

Aus dem Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie (ZOU)
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Effekt von Atorvastatin auf die Gelenkkontraktur im Rattenmodell
einer posttraumatischen Gelenkkontraktur des Kniegelenks

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Ekaterina Slotina
aus Moskau

Mainz, 2021

Tag der Promotion:

12.07.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	7
1. Einleitung/Ziel der Dissertation.....	10
2. Literaturdiskussion.....	13
2.1. Begriff der Gelenkkontraktur.....	13
2.1.1. Definition.....	13
2.1.2. Klinische Einteilung.....	13
2.2. Klassifikation der Gelenkkontrakturen nach Ursache.....	14
2.2.1. Angeborene Kontrakturen.....	15
2.2.2. Kontrakturen nach längerer Immobilisation.....	15
2.2.3. Kontrakturen infolge chronischer Erkrankungen.....	15
2.2.4. Posttraumatische Gelenkkontrakturen.....	16
2.3. Kniegelenkveränderungen bei Kontraktorentstehung.....	17
2.4. Arthrofibrose als Ursache posttraumatischer Gelenkkontrakturen.....	18
2.4.1. Begriffserklärung und Klassifikation.....	18
2.4.2. Intraartikuläre und periartikuläre Komponenten der posttraumatischen Kontraktur.....	20
2.4.3. Molekulare Pathomechanismen der Arthrofibrose.....	20
2.5. Therapeutische Ansätze.....	30
2.5.1. Konservative Therapie abhängig von Wundheilungsphasen.....	32
2.5.2. Arthroskopische Therapie.....	36
2.5.3. Offene chirurgische Therapie.....	38
2.6. Medikamentöse Beeinflussung der Kontraktorentstehung.....	40
2.6.1. Statine.....	40
2.6.2. Andere Medikamente.....	45
3. Methoden.....	50

3.1. Studiendesign.....	50
3.2. Anästhesie.....	51
3.3. Chirurgische Intervention	51
3.4. Gelenkwinkelbestimmung	53
3.5. Fixierung	56
3.6. Bestimmung der Kapsellänge und des Kapseldurchmessers	57
3.7. Statistik.....	58
4. Ergebnisse.....	59
4.1. Perioperative Gewichtsmessungen und Komplikationen.....	59
4.2. Bestimmung des Kniegelenkwinkels, des Extensionsdefizits, der Kapsellänge und des Kapseldurchmessers	59
4.2.1. Ergebnisse nach zwei Wochen	60
4.2.2. Ergebnisse nach vier Wochen	65
4.2.3. Ergebnisse nach acht Wochen.....	71
5. Diskussion	84
5.1. Das Tiermodell	84
5.1.1. Die posttraumatische Kontraktur im Rattenmodell	85
5.1.2. Vergleich verschiedener Medikamente in Tiermodellen der Gelenkkontraktur.....	86
5.2. Bedeutung der Remobilisation	88
5.3. Myogene Komponente der Gelenkkontraktur	89
5.4. Arthrogene Komponente der Gelenkkontraktur	90
5.5. Kapseldurchmesser.....	92
5.6. Kapsellänge.....	93
6. Zusammenfassung	95
7. Literaturverzeichnis	98
8. Danksagung	151
9. Tabellarischer Lebenslauf.....	152

Abkürzungsverzeichnis

α - SMA	α -smooth muscle actin
CRPS	Complex Regional Pain Syndrome
CTGF	Connective tissue growth factor
CYR61	Cysteine-rich angiogenic inducer 61
ECM	Extrazelluläre Matrix
ED-A	Extra domain-A
EGF	Epidermal growth factor
FGF	Fibroblast growth factor
HIF-1 α	Hypoxia-inducible factor 1-alpha
HLA	Humanes Leukozytenantigen-System
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
IL	Interleukin
Lig.	Ligament
M.	Musculus
MMP	Metalloproteinase
N.	Nervus
NF- κ B	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
PDGF	Platelet-derived growth factor
RhoA	Ras homolog family member A
TEP	Totalendoprothese
TGF- β	Transforming growth factor beta
Treg	Regulatory T cells
VEGF	Vascular endothelial growth factor
V.	Vena

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Bedeutung der Physiotherapie in einzelnen Wundheilungsphasen (27)..	32
Tabelle 2. Zusammenfassung anderer Studien.....	45
Tabelle 3. Abkürzungen und endgültige Größe (n) der einzelnen Gruppen (* - s. Kap. 4.1.)	50
Tabelle 4. Kapsellänge und -durchmesser in mm nach zweiwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A2I) oder Placebo (P2I)	64
Tabelle 5. Kapsellänge und -durchmesser in mm nach vierwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A4I) oder Placebo (P4I)	71
Tabelle 6. Kapsellänge und -durchmesser in mm nach achtwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A8R) oder Placebo (P8R).....	78
Tabelle 7. p-Werte (Inferiore Kapsellänge).....	79
Tabelle 8. p-Werte (Superiore Kapsellänge).....	81
Tabelle 9. p-Werte (Kapseldurchmesser)	82
Tabelle 10. Zusammenfassung: Myogene Kontrakturkomponente des Extensionsdefizits	89
Tabelle 11. Zusammenfassung: Arthrogene Kontrakturkomponente des Extensionsdefizits	91

