgrund der noch geringen Verfügbarkeit von Faktorkonzentraten bei Gelenkblutungen bzw. beim Vorliegen eines Zielgelenkes deutlich schlechter als bei den nach 1990 geborenen Patienten. Dadurch könnten vor allem die bei hämophilen Patienten ab dem 40. Lebensjahr am höchsten gemessenen IED_{MVIC}-Werte sowie die große Anzahl diagnostizierter abnormaler Kraftasymmetrien erklärt werden. Es ist anzunehmen, dass die mit den rezidivierenden unilateralen Gelenkblutungen assoziierte hämophile Arthropathie hier zu einer Schonung der betroffenen Extremität bzw. des betroffenen Gelenks geführt haben mit negativen Auswirkungen auf die Muskelfunktion. Zudem könnte auch die bereits in Kapitel 5.1 beschriebene Problematik der arthrogenen Muskelinhibition (AMI) verantwortlich für die substanziell geringeren Maximalkraftwerte auf der stärker von der hämophilen Kniegelenksarthropathie betroffenen Extremität sein.

Sowohl bei Patienten ohne abnormale Kraftasymmetrie als auch bei jenen mit einer AIED_{MVIC} war auf Seiten der schwächeren Extremität ein signifikant schlechterer

Diskussion

Kniegelenkstatus festzustellen. Bei hämophilen Patienten mit einer vorliegenden AIED_{MVIC} war dieser Unterschied der Gelenksituation am deutlichsten ausgeprägt. Hierbei belief sich die bilaterale Diskrepanz zwischen den Extremitäten im Median auf vier bis fünf Score-Punkte des klinischen WFH-Scores. Interessanterweise ging aus der Analyse der Blutungsdaten für den Betrachtungszeitraum von 5 Jahren retrograd hervor, dass bei Patienten mit vorliegender abnormaler Kraftasymmetrie eine signifikant höhere Blutungshäufigkeit des Kniegelenkes auf der schwächeren Extremitätenseite vorlag. So betrug der Interquartilsabstand (IQR = Q75-Q25), innerhalb dessen 50% aller Messwerte liegen, 8 Kniegelenkblutungen auf Seiten der schwächeren Extremität wohingegen der IQR auf Seiten der stärkeren Extremität bei genau einer Blutung im retrograden Betrachtungszeitraum von 5 Jahren lag. Bei hämophilen Patienten mit einer Kraftasymmetrie von weniger als 20% war kein signifikanter Unterschied der Blutungshäufigkeit der Kniegelenke der schwächeren und stärkeren Extremität für diesen Betrachtungszeitraum festzustellen (IQR schwächere vs. stärkere Extremität: 2,5 vs. 2 Kniegelenkblutungen). Für den Betrachtungszeitraum 1 Jahr retrograd lag sowohl bei Patienten mit AIED_{MVIC} als auch bei Patienten mit einer Kraftasymmetrie von weniger als 20% kein Unterschied der Blutungshäufigkeit der Kniegelenke zwischen der schwächeren und stärkeren Extremität vor. Generell war für diesen Betrachtungszeitraum nur eine sehr geringe Prävalenz von Kniegelenkblutungen in der untersuchten Stichprobe zu verzeichnen.

Da vermutet wurde, dass eine unilaterale Schädigung der Sprunggelenke aufgrund ihrer funktionellen Bedeutung für Bewegungen der unteren Extremität (geschlossene kinetische Kette) ebenfalls Einfluss auf die Muskelkraft der Kniegelenkextensoren hat, wurde in dieser Forschungsarbeit ebenfalls ein Vergleich der orthopädischen Sprunggelenksituation der schwächeren und stärkeren Extremität angestellt. Entgegen dieser Annahme, konnte allerdings kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, was wiederum darauf hindeutet, dass der Kniegelenkzustand einen wesentlich wichtigeren Faktor darstellt, der die Muskelkraft der Kniegelenkextensoren und somit die Ausprägung der Kraftasymmetrie beeinflusst. Hinsichtlich der Blutungshäufigkeit der Sprunggelenke lagen weder für den Betrachtungszeitraum 1 Jahr retro-

Diskussion

grad, noch für den Zeitraum 5 Jahre retrograd Unterschiede zwischen den Extremitäten vor.

In Bezug auf die klinische Relevanz von Kraftasymmetrien der unteren Extremitäten existieren in der Fachliteratur bis dato kaum Studien. SCHMITT et al. konnten nachweisen, dass junge männliche und weibliche Individuen mit rekonstruiertem vorderem Kreuzband und einer diagnostizierten Asymmetrie der Muskelkraft des M. quadriceps femoris von mehr als 15% über eine signifikant schlechtere körperlich-funktionelle Leistungsfähigkeit, gemessen anhand eines „single-leg hop“-Test, verfügten als Individuen mit einer Kraftasymmetrie von weniger als 10% (Schmitt et al. 2012). Neben einer funktionellen Leistungsminderung könnte eine IED_{MVIC} des M. quadriceps femoris in Verbindung mit einer Belastungsasymmetrie der unteren Extremitäten während alltagsmotorischer Belastungssituationen (z.B. Übergang Sitzen-Stehen, Gehen, Treppensteigen) stehen. CHRISTIANSEN und STEVENS-LAPSLEY fanden hinsichtlich dieser Problematik heraus, dass bei Patienten mit endgradiger unilateraler Gonarthrose ein positiver Zusammenhang zwischen einer Kraftasymmetrie der Kniegelenkextenstoren und einer Gewichtsbelastungsasymmetrie der unteren Extremitäten beim Übergang vom Sitzen zum Stehen (Sit-to-Stand Test) vorlag (Christiansen & Stevens-Lapsley 2010). Indirekt könnte eine IED_{MVIC} somit als Indikator für eine Belastungsasymmetrie während gewichtstragenden Alltagsaktivitäten angesehen werden. Bereits bei Patienten mit einer Gonarthrose im frühen Stadium wurde eine höhere Gewichtsbelastung der nicht-betroffenen Extremität während des Sit-to-Stand Test nachgewiesen (Duffell et al. 2013). Der mit der Belastungsasymmetrie während gewichtstragender Alltagsaktivitäten verbundene höhere Belastungsstress der kontralateralen Gelenke könnte über die Zeit eine Schädigung des Gelenkknorpels nach sich ziehen (Seuser 2012; Vincent et al. 2012). MIYAZAKI et al. fanden heraus, dass bei Patienten mit medialer Kniegelenkarthrose eine verstärkte mechanische Belastung des Kniegelenkes während des Gehens mit einer deutlichen Arthroseprogression nach 6 Jahren in engem Zusammenhang steht (Miyazaki et al. 2002). Forschungsdaten von SHAKOOR et al. bestärken diese Problematik. Sie fanden heraus, dass bei Arthrosepatienten nach künstlichen Hüft- oder Kniegelenkersatz, das kontralaterale Gelenk das am häufigsten nachfolgend zu ersetzende Gelenk war (Sha-

Diskussion

koor et al. 2002). In diesem Zusammenhang zeigten SHAKOOR et al. in einer weiteren Forschungsarbeit eine signifikant höhere kontralaterale Kniegelenkbelastung während des Gehens bei Patienten mit unilateraler Coxarthrose im Endstadium (Shakoor et al. 2003).

Aufgrund der potentiellen Verbindung von Kraftasymmetrien der unteren Extremitäten mit asymmetrischen Gelenkbelastungen während gewichtstragender Alltagsaktivitäten sowie der möglicherweise verringerten Muskelfunktion für gelenkstabilisierende und gelenkmobilisierende Anforderungen auf Seiten der schwächeren Extremität, sollte die Prävention von Kraft- und Belastungsasymmetrien einen weiteren Baustein im Behandlungskonzept hämophiler Patienten darstellen.

In Bezug auf die Fragestellungen dieses Kapitels ist zusammenfassend festzuhalten:

- Adulte Patienten mit schwerer Hämophilie wiesen im Gesamtgruppenvergleich eine signifikant höhere Inter-Extremitäten-Differenz der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris auf als nicht-hämophile Kontrollpersonen.
- Adulte Patienten mit schwerer Hämophilie wiesen in den Altersabschnitten A, C und D (A: 20-29 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre) eine signifikant höhere Inter-Extremitäten-Differenz der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris auf als nicht-hämophile Kontrollpersonen.
- Bei adulten Patienten mit schwerer Hämophilie lag auf Seiten der Extremität mit geringerer isometrischer Maximalkraft des M. quadriceps femoris eine signifikant schlechtere orthopädische Kniegelenksituation vor.
- Beim Vorliegen einer abnormalen Inter-Extremitäten-Differenz zeigte sich für den Betrachtungszeitraum 5 Jahre retrograd eine signifikant höhere Blutungshäufigkeit der Kniegelenke auf Seiten der Extremität mit der geringeren isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris.

5.3 Studententeil III

Die durch eine Muskelkontraktion erzeugte Kraft ist grundsätzlich nicht konstant, sondern schwankt um einen Mittelwert (Enoka et al. 2003). Die Existenz von Kraftfluktuationen während einer willentlichen Muskelkontraktion beeinträchtigt die Fähigkeit eine beabsichtigte Kraft zu erzeugen sowie eine Extremitätenbewegung in einer intendierten Bewegungsbahn zu realisieren (Harris & Wolpert 1998; Hamilton & Wolpert 2002; Tracy et al. 2004). Das Ausmaß von Kraftfluktuationen während willentlicher Muskelkontraktionen kann durch die Berechnung des Variationskoeffizienten (CV, coefficient of variation) der erzeugten Kraft bzw. des erzeugten Drehmomentes in einem definierten Zeitfenster quantifiziert werden. Je höher hierbei die errechneten CV-Werte sind, desto höher ist die Ausprägung der Kraftfluktuation bzw. desto geringer ist die Stetigkeit (engl. steadiness) der Muskelkontraktion (Shinohara et al. 2003).

Die bei der Muskelkontraktion eines Muskels grundsätzlich existierenden Kraftfluktuationen sind auf die physiologische Organisation seines Pools motorischer Einheiten zurückzuführen. Diese physiologische Organisation umfasst dabei die Entladungsratenvariabilität der Motoneurone, die Bandbreite der durch die motorischen Einheiten generierbaren Kraft innerhalb dieses Pools, die Verteilung der Rekrutierungsschwellen sowie die ordnungsgemäße Rekrutierung der motorischen Einheiten (Jones et al. 2002; Missenard et al. 2009). Eine primäre Rolle für die Entstehung von Kraftfluktuationen wird der Entladungsratenvariabilität der motorischen Einheiten zugeschrieben (Kornatz et al. 2005; Moritz et al. 2005; Tracy et al. 2005). Die Kraft die durch eine motorische Einheit erzeugt werden kann, ist abhängig von der Aktionspotentialentladungsrate des Motoneurons. Wenn diese Entladungsrate geringer ist als wie für eine tetanische Kontraktion nötig, dann unduliert die durch eine motorische Einheit erzeugte Kraft um einen Mittelwert (Taylor et al. 2003). Da die Entladungsfrequenz der Aktionspotentiale während willentlicher Kontraktionen nur selten tetanische Raten erreichen, sind Kraftfluktuationen aufgrund der submaximalen Aktivierung mehrerer motorischer Einheiten die Folge (Enoka & Fuglevand 2001; Taylor et al. 2003).

Diskussion

Bis dato konnten verschiedene Faktoren identifiziert werden, die einen Einfluss auf den Ausprägungsgrad von Kraftfluktuationen haben. So stellen die Art und Intensität einer Muskelkontraktion, muskuläre Ermüdung, das Lebensalter, der körperliche Aktivitätsstatus sowie die andauernde Immobilisation bzw. Entlastung von Skelettmuskeln wichtige Einflussgrößen hierfür dar (Enoka et al. 2003; Shinohara et al. 2003; Clark et al. 2007; Missenard et al. 2009). Insbesondere die mit dem Alterungsprozess verbundene Apoptose spinaler Motoneurone steht in engem Zusammenhang mit der Zunahme von Kraftfluktuationen während einer willentlichen Muskelkontraktion (Enoka et al. 2003; Aagaard et al. 2010). Die Apoptose spinaler Motoneurone hat eine Denervierung von Muskelfasern zur Folge. Ein gewisser Teil dieser denervierten Muskelfasern werden durch eine kollaterale Aussprossung (engl. collateral sprouting) überlebender benachbarter Motoaxone reinnerviert, mit dem Resultat, dass sehr große motorische Einheiten entstehen, wodurch wiederum die feinmotorische Kontrolle beeinträchtigt wird (Aagaard et al. 2010). Anhand der vorliegenden Daten konnte jedoch kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Ausprägungsgrad von Kraftfluktuation bei Patienten mit schwerer Hämophilie festgestellt werden. Allerdings lagen in der Altersgruppe D (50-59 Jahre) verglichen mit den Gruppen S1 (17-29 Jahre), A (20-29 Jahre), B (30-39 Jahre) und C (40-49 Jahre) im Median die höchsten Fluktuationswerte vor.

In Bezug auf den genannten Faktor Immobilisation bzw. der Ruhigstellung von Skelettmuskeln wird in der Literatur von einem konsekutiven Anstieg des Hoffmann-Reflex (H-Reflex) sowie einer längeren Latenzzeit zwischen Reiz und Antwortreaktion bezogen auf den H-Reflex berichtet, was auf eine veränderte Erregbarkeit spinaler Motoneurone hinweist (Duchateau 1995; Clark, Manini, et al. 2006; Clark, Fernhall, et al. 2006; Clark et al. 2007).

„The Hoffman reflex (H-reflex) is a spinal reflex response resulting from submaximal electrical stimulation of sensory nerve fibers which project back on and excite the alpha-motoneuron pool to create an action potential in the innervated skeletal muscles, thereby bypassing the influence of muscle spindle sensitivity an gamma-activation of intrafusal fibers“ (Clark et al. 2007, S. 57).

Diskussion

Zu den Auswirkungen der mit den Immobilisation assoziierten Veränderungen auf Rückenmarksebene schrieben CLARK et al.:

„[...] a change in the overall excitatory balance of the spinal reflex pathway may modulate motor unit activity with the end result being greater variability in motor output“ (Clark et al. 2007, S. 54).