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Intrazellulärer Mechanismus der Inhibition des RhoA-Signalweges durch Statine (CoA – Koenzym A; HMG – 3-hydroxy-3-methylglutaryl, FPP – Farnesylpyrophosphat, GGPP – Geranylgeranylpyrophosphat, GDP – Guanosin-5'-Diphosphat, GTP – Guanosin-5'-Triphosphat).....	43
Abb. 2. Schematische Darstellung der Gelenkwinkelbestimmung.....	54
Abb. 3. Messung der Gelenkwinkel an Beispiel einer Ratte aus einer der Remobilisationsgruppen. Ein blauer Pfeil markiert den an eine Federwaage gebundenen Draht. An der Tibia ist noch ein Rest des Bohrkanals zu erkennen (Stern). Ein grüner Pfeil zeigt auf das Femur.	55
Abb. 4. Schematische Darstellung der in der Dissertation verwendeten Definitionen.	56
Abb. 5. Histologischer sagittaler Schnitt durch ein Kniegelenk der Ratte, posteriorer Anteil, 18-fache Vergrößerung, HE-Färbung. Messung der inferioren (gelbe Linie) und superioren (grüne Linie) posterioren Kapsellänge sowie des Kapseldurchmessers (blaue Linie). F – Femur, T – Tibia, M – Meniskus.	57
Abb. 6. Gelenkwinkel in Grad nach zweiwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A2I) oder Placebo (P2I) im Vergleich zum Ausgangswert vor der Immobilisation (**: $p < 0,01$, $n = 8$ je Gruppe)	60
Abb. 7. Extensionsdefizit in Grad nach zweiwöchiger Immobilisation unter Placebo (P2I)- und Atorvastatineinfluss (A2I) ($n = 8$ je Gruppe).....	61
Abb. 8. Gelenkwinkel in Grad vor (P2I, A2I) und nach periartikulärer Myotomie (P2I nach PM, A2I nach PM) nach zwei Wochen Immobilisation (**: $p < 0,01$, $n = 8$ je Gruppe)	62
Abb. 9. Myogene Komponente des Extensionsdefizits in Grad nach zweiwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (P2I) oder Placebo (A2I) (°: Ausreißer, $n = 8$ je Gruppe)	63
Abb. 10. Arthrogene Komponente des Extensionsdefizits in Grad nach zweiwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A2I) oder Placebo (P2I) ($n = 8$ je Gruppe)	64
Abb. 11. Gelenkwinkel in Grad nach vierwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A4I) oder Placebo (P4I) im Vergleich zum Ausgangswert vor der Immobilisation (**: $p < 0,01$, $n = 8$ je Gruppe).	65

Abb. 12. Gelenkwinkel in Grad nach vierwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A4I) oder Placebo (P4I) im Vergleich zu den jeweiligen Werten der 2-Wochen-Gruppe (A2I/P2I, n=8)	66
Abb. 13. Extensionsdefizit in Grad nach zwei und vier Wochen Immobilisation unter Placebo (P2I, P4I) und Atorvastatineinfluss (A2I, A4I) (n=8 je Gruppe)	67
Abb. 14. Gelenkwinkel in Grad vor (A4I, P4I) und nach periartikulärer Myotomie (A4I nach PM, P4I nach PM) nach 4 Wochen Immobilisation (**: p<0,01, °: Ausreißer, n=8 je Gruppe).....	68
Abb. 15. Myogene Komponente des Extensionsdefizits in Grad nach zwei- und vierwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A2I, A4I) oder Placebo (P2I, P4I) (**: p<0,01, °: Ausreißer, n=8 je Gruppe).....	69
Abb. 16. Arthrogene Komponente des Extensionsdefizits in Grad nach zwei- und vierwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A2I, A4I) oder Placebo (P2I, P4I) (**: p<0,01, n=8 je Gruppe)	70
Abb. 17. Gelenkwinkel in Grad nach insgesamt achtwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A8R, n=8) oder Placebo (P8R, n=7) im Vergleich zum Ausgangswert vor der Immobilisation (**: p<0,01, °: Ausreißer)	72
Abb. 18. Gelenkwinkel in Grad nach zwei-, vier- und achtwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A2I, A4I, A8R) oder Placebo (P2I, P4I, P8R) im Vergleich zum Ausgangswert (n=47) vor der Immobilisation (**: p<0,01, °: Ausreißer, n=8 in allen Gruppen bis auf P8R (n=7))	73
Abb. 19. Extensionsdefizit in Grad nach zwei, vier und acht Wochen Behandlung mit Atorvastatin (A2I, A4I, A8R) oder Placebo (P2I, P4I, P8R) (**: p<0,01, n (P8R) = 7, sonst n = 8).....	74
Abb. 20. Gelenkwinkel in Grad vor (P8R, A8R) und nach periartikulärer Myotomie (P8R nach PM, A8R nach PM) nach vier Wochen Ruhigstellung, gefolgt durch vier Wochen Remobilisation (**: p<0,01, °: Ausreißer, n (P8R) = 7, n (A8R) = 8)	75
Abb. 21. Gelenkwinkel in Grad vor Immobilisation (n=47) und nach periartikulärer Myotomie (PM) nach zwei (A2I nach PM, P2I nach PM), vier (A4I nach PM, P4I nach PM) Ruhigstellung sowie gefolgt durch vier Wochen Remobilisation (A8R nach PM, P8R nach PM) (**: p<0,01, *: p<0,05, °: Ausreißer, n (P8R) = 7, n (A8R) = 8)	76
Abb. 22. Myogene Komponente des Extensionsdefizits in Grad nach zwei-, vier- und achtwöchiger Behandlung mit Atorvastatin oder Placebo (**: p<0,01, °: Ausreißer, n (P8R) = 7, sonst n = 8)	77

Abb. 23. Arthrogene Komponente des Extensionsdefizits in Grad nach zwei-, vier- und achtwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A2I, A4I, A8R) oder Placebo (P2I, P4I, P8R) (**: $p < 0,01$, n (P8R) = 7, sonst n = 8)	78
Abb. 24. Inferiore Kapsellängen in mm nach zwei-, vier- und achtwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A2I, A4I, A8R) oder Placebo (P2I, P4I, P8R) (n (P2I, P8R) = 3, n (A2I, P4I, A4I, A8R) = 4)	80
Abb. 25. Superiore Kapsellänge in mm nach zwei-, vier- und achtwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A2I, A4I, A8R) oder Placebo (P2I, P4I, P8R) (n (P2I, P8R) = 3, n (A2I, P4I, A4I, A8R) = 4)	81
Abb. 26. Kapseldurchmesser in mm nach zwei-, vier- und achtwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A2I, A4I, A8R) oder Placebo (P2I, P4I, P8R) (*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, n (P2I, P8R) = 3, n (A2I, P4I, A4I, A8R) = 4)	83