Neben den bereits erwähnten Einflussfaktoren, scheint allerdings auch der Gelenkzustand einen bedeutsamen Einfluss auf Kraftfluktuationen während der willentlichen Aktivierung umliegender Muskeln zu haben. So wurde herausgefunden, dass Patienten mit Gonarthrose (Radiologische Klassifikation nach Kellgren und Lawrence Grad II und höher) ausgeprägtere Kraftfluktuationen des M. quadriceps femoris aufwiesen als gesunde Kontrollpersonen ohne Gonarthrose (Hortobágyi et al. 2004). Für die Gelenkschädigung als Einflussfaktor sprechen auch die Ergebnisse von GONZALEZ et al., die zeigen konnten, dass bei hämophilen Patienten mit höhergradiger hämophiler Arthropathie der Kniegelenke die auffälligsten Kraftfluktuationen während maximaler isometrischer Muskelkontraktion der Kniegelenkextensoren vorlagen (González et al. 2007).

Aus der statistischen Analyse der finalen HämArthro-Daten im Rahmen der vorliegenden Arbeit geht hervor, dass maximal willentliche bilaterale und unilaterale Muskelkontraktionen von Patienten mit schwerer Hämophilie verglichen mit nicht-hämophilen Kontrollpersonen durch signifikant höhere Kraftfluktuationen gekennzeichnet waren. In der Patientengruppe lag dabei ein signifikant schlechterer Gelenkzustand des rechten Kniegelenks vor ($p=0,026$), wohingegen das linke Kniegelenk nur in der Tendenz einen schlechteren Zustand gemäß des WFH-Scores aufwies ($p=0,066$). Die differenzierte Betrachtung der Alterssubgruppen führte zu inkonsistenten Ergebnissen in Bezug auf Kraftfluktuationen. So konnten für die bilaterale Testsituation in den Altersabschnitten A (20-29 Jahre), B (30-39 Jahre) und D (50-59 Jahre) signifikant höhere Kraftfluktuationen bei hämophilen Patienten registriert werden, wohingegen für die unilateralen Versuche mit der linken Extremität keine relevanten Gruppenunterschiede nachweisbar waren. Für die unilaterale Versuchsreihe mit der rechten Extremität ließen sich bei hämophilen Patienten ausschließlich in den Altersabschnitt-

Diskussion

ten B (30-39 Jahre) und D (50-59 Jahre) signifikant höhere Krafftfluktuationen nachweisen. Beim Gruppenvergleich im Altersabschnitt C (40-49 Jahre) konnten generell keine Krafftfluktuationsunterschiede detektiert werden. Auffällig war jedoch hierbei, dass die Kontrollpersonen in diesem Altersabschnitt im Median die höchsten Krafftfluktuationswerte aufwiesen. Da sich jedoch der orthopädische Gelenkzustand in dieser Gruppe statistisch nicht von dem der übrigen Altersgruppen der Kontrollpopulation unterschied, ist das höhere Niveau der Krafftfluktuationen hierbei vermutlich nicht auf eine Gelenkschädigung zurückzuführen, sondern könnte möglicherweise durch andere Faktoren, wie z.B. den körperlichen Aktivitätsstatus bzw. muskulären Trainingszustand beeinflusst worden sein. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass die Durchführung von sportlicher Aktivität ≤ 2 x/Woche als Einschlusskriterium für das nicht-hämophile Kontrollkollektiv definiert wurde. Dies könnte jedoch auch bedeuten, dass gemäß des formulierten Kriteriums Kontrollprobanden überhaupt keine sportliche Aktivität ausübten, was wiederum zu einem qualitativ verminderten neuromuskulären Output in Form höherer Krafftfluktuation geführt haben könnte. Interessanterweise lag zwischen den Maximalkraftwerten der Altersabschnitte B (30-39 Jahre) und C (40-49 Jahre) ein Kraftverlust von $\sim 19\%$ vor (siehe Kapitel 4.1.4). Die Maximalkraftwerte der Altersabschnitte C und D (50-59 Jahre) wiesen wiederum ein vergleichbares Niveau auf. Laut MAYER et al. ist bei gesunden Personen vom 30. bis zum 50. Lebensjahr eine langsame Abnahme der Maximalkraft zu verzeichnen. In der sechsten Dekade wird schließlich von einer beschleunigten nicht-linearen Abnahme berichtet (Mayer et al. 2011). Die festgestellte Differenz von $\sim 19\%$ deutet daher auf einen überdurchschnittlichen Maximalkraftverlust der Kontrollprobanden in Altersabschnitt C hin, der wiederum Folge eines inaktiven Lebensstils sein könnte.

Bezogen auf den orthopädischen Gelenkzustand des Patientenkollektivs mit Hämophilie lag in den verschiedenen Altersgruppen eine heterogene Situation vor. Insbesondere in den Gruppen C (40-49 Jahre) und D (50-59 Jahre) war eine hohe Streuung der WFH Kniegelenkscorewerte gegeben, wobei Gruppe D im Median die höchsten Score-Werte aufwies. In den Gruppen S1 (17-19 Jahre), A und B war der Grad der Kniegelenkschädigung gemäß des klinischen WFH-Scores am geringsten. Dies verdeutlicht, dass die Gelenksituation nicht den Haupteinflussfaktor für Krafftfluk-

Diskussion

situationen darstellt. Nichtsdestotrotz konnte in dieser Arbeit der orthopädische Gelenkzustand als ein wichtiger Faktor für die Entstehung ausgeprägter Kraftfluktuationen identifiziert werden. Hintergrund ist hierbei, dass im Rahmen einer intra-individuellen Vergleichsanalyse der Extremitäten mit stärker und schwächer ausgeprägter hämophiler Arthropathie des Kniegelenks, ab einer Inter-Extremitäten-Differenz des klinischen WFH-Scores von mehr als zwei Scorepunkten, signifikant höhere Kraftfluktuationen auf der stärker von der hämophilen Arthropathie betroffenen Seite vorlagen. Dieser Inter-Extremitäten-Vergleich hat den bedeutenden Vorteil, dass weitere Faktoren wie z.B. das Alter, die Ermüdung oder der körperliche Aktivitätsstatus sowie weitere Faktoren, die einen potentiellen Effekt auf die Entstehung von Kraftfluktuationen haben, kontrolliert werden können, weil diese Eigenschaften gleichmäßig auf die Vergleichsgruppen verteilt sind.

Einhergehend mit einer Gelenkschädigung steht bei hämophilen Patienten auch der schlechtere Kraftstatus des M. quadriceps im Zusammenhang mit der Ausprägung von Kraftfluktuation. In diesem Kontext wurde festgestellt, dass vor dem Hintergrund von IED_{MVIC} Extremitäten mit geringerer Muskelkraft durch höhere Kraftfluktuation sowie einen schlechteren Kniegelenkzustand gekennzeichnet waren.

Sowohl der vorliegende Sachverhalt, dass Patienten mit schwerer Hämophilie auf der stärker von der Hämarthrose betroffenen Seite eine geringere Maximalkraft aufweisen, als auch die damit assoziierte verminderte Fähigkeit eine gleichmäßige maximal willentliche isometrische Muskelkontraktion zu realisieren, könnte möglicherweise auf eine arthrogene Muskelinhibition (AMI) des M. quadriceps femoris zurückgeführt werden (siehe Kapitel 5.1). Hauptcharakteristik ist hierbei, dass eine maximale Aktivierung des M. quadriceps femoris aufgrund von Veränderungen des neuromuskulären Systems auf Rückenmark- und Gehirnebene verhindert wird (Palmieri et al. 2005; Rice & McNair 2010; Rice et al. 2011; Keller & Engelhardt 2013). Diese Veränderungen basieren auf einer Modulation afferenter Signale aus artikulären Rezeptoren des Kniegelenkes aufgrund von Schwellung, Entzündung, Schmerz, Afferenzverlust geschädigter Gelenkrezeptoren und Gelenklaxizität (Rice & McNair 2010). Dies wiederum resultiert in eine veränderte Erregbarkeit verschiedener spinaler Reflexbahnen und supraspinaler Bahnen wo-

Diskussion

durch die Aktivierung des α -Motoneuronen-Pools limitiert wird (Rice & McNair 2010). Es ist anzunehmen, dass die veränderten afferenten Signale aus den Mechanorezeptoren und Nozizeptoren eines von der hämophilen Arthropathie betroffenen Kniegelenks die maximale und gleichmäßige Muskelkontraktion des M. quadriceps femoris verhindert. Überdies wird vermutet, dass veränderte afferente Informationen aus dem geschädigten Kniegelenk die Erregbarkeit der γ -Motoneurone herabsetzt, wodurch wiederum die Sensitivität der Muskelspindeln vermindert wird, mit der Konsequenz propriozeptiver Defizite (Hurley 1997). Solch ein propriozeptives Defizit konnten beispielsweise HORTOBAGYI et al. bei Patienten mit bilateraler tibiofemorale Kniegelenkosteoarthritis (Kellgren & Lawrence Grad 2 und höher) im Zuge eines Winkelreproduktionstests der Kniegelenke nachweisen. Neben der höheren Fehlerrate während der Winkelreproduktionstests zeigten sich bei den Arthrosepatienten auch signifikant höhere Kraftfluktuationen während submaximaler Muskelkontraktionen des M. quadriceps femoris (Hortobágyi et al. 2004). Bei Patienten mit schwerer Hämophilie konnten neben Defiziten der lokalen Propriozeption auch signifikante Defizite der globalen Propriozeption nachgewiesen werden. Hervorzuheben ist hierbei insbesondere eine verminderte Gleichgewichtsfähigkeit (Hilberg et al. 2001; Gallach et al. 2008; Fearn et al. 2010). In Bezug auf die klinische Relevanz einer verminderten Qualität der globalen Propriozeption wiesen FEARN et al. eine gesteigerte Prävalenz von Sturzereignissen bei hämophilen Patienten nach (Fearn et al. 2010). Auch SAMMELS et al. stellten ein höheres Sturzrisiko bei erwachsenen hämophilen Patienten fest (Sammels et al. 2014).

Es ist allerdings denkbar, dass auch höhere Kraftfluktuationen posturaler Muskelgruppen mit einer verringerten funktionellen Leistungsfähigkeit in motorischen Alltagssituationen in Verbindung stehen und möglicherweise das Verletzungsrisiko erhöhen. In diesem Kontext zeigten OSHITA und YANO einen inversen Zusammenhang zwischen der Einbeinstandzeit und der Ausprägung von Kraftfluktuationen der Plantarflexoren im Kontraktionsintensitätsbereich von 20% der MVIC (Oshita & Yano 2010). CARVILLE et al. fanden heraus, dass ältere Menschen (Alter: >70 Jahre) mit Sturzereignissen in Ihrer jüngeren Unfallgeschichte die höchsten Kraftfluktuationen während submaximaler isometrischer Muskelkontraktion des M. quadriceps femoris

Diskussion

bei 10, 25 und 50% der MVIC aufwiesen als ältere Individuen ohne Sturzereignisse (Alter: >70 Jahre) und jüngere Personen im Alter von 18 bis 40 Jahren (Carville et al. 2007).

Verschiedene Studien konnten allerdings den Nachweis erbringen, dass ein 10-16 wöchiges Krafttraining der Kniegelenkextensoren (2-3x/Woche) im Intensitätsbereich von 40-80% des Einwiederholungsmaximums neben dem Kraftzuwachs auch einen positiven Effekt auf die Ausprägung von Kraftfluktuationen des M. quadriceps femoris bei älteren Individuen hat (Hortobágyi et al. 2001; Tracy et al. 2004; Manini et al. 2005). Inwieweit dies explizit bei Individuen mit einer Kniegelenkschädigung möglich ist, wurde bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht untersucht. Jedoch konnte auch bei hämophilen Patienten gezeigt werden, dass eine ungefährliche Steigerung der Muskelkraft durch moderates Krafttraining möglich ist (Greene & Strickler 1983; Hilberg et al. 2003). In zukünftigen Untersuchungen sollte überprüft werden, ob Krafttraining bei hämophilen Patienten ebenfalls positive Effekte auf den Ausprägungsgrad von Kraftfluktuationen hat. Darüber hinaus sollte bei hämophilen Patienten evaluiert werden, ob auch bei anderen Muskelkontraktionsarten (konzentrisch, exzentrisch, isokinetisch) und submaximalen Kontraktionsintensitäten im Bereich alltagsmotorischer Intensitätsbereiche höhere Kraftfluktuationen zu verzeichnen sind als bei gerinnungs- und gelenkgesunden Individuen.

In Bezug auf die Fragestellungen dieses Kapitels ist zusammenfassend festzuhalten:

- Adulte Patienten mit schwerer Hämophilie wiesen im Gesamtgruppenvergleich signifikant höhere Kraftfluktuationen während maximal willentlicher isometrischer Muskelkontraktion des M. quadriceps femoris auf als nicht-hämophile Kontrollpersonen.
- In den Altersgruppen A (20-29 Jahre), B (30-39 Jahre) und D (50-59 Jahre) zeigten Patienten mit schwerer Hämophilie signifikant höhere Kraftfluktuationen während bilateraler maximal willentlicher isometrischer Muskelkontraktion des M. quadriceps femoris als gleichaltrige nicht-hämophile Kontrollpersonen.

Diskussion

- In den Altersgruppen B (30-39 Jahre) und D (50-59 Jahre) wiesen Patienten mit schwerer Hämophilie für die unilaterale Testsituation mit der rechten Extremität signifikant höhere Kraftfluktuationen während maximal willentlicher isometrischer Muskelkontraktion des M. quadriceps femoris auf als gleichaltrige nicht-hämophile Kontrollpersonen.
- Für die unilaterale Krafttestung der linken Extremität wurden zwischen den jeweiligen Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Kraftfluktuationen festgestellt.
- Bei hämophilen Patienten mit einer Inter-Extremitäten-Differenz des klinischen WFH-Scores der Kniegelenke von mehr als zwei Scorepunkten wurden bei der stärker von der hämophilen Arthropathie betroffenen Extremität signifikant höhere Kraftfluktuationen detektiert als auf der geringer betroffenen Seite.
- Bei hämophilen Patienten waren auf der Seite der schwächeren Extremität signifikant höhere Kraftfluktuationen während maximal willentlicher isometrischer Muskelkontraktion des M. quadriceps femoris zu verzeichnen verglichen mit der kontralateralen stärkeren Extremität.