1. Einleitung/Ziel der Dissertation

Gelenkkontrakturen als Folge von Bettlägerigkeit, Lähmungen, Endoprothetik, Verletzungen und zahlreichen weiteren akuten und chronischen Erkrankungen stellen ein großes Gesundheitsproblem dar (1–5). Gelenkkontrakturen können an jedem Gelenk des Körpers auftreten (6) und unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Sowohl das betroffene Gelenk als auch die Schwere der Gelenkkontraktur bestimmen die Auswirkungen auf den Patienten. Gelenkkontrakturen können die täglichen Aktivitäten einer Person begrenzen, Schmerzen verursachen und die hygienische Versorgung erschweren (7). 22% aller Patienten in geriatrischen Einrichtungen weisen Kontrakturen auf (8), 56% davon können sich nicht selbständig bewegen (9). Physiologisch kann eine Streckung im menschlichen Knie von 0° mit einer Beugung bis 130° ausgeführt werden. Eine Fähigkeit zur Gelenküberstreckung bis 10° ist ebenfalls physiologisch und kommt häufig bei Frauen vor. Ein Verlust der Kniegelenkbeweglichkeit mit der Unfähigkeit, das Knie bis auf 0° zu strecken, wird als Knieflexionskontraktur bezeichnet. Bereits ein Extensionsdefizit von 5° kann zu einem Hinken führen (10), was neben der Störung des Gangbildes das Treppensteigen und Aufstehen aus einer sitzenden Position (11) behindern kann. Eine stärkere Beweglichkeitsreduktion wirkt sich nicht nur auf das betroffene Gelenk aus, sondern reduziert auch die Fähigkeit des Patienten, sich zu bewegen und selbständig Aufgaben auszuführen, was zu einem Verlust an Autonomie führen und Personen dauerhaft auf fremde Hilfe angewiesen machen kann (12). Knieflexionskontrakturen beeinflussen den Gang, die Haltung und die Beweglichkeit (13). Bereits ein Streckdefizit von 5° bis 10° kann eine patellofemorale Irritation zur Folge haben (14, 15), während eine Einschränkung von 10° zu einer relevanten Beinlängendifferenz führt (14). Zusammenfassend verursachen Knieflexionskontrakturen ungleiche Beinlängen und Hinken, was das Verschreiben von Gehhilfen nötig machen kann und sogar einen Patienten an den Rollstuhl oder ans Bett fesseln kann (5, 16). Die Behandlung postoperativer und posttraumatischer Kniegelenkkontrakturen ist auch heute noch eine Herausforderung. Häufig kommt auf die Patienten ein langer Leidensweg mit unzähligen frustranen Behandlungsversuchen zu, wobei der genaue Mechanismus der Kontrakturstehung noch unklar ist. Die Identifizierung der Grundlagen der Kontrakturstehung ist für die Entwicklung von prophylaktischer Maßnahmen zur Verhinderung solcher Kontrakturen notwendig.

Die Gewebereparatur ist ein wesentliches Phänomen, das es Geweben und Organen ermöglicht, funktionelle Eigenschaften wiederherzustellen, die entweder durch eine Verletzung verloren gegangen sind (posttraumatisch), oder im Zusammenhang mit einer Krankheit entstanden sind (angeboren oder erworben). Im Gegensatz zu den Phänomenen, die in fetalen oder embryonalen Wunden zu beobachten sind, welche ohne Narbe oder Fibrose ausheilen, führt eine gewöhnliche Wundheilung beim Erwachsenen in den meisten Organsystemen zu Narbenbildung, deren Folge Funktionseinschränkungen sein können (z. B. Hypertrophie einer Hautnarbe oder Bindegewebsfibrose). Der Heilungsprozess von verletzten Weichteilen ist ein dynamischer Prozess, der sich durch Zellrekrutierung, Migration, Proliferation, Differenzierung und Synthese der extrazellulären Matrix auszeichnet (17–20). Inflammation und Fibrosierung spielen bei der Kontraktorentstehung eine wichtige Rolle (21–24). In den ersten Phasen der Wundheilung migrieren undifferenzierte Fibroblasten in die sich neu ausbildende Fibrinschicht und stabilisieren das umgebende Gewebe, indem sie Proteoglykane und andere Proteine der extrazellulären Matrix synthetisieren. Dabei werden Mediatoren, Wachstumsfaktoren und Zytokine freigesetzt (z. B. TGF- β 1, PDGF, FGF, EGF, VEGF, CTGF und Interleukine). Diese tragen zur Schaffung einer Umgebung bei, in der Vorläuferzellen von Myofibroblasten aktiviert werden (25). Das Ende der Inflammationsprozesse ist durch Anwesenheit der kontraktilen Myofibroblasten gekennzeichnet, die Kollagen Typ I, III und V synthetisieren (25, 26). Diese Kollagentypen wurden in großen Mengen in kontrahierten Kniekapseln gefunden (22). Bei der Wundheilung wird das verletzte Gewebe von Myofibroblasten erneut aufgebaut und eine gegen große Belastung schützende Wundkontraktion eingeleitet (27). Nach einer solchen physiologischen Wundheilung gehen Myofibroblasten normalerweise in die Apoptose (28, 29). Eine Dysregulation dieser Prozesse führt zu einer pathologischen Fibrose und Persistenz der Myofibroblasten im kontrahierten Gewebe (6, 30). Zahlreiche in vitro-Studien haben gezeigt, dass eine Inhibition einiger der oben aufgeführten Mediatoren, Wachstumsfaktoren und Zytokine und ihrer Signalwege die Myofibroblastendifferenzierung und -proliferation unterdrücken kann (17, 21, 31, 32). Die pathologisch gesteigerten Fibrosierungsprozesse konnten durch Gabe von Atorvastatin, einem HMG-CoA-Inhibitor, in vitro positiv beeinflusst werden (33, 34).