5.4 Studienteil IV

Die Vorteile einer bereits im frühen Lebensalter begonnenen prophylaktischen Substitutionstherapie konnten bereits durch eine Vielzahl an Studien nachgewiesen werden. Diese Vorteile beinhalten z.B. eine geringere Anzahl an Blutungsereignissen, eine bessere orthopädische Gelenksituation sowie eine bessere Lebensqualität verglichen mit hämophilen Patienten mit On-Demand-Behandlung (Nilsson et al. 1992; Löfqvist et al. 1997; Kreuz et al. 1998; Manco-Johnson et al. 2007; Oldenburg et al. 2014). Möglicherweise trägt die durch die Prophylaxe verminderte Blutungsrate und die damit einhergehende Prävention von blutungsbedingten Gelenkschädigungen auch zu einer normalen Entwicklung der Muskelkraft bei. In diesem Zusammenhang wiesen HERBSLEB et al. bei jungen hämophilen Patienten bei gutem Gelenkstatus und prophylaktischer Substitutionstherapie eine mit nicht-hämophilen Kontrollpersonen vergleichbare Muskelkraft der Kniegelenksmuskulatur nach (Herbsleb et al. 2012). Die genannten Erkenntnisse sind allerdings allesamt auf wissenschaftliche Untersuchungen mit pädiatrischen Patienten zurückzuführen, so dass die beschriebenen vorteilhaften Effekte nicht ohne Weiteres auf erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie übertragen werden können. Es existieren jedoch auch Studien, die vorteilhafte Effekte einer prophylaktischen Dauersubstitution auch bei adulten Patienten nachweisen konnten. So fanden COLLINS et al. im Zuge einer Longitudinalstudie bei Patienten mit schwerer Hämophilie A heraus, dass eine im Erwachsenenalter introduzierte Prophylaxe (bereits Gelenkschädigungen diagnostizierbar) zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl von Blutungsereignissen führt (Collins et al. 2010). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch VALENTINO et al., die die Effekte unterschiedlicher Prophylaxe-Protokolle mit der einer On-Demand-Behandlung verglichen (Valentino et al. 2012). Auch KAVAKLI et al. stellten im Falle einer Behandlung mittels der Substitutionstherapieform Prophylaxe eine geringere jährliche Blutungsrate bei adulten Patienten mit schwerer Hämophilie A fest (Kavakli et al. 2014). Anhand der eigenen Daten konnte ebenfalls gezeigt werden, dass hämophile Patienten mit voller Prophylaxe im retrograden Betrachtungszeitraum von einem Jahr eine

Diskussion

signifikant geringere Anzahl an Blutungsereignissen aufwiesen als Patienten mit On-Demand-Behandlung, wobei der Faktorverbrauch in der Prophylaxegruppe im Mittel um das 4,6fache höher war. Überdies lässt sich aus den Daten ableiten, dass hämophile Patienten vermutlich auch von einer Teilprophylaxe (1x/Woche) profitierten, da auch hier eine deutlich geringere Blutungsanzahl verglichen mit der On-Demand-Gruppe vorlag.

Für den Betrachtungszeitraum von fünf Jahren konnte die statistische Analyse keinen signifikanten Gruppenunterschied im Hinblick auf die Blutungshäufigkeit zeigen. Sowohl in der On-Demand-Gruppe als auch in der Prophylaxegruppe war allerdings eine hohe Dispersion bezogen auf die Blutungshäufigkeit festzustellen. So reichte die Spannweite der 5-Jahres-Blutungsrate von null bis hin zu einer Anzahl von 174 Blutungen bei Patienten mit dem Therapieregime Prophylaxe. Ein ähnliches Bild stellte sich auch für die On-Demand-Gruppe dar. Dies wiederum verdeutlicht die bei hämophilen Patienten grundsätzlich existierende Heterogenität hinsichtlich des Blutungsphänotyps (Ljung et al. 2016). Besonders auffällig war jedoch, dass Patienten mit einem ständigen und häufigen Wechsel des Behandlungsregimes (Mix-Gruppe) aus deskriptiver Sicht die höchsten Blutungsraten aufwiesen. In diesem Kontext fanden KRISHNAN et al. heraus, dass eine geringe Adhärenz in Bezug auf die vom Hämophiliebehandler verordnete Prophylaxe mit einer höheren Anzahl an Blutungsepisoden bei adulten hämophilen Patienten assoziiert ist (Krishnan et al. 2015).

Hinsichtlich der Effekte unterschiedlicher Therapieregime auf den Muskelkraftstatus bei adulten hämophilen Patienten konnten in der Literatur bis dato keine wissenschaftlichen Daten gefunden werden. Im Falle der konservativen Betrachtung (Gruppeneinteilung via vollständiger Substitutionsunterlagen – Typ B) konnte anhand der statistischen Analyse für den jeweiligen Betrachtungszeitraum (1 Jahr retrograd, 5 Jahre retrograd) kein Nachweis erbracht werden, dass hämophile Patienten mit dem Substitutionstherapieregime volle Prophylaxe über einen besseren Kraftstatus verfügten als Patienten mit On-Demand-Behandlung.

Auch für die Gelenksituation waren in der vorliegenden Stichprobe keine statistisch relevanten Gruppenunterschiede nachweisbar. Aufgrund der relativen kurzen retrograden Betrachtungszeiträume muss allerdings ein potentieller Therapiewechsel vor

Diskussion

diesem Beobachtungszeitraum berücksichtigt werden, bis zu dem bereits schon viele Gelenkblutungen abgelaufen sein können. Diese Blutungen induzierten bereits in einer weiter zurückliegenden Zeit pathologische Veränderungen der Gelenk- und Muskelsituation. Hämophile Patienten mit einem vor dem Beobachtungszeitraum durchgeführten Therapiewechsel von On-Demand auf Prophylaxe bei zuvor hoher Bluthäufigkeit finden sich auswertetechnisch in der Gruppe mit der vollen Prophylaxe wieder und können somit das Studienergebnis systematisch verzerren.

Hingegen zeigte sich, dass unter zusätzlicher Berücksichtigung der mittels Fragebogenangaben (Typ C) eingeteilten Therapieregimegruppen und der damit verbundenen Anhebung der Stichprobengröße, Patienten mit voller Prophylaxe für die Betrachtungszeiträume 1 Jahr und 5 Jahre über eine signifikant höhere relative isometrische Maximalkraft der Kniegelenkextensoren verfügten als Patienten mit einer On-Demand Behandlung. Ein Nachteil dieser Gruppeneinteilungsvariante Typ C ist jedoch der mit einer Patientenbefragung verbundene Erinnerungsbias in Bezug auf die Angaben zum Substitutionsverhalten insbesondere für den Befragungszeitraum von 5 Jahren retrograd. Zudem ist festzuhalten, dass Patienten mit dem Therapieregime Prophylaxe ein geringeres Alter aufwiesen. Aufgrund der Bias-Problematik und dem Altersunterschied sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren, deuten aber auf einen schlechteren Muskelstatus bei adulten Patienten mit dem Therapieregime On-Demand hin. Weitere Untersuchungen sind jedoch nötig, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

Im Hinblick auf einen möglichen statistischen Zusammenhang der Bluthäufigkeit mit der Maximalkraft des M. quadriceps femoris konnte keine Korrelation festgestellt werden. Der Betrachtungszeitraum von 1-5 Jahren war hierbei vermutlich zu gering, um eine Korrelation nachweisen zu können. Wie bereits erwähnt wurde, könnten bereits in der Zeit vor dem untersuchten Zeitraum schon viele Blutungen abgelaufen sein, die zu einer Abnahme der Muskelkraft führten.

Aufgrund der nicht eindeutigen Untersuchungsergebnisse zum Einfluss der Substitutionstherapieregime Prophylaxe vs. On-Demand auf den Muskelkraftstatus bei erwachsenen hämophilen Patienten, könnten zukünftige Studien mit längeren Betrachtungszeiträumen idealerweise in einem prospektiven Design mit mehreren Messzeit-

Diskussion

punkten sinnvoll sein, um die Effekte unterschiedlicher Behandlungsregime auf den Gelenk- und Muskelstatus im Verlauf zu analysieren und somit kausale Zusammenhänge ableiten zu können. Unterstützt werden könnte diese prospektive Verlaufsbeobachtung durch eine auswertetechnisch effizientere und modernere Substitutions- und Blutungsdokumentation z.B. auf Grundlage einer programmierten Anwendungssoftware (z.B. mobile App), da sich die Beschaffungsmaßnahmen sowie die manuelle Überführung der Substitutionstagebücher in eine elektronische Datenbank in der vorliegenden Studie als sehr aufwendig herausgestellt haben.

In Bezug auf die Fragestellungen dieses Kapitels ist zusammenfassend festzuhalten:

- Patienten mit voller Prophylaxe wiesen gemäß Analyse der konservativ eingeteilten Therapieregimegruppen (Typ B) weder für den Zeitraum 1 Jahr retrograd noch für den Zeitraum 5 Jahre retrograd eine höhere absolute oder relative isometrische Maximalkraft des M. quadriceps femoris auf als Patienten mit On-Demand-Behandlung.
- Unter zusätzlicher Berücksichtigung der mittels Substitutionsfragebogen eingeteilten Therapieregimegruppen (Typ C) lag bei Patienten mit On-Demand-Behandlung eine signifikant geringere relative isometrische Maximalkraft des M. quadriceps femoris vor als bei Patienten mit prophylaktischer Dauerbehandlung.
- Es konnte kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen der Blutungshäufigkeit und der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris festgestellt werden.

Zusammenfassung und Ausblick

Einleitung: Das Krankheitsbild der schweren Hämophilie ist durch eine verstärkte Blutungsneigung charakterisiert. Eine besonders häufige Komplikation stellen hierbei intraartikuläre Blutungen in die Knie- und Sprunggelenke dar. Rezidivierende Blutungen induzieren einen chronisch gelenkdestruktiven Prozess, der als hämophile Arthropathie bezeichnet wird und mit negativen Konsequenzen für den Muskelstatus assoziiert ist. Speziell zu diesem Aspekt wird in der wissenschaftlichen Literatur von einer signifikant geringeren Muskelkraft der Kniegelenkextensoren und qualitativen Defiziten im Bereich der Muskelaktivierung bei hämophilen Patienten im Erwachsenenalter berichtet. Im Rahmen des HämArthro-Projektes, einer von 2009-2012 durchgeführten multizentrischen Querschnittstudie zur Untersuchung des Einflusses unterschiedlicher Substitutionstherapieregime auf den Gelenk- und Muskelstatus bei Patienten mit schwerer Hämophilie, bestand die Möglichkeit, weitere vielfältige Fragestellungen insbesondere im Bereich muskulärer Kraftqualitäten zu analysieren.

Fragestellungen: Die wesentlichen Untersuchungsziele dieser Forschungsarbeit waren in vier Schwerpunktbereiche untergliedert. Ein Ziel bestand darin zu untersuchen, inwieweit sich die isometrische Maximalkraft der Kniegelenkextensoren (M. quadriceps femoris) zwischen Patienten und gerinnungsgesunden Kontrollpersonen in unterschiedlichen Altersabschnitten im Erwachsenenalter unterscheidet. In einem weiteren Schwerpunktbereich sollte untersucht werden, ob das Ausmaß von Seitendifferenzen der Muskelkraft zwischen hämophilen Patienten und nicht-hämophilen Kontrollen in verschiedenen Altersabschnitten divergiert und mit welcher Prävalenz abnormale Seitendifferenzen bei hämophilen Patienten zu verzeichnen sind. Ein weiterer Fokus lag auf der Fragestellung, ob zwischen Patienten und Kontrollpersonen qualitative Unterschiede in der Muskelaktivierung während einer maximal willentlichen isometrischen Muskelkontraktion existieren. Ein vierter Schwerpunkt umfasste die wissenschaftliche Darstellung der Hauptfragestellung des HämArthro-Projektes, ob hämophile Patienten mit einer prophylaktischen Dauersubstitution über einen besseren Kraftstatus verfügen als Patienten mit einer On-Demand-Behandlung.

Zusammenfassung und Ausblick

Probanden & Methoden: Für die vorliegenden Fragestellungen konnten auf die kraft- und gelenkspezifischen Untersuchungsdaten von insgesamt N=198 Patienten mit schwerer Hämophilie A und B (Faktor VIII/IX-Restaktivität <0,01 I.E./ml) zurückgegriffen werden. Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen des HämArthro-Projektes an 18 bundesweit verteilten Untersuchungsstandorten. Den Patienten gegenübergestellt werden konnten die Daten von N=85 am Lehrstuhl für Sportmedizin der Bergischen Universität Wuppertal untersuchten nicht-hämophilen Kontrollpersonen. In beiden Untersuchungsgruppen wurde die maximale isometrische Muskelkraft des M. quadriceps femoris mit Hilfe eines apparativen Messsystems im Rahmen eines standardisierten Testprotokolls erhoben. Darüber hinaus durchlief jeder Studienteilnehmer eine orthopädische Gelenkuntersuchung, wobei die Gelenksituation mittels des hämophilie-spezifischen WFH Scores klassifiziert wurde. Für die Alterssubgruppenanalyse wurde das Studienkollektiv gemäß seines Alters in vier Altersabschnitte unterteilt (A=20-29 Jahre, B=30-39 Jahre, C=40-49 Jahre, D=50-59 Jahre). Zur Untersuchung des Einflusses unterschiedlicher Substitutionstherapieregime auf den Einfluss des Muskelstatus konnten umfangreiche Substitutionsunterlagen verarbeitet werden, die eine Vergleichsanalyse von Patientengruppen mit einer 1-5-jährigen Prophylaxe- und On-Demand-Behandlung ermöglichten.

Ergebnisse: Patienten mit schwerer Hämophilie wiesen im Gesamtgruppenvergleich eine 22-24% geringere Muskelkraft auf als gesunde Kontrollpersonen. Die Alterssubgruppenanalyse ergab, dass ein mit ansteigendem Alter stetig inkrementaler Anstieg der Muskelkraftdifferenz zwischen hämophilen Patienten und Kontrollpersonen vorlag. So wurden bei den jüngsten Patienten (20-29 Jahre) um 10-13% geringere Kraftwerte verglichen mit gleichaltrigen Kontrollen festgestellt, wohingegen bei den ältesten Patienten (D: 50-59 Jahre) um 53-61% geringere Kraftwerte zu verzeichnen waren. Ein ähnliches Szenario zeigte sich auch für die Inter-Extremitäten-Differenz der Muskelkraft des M. quadriceps femoris. So war diese bei hämophilen Patienten durch einen höheren Ausprägungsgrad und eine deutliche Zunahme im Altersverlauf gekennzeichnet. Die Prävalenz von abnormalen Seitendifferenzen der Muskelkraft (Seitendifferenz >20%) lag bei hämophilen Patienten im Gesamtkollektiv bei 33%.

Zusammenfassung und Ausblick

Die relative Häufigkeit dieser abnormalen Seitendifferenzen nahm bei hämophilen Patienten mit ansteigendem Alter deutlich zu. Sie betrug im jungen Erwachsenenalter (A: 20-29 Jahre) 13% und konnte im späteren Erwachsenenalter (D: 50-59 Jahre) bereits bei jedem zweiten Patienten nachgewiesen werden.

Neben den quantitativen Unterschieden der Muskelkraft konnten bei hämophilen Patienten auch qualitative Unterschiede im neuromuskulären Ansteuerungsverhalten in Form von höheren Kraftfluktuationen diagnostiziert werden. Hierbei stellten sich sowohl der Gelenkzustand als auch der Kraftstatus als besondere Einflussfaktoren für deren Ausprägungsgrad heraus.

Hinsichtlich des Einflusses unterschiedlicher Substitutionstherapieregime (Prophylaxe vs. On-Demand) auf die Maximalkraft lagen für die jeweiligen Gruppeneinteilungsvarianten (Typ B vs. Typ C) inhomogene Ergebnisse vor. So wurden bei hämophilen Patienten gemäß der statistischen Analyse der konservativ eingeteilten Therapieregimegruppen (Typ B) weder für den Zeitraum 1 Jahr retrograd noch für den Zeitraum 5 Jahre retrograd signifikante Gruppenunterschiede festgestellt. Unter zusätzlicher Berücksichtigung der mittels Substitutionsfragebogen eingeteilten Therapieregimegruppen (Typ C) konnte jedoch bei Patienten mit On-Demand-Behandlung eine signifikant geringere relative isometrische Maximalkraft des M. quadriceps femoris als bei Patienten mit prophylaktischer Dauerbehandlung nachgewiesen werden.

Fazit und Ausblick: Aufgrund des mit dem Forschungsprojekt „HämArthro“ verbundenen Zugangs zu einer Vielzahl hämophiler Patienten mit ausschließlich schwerer Verlaufsform A und B war es möglich, einen repräsentativen Überblick über den Muskelkraftstatus von in der Bundesrepublik Deutschland lebenden erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie abzubilden. Hierbei konnten deutliche Defizite des Muskelstatus der Kniegelenkextensoren bei hämophilen Patienten im Erwachsenenalter verglichen mit nicht-hämophilen Individuen herausgestellt werden.

Besonders die neu gewonnenen Erkenntnisse in Bezug auf die bei hämophilen Patienten detektierte höhere Inter-Extremitäten-Differenz der Muskelkraft, sollten aufgrund der potentiellen Verbindung mit asymmetrischen Gelenkbelastungen während gewichtstragender Alltagsaktivitäten und der damit verbundenen erhöhten mecha-

Zusammenfassung und Ausblick

nischen Stresssituation auf der mehrbelasteten Seite, Anlass für weiterführende Untersuchungen sein. So könnte z.B. in einem nächsten Schritt überprüft werden, ob die angesprochenen Belastungsasymmetrien bei hämophilen Patienten tatsächlich nachweisbar sind und mit Inter-Extremitäten-Differenzen der Muskelkraft korrespondieren. Zudem sollte untersucht werden, ob diese kraft- und belastungsspezifische Inter-Extremitäten-Differenz mit einem erhöhten Gelenkschädigungs-, bzw. Blutungsrisiko verbunden ist.

Resultierend aus den Forschungsergebnissen in Bezug auf Krafftfluktuationen während einer maximal willentlichen isometrischen Muskelkontraktion ergibt sich für zukünftige Untersuchungen die Fragestellung, ob diese bei hämophilen Patienten durch ein gezieltes Krafttraining verringert werden können. Darüber hinaus wären weitere wissenschaftliche Untersuchungen sinnvoll, die der Fragestellung nachgehen, ob sich erhöhte Krafftfluktuationen, als Ausdruck einer defizitären Muskelaktivierung, bei hämophilen Patienten auch im Zuge anderer Muskelkontraktionsarten und -intensitäten nachweisen lassen, die sich im Bereich alltagsmotorischer Bewegungshandlungen widerspiegeln.

Aufgrund der nicht eindeutigen Untersuchungsergebnisse zum Einfluss unterschiedlicher Substitutionstherapieregime auf den Muskelkraftstatus bei erwachsenen hämophilen Patienten sind weitere Studien nötig.

Die im Kontext dieser Forschungsarbeit gewonnenen Erkenntnisse in Bezug auf den Muskelkraftstatus unterstreicht die besondere Bedeutung sowohl von präventiven als auch von rehabilitativen sport- und bewegungstherapeutischen Trainingsprogrammen im umfassenden Behandlungskonzept für erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie.

Literaturverzeichnis

- Aagaard, P., Suetta, C., Caserotti, P., Magnusson, S.P. & Kjaer, M., 2010. Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: strength training as a countermeasure. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 20(1), pp.49–64.
- Abernethy, P., Wilson, G. & Logan, P., 1995. Strength and power assessment. Issues, controversies and challenges. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 19(6), pp.401–17.
- Ahlberg, A., 1965. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta orthopaedica Scandinavica. Supplementum*, p.Suppl 77:3–132.
- Aledort, L.M., Haschmeyer, R.H. & Pettersson, H., 1994. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *Journal of internal medicine*, 236(4), pp.391–399.
- Arnold, W.D. & Hilgartner, M.W., 1977. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 59(3), pp.287–305.
- Atkinson, G. & Nevill, A.M., 1998. Statistical methods for assessing measurement error (reliability) in variables relevant to sports medicine. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 26(4), pp.217–38.
- Baker, K.R., Xu, L., Zhang, Y., Nevitt, M., Niu, J., Aliabadi, P., Yu, W. & Felson, D., 2004. Quadriceps weakness and its relationship to tibiofemoral and patellofemoral knee osteoarthritis in Chinese: the Beijing osteoarthritis study. *Arthritis and rheumatism*, 50(6), pp.1815–1821.
- Barthels, M. & Oldenburg, J., 2008. Clotting factor concentrates. *Hämostaseologie*, 28(5), pp.387–99.
- Baumgardner, J., Elon, L., Antun, A., Stein, S., Ribeiro, M., Slovensky, L. & Kempton, C.L., 2013. Physical activity and functional abilities in adult males with haemophilia: a cross-sectional survey from a single US haemophilia treatment centre. *Haemophilia*, 19(4), pp.551–7.

Literaturverzeichnis

- Blanchette, V.S., 2010. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia*, 16 Suppl 5, pp.181–188.
- Blazevich, A.J. & Cannavan, D., 2007. Strength Testing. In E. M. Winter et al., eds. *Sport and exercise physiology testing guidelines: The British Association of Sport and Exercise Sciences guide*. London: Routledge, pp. 130–138.
- Bloom, A.L., 1991. von Willebrand factor: clinical features of inherited and acquired disorders. *Mayo Clinic proceedings*, 66(7), pp.743–51.
- Boer, M.D., Maganaris, C.N., Seynnes, O.R., Rennie, M.J. & Narici, M. V, 2007. Time course of muscular, neural and tendinous adaptations to 23 day unilateral lower-limb suspension in young men. *The Journal of physiology*, 583(Pt 3), pp.1079–1091.
- Borg, G., 2004. Anstrengungsempfinden und körperliche Aktivität. *Dtsch Arztebl*, 101(15), pp.1016–1021.
- Bowman, M., Hopman, W.M., Rapson, D., Lillicrap, D. & James, P., 2010. The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 8(1), pp.213–6.
- Broos, K., Feys, H.B., De Meyer, S.F., Vanhoorelbeke, K. & Deckmyn, H., 2011. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood reviews*, 25(4), pp.155–67.
- Brunello, E., Caremani, M., Melli, L., Linari, M., Fernandez-Martinez, M., Narayanan, T., Irving, M., Piazzesi, G., Lombardi, V. & Reconditi, M., 2014. The contributions of filaments and cross-bridges to sarcomere compliance in skeletal muscle. *The Journal of physiology*, 592(Pt 17), pp.3881–99.
- Brunner, A., Hoffmeister, M., Stäuber, F., Göhler, S., Czepa, D., Stephan, H. & Hilberg, T., 2012. Abnormal inter-extremity difference (AIED) of quadriceps muscle strength and relationship to patellar tendon thickness and joint status in PWH. *Haemophilia*, 18(3), p.118.
- Brunner, A., Stäuber, F., Göhler, S., Czepa, D., Krüger, S., Wendel, M., Seuser, A. & Hilberg, T., 2013. Quadriceps strength, inter-extremity difference (IED) and joint status in adult persons with severe haemophilia in different age stages. *Haemophilia*, 19(2), pp.267–274.
- Brunner, A., Stäuber, F., Göhler, S., Czepa, D., Wendel, M., Seuser, A. & Hilberg, T., 2014. Impact of joint status on contraction steadiness of m. quadriceps femoris in people with severe haemophilia. *Haemophilia*, 20(6), pp.884–890.

Literaturverzeichnis

- Burke, R.E., Jankowska, E. & ten Bruggencate, G., 1970. A comparison of peripheral and rubrospinal synaptic input to slow and fast twitch motor units of triceps surae. *The Journal of physiology*, 207(3), pp.709–32.
- Butenas, S., Orfeo, T. & Mann, K.G., 2009. Tissue factor in coagulation: Which? Where? When? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 29(12), pp.1989–96.
- Butler, R.B., McClure, W. & Wulff, K., 2003. Practice patterns in haemophilia A therapy--a survey of treatment centres in the United States. *Haemophilia*, 9(5), pp.549–54.
- Carville, S.F., Perry, M.C., Rutherford, O.M., Smith, I.C.H. & Di Newham, J., 2007. Steadiness of quadriceps contractions in young and older adults with and without a history of falling. *European journal of applied physiology*, 100(5), pp.527–533.
- Chapin, J.C. & Hajjar, K.A., 2015. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood reviews*, 29(1), pp.17–24.
- Christiansen, C.L. & Stevens-Lapsley, J.E., 2010. Weight-bearing asymmetry in relation to measures of impairment and functional mobility for people with knee osteoarthritis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 91(10), pp.1524–8.
- Christou, E.A., Shinohara, M. & Enoka, R.M., 2003. Fluctuations in acceleration during voluntary contractions lead to greater impairment of movement accuracy in old adults. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 95(1), pp.373–84.
- Clark, B.C., Fernhall, B. & Ploutz-Snyder, L.L., 2006. Adaptations in human neuromuscular function following prolonged unweighting: I. Skeletal muscle contractile properties and applied ischemia efficacy. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 101(1), pp.256–63.
- Clark, B.C., Manini, T.M., Bolanowski, S.J. & Ploutz-Snyder, L.L., 2006. Adaptations in human neuromuscular function following prolonged unweighting: II. Neurological properties and motor imagery efficacy. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 101(1), pp.264–72.
- Clark, B.C., Pierce, J.R., Manini, T.M. & Ploutz-Snyder, L.L., 2007. Effect of prolonged unweighting of human skeletal muscle on neuromotor force control. *European journal of applied physiology*, 100(1), pp.53–62.

Literaturverzeichnis

- Cohen, L. & Holliday, M., 1982. *Statistics for Social Scientists*, London: Harper & Row.
- Collins, P., Faradji, A., Morfini, M., Enriquez, M.M. & Schwartz, L., 2010. 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 : JTH*, 8(1), pp.83–9.
- Cotler, J. & DePalma, A.F., 1956. Hemophilic arthropathy. *Clin Orthop*, 8, pp.163–90.
- Czepa, D., Mackensen, S. & Hilberg, T., 2012. Haemophilia & Exercise Project (HEP): subjective and objective physical performance in adult haemophilia patients - results of a cross-sectional study. *Haemophilia*, 18(1), pp.80–85.
- Czepa, D., von Mackensen, S. & Hilberg, T., 2013. Haemophilia & Exercise Project (HEP): the impact of 1-year sports therapy programme on physical performance in adult haemophilia patients. *Haemophilia*, 19(2), pp.194–9.
- Dahlbäck, B., 2005. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. *Journal of internal medicine*, 257(3), pp.209–23.
- Doherty, T.J., 2003. Invited review: Aging and sarcopenia. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 95(4), pp.1717–27.
- Douma-van Riet, D.C.M., Engelbert, R.H.H., van Genderen, F.R., Ter Horst-De Ronde, M.T.M., de Goede-Bolder, A. & Hartman, A., 2009. Physical fitness in children with haemophilia and the effect of overweight. *Haemophilia*, 15(2), pp.519–27.
- Duchateau, J., 1995. Bed rest induces neural and contractile adaptations in triceps surae. *Medicine and science in sports and exercise*, 27(12), pp.1581–9.
- Duchateau, J., Semmler, J.G. & Enoka, R.M., 2006. Training adaptations in the behavior of human motor units. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 101(6), pp.1766–1775.
- Duffell, L.D., Gulati, V., Southgate, D.F.L. & McGregor, A.H., 2013. Measuring body weight distribution during sit-to-stand in patients with early knee osteoarthritis. *Gait & posture*, 38(4), pp.745–50.
- Engelbert, R.H.H., Plantinga, M., Van der Net, J., Van Genderen, F.R., Van den Berg, M.H., Helders, P.J.M. & Takken, T., 2008. Aerobic capacity in children with hemophilia. *The Journal of pediatrics*, 152(6), pp.833–8, 838.e1.