Tiermodelle werden gebraucht, um komplexe Prozesse zu untersuchen, welche auch im menschlichen Körper stattfinden. Unsere Arbeit widmet sich der Untersuchung

posttraumatischer Gelenkkontrakturen, einer sehr häufigen Folge von Verletzungen. Ziel dieser Studie ist es, die Entwicklung der Gelenkkapselfibrose während und nach einer Gelenkverletzung und -Immobilisierung im Rattenkniekontrakturmodell unter dem Einfluss von antifibrotisch wirkendem Atorvastatin im Vergleich zu einem Placebo zu untersuchen.

2. Literaturdiskussion

2.1. Begriff der Gelenkkontraktur

2.1.1. Definition

Der Terminus „Gelenkkontraktur“ beschreibt eine Verringerung des passiven und aktiven Bewegungsausmaßes beim häufigsten Gelenktyp, den diarthrodialen Gelenken. Anhand der funktionalen Gelenkklassifikation kann die Bedeutung der Kontraktorentstehung gut gezeigt werden. Diarthrodiale Gelenke sind am beweglichsten, z. B. im Vergleich zu Synarthrosen, in welchen Bewegung unmöglich ist (z. B. Schädelnähte). Amphiarthrodiale Gelenke erlauben nur wenig Bewegung (z. B. zwischen Wirbelkörpern). In solchen Gelenken ist das Bindegewebe besonders straff. Diarthrodiale Gelenke sind von einer Synovialkapsel umgeben und beinhalten synoviale Flüssigkeit im Gelenkspalt (35). Das Kniegelenk ist ein komplexes diarthrodiales Drehscharniergelenk, in dem dreidimensionale Bewegungen möglich sind (27). Bei jeder Beinbelastung muss es von der umgebenden Muskulatur und dem Bandapparat stabilisiert werden (27).

Im Fall einer posttraumatischen Gelenkkontraktur (s. Seite 16, Kap. 2.2.4.) ohne Gelenkinkongruenz durch in Fehlstellung verheilten Gelenkflächen wird die Arthrofibrose als Ursache für die Bewegungseinschränkung angenommen. Die Arthrofibrose ist durch eine pathologische Bindegewebsvermehrung in Gelenkkapseln als Folgezustand von Verletzungen (Traumata oder chirurgische Eingriffe) gekennzeichnet (36, 37). Die genauen Ursachen der Arthrofibrose, auch posttraumatische Gelenksteifigkeit genannt, sind noch unklar (38).

2.1.2. Klinische Einteilung

Eine Bewegungseinschränkung im Gelenk wird als Abweichung von einem für eine bestimmte Bewegung im alltäglichen Leben notwendigen Bewegungsausmaß definiert. Beispielsweise sind im Falle des Kniegelenks ein Bewegungsausmaß von 106° zum Schnüren eines Schuhs, 93° zum Aufstehen von einem Stuhl und von 83° zum Treppensteigen notwendig (39). Mithilfe eines Goniometers kann quantitativ das Bewegungsausmaß des Kniegelenks bestimmt werden. Dabei wird das Kniegelenk des Patienten aktiv (vom Patienten selbst) und passiv gestreckt und gebeugt (40). Das Extensionsdefizit wird in der klinischen Praxis durch einen Vergleich mit der kontralateralen Seite oder einem normierten Wert erfasst (41). Laut aktueller

Klassifikation wird zwischen drei Schweregraden der Kniegelenkkontraktur unterschieden (40):

- Leichte Einschränkung des Bewegungsausmaßes (maximal mögliche Flexion 90°-100° und/oder Extensionsdefizit von 5°-10°);
- Mittlere Einschränkung des Bewegungsausmaßes (maximal mögliche Flexion 70°-89° und/oder Extensionsdefizit von 11°-20°);
- Schwere Einschränkung des Bewegungsausmaßes (maximal mögliche Flexion <70° und/oder Extensionsdefizit von >20°).

2.2. Klassifikation der Gelenkkontrakturen nach Ursache

Die Prozesse, die zur Entstehung einer Kontraktur führen, unterscheiden sich deutlich voneinander (42). Jedoch sind noch nicht alle Faktoren, die zu solch einer Gelenkveränderung führen, komplett ergründet. Gelenkkontrakturen können in vier Gruppen unterteilt werden:

- 1) angeborene Kontrakturen,
- 2) Kontrakturen, die aus einer längeren Unbeweglichkeit (Immobilisation, Bettlägerigkeit) resultieren,
- 3) Kontrakturen in Verbindung mit chronischen Krankheiten sowie
- 4) Kontrakturen nach Traumata und Operationen

Einige Patienten sind für bestimmte Fibrosierungserkrankungen besonders prädisponiert (43). Eine Zwillingsstudie konnte dies am Beispiel der Schulterarthrofibrose veranschaulichen (44). Skutek et al. (45) konnten einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Risiko einer Arthrofibrose und einigen HLA-Typen nachweisen. Auch bei gleichem Verletzungsmechanismus können die Kontrakturen bei Betroffenen unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Nesterenko et al. (46) untersuchten 116 zwischen 1980 und 2003 gemachte Röntgenaufnahmen von Ellenbogen der Patienten mit Ellenbogengelenkkontrakturen, die nicht durch eine Verletzung der Gelenkoberflächen bedingt waren. Dabei konnten vier Fälle mit einem therapieresistenten Verlauf identifiziert werden, wobei die genaue Ursache unklar blieb. Im Tierversuch konnte eine mutmaßliche genetische Prädisposition zur Kontraktorentwicklung anhand von 40 Ratten aus vier verschiedenen Zuchtstämmen nach einer Kniegelenkimmobilisation gezeigt werden. In zwei dieser vier Zuchtstämme waren die Kontrakturen signifikant stärker ausgeprägt (47). Das lässt eine genetische Ursache dieser Veränderungen vermuten.