Literaturverzeichnis

- Enoka, R.M., Christou, E.A., Hunter, S.K., Kornatz, K.W., Semmler, J.G., Taylor, A.M. & Tracy, B.L., 2003. Mechanisms that contribute to differences in motor performance between young and old adults. *Journal of electromyography and kinesiology: official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, 13(1), pp.1–12.
- Enoka, R.M. & Fuglevand, A.J., 2001. Motor unit physiology: some unresolved issues. *Muscle & nerve*, 24(1), pp.4–17.
- Falk, B., Portal, S., Tiktinsky, R., Weinstein, Y., Constantini, N. & Martinowitz, U., 2000. Anaerobic power and muscle strength in young hemophilia patients. *Medicine and science in sports and exercise*, 32(1), pp.52–57.
- Falk, B., Portal, S., Tiktinsky, R., Zigel, L., Weinstein, Y., Constantini, N., Kenet, G., Eliakim, A. & Martinowitz, U., 2005. Bone properties and muscle strength of young haemophilia patients. *Haemophilia*, 11(4), pp.380–386.
- Fearn, M., Hill, K., Williams, S., Mudge, L., Walsh, C., McCarthy, P., Walsh, M. & Street, A., 2010. Balance dysfunction in adults with haemophilia. *Haemophilia*, (16), pp.606–614.
- Feiereisen, P., Duchateau, J. & Hainaut, K., 1997. Motor unit recruitment order during voluntary and electrically induced contractions in the tibialis anterior. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, 114(1), pp.117–23.
- Feldman, B.M., Berger, K., Bohn, R., Carcao, M., Fischer, K., Gringeri, A., Hoots, K., Mantovani, L., Willan, A.R. & Schramm, W., 2012. Haemophilia prophylaxis: how can we justify the costs? *Haemophilia*, 18(5), pp.680–684.
- Fischer, K., Van Der Bom, J.G., Prejs, R., Mauser-Bunschoten, E.P., Roosendaal, G., Grobbee, D.E. & Van Den Berg, H.M., 2001. Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia*, 7(6), pp.544–50.
- Fischer, K., van Hout, B.A., van der Bom, J.G., Grobbee, D.E. & van den Berg, H.M., 2002. Association between joint bleeds and Pettersson scores in severe haemophilia. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*, 43(5), pp.528–532.
- Fischer, K., Valentino, L., Ljung, R. & Blanchette, V., 2008. Prophylaxis for severe haemophilia: clinical challenges in the absence as well as in the presence of inhibitors. *Haemophilia*, 14 Suppl 3, pp.196–201.

Literaturverzeichnis

- Frontera, W.R., Hughes, V.A., Fielding, R.A., Fiatarone, M.A., Evans, W.J. & Roubenoff, R., 2000. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 88(4), pp.1321–6.
- Gailani, D. & Renné, T., 2007. Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 27(12), pp.2507–13.
- Gallach, J.E., Querol, F., González, L.M., Pardo, A. & Aznar, J.A., 2008. Posturographic analysis of balance control in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia*, 14(2), pp.329–335.
- Geddings, J.E. & Mackman, N., 2014. New players in haemostasis and thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*, 111(4), pp.570–4.
- Gehlert, S., Bloch, W. & Suhr, F., 2015. Ca²⁺-dependent regulations and signaling in skeletal muscle: from electro-mechanical coupling to adaptation. *International journal of molecular sciences*, 16(1), pp.1066–95.
- George, J.N., 2000. Platelets. *Lancet (London, England)*, 355(9214), pp.1531–9.
- Gomis, M., Querol, F., Gallach, J.E., González, L.M. & Aznar, J.A., 2009. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia*, 15(1), pp.43–54.
- González, L.-M., Querol, F., Gallach, J.E., Gomis, M. & Aznar, V.A., 2007. Force fluctuations during the Maximum Isometric Voluntary Contraction of the quadriceps femoris in haemophilic patients. *Haemophilia*, 13(1), pp.65–70.
- Goodeve, A.C., Perry, D.J., Cumming, T., Hill, M., Jennings, I., Kitchen, S., Walker, I., Gray, E., Jayandharan, G.R. & Tuddenham, E., 2012. Genetics of haemostasis. *Haemophilia*, 18 Suppl 4, pp.73–80.
- Goodpaster, B.H., Park, S.W., Harris, T.B., Kritchevsky, S.B., Nevitt, M., Schwartz, A. V, Simonsick, E.M., Tylavsky, F.A., Visser, M. & Newman, A.B., 2006. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 61(10), pp.1059–64.
- Gouw, S.C. & van den Berg, H.M., 2009. The multifactorial etiology of inhibitor development in hemophilia: genetics and environment. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 35(8), pp.723–34.

Literaturverzeichnis

- Greene, W.B. & Strickler, E.M., 1983. A modified isokinetic strengthening program for patients with severe hemophilia. *Developmental medicine and child neurology*, 25(2), pp.189–196.
- Gringeri, A., Lundin, B., Mackensen, S., Mantovani, L. & Mannucci, P.M., 2011. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 9(4), pp.700–710.
- Hamilton, A.F. de C. & Wolpert, D.M., 2002. Controlling the statistics of action: obstacle avoidance. *Journal of neurophysiology*, 87(5), pp.2434–40.
- Harris, C.M. & Wolpert, D.M., 1998. Signal-dependent noise determines motor planning. *Nature*, 394(6695), pp.780–4.
- Hart, J.M., Pietrosimone, B., Hertel, J. & Ingersoll, C.D., 2010. Quadriceps activation following knee injuries: a systematic review. *Journal of athletic training*, 45(1), pp.87–97.
- Heckmann, C. & Enoka, R.M., 2004. *Physiology of the motor neuron and the motor unit. In: Clinical Neurophysiology of Motor Neuron Diseases. Handbook of Clinical Neurophysiology* 4th ed., New York: Elsevier.
- Henneman, E., 1957. Relation between size of neurons and their susceptibility to discharge. *Science (New York, N.Y.)*, 126(3287), pp.1345–7.
- Herbsleb, M., Abou-Hamdan, R., Puta, C., Donath, L., Kobelt, R., Stanek, F.-D., Hilberg, T. & Gabriel, H.H.W., 2012. Schwere und mittelschwere Hämophilie unter prophylaktischer Substitutionstherapie. Maximale Drehmomente der Knieextensoren und Knieflexoren bei Kindern und Jugendlichen. *Hämostaseologie*, 32 Suppl 1, pp.S62–9.
- Herbsleb, M., Tutzschke, R., Czepa, D., Gabriel, H.H.W. & Hilberg, T., 2010. Isometrische Maximalkraftmessungen der Quadrizepsmuskulatur. Durchführbarkeit und Reliabilität bei Patienten mit Hämophilie. *Hämostaseologie*, 30 Suppl 1, pp.S97–103.
- Herzog, W. & Longino, D., 2007. The role of muscles in joint degeneration and osteoarthritis. *Journal of biomechanics*, 40 Suppl 1, pp.S54–63.
- Herzog, W., Powers, K., Johnston, K. & Duvall, M., 2015. A new paradigm for muscle contraction. *Frontiers in physiology*, 6, p.174.
- Hilberg, T. & Czepa, D., 2009. Cross sectional study to investigate the influence of treatment regimes on the development of haemophilic arthropathy. *Hämostaseologie*, 29 Suppl 1, pp.S77–9.

Literaturverzeichnis

- Hilberg, T., Herbsleb, M., Gabriel, H.H., Jeschke, D. & Schramm, W., 2001. Proprioception and isometric muscular strength in haemophilic subjects. *Haemophilia*, 7(6), pp.582–588.
- Hilberg, T., Herbsleb, M., Puta, C., Gabriel, H.H.W. & Schramm, W., 2003. Physical training increases isometric muscular strength and proprioceptive performance in haemophilic subjects. *Haemophilia*, 9(1), pp.86–93.
- Hilliard, P., Funk, S., Zourikian, N., Bergstrom, B.-M., Bradley, C.S., McLimont, M., Manco-Johnson, M., Petrini, P., van den Berg, M. & Feldman, B.M., 2006. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia*, 12(5), pp.518–525.
- Hollmann, W. & Strüder, H.K., 2009. *Sportmedizin. Grundlagen für körperliche Aktivität, Training und Präventivmedizin* 5th ed., Stuttgart; New York, NY: Schattauer.
- Holm, S., 1979. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Statist*, 6(2), p.1979.
- Hooiveld, M., Roosendaal, G., Vianen, M., van den Berg, M., Bijlsma, J. & Lafeber, F., 2003. Blood-induced joint damage: longterm effects in vitro and in vivo. *The Journal of rheumatology*, 30(2), pp.339–344.
- Hopkins, J.T. & Ingersoll, C.D., 2000. Arthrogenic muscle inhibition: A limiting factor in joint rehabilitation. *Journal of Sport Rehabilitation*, 9, pp.135–159.
- Hortobágyi, T., Garry, J., Holbert, D. & Devita, P., 2004. Aberrations in the control of quadriceps muscle force in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism*, 51(4), pp.562–9.
- Hortobágyi, T., Tunnel, D., Moody, J., Beam, S. & DeVita, P., 2001. Low- or high-intensity strength training partially restores impaired quadriceps force accuracy and steadiness in aged adults. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 56(1), pp.B38–47.
- Hurley, M. V., 1997. The effects of joint damage on muscle function, proprioception and rehabilitation. *Manual therapy*, 2(1), pp.11–17.
- Huxley, A.F., 1957. Muscle structure and theories of contraction. *Progress in biophysics and biophysical chemistry*, 7, pp.255–318.
- Huxley, A.F. & Niedergerke, R., 1954. Structural changes in muscle during contraction; interference microscopy of living muscle fibres. *Nature*, 173(4412), pp.971–3.

Literaturverzeichnis

- Huxley, A.F. & Simmons, R.M., 1971. Proposed mechanism of force generation in striated muscle. *Nature*, 233(5321), pp.533–8.
- Huxley, H. & Hanson, J., 1954. Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation. *Nature*, 173(4412), pp.973–6.
- Huxley, H.E., 1969. The mechanism of muscular contraction. *Science (New York, N.Y.)*, 164(3886), pp.1356–65.
- Hvid, L.G., Suetta, C., Nielsen, J.H., Jensen, M.M., Frandsen, U., Ørtenblad, N., Kjaer, M. & Aagaard, P., 2014. Aging impairs the recovery in mechanical muscle function following 4 days of disuse. *Experimental gerontology*, 52, pp.1–8.
- Jansen, N.W.D., Roosendaal, G. & Lafeber, F.P.J.G., 2008. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *British journal of haematology*, 143(5), pp.632–640.
- Jefferson, R.J., Collins, J.J., Whittle, M.W., Radin, E.L. & O'Connor, J.J., 1990. The role of the quadriceps in controlling impulsive forces around heel strike. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part H, Journal of engineering in medicine*, 204(1), pp.21–8.
- Jones, K.E., Hamilton, A.F. & Wolpert, D.M., 2002. Sources of signal-dependent noise during isometric force production. *Journal of neurophysiology*, 88(3), pp.1533–44.
- Jordan, H.H., 1958. *Hemophilic Arthropathies*, Springfield.
- Kannus, P., 1994. Isokinetic Evaluation of Muscular Performance. *Implications for Muscle Testing and Rehabilitation*, (15), pp.S11–S18.
- Kapandji, I.A., 2006. *Funktionelle Anatomie der Gelenke: Schematisierte und kommentierte Zeichnungen zur menschlichen Biomechanik* 4th ed., Stuttgart; New York: Thieme.
- Kavakli, K., Yang, R., Rusen, L., Beckmann, H., Tseneklidou-Stoeter, D. & Maas Enriquez, M., 2014. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*.
- Keller, K. & Engelhardt, M., 2013. Muskelinhibition nach arthroskopischer kniegelenkoperation. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 64, pp.273–279.

Literaturverzeichnis

- Kernell, D., 1966. Input resistance, electrical excitability, and size of ventral horn cells in cat spinal cord. *Science (New York, N.Y.)*, 152(3729), pp.1637–40.
- de Kleijn, P., van Genderen, F.R. & van Meeteren, N.L.U., 2005. Assessing functional health status in adults with haemophilia: towards a preliminary core set of clinimetric instruments based on a literature search in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 11(4), pp.308–18.
- Kolde, D.H.-J., 2001. *Haemostasis: Physiology, Pathology, Diagnostics*, Basel: Pentapharm Ltd.
- König, F., 1892. Die Gelenkerkrankung bei Blutern mit besonderer Berücksichtigung der Diagnose. *Klin Vorträge*, p.36.
- Kornatz, K.W., Christou, E.A. & Enoka, R.M., 2005. Practice reduces motor unit discharge variability in a hand muscle and improves manual dexterity in old adults. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 98(6), pp.2072–80.
- Kraemer, W., Fleck, S.J. & Deschenes, M., 2011. *Exercise Physiology. Integrating Theory and Application*, Lippincott Williams and Wilkins.
- Kreuz, W., Escuriola-Ettingshausen, C., Funk, M., Schmidt, H. & Kornhuber, B., 1998. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?--The German experience. *Haemophilia*, 4, pp.413–417.
- Krishnan, S., Vietri, J., Furlan, R. & Duncan, N., 2015. Adherence to prophylaxis is associated with better outcomes in moderate and severe haemophilia: results of a patient survey. *Haemophilia*, 21(1), pp.64–70.
- Kuckartz, U., Rädiker, S., Ebert, T. & Schehl, J., 2013. *Statistik - Eine verständliche Einführung* 2nd ed., Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften.
- Lafeber, F.P.J.G., Miossec, P. & Valentino, L.A., 2008. Physiopathology of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*, 14 Suppl 4, pp.3–9.
- Lange, S. & Bender, R., 2007. Quantiles, cumulative distribution function, and box-plot. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 132 Suppl(S 01), pp.e3–4.
- Letizia, G., Piccione, F., Ridola, C. & Zummo, G., 1980. Ultrastructural appearance of human synovial membrane in the reabsorption phase of acute haemarthrosis. *Italian journal of orthopaedics and traumatology*, 6(2), pp.275–277.
- Lillicrap, D., 2013. von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. *Hematology / the Education Program of the American*

Literaturverzeichnis

- Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2013, pp.254–60.
- Lippert, B., Berger, K., Berntorp, E., Giangrande, P., van den Berg, M., Schramm, W. & Siebert, U., 2005. Cost effectiveness of haemophilia treatment: a cross-national assessment. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*, 16(7), pp.477–485.
- Ljung, R., Fischer, K., Carcao, M., Santagostino, E., Manco-Johnson, M.J. & Mathew, P., 2016. Practical considerations in choosing a factor VIII prophylaxis regimen: Role of clinical phenotype and trough levels. *Thrombosis and haemostasis*, 115(5).
- Löfqvist, T., Nilsson, I.M., Berntorp, E. & Pettersson, H., 1997. Haemophilia prophylaxis in young patients--a long-term follow-up. *Journal of internal medicine*, 241, pp.395–400.
- Lundin, B., Babyn, P., Doria, A.S., Kilcoyne, R., Ljung, R., Miller, S., Nuss, R., Rivard, G.E. & Pettersson, H., 2005. Compatible scales for progressive and additive MRI assessments of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*, 11(2), pp.109–115.
- Machner, A., Pap, G. & Awiszus, F., 2002. Evaluation of quadriceps strength and voluntary activation after unicompartmental arthroplasty for medial osteoarthritis of the knee. *Journal of Orthopaedic Research*, 20, pp.108–111.
- 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., Jacobson, L., Valentino, L.A., Hoots, W.K., Buchanan, G.R., DiMichele, D., Recht, M., Brown, D., Leissing, C., Bleak, S., Cohen, A., Mathew, P., Matsunaga, A., Medeiros, D., Nugent, D., Thomas, G.A., Thompson, A.A., McRedmond, K., Soucie, J.M., Austin, H. & Evatt, B.L., 2007. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *The New England journal of medicine*, 357, pp.535–544.
- Manini, T.M., Clark, B.C., Tracy, B.L., Burke, J. & Ploutz-Snyder, L., 2005. Resistance and functional training reduces knee extensor position fluctuations in functionally limited older adults. *European journal of applied physiology*, 95(5-6), pp.436–46.
- Marcell, T.J., Hawkins, S.A. & Wiswell, R.A., 2014. Leg strength declines with advancing age despite habitual endurance exercise in active older adults. *Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association*, 28(2), pp.504–13.

Literaturverzeichnis

- Marley, J., Tully, M.A., Porter-Armstrong, A., Bunting, B., O'Hanlon, J. & McDonough, S.M., 2014. A systematic review of interventions aimed at increasing physical activity in adults with chronic musculoskeletal pain-protocol. *Systematic reviews*, 3(1), p.106.
- Martin, D., Carl, K. & Lehnertz, K., 2001. *Handbuch Trainingslehre* 3. Auflage., Schorndorf: Verlag Karl Hofmann.
- Mayer, F., Scharhag-Rosenberger, F., Carlsohn, A., Cassel, M., Müller, S. & Scharhag, J., 2011. The intensity and effects of strength training in the elderly. *Deutsches Ärzteblatt international*, 108(21), pp.359–64.
- McGinty, G., Irrgang, J.J. & Pezzullo, D., 2000. Biomechanical considerations for rehabilitation of the knee. *Clinical biomechanics (Bristol, Avon)*, 15(3), pp.160–6.
- Missenard, O., Mottet, D. & Perrey, S., 2009. Factors responsible for force steadiness impairment with fatigue. *Muscle & nerve*, 40(6), pp.1019–1032.
- Miyazaki, T., Wada, M., Kawahara, H., Sato, M., Baba, H. & Shimada, S., 2002. Dynamic load at baseline can predict radiographic disease progression in medial compartment knee osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 61(7), pp.617–22.
- Monroe, D.M., Hoffman, M. & Roberts, H.R., 2002. Platelets and thrombin generation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 22(9), pp.1381–9.
- Moritz, C.T., Barry, B.K., Pascoe, M.A. & Enoka, R.M., 2005. Discharge rate variability influences the variation in force fluctuations across the working range of a hand muscle. *Journal of neurophysiology*, 93(5), pp.2449–59.
- Morris, C.J., Blake, D.R., Wainwright, A.C. & Steven, M.M., 1986. Relationship between iron deposits and tissue damage in the synovium: an ultrastructural study. *Annals of the rheumatic diseases*, 45(1), pp.21–26.
- Mulder, K. & Llinás, A., 2004. The target joint. *Haemophilia*, 10 Suppl 4, pp.152–156.
- Nilsson, I.M., Berntorp, E., Löfqvist, T. & Pettersson, H., 1992. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *Journal of internal medicine*, 232(1), pp.25–32.
- Oldenburg, J. & Barthels, M., 2008. Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. *Hämostaseologie*, 28, pp.335–347.

Literaturverzeichnis

- Oldenburg, J., Zimmermann, R., Katsarou, O., Theodossiades, G., Zanon, E., Niemann, B., Kellermann, E. & Lundin, B., 2014. Controlled, cross-sectional MRI evaluation of joint status in severe haemophilia A patients treated with prophylaxis vs. on demand. *Haemophilia*.
- Oshita, K. & Yano, S., 2010. Relationship between force fluctuation in the plantar flexor and sustainable time for single-leg standing. *Journal of physiological anthropology*, 29(3), pp.89–93.
- Palmieri, R.M., Weltman, A., Edwards, J.E., Tom, J.A., Saliba, E.N., Mistry, D.J. & Ingersoll, C.D., 2005. Pre-synaptic modulation of quadriceps arthrogenic muscle inhibition. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA*, 13(5), pp.370–6.
- Petterson, S.C., Barrance, P., Buchanan, T., Binder-Macleod, S. & Snyder-Mackler, L., 2008. Mechanisms underlying quadriceps weakness in knee osteoarthritis. *Medicine and science in sports and exercise*, 40(3), pp.422–7.
- Pettersson, H., Ahlberg, A. & Nilsson, I.M., 1980. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clinical orthopaedics and related research*, (149), pp.153–159.
- Pettersson, H. & Gilbert, M.S., 1985. *Classification of the haemophilic arthropathy*, New York: Springer-Verlag.
- Pietri, M.M., Frontera, W.R., Pratts, I.S. & Suárez, E.L., 1992. Skeletal muscle function in patients with hemophilia A and unilateral hemarthrosis of the knee. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 73(1), pp.22–28.
- Di Prampero, P.E. & Narici, M. V, 2003. Muscles in microgravity: from fibres to human motion. *Journal of biomechanics*, 36(3), pp.403–412.
- Querol, F., Gallach, J.E., Toca-Herrera, J.L., Gomis, M. & Gonzalez, L.-M., 2006. Surface electrical stimulation of the quadriceps femoris in patients affected by haemophilia A. *Haemophilia*, 12(6), pp.629–632.
- Raffini, L. & Manno, C., 2007. Modern management of haemophilic arthropathy. *British journal of haematology*, 136(6), pp.777–787.
- Rayment, I., Holden, H.M., Whittaker, M., Yohn, C.B., Lorenz, M., Holmes, K.C. & Milligan, R.A., 1993. Structure of the actin-myosin complex and its implications for muscle contraction. *Science (New York, N.Y.)*, 261(5117), pp.58–65.

Literaturverzeichnis

- Rice, D.A. & McNair, P.J., 2010. Quadriceps arthrogenic muscle inhibition: neural mechanisms and treatment perspectives. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 40(3), pp.250–66.
- Rice, D.A., McNair, P.J. & Lewis, G.N., 2011. Mechanisms of quadriceps muscle weakness in knee joint osteoarthritis: the effects of prolonged vibration on torque and muscle activation in osteoarthritic and healthy control subjects. *Arthritis research & therapy*, 13(5), p.R151.
- Rodriguez-Merchan, E.C., 2000. *Musculoskeletal aspects of haemophilia* E. C. Rodriguez-Merchan, C. A. Lee, & N. J. T. S.-W. Goddard, eds., Oxford, U.K. ;, Malden, MA: Blackwell Science.
- Rodriguez-Merchan, E.C., 2003. Orthopaedic assessment in haemophilia. *Haemophilia*, 9 Suppl 1, pp.65–74; discussion 74.
- Roosendaal, G. & Lafeber, F.P., 2006. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*, 12 Suppl 3, pp.117–121.
- Roosendaal, G., van Rinsum, A.C., Vianen, M.E., van den Berg, H.M., Lafeber, F.P. & Bijlsma, J.W., 1999. Haemophilic arthropathy resembles degenerative rather than inflammatory joint disease. *Histopathology*, 34(2), pp.144–153.
- Roosendaal, G., Vianen, M.E., van den Berg, H.M., Lafeber, F.P. & Bijlsma, J.W., 1997. Cartilage damage as a result of hemarthrosis in a human in vitro model. *The Journal of rheumatology*, 24(7), pp.1350–1354.
- Sammels, M., Vandesande, J., Vlaeyen, E., Peerlinck, K. & Milisen, K., 2014. Falling and fall risk factors in adults with haemophilia: an exploratory study. *Haemophilia*, 20(6), pp.836–45.
- Sapega, A., 1990. Muscle performance evaluation in orthopaedic practice. *J Bone Joint Surg Am.*, (72), pp.1562–1574.
- Schlossmann, H., 1930. *Die Hämophilie*, Stuttgart: Enke.
- Schlumberger, A. & Schmidtbleicher, D., 2000. Grundlagen der Kraftdiagnostik in Prävention und Rehabilitation. *Manuelle Medizin*, (38), pp.223–231.
- Schmidt, R.F., Lang, F. & Heckmann, M., 2011. *Physiologie des Menschen* 31st ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Schmitt, L.C., Paterno, M. V & Hewett, T.E., 2012. The impact of quadriceps femoris strength asymmetry on functional performance at return to sport following

Literaturverzeichnis

- anterior cruciate ligament reconstruction. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*, 42(9), pp.750–9.
- Schnabel, G., Harre, D., Krug, J. & Borde, A., 2003. *Trainingswissenschaft: Leistung - Training - Wettkampf* 3. Auflage., Sportverlag Berlin.
- Schnyder, S. & Handschin, C., 2015. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone*, 80, pp.115–25.
- Schoenmakers, M.A., Gulmans, V.A., Helders, P.J. & van den Berg, H.M., 2001. Motor performance and disability in Dutch children with haemophilia: a comparison with their healthy peers. *Haemophilia*, 7(3), pp.293–8.
- Schramm, W. & Rieger, A., 2012. Morbidität und Mortalität der Hämophilie-Patienten in Deutschland. *Hämostaseologie*, (32 (Suppl 1)), pp.S5–S11.
- Schünke, M., 2000. *Topografie und Funktion des Bewegungssystems - Funktionelle Anatomie*, Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag.
- Semmler, J.G., Kornatz, K.W., Dinunno, D. V, Zhou, S. & Enoka, R.M., 2002. Motor unit synchronisation is enhanced during slow lengthening contractions of a hand muscle. *The Journal of physiology*, 545(Pt 2), pp.681–95.
- Seuser, A., 2012. Haemophilia and cartilage - the role of movement. *Hämostaseologie*, 32 Suppl 1, pp.S52–61.
- Seuser, A., 2008. *Hämophilie und Schmerz* A. Seuser et al., eds., Neckargemünd: WissenschaftsVerlag Angela Weller.
- Shakoor, N., Block, J.A., Shott, S. & Case, J.P., 2002. Nonrandom evolution of end-stage osteoarthritis of the lower limbs. *Arthritis and rheumatism*, 46(12), pp.3185–9.
- Shakoor, N., Hurwitz, D.E., Block, J.A., Shott, S. & Case, J.P., 2003. Asymmetric knee loading in advanced unilateral hip osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism*, 48(6), pp.1556–61.
- Shinohara, M., Yoshitake, Y., Kouzaki, M., Fukuoka, H. & Fukunaga, T., 2003. Strength training counteracts motor performance losses during bed rest. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 95(4), pp.1485–92.
- Shrout, P.E. & Fleiss, J.L., 1979. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychological bulletin*, 86(2), pp.420–8.
- Søgaard, K., 1995. Motor unit recruitment pattern during low-level static and dynamic contractions. *Muscle & nerve*, 18(3), pp.292–300.

Literaturverzeichnis

- Srivastava, A., Brewer, A.K., Mauser-Bunschoten, E.P., Key, N.S., Kitchen, S., Llinas, A., Ludlam, C.A., Mahlangu, J.N., Mulder, K., Poon, M.C. & Street, A., 2013. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*, 19(1), pp.e1–47.
- Stäuber, F., Brunner, A., Göhler, S., Krüger, S., Czepa, D., Wendel, M., Seuser, A. & Hilberg, T., 2012. Age-related changes of joint status in adults with severe hemophilia in germany. *Haemophilia*, 18(3), p.128.
- Stephensen, D., Drechsler, W. & Scott, O., 2011. Comparison of muscle strength and in-vivo muscle morphology in young children with haemophilia and those of age-matched peers. *Haemophilia*, pp.1–9.
- Stephensen, D., Tait, R.C., Brodie, N., Collins, P., Cheal, R., Keeling, D., Melton, K., Dolan, G., Haye, H., Hayman, E. & Winter, M., 2009. Changing patterns of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*, (15), pp.1–5.
- Stonebraker, J.S., Bolton-Maggs, P.H.B., Soucie, J.M., Walker, I. & Brooker, M., 2010. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*, 16(1), pp.20–32.
- Stotz, P.J. & Bawa, P., 2001. Motor unit recruitment during lengthening contractions of human wrist flexors. *Muscle & nerve*, 24(11), pp.1535–41.
- Stratford, P.W. & Goldsmith, C.H., 1997. Use of the standard error as a reliability index of interest: an applied example using elbow flexor strength data. *Physical therapy*, 77(7), pp.745–50.
- Strickler, E.M. & Greene, W.B., 1984. Isokinetic torque levels in hemophiliac knee musculature. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 65(12), pp.766–770.
- Taylor, A.M., Christou, E.A. & Enoka, R.M., 2003. Multiple features of motor-unit activity influence force fluctuations during isometric contractions. *Journal of neurophysiology*, 90(2), pp.1350–61.
- Thews, G., Mutschler, E. & Vaupel, P., 1999. *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen* 5. Auflage., Stuttgart; New York: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Thomas, C.K., Ross, B.H. & Stein, R.B., 1986. Motor-unit recruitment in human first dorsal interosseous muscle for static contractions in three different directions. *Journal of neurophysiology*, 55(5), pp.1017–29.
- Tracy, B.L., Byrnes, W.C. & Enoka, R.M., 2004. Strength training reduces force fluctuations during anisometric contractions of the quadriceps femoris muscles in