2.2.1. Angeborene Kontrakturen

Bei Patienten mit angeborenen Kontrakturen sind häufig mehrere Gelenke betroffen. Ein Beispiel dafür ist die Arthrogryposis multiplex congenita, die bei einer von 3.000 Lebendgeburten auftritt (48). Angeborene Krankheiten, die durch das Vorhandensein von Gelenkkontrakturen gekennzeichnet sind, sind mit Anomalien vieler Gene verbunden, die an der Entwicklung von Bindegewebe beteiligt sind (49).

2.2.2. Kontrakturen nach längerer Immobilisation

Zu der zweiten Gruppe gehören Kontrakturen nach längerer Immobilisation wie beispielsweise nach einer Hospitalisierung auf der Intensivstation. 39% Prozent der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Entlassung nach einem zweiwöchigen Aufenthalt auf einer Intensivstation durchschnittlich 3,6 Gelenkkontrakturen an mehr als einem Gelenk (Schulter, Hüfte, Knie und/oder Knöcheln) (1).

Einige Studien zeigen, dass Patienten mit eingeschränkter Mobilität ein höheres Risiko der Entwicklung einer Gelenkkontraktur haben (1, 50, 51). Es wird vermutet, dass Immobilisation die Gelenkkapsel fibrose induziert (52–55). Auch nach Gehirnfunktionsstörungen und daraus resultierender Spastik sowie durch adaptive Muskel- und Bindegewebeverkürzung können Kontrakturen entstehen (42, 56–62). Bei Verletzungen des ersten Motoneurons bei Apoplex oder Schädel-Hirn-Trauma verhindert der exzessive Muskeltonus die normale Gelenkbeweglichkeit (63). Auch das Ungleichgewicht der Muskelkraft der Muskel-Antagonisten kann eine Kontrakturentstehung zur Folge haben (64). Eine solche ungleichmäßige Muskelkraftverteilung und unterschiedlich Zugstärken können auch die Entstehung einer Knieflexionskontraktur nach einer transtibialen Amputation bewirken, die eine Prothesenanpassung deutlich erschweren kann (7).

2.2.3. Kontrakturen infolge chronischer Erkrankungen

Zu der dritten Gruppe gehören Kontrakturen, die mit chronischen Erkrankungen wie z. B. rheumatoider Arthritis und Arthrose in Verbindung stehen (65–68). Die Chronifizierung von Gelenkkontrakturen und die Begrenzung der Gelenkbeweglichkeit tragen neben den Schmerzen zu einem höheren Leidensdruck der Patienten bei (69, 70). Eine Gelenkimmobilisation stellt eine symptomatische Therapieform der mit Kontrakturen assoziierten rheumatologischen Erkrankungen dar (71, 72). Mehr als ein Drittel der Patienten mit Arthrose leidet an einer Knieflexionskontraktur, die die

Implantation einer Totalendoprothese (TEP) notwendig macht (73). Das Vorliegen einer Flexionskontraktur vor dieser Operation erhöht das Risiko der Persistenz auch nach dem Eingriff, was zu Schmerzen und begrenzter Funktionalität führen kann (73, 74).

Die Ätiologie und Pathophysiologie der Kontraktorentstehung bei aktivierter Arthrose bleiben weiterhin unklar. Eine chronische Arthrose wird durch Synovialisproliferation, perivaskuläre Entzündung, Störung der Gewebearchitektur und Fibrose charakterisiert (75, 76). Dieser Mechanismus erscheint demjenigen nach Traumata, Frakturen und Bindegewebsverletzungen ähnlich (77, 78), dem Hauptthema dieser Dissertation.

2.2.4. Posttraumatische Gelenkkontrakturen

Posttraumatische Gelenkkontrakturen und daraus resultierende Funktionseinschränkungen sind schon länger als Problem bekannt. Am häufigsten handelt es sich dabei um eine Folge von intraartikulären oder gelenknahen Verletzungen (z. B. nach einem Ellenbogentrauma (79) oder nach einer Tibiaplateaufaktur (80)). Insbesondere Verletzungen der Gelenkkapsel sind oft mit der Entwicklung von Gelenkkontrakturen verbunden (81, 82). Nicht nur eine traumatische Verletzung der intra- und periartikulären Strukturen kann zu einer Kontraktorentstehung führen. Eine iatrogene Verletzung infolge chirurgischer Eingriffe stellt ebenfalls eine wichtige Ursache dar (83). Eine weitere wichtige Rolle bei der Entstehung dieses Kontrakturentyps spielen, wie bereits im Kap. 2.4.1 (s. Seite 18) erwähnt, Fibrosierungsprozesse, die zu einer sogenannten Arthrofibrose führen. Diese werden im Kap. 2.4.3. (s. Seite 20) näher erläutert. Ligamentäre Rekonstruktionen oder Meniscenttransplantationen werden oft mit einer höheren Inzidenz einer postoperativen Extensionsdefiziententwicklung im Kniegelenk assoziiert (84). Sogar eine diagnostische Arthroskopie kann eine Arthrofibrose induzieren (85). Eine Begrenzung der Kniestreckung kann auch als Komplikation nach operativer Kreuzbandrekonstruktion (s. Seite 36, Kap. 2.5.2.) auftreten (86, 87). Es können Adhäsionen im anterioren Bereich des Kniegelenks, Kalzifikationen im Weichteilgewebe oder ein Zyklopsyndrom (s. Seite 20, Kap. 2.4.2.) resultieren (11, 14, 85, 88). Eine Besonderheit stellt das infrapatellare Kontrakturensyndrom dar, das häufig posttraumatisch auftritt. Es wird sowohl durch eine Kombination aus Extensions- und Flexionskontraktur als auch eine Patella baja charakterisiert (89). Eine Gelenkkontraktur nach TEP-Implantation tritt in 0, 2-10% der Fälle auf (77, 90–95). Laut Fitzsimmons et al. kann die Rate der Gelenkkontraktur nach dieser Operation