Literaturverzeichnis

- old adults. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 96(4), pp.1530–1540.
- Tracy, B.L., Maluf, K.S., Stephenson, J.L., Hunter, S.K. & Enoka, R.M., 2005. Variability of motor unit discharge and force fluctuations across a range of muscle forces in older adults. *Muscle & nerve*, 32(4), pp.533–40.
- Valentino, L.A., Mamonov, V., Hellmann, A., Quon, D. V, Chybicka, A., Schroth, P., Patrone, L. & Wong, W.-Y., 2012. 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 : JTH*, 10(3), pp.359–367.
- Versteeg, H.H., Heemskerk, J.W.M., Levi, M. & Reitsma, P.H., 2013. New fundamentals in hemostasis. *Physiological reviews*, 93(1), pp.327–58.
- Vincent, K.R., Conrad, B.P., Fregly, B.J. & Vincent, H.K., 2012. The pathophysiology of osteoarthritis: a mechanical perspective on the knee joint. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*, 4(5 Suppl), pp.S3–9.
- Wallny, T., Lahaye, L., Brackmann, H.H., Hess, L., Seuser, A. & Kraft, C.N., 2002. Clinical and radiographic scores in haemophilic arthropathies: how well do these correlate to subjective pain status and daily activities? *Haemophilia*, 8(6), pp.802–808.
- Walsh, C.E. & Valentino, L.A., 2009. Factor VIII prophylaxis for adult patients with severe haemophilia A: results of a US survey of attitudes and practices. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 15(5), pp.1014–21.
- Weir, J.P., 2005. Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM. *Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association*, 19(1), pp.231–40.
- White, G.C., Rosendaal, F., Aledort, L.M., Lusher, J.M., Rothschild, C. & Ingerslev, J., 2001. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thrombosis and haemostasis*, 85(3), p.560.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade.....	3
Abbildung 2: Pathogenese der hämophilen Arthropathie.....	10
Abbildung 3: Strategien für die Substitutionstherapie mit Berücksichtigung des Alters und den gesundheitlichen Auswirkungen.....	17
Abbildung 4: Schematischer Aufbau des Sarkomers.....	22
Abbildung 5: Schematische Darstellung des Querbrückenzyklus.....	25
Abbildung 6: Übersicht über Untersuchungsstandorte im Rahmen des HämArthro- Projektes.....	37
Abbildung 7: Untersuchungsinhalte und -ablauf des Messpanels im Rahmen des HämArthro-Projektes.....	38
Abbildung 8: Übersicht über die Hepatitisform bei 166 von 240 Patienten mit schwerer Hämophilie.....	39
Abbildung 9: Versuchsaufbau der MVIC-Testung mittels m3 DIAGNOS.....	44
Abbildung 10: Borg-RPE-Skala zur Erfassung der körperlichen Anstrengung während der Kraftmessung.....	45
Abbildung 11: Numerische Rating-Skala (NRS) zur Quantifizierung der durch die Maximalkrafttestung induzierten Schmerzen.....	45
Abbildung 12: A) Drehmoment-Zeit-Verlauf einer beidbeinigen MVIC-Testung des M. quadriceps femoris mit auffällig hohen Kraftfluktuationen bei einem Patienten mit schwerer Hämophilie. B) Drehmoment-Zeit-Verlauf im Bereich des Kraftpeaks \pm 0,1 Sekunde.....	47
Abbildung 13: A) Drehmoment-Zeit-Verlauf einer beidbeinigen MVIC-Testung des M. quadriceps femoris mit gleichmäßiger Muskelkontraktion bei einer nicht- hämophilen Kontrollperson. B) Drehmoment-Zeit-Verlauf im Bereich des Kraftpeaks \pm 0,1 Sekunde.....	48
Abbildung 14: Übersicht über die Anzahl der vorliegenden Substitutionsunterlagen und Einteilungsstruktur der Therapieregimegruppen für den Zeitraum 1 Jahr re- trograd für den Parameter bilaterale Maximalkraft (MVIC-BL).....	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 15: Übersicht über die Anzahl der vorliegenden Substitutionsunterlagen und Einteilungsstruktur der Therapieregimegruppen für den Zeitraum 1 Jahr retrograd für den Parameter Maximalkraft der linken Extremität (MVIC-ULL).....	59
Abbildung 16: Übersicht über die Anzahl der vorliegenden Substitutionsunterlagen und Einteilungsstruktur der Therapieregimegruppen für den Zeitraum 1 Jahr retrograd für den Parameter Maximalkraft der rechten Extremität (MVIC-ULR).....	60
Abbildung 17: Übersicht über die Anzahl der vorliegenden Substitutionsunterlagen und Einteilungsstruktur der Therapieregimegruppen für den Zeitraum 5 Jahre retrograd für den Parameter bilaterale Maximalkraft (MVIC-BL).....	61
Abbildung 18: Übersicht über die Anzahl der vorliegenden Substitutionsunterlagen und Einteilungsstruktur der Therapieregimegruppen für den Zeitraum 5 Jahre retrograd für den Parameter Maximalkraft der linken Extremität (MVIC-ULL).....	62
Abbildung 19: Übersicht über die Anzahl der vorliegenden Substitutionsunterlagen und Einteilungsstruktur der Therapieregimegruppen für den Zeitraum 5 Jahre retrograd für den Parameter Maximalkraft der rechten Extremität (MVIC-ULR).....	63
Abbildung 20: Überblick über die verwendeten statistischen Verfahren.....	64
Abbildung 21: Schematischer Aufbau eines Whisker-Boxplots.....	66
Abbildung 22: Übersicht über die Hepatitisform (A, B, C) bei N=131 Patienten mit schwerer Hämophilie.....	69
Abbildung 23: Whisker-Boxplots der absoluten bilateralen Maximalkraft des M. quadriceps femoris (MVIC-BL) bei Patienten mit schwerer Hämophilie und nicht-hämophilen Kontrollpersonen in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre).....	77
Abbildung 24: Whisker-Boxplots der absoluten Maximalkraftwerte des M. quadriceps femoris der linken Extremität (MVIC-ULL) bei Patienten mit schwerer Hämophilie und nicht-hämophilen Kontrollpersonen in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre).....	79
Abbildung 25: Whisker-Boxplots der absoluten Maximalkraftwerte des M. quadriceps femoris der rechten Extremität (MVIC-ULR) bei Patienten mit schwerer Hämophilie und nicht-hämophilen Kontrollpersonen in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre).....	81

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 26: Alter (in Jahren) und Inter-Extremitäten-Differenz der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris (IED_{MVIC} in %) bei Patienten mit schwerer Hämophilie im Alter von 17-67 Jahren (N=198).....	86
Abbildung 27: Vergleich von Kraftfluktuationen (CV_{MVIC}) während maximal willkürlicher isometrischer Muskelkontraktion des M. quadriceps femoris zwischen der Extremität mit geringer und stärker betroffenem Kniegelenk bei Patienten mit schwerer Hämophilie, dargestellt als Whisker-Boxplots.....	104
Abbildung 28: Drehmoment-Zeit-Verlauf der maximal willentlichen isometrischen Muskelkontraktion des M. quadriceps femoris der geringer (A, WFH-Score Kniegelenk = 0) und stärker betroffenen Extremität (B, WFH-Score Kniegelenk = 8) eines 46jährigen Patienten mit schwerer Hämophilie B.....	105
Abbildung 29: Vergleich der Kraftfluktuation (CV_{MVIC}) während maximal willkürlicher isometrischer Muskelkontraktion des M. quadriceps femoris zwischen der Extremität mit geringerer und höherer Kraft bei Patienten mit schwerer Hämophilie (N=194), dargestellt als Whisker-Boxplots.....	106

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gerinnungsfaktoren der plasmatischen Gerinnung.....	2
Tabelle 2: Übersicht über kongenitale Koagulopathien.....	5
Tabelle 3: Klinische Blutungsmanifestation in Abhängigkeit vom Schweregrad der Hämophilie.....	6
Tabelle 4: Global bleeding pattern (%) in subjects with severe haemophilia A	7
Tabelle 5: Joint bleeding pattern (%) in subjects with severe haemophilia A	8
Tabelle 6: Haemophilic arthropathy and rheumatoid arthropathy: two diseases but a common final pathway.....	11
Tabelle 7: Definitionen verschiedener Therapieprotokolle.....	16
Tabelle 8: Standardtherapieprotokolle der Prophylaxe in der Hämophiliebehandlung gemäß der WFH-Leitlinien.....	18
Tabelle 9: Wichtige Sarkomerproteine.....	24
Tabelle 10: Charakteristika von Typ I und Typ II Muskelfasern.....	28
Tabelle 11. Übersicht der Querschnittsstudien zur Maximalkraft bei erwachsenen Patienten mit Hämophilie.....	32
Tabelle 12: Alter und anthropometrische Daten der im Rahmen des HämArthro- Projektes untersuchten Patienten mit schwerer Hämophilie (H).....	39
Tabelle 13: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Maximalkraftdiagnostik und die statistische Endauswertung der Studienteile I-III.....	40
Tabelle 14: Bestandteile des von der WFH empfohlenen Physical joint examination instrument (WFH-Score).....	42
Tabelle 15: Untersuchungsparameter der Kraftdiagnostik.....	46
Tabelle 16: Alter, anthropometrische Daten und Gelenkstatus der Test-Retest-Unter- suchungsgruppe.....	49
Tabelle 17: Untersuchungsparameter bei Patienten mit schwerer Hämophilie.....	50
Tabelle 18: Test-Retest-Reliabilität der Untersuchungsparameter bei Patienten mit schwerer Hämophilie.....	51
Tabelle 19: Übersicht über die Substitutionstherapieregimes.....	53

Tabelle 20: Differenzierte Einteilung der Substitutionstherapieregimes für den Betrachtungszeitraum 1 Jahr retrograd.....	55
Tabelle 21: Differenzierte Einteilung der Substitutionstherapieregimes für den Betrachtungszeitraum 5 Jahre retrograd.....	56
Tabelle 22: Übersicht zur Zusammensetzung der finalen Therapieregimes.....	57
Tabelle 23: Bewertung von Korrelationskoeffizienten.....	65
Tabelle 24: Alter und anthropometrische Daten der Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und der nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K).....	68
Tabelle 25: Gelenkstatus (WFH-Score) bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K).....	69
Tabelle 26: Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie und nicht-hämophilen Kontrollpersonen in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre).....	70
Tabelle 27: Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) in den Altersabschnitten S1 (17-19 Jahre) und S2 (60-69 Jahre).....	71
Tabelle 28: Gelenksituation bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre).....	72
Tabelle 29: Post-hoc Testergebnisse. Altersgruppenvergleich (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre) der Gelenksituation (WFH-Score) innerhalb der Hämophilie- (H) und Kontrollgruppe (K). Zusätzliche Betrachtung des Altersabschnitts S1 (17-19 Jahre) in Gruppe H.....	73
Tabelle 30: Deskriptive Darstellung der Gelenksituation bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) in den Altersabschnitten S1 (17-19 Jahre) und S2 (60-69 Jahre).....	73
Tabelle 31: Verteilung von Hämophilieform, HIV- und Hepatitisinfektionen sowie Endoprothesenversorgung bei Patienten mit schwerer Hämophilie in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre, S1: 17-19 Jahre, S2: 60-69 Jahre).....	74

Tabelle 32: Absolute und relative Maximalkraftwerte (MVIC) für die Testsituation bilateral (BL), unilateral links (ULL) und unilateral rechts (ULR) bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K).....	75
Tabelle 33: Anstrengungs- und Schmerzempfinden während bilateraler (BL) und unilateraler (ULL, ULR) MVIC-Testung bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K).....	75
Tabelle 34: Ergebnisse der Korrelationsanalyse für die Variablen WFH-Score (Gesamt, Kniegelenk, Sprunggelenk) und relative isometrische Maximalkraft (MVIC) bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=198) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K: N=85).....	76
Tabelle 35: Relative bilaterale Maximalkraftwerte des M. quadriceps femoris (MVIC-BLrel) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre) bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H).....	78
Tabelle 36: Anstrengungs- (RPE) und Schmerzempfinden (NRS) während bilateraler (BL) MVIC-Testung bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre).....	78
Tabelle 37: Relative Maximalkraftwerte des M. quadriceps femoris der linken Extremität (MVIC-ULLrel) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre).....	80
Tabelle 38: Anstrengungs- (RPE) und Schmerzempfinden (NRS) während unilateraler MVIC-Testung der linken Extremität (ULL) bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre).....	80
Tabelle 39: Relative Maximalkraftwerte des M. quadriceps femoris der rechten Extremität (MVIC-ULRrel) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre).....	82
Tabelle 40: Anstrengungs- (RPE) und Schmerzempfinden (NRS) während unilateraler MVIC-Testung der rechten Extremität (ULR) bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) in	

verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre).....	82
Tabelle 41: Deskriptive Darstellung der relativen Maximalkraft des M. quadriceps femoris bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) in den Altersabschnitten S1 (17-19 Jahre) und S2 (60-69 Jahre).....	83
Tabelle 42: Post-hoc Testergebnisse. Altersgruppenvergleich (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre) der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris innerhalb der Hämophilie- (H) und Kontrollgruppe (K). Zusätzliche Betrachtung des Altersabschnitts S1 (17-19 Jahre) in Gruppe H.....	84
Tabelle 43: Inter-Extremitäten-Differenz der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris (IEDMVIC in %) bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K).....	85
Tabelle 44: Relative Maximalkraftwerte des M. quadriceps femoris (MVICrel) und orthopädische Gelenksituation der Knie- (WFH-ScoreKG) und Sprunggelenke (WFH-ScoreSG) der schwächeren (MVIC _{MI}) und stärkeren Extremität (MVIC _{MA}) bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H, N=198) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K, N=85).....	87
Tabelle 45: Inter-Extremitäten-Differenz (IED _{MVIC} in %) der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre).....	88
Tabelle 46: Deskriptive Darstellung der Inter-Extremitäten-Differenz (IED _{MVIC} in %) der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) im Altersabschnitt S2 (60-69 Jahre).....	88
Tabelle 47: Absolute und relative Häufigkeit einer kraftspezifischen abnormalen Inter-Extremitäten-Differenz (AIED) des M. quadriceps femoris bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre).....	89

Tabelle 48: Übersicht über das Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie (H) mit vollständiger Blutungsdokumentation für den Betrachtungszeitraum 1 Jahr retrograd. AIED _{MVIC} = abnormale Inter-Extremitäten-Differenz der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris.....	90
Tabelle 49: Vergleich der schwächeren (MVIC _{MI}) und der stärkeren Extremität (MVIC _{MA}) des Gesamtkollektivs von Patienten mit schwerer Hämophilie mit vollständiger Blutungsdokumentation (N=127) für den Betrachtungszeitraum 1 Jahr retrograd.....	91
Tabelle 50: Vergleich der schwächeren (MVIC _{MI}) und der stärkeren Extremität (MVIC _{MA}) von Patienten mit schwerer Hämophilie ohne abnormale Inter-Extremitäten-Differenz (AIED _{MVIC}) der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris mit vollständiger Blutungsdokumentation (N=88) für den Betrachtungszeitraum 1 Jahr retrograd.....	92
Tabelle 51: Vergleich der schwächeren (MVIC _{MI}) und der stärkeren Extremität (MVIC _{MA}) von Patienten mit schwerer Hämophilie mit abnormaler Inter-Extremitäten-Differenz (AIED _{MVIC}) der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris mit vollständiger Blutungsdokumentation (N=39) für den Betrachtungszeitraum 1 Jahr retrograd.....	93
Tabelle 52: Übersicht über das Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie (H) mit vollständiger Blutungsdokumentation für den Betrachtungszeitraum 5 Jahre retrograd. AIED _{MVIC} = abnormale Inter-Extremitäten-Differenz (AIED) der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris.....	94
Tabelle 53: Vergleich der schwächeren (MVIC _{MI}) und der stärkeren Extremität (MVIC _{MA}) des Gesamtkollektivs von Patienten mit schwerer Hämophilie mit vollständiger Blutungsdokumentation (N=106) für den Betrachtungszeitraum 5 Jahre retrograd.....	95
Tabelle 54: Vergleich der schwächeren (MVIC _{MI}) und der stärkeren Extremität (MVIC _{MA}) von Patienten mit schwerer Hämophilie ohne abnormale Inter-Extremitäten-Differenz (AIED _{MVIC}) der isometrischen Maximalkraft des M.	

quadriceps femoris mit vollständiger Blutungsdokumentation (N=69) für den Betrachtungszeitraum 5 Jahre retrograd.....	95
Tabelle 55: Vergleich der schwächeren (MVIC _{MI}) und der stärkeren Extremität (MVIC _{MA}) von Patienten mit schwerer Hämophilie mit abnormaler Inter-Extremitäten-Differenz (AIED _{MVIC}) der isometrischen Maximalkraft des M. quadriceps femoris mit vollständiger Blutungsdokumentation (N=37) für den Betrachtungszeitraum 5 Jahre retrograd.....	96
Tabelle 56: Alter und anthropometrische Daten der Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und der nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K).....	97
Tabelle 57: Knie- und Sprunggelenkstatus bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K). KG-li = linkes Kniegelenk, KG-re = rechtes Kniegelenk, SG-li = linkes Sprunggelenk, SG-re = rechtes Sprunggelenk	98
Tabelle 58: Kraftfluktuation (CV in %) während maximal willkürlicher isometrischer Muskelkontraktion (MVIC) des M. quadriceps femoris für die Testsituation bilateral (BL), unilateral links (ULL) und unilateral rechts (ULR) bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K).....	98
Tabelle 59: Ergebnisse der Korrelationsanalyse für die Variablen Kraftfluktuation (CV) und des Alters bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H: N=194) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K: N=85).....	99
Tabelle 60: Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie und nicht-hämophilen Kontrollpersonen in den Altersabschnitten C (40-49 Jahre) und D (50-59 Jahre).....	100
Tabelle 61: Knie- und Sprunggelenksituation (WFH-Score) der linken und rechten Extremität bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) in den Altersabschnitten C (40-49 Jahre) und D (50-59 Jahre).....	100
Tabelle 62: Deskriptive Darstellung des Alters, anthropometrischer Daten sowie der Knie- und Sprunggelenksituation (WFH-Score) von Patienten mit schwerer Hämophilie im Altersabschnitt S1 (17-19 Jahre).....	101

Tabelle 63: Krafftfluktuation während bilateraler maximal willkürlicher isometrischer Muskelkontraktion des M. quadriceps femoris (CV-BL _{MVIC} in %) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre).....	101
Tabelle 64: Krafftfluktuation während maximal willkürlicher isometrischer Muskelkontraktion des M. quadriceps femoris der linken Extremität (CV-ULL _{MVIC} in %) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre).....	102
Tabelle 65: Krafftfluktuation während maximal willkürlicher isometrischer Muskelkontraktion des M. quadriceps femoris der rechten Extremität (CV-ULR _{MVIC} in %) in verschiedenen Altersabschnitten (A: 20-29 Jahre, B: 30-39 Jahre, C: 40-49 Jahre, D: 50-59 Jahre).....	102
Tabelle 66: Deskriptive Darstellung der Krafftfluktuation während maximal willkürlicher isometrischer Muskelkontraktion des M. quadriceps femoris bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und nicht-hämophilen Kontrollpersonen (K) in den Altersabschnitten S1 (17-19 Jahre) und S2 (60-69 Jahre).....	103
Tabelle 67: Absolute Häufigkeit von WFH-Score-Differenzen zwischen dem linken (li) und rechten (re) Kniegelenk bei Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 194)	103
Tabelle 68: Deskriptive Darstellung des Alters, anthropometrischer Daten und des WHF-Scores der geringer und stärker betroffenen Kniegelenke von Patienten mit schwerer Hämophilie bei unterschiedlichen WFH-Score-Differenzen.....	105
Tabelle 69: Relative Maximalkraftwerte des M. quadriceps femoris (MVIC _{rel}) und orthopädische Gelenksituation der Kniegelenke (WFH-Score _{KG}) der schwächeren (MVIC _{MI}) und stärkeren Extremität (MVIC _{MA}) bezogen auf die IED bei Patienten mit schwerer Hämophilie.....	106
Tabelle 70: Therapieregime Typ B – 1 Jahr retrograd. Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix).....	108

Tabelle 71: Therapieregime Typ B – 1 Jahr retrograd. Gelenkstatus (WFH-Score) bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapie- regime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix). 108	
Tabelle 72: Therapieregime Typ B – 1 Jahr retrograd. Klinische Parameter von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapie- regime dargestellt als absolute Häufigkeiten (VP – volle Prophylaxe, OD – On- Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix), TEP = Totalendoprothese..... 109	
Tabelle 73: Therapieregime Typ B – 1 Jahr retrograd. Faktorverbrauch von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapie regime . 109	
Tabelle 74: Therapieregime Typ B – 1 Jahr retrograd. Blutungen von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapie regime, Teil 1	110
Tabelle 75: Therapieregime Typ B – 1 Jahr retrograd. Blutungen von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapie regime, Teil 2	111
Tabelle 76: Therapieregime Typ B – 1 Jahr retrograd. Blutungen von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapie regime, Teil 3	112
Tabelle 77: Therapieregime Typ B – 1 Jahr retrograd. Blutungen von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapie regime, Teil 4	113
Tabelle 78: Therapieregime Typ B – 1 Jahr retrograd. Maximal willkürliche isome- trische Maximalkraft der Kniegelenkextensoren (MVIC) für die Testsituation bilateral (BL), unilateral links (ULL) und unilateral rechts (ULR) bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapie regime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix).....	114
Tabelle 79: Korrelation der Blutungshäufigkeit für den Zeitraum 1 Jahr retrograd mit den relativen Kraftwerten von Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 127)... 115	
Tabelle 80: Therapieregime Typ B – 5 Jahre retrograd. Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem	

Substitutionstherapieregime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix).....	116
Tabelle 81: Therapieregime Typ B – 5 Jahre retrograd. Gelenkstatus (WFH-Score) bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix).....	116
Tabelle 82: Therapieregime Typ B – 5 Jahre retrograd. Klinische Parameter von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime dargestellt als absolute Häufigkeiten (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix), TEP = Totalendoprothese.....	117
Tabelle 83: Therapieregime Typ B – 5 Jahre retrograd. Faktorverbrauch von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime.....	117
Tabelle 84: Therapieregime Typ B – 5 Jahre retrograd. Blutungen von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime, Teil 1	118
Tabelle 85: Therapieregime Typ B – 5 Jahre retrograd. Blutungen von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime, Teil 2	119
Tabelle 86: Therapieregime Typ B – 5 Jahre retrograd. Blutungen von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime, Teil 3	120
Tabelle 87: Therapieregime Typ B – 5 Jahre retrograd. Blutungen von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime, Teil 4	121
Tabelle 88: Therapieregime Typ B – 5 Jahre retrograd. Maximal willkürliche isometrische Maximalkraft der Kniegelenkextensoren (MVIC) für die Testsituation bilateral (BL), unilateral links (ULL) und unilateral rechts (ULR) bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix).....	122

Tabelle 89: Korrelation der Blutungshäufigkeit für den Zeitraum 5 Jahre retrograd mit den relativen Kraftwerten von Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 106)...	123
Tabelle 90: Therapieregime Typ C – 1 Jahr retrograd. Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix).....	124
Tabelle 91: Therapieregime Typ C – 1 Jahr retrograd. Gelenkstatus (WFH-Score) bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix).	125
Tabelle 92: Therapieregime Typ C – 1 Jahr retrograd. Klinische Parameter von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime dargestellt als absolute Häufigkeiten (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix), TEP = Totalendoprothese.....	125
Tabelle 93: Therapieregime Typ C – 1 Jahr retrograd. Maximal willkürliche isometrische Maximalkraft der Kniegelenkextensoren (MVIC) für die Testsituation bilateral (BL), unilateral links (ULL) und unilateral rechts (ULR) bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix).....	126
Tabelle 94: Therapieregime Typ C – 5 Jahre retrograd. Alter und anthropometrische Daten von Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix).....	127
Tabelle 95: Therapieregime Typ C – 5 Jahre retrograd. Gelenkstatus (WFH-Score) bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix).....	128
Tabelle 96: Therapieregime Typ C – 5 Jahre retrograd. Klinische Parameter der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime dargestellt als absolute Häufigkeiten (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix), TEP = Totalendoprothese.....	128

Tabelle 97: Therapieregime Typ C – 5 Jahre retrograd. Maximal willkürliche isometrische Maximalkraft der Kniegelenkextensoren (MVIC) für die Testsituation bilateral (BL), unilateral links (ULL) und unilateral rechts (ULR) bei Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichem Substitutionstherapieregime (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix)..... 129

Abkürzungsverzeichnis

AIED	Abnormale Inter-Extremitäten-Differenz
AMI	Arthrogene Muskelinhibition
ATP	Adenosintriphosphat
BL	Bilateral
BMI	Body-Mass-Index
CV	Variationskoeffizient (engl. coefficient of variation)
F VIII	Gerinnungsfaktor VIII
F IX	Gerinnungsfaktor IX
H	Hämophiliegruppe
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICC	Intraklassenkorrelationskoeffizient
I.E.	Internationale Einheiten
IED	Inter-Extremitäten-Differenz
K	Kontrollgruppe
k.A.	keine Angabe
KG	Kniegelenk
SD	Standardabweichung
SG	Sprunggelenk
MVIC	Maximal willentlich isometrische Muskelkontraktion (engl. maximal voluntary isometric contraction)
MW	arithmetischer Mittelwert
N	Stichprobengröße
Nm	Newtonmeter
NRS	Nummerische Rating-Skala
OD	On-Demand
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
r _s	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
RPE	engl. Ratings of perceived exertion

Abkürzungsverzeichnis

TEP	Totalendoprothese
TP	Teilprophylaxe
ULL	Unilateral links
ULR	Unilateral rechts
VP	Volle Prophylaxe
WFH	World Federation of Haemophilia

Anhang

→ Siehe beiliegende Daten-CD im Hardcover

⊙ **CD-Inhalt:**

1. Fragebögen, Untersuchungsprotokolle (Muster)
 - 1.1. Allgemeiner Fragebogen
 - 1.2. Fragebogen zum Substitutionsverhalten und Blutungen
 - 1.3. Protokoll Krafttest
2. Übersicht über Untersuchungsstandorte im Rahmen des HämArthro-Projektes
3. Rohwerte des Krafttests exportiert aus m3 Diagnos Software (Diagnos 2000 - Fa. Trainsoft GmbH, Moorenweis, Deutschland)
4. Statistik
 - 4.1. SPSS-Stammdatei
 - 4.2. SPSS-Auswertungstabellen der Studienteile I-III
 - 4.3. GASD-Auswertung des Studienteils IV für alle Typen (A-D) und Zeiträume 1 Jahr, 5 Jahre, 10 Jahre, 15 Jahre
 - 4.4. Flowcharts 10 Jahre / 15 Jahre für Studienteil IV
 - 4.5. Test-Retest-Analyse Kapitel 3.3.3
5. Fehlerbetrachtung m3Diagnos Gerätedaten
6. Dissertationsschrift in elektronischer Form

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei all denjenigen Menschen bedanken, die mich auf dem Weg meiner Promotion begleitet haben. Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. Thomas Hilberg. Ohne seine langjährige engagierte Unterstützung und Betreuung sowie das entgegengebrachte Vertrauen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Herzlichen Dank!

Zudem gilt mein Dank Prof. Dr. Jürgen Freiwald für die hilfreichen Gespräche im Promotionsprozess und die Begutachtung meiner Dissertation.

Auch dem gesamten HämArthro-Projektteam (Sandra Göhler, Franziska Stäuber, Mareike Wendel, Dörte Czepa, Steffen Krüger, Dr. med. Axel Seuser, Prof. Dr. Dr. Thomas Hilberg) möchte ich für die motivierende und erfolgreiche Zusammenarbeit aufrichtig danke sagen.

Mein Dank gilt auch all den Mitarbeitern am Lehrstuhl für Sportmedizin, die mich vor allem in meiner Wuppertaler Zeit tatkräftig unterstützten. Hervorzuheben ist hierbei PD Dr. Udo Wehmeier. Die vielen gemeinsamen konstruktiven Gespräche und Tipps waren mir im Erstellungsprozess dieser Arbeit aber auch darüber hinaus stets eine wertvolle Hilfe.

Meinen lieben Eltern Käthe und Gerd sowie meinem Bruder Robert danke ich für ihre bedingungslose Liebe, ihre Geduld, Zuversicht, Stärke, Unterstützung und Motivation sowie ihr Vertrauen in mich.

Für die kompetente Hilfe im Erstellungsprozess der Abbildungen für diese Arbeit bedanke ich mich recht herzlich bei Marietheres Stäuber.

Zu guter Letzt danke ich meinen zwei Engeln, Amalia und Franziska. Ihr erfüllt mein Leben mit soviel Glück und Freude und führt mir jeden Tag vor Augen, was im Leben wirklich wichtig ist!

Eidesstattliche Erklärung

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne Hilfe Dritter, und ohne Einsetzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt 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 Prüfungsbehörde vorgelegt.

Wuppertal, den

(Ort)

(Datum)

(Unterschrift)