zwischen 8% und 60% betragen (96). Trotz konsequenter Durchführung präventiver Maßnahmen (s. Seite 32, Kap. 2.5.1.) bleibt die Rate an postoperativen Kontrakturen relativ konstant (87). In der klinischen Praxis werden Methoden der Ruhigstellung der betroffenen Extremität als eine der Therapiesäulen der Kontrakturbehandlung genutzt. Immobilisation alleine stellt bereits einen Risikofaktor für die Kontraktur- und Arthrofibroseentstehung dar (s. Seite 15, Kap. 2.2.3.).

2.3. Kniegelenkveränderungen bei Kontrakturentstehung

Flexionskontrakturen des Kniegelenkes werden typischerweise durch ein anteriores Impingement, eine Kontraktur der hinteren Gelenkkapsel und des M. gastrocnemius und/oder durch eine Kreuzbandkontraktur verursacht (97). Unter physiologischen Bedingungen ist bei einer vollen Streckung in Kniegelenk keine zusätzliche Muskelkraft des M. quadriceps femoris nötig. Perry et al. haben nachgewiesen, dass bereits eine Flexionskontraktur von 15° eine um 22% erhöhte Muskelkraft des M. quadriceps femoris bei einer Kniestreckung nötig macht (98). Eine Kontraktur von 30° erfordert eine Steigerung der benötigten Muskelkraft um 51% (98). Eine Flexionskontraktur von 15° verursacht eine zusätzliche Belastung beim Gehen auch im kontralateralen Kniegelenk (99). Darüber hinaus reduziert sich die Gehgeschwindigkeit linear, wenn sich das Flexionskontrakturausmaß von 15° auf 30° erhöht (99). Bei bestehendem Extensionsdefizit im Kniegelenk wird auch das Hüftgelenk vermehrt belastet, indem der M. gluteus maximus in seiner Zugkraft geschwächt wird (27). Eine Kontraktur im Kniegelenk kann zusätzlich zur oben erwähnten Muskelsymptomatik in einer Beinlängendifferenz resultieren (99).

Die Flexionskontrakturentstehung kann in einigen Fällen mit der Fibrose des Hoffa-Fettkörpers beginnen, welche im Bewegungsablauf die endgradige Streckung verhindert (100, 101). In diesem infrapatellaren Fettpolster werden während der Kontrakturentstehung inflammatorische Zytokine synthetisiert (102), indem die Adipozyten in andere Zelltypen proliferieren, die Fibrose fördern (103). Erst nach einiger Zeit werden die Veränderungen in der posterioren Gelenkkapsel beobachtet (100). Es entstehen zusätzlich Adhäsionen der posterioren Kapsel zu den Kondylen und zum Femurschaft (100). Auch superiorer Rezessus und interkondyläre Räume, mediale und laterale Bursae können durch die Adhäsionen betroffen sein (82). Eine Einklemmung der fibrosierten Kapselanteile führt zu einer Inflammation und weiterer Kontrakturprogression (82). Die Patellarsehne kann sich dadurch verkürzen und die Kniescheibe nach caudal ziehen (sogenannte Patella baja) (82). Die Unfähigkeit, eine

vollständige Streckung im Kniegelenk zu erzielen, kann zu Muskelermüdung führen, was das Risiko einer schmerzhaften patellofemoralen Inflammation (im Verlauf auch einer Retropatellarthrose) erhöht (11, 86, 104, 105). Eine dauerhafte Kontraktur kann die Ankylosierung der Gelenke begünstigen, was zu ihrer Funktionseinschränkung führt (7).

2.4. Arthrofibrose als Ursache posttraumatischer Gelenkkontrakturen

2.4.1. Begriffserklärung und Klassifikation

Der Terminus „Arthrofibrose“ wird überwiegend für diejenigen Bewegungseinschränkungen verwendet, denen inflammatorische Prozesse mit drauffolgender exzessiver Bindegewebsvermehrung und Fibrosierung, wie es bei der posttraumatische Gelenkkontraktur der Fall ist, zugrunde liegen (37). Kniearthrofibrosen wurden früher nach Shelbourne klassifiziert (106). Diese Graduierung wurde ursprünglich für Patienten nach Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes entwickelt. Allerdings ist eines der Diagnosekriterien ein Flexionsdefizit, welches nicht alle Patienten aufweisen. Es sind Fälle bekannt, in denen Patienten kaum Bewegungsausmaßeinschränkungen aufwiesen, aber dennoch von Schmerzen, Inflammationen und Funktionseinschränkungen infolge einer arthroskopisch bestätigten Arthrofibrose betroffen waren (85).

Der Inflammation wird in der Pathogenese der Arthrofibrose eine zunehmende Bedeutung beigemessen (11, 85, 107). Die Beschreibungen der Pathogenese unterscheiden sich je nach Literaturquelle sehr (82). In orthopädischen Publikationen wird den chirurgischen Techniken und der Non-Compliance der Patienten bei der Rehabilitation eine größere Wichtigkeit zugeschrieben (87, 108–110), während Immunologen und Rheumatologen diesen Heilungsprozess eher als Immunsystemdysregulation bezeichnen, die zu einer Freisetzung inflammatorischer Chemokine, Zytokine, Proteine und letztlich zu Fibrose führt (83). In der Tat besteht eine Assoziation der chirurgischen Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes mit einem höheren Arthrofibrosierisiko als bei einer konservativen Therapie (87). Die postoperative Immobilisation stellt eine weitere Ursache dar, die zur Kontraktorentstehung beitragen kann (83, 111).

Schmerzen und ein chronisches Entzündungsniveau sind begleitende Symptome einer Arthrofibrose (40), obwohl in einigen Literaturquellen Arthrofibrose lediglich der „Gelenksteifigkeit“ gleichgesetzt wird (90, 112, 113). Im Gegensatz dazu beschreiben

einige Autoren ein arthrofibrotisches Gelenk als schmerzlos (108). Usher et al. identifizieren in ihrer Publikation zwei Zustände bei der Arthrofibrose, die diesen scheinbaren Widerspruch erklären (82):

- aktive Arthrofibrose, bei der eine schmerzhaft Inflammation besteht und durch Zytokine kontinuierlich aufrechterhalten wird und
- residuale Arthrofibrose mit schmerzloser Bewegungsausmaßseinschränkung ohne gleichzeitig vorliegende Inflammation.

Der Grund für diese Aufteilung ist, dass diesen Zuständen verschiedene pathogenetische Mechanismen zugrunde liegen, was zur Folge hat, dass die Expression inflammatorischer Zytokine unterschiedlich stark ausgeprägt ist (82). Das könnte auch die Schmerzhaftigkeitsunterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen erklären (82). Wenn es zu einer Arthrofibrose im Kniegelenk kommt, wird dieser Zustand beim Laufen und Stehen von Patienten oft als schmerzhafter empfunden als derjenige nach initialem Trauma (84). Das Vorhandensein von Schmerzen wird allerdings als Symptom einer aktivierten Arthrofibrose beschrieben (82). Allerdings ob und inwiefern die Schmerzsymptomatik zur Diagnosestellung hingezogen werden kann bleibt aufgrund einer mangelnden Forschungslage weiterhin unklar.

Die inflammatorischen Zytokine TNF- α (tumor necrosis factor alpha) und IL-1 β (Interleukin-1 β) konnten, anders als bei einer abgeklungenen Erkrankung, bei akuten Fibrosierungsprozessen im Lungengewebe gefunden werden (114). Das gleiche Phänomen konnte in der Arbeitsgruppe von Hagiwara et al. auch in den Kniegelenkscapseln von Sprague-Dawley-Ratten (n=66) beobachtet werden. Hagiwara et al. wiesen immunhistochemisch eine Zunahme der Expression von TGF- β 1 (transforming growth factor beta, s. Kap. 2.4.3.2., Seite 24) und CTGF (connective tissue growth factor, s. Kap. 2.4.3.2., Seite 24) in den ersten zwei Wochen nach einer operativen Immobilisierung der Kniegelenke in Flexionsstellung nach, verglichen mit einer nicht operierten Kontrollgruppe (115).

Eine sogenannte sterile Arthrofibrose wird typischerweise durch eine chronische oder mehrfache Verletzung verursacht, die zu einer inadäquat gesteigerten Immunreaktion und Fibrose intra- oder periartikulär führt (116). Es werden Erkrankungen beschrieben, bei denen die Ursache der Arthrofibrose unbekannt ist (117). Dazu zählt die primäre adhäsive Kapsulitis (sogenannte „frozen shoulder“ oder Schultersteife), eine

chronische Erkrankung, bei der als Ursache repetitive Mikrotraumata der Gelenkkapsel vermutet werden (118). Laut einer anderen Hypothese spielt eine Inflammation bei der Entwicklung einer „frozen shoulder“ die entscheidende Rolle (119).

2.4.2. Intraartikuläre und periartikuläre Komponenten der posttraumatischen Kontraktur

Je nach Ätiologie der Gelenkkontraktur können verschiedene Strukturen die entscheidende Rolle bei der Einschränkung der Gelenkbewegung spielen (7). Experimentelle Studien zeigten, dass vor allem zwei Komponentenkomplexe existieren, die zur Kontrakturstehung bei andauernder Immobilisation beitragen: intraartikuläre (Knochen, Knorpel, Synovialmembran, Gelenkkapsel, Bänder) und periartikuläre (Muskeln, Muskelsehnen, Muskelfaszien) Komponenten (52, 53, 120–123).

Posttraumatische Kniegelenksteifigkeit beruht auf Veränderungen in einer oder beiden der oben genannten Komponenten, abhängig vom initialen Verletzungsmechanismus (106). Die arthrogene Komponente wird charakterisiert durch Gewebsumbau (Remodeling) (124), intraartikuläre Adhäsionsentstehung, Kontraktur der hinteren Kapsel (s. Kap. 2.3., Seite 17), Proliferation der Narbengewebe sowie Knochen- und Knorpelimpingement. Eine Retraktion periartikulärer Bindegewebe (Bandapparat) als Folge einer Inkongruenz der Gelenkflächen gehört auch zu der arthrogenen Komponente der Kontrakturstehung, wobei jeweils nicht alle der aufgeführten Veränderungen vorliegen müssen, um zu einer Kontraktur zu führen (77). Die extraartikuläre Komponente umfasst die mögliche Entwicklung heterotoper Ossifikationen, Adhäsionen des M. quadriceps femoris zu Aponeurose und intermuskulärem Septum, die Retraktion der periartikulären Muskulatur sowie die Entwicklung bindegewebiger Narben und Gewebsadhäsionen in tieferen Gewebsschichten (77).

2.4.3. Molekulare Pathomechanismen der Arthrofibrose

2.4.3.1. Myofibroblasten

Auf der Zellebene wird die Kontraktur durch eine Erhöhung der Myofibroblastenproliferation mit gleichzeitiger Veränderung der extrazellulären Matrix (ECM) charakterisiert (6, 111, 125). Myofibroblasten sind die wichtigsten Effektorzellen

der Fibrose (126, 127), die die ECM umbauen und dichtes fibrotisches Kollagen (s. Kap. 2.4.3.6., Seite 29) ablagern (30, 128–130). Myofibroblasten bilden auch Zell-zu-Zell-Verbindungen und Verbindungen zwischen Zellen und ECM, wodurch kontraktile Einheiten entstehen und die Kontraktion des umgebenden Gewebes verursacht wird. In Gegenwart von TGF- β (s. Kap. 2.4.3.2., Seite 24) produzieren Myofibroblasten die Fasern von α -smooth Muskelaktin (α -SMA) sowie Kollagen (s. Kap. 2.4.3.6., Seite 29). Im Laufe der Zeit werden die lokalen Verbindungen komplexer und weitere Gewebekontraktionen treten zusammen mit einer umfangreichen Kollagenvernetzung auf.

Myofibroblasten wurde von Gabbiani und Kollegen in den frühen 1970er Jahren entdeckt. Sie wurden zuerst im Wundgranulationsgewebe von heilenden Hautwunden als Zellen mit Merkmalen von Fibroblasten (z.B. mit prominentem endoplasmatischen Retikulum) und glatten Muskelzellen (Mikrofilamentbündel) beschrieben (131, 132). Man vermutete, dass die Myofibroblasten aktiv die dermale Wundkontraktion fördern können. Der Hinweis, dass diese Zellen für das Phänomen der Wundkontraktion verantwortlich sind, wurde schnell bestätigt, da etwa zur gleichen Zeit das Konzept, dass nicht nur Muskelzellen, sondern jede Zelle, die mit einem kontraktilem Apparat ausgestattet ist, für die Regulierung solcher Phänomene wie Zellformmodulation oder Zellmotilität verantwortlich sein kann, etabliert wurde (133). Seitdem wurde mehrmals die Bedeutung dieses Zelltyps für viele pathophysiologische Prozesse wie die Gewebereparatur und -umbau umfassend gezeigt. Zum Beispiel können Myofibroblasten entscheidend für die Stroma-Reaktion auf Epitheltumoren sein. Es wird vermutet, dass sie die Krebsprogression fördern, indem sie eine stimulierende Mikroumgebung für die sich transformierenden Zellen schaffen (134, 135)

Myofibroblasten können aus jedem lokalen Zelltyp rekrutiert werden, der geeignet ist, verletztes Gewebe schnell zu reparieren; meistens aus lokalem Bindegewebe und anderen organspezifischen Vorläuferzellen (28, 136). Zum Beispiel differenzieren sich Ito-Zellen bei der Leberfibrose in Myofibroblasten und beginnen, verschiedene Proteine in die ECM zu sezernieren (137). Die Umwandlung von Fibroblasten in Myofibroblasten, die für die Kontrakturbildung verantwortlich sind, wird zurzeit als wesentlicher Schritt im fibrotischen Prozess angesehen (138–140).

Arthrofibrose als eine Sonderform der Fibrose (141) resultiert aus einem gemeinsamen pathogenetischen Signalweg, der auch in anderen Organen eine Rolle spielt (30, 128, 142, 143). Die Myofibroblasten-Aktivität ist grundlegend an der Wiederherstellung der

mechanischen Stabilität der verletzten Organe beteiligt und schützt vor einer Ruptur des betroffenen Organs. Deregulierte und chronische Myofibroblastenaktivität kann jedoch Gewebeverformung durch Gewebskontraktion erzeugen und so die Organfunktion behindern. Diese Prozesse finden in verschiedenen Organsystemen statt. Die Myofibroblastenzahl ist typischerweise erhöht bei Leberzirrhose (144), Pulmonal-, Kardial- (145) und Corneafibrose (146). In den Nieren können Myofibroblasten Entzündungsmediatoren produzieren, die zur Ablagerung von Komponenten der ECM wie Kollagen Typ I beitragen können (129, 147, 148). Eine andere Studie zeigt, dass die Reduktion des mechanischen Stimulus in einer fibrosierten und somit „steiferen“ Lunge zu einer weiteren Differenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten führen kann (149). Es gibt allerdings nur wenige Studien, die die molekulare Pathogenese der Arthrofibrose mit Störungen der Fibrosierung in anderen Organsystemen vergleichen (6), obwohl diese anscheinend ähnliche zugrundeliegende Mechanismen haben (142, 150, 151).

Die Proliferation der Fibroblasten, ihre Differenzierung in Myofibroblasten und die Synthese von ECM sind essentielle Prozesse während der Wundheilung nach einer tiefen Weichteilverletzung (25, 129, 152, 153). In der Proliferationsphase (5.-21. Tag, s. Tabelle 1) der Wundheilung soll die Entzündung abgeschlossen sein, das Gewebe wird von Myofibroblasten erneut aufgebaut und eine gegen große Belastung schützende Wundkontraktion eingeleitet (27). Myofibroblasten entwickeln ihren Phänotyp erst bei Aktivierung. Aber auch nach Rekrutierung und Aktivierung können Myofibroblasten nicht vollständig differenziert sein. Studien zeigen, dass Myofibroblasten ihren Phänotypen noch ändern und zu weniger aktiven Fibroblasten werden können, nachdem sie mit bestimmten Zytokinen, wie Fibroblasten-Wachstumsfaktor oder Heparin, behandelt werden (154). Nach der physiologischen Wundheilung gehen Myofibroblasten normalerweise in die Apoptose (28, 29), während einige sich wieder zum Originalzelltyp dedifferenzieren (155).

Fibroblasten produzieren Proteine der ECM, beispielsweise Strukturproteine und Kollagene. Ihre Proliferation bei Dysregulation der physiologischen Wundheilungsprozesse spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Gelenkkontraktur (156, 157). Eine Myofibroblastenaktivierung sowie deren pathologisch verlängerte Aktivität bei ausbleibender Apoptose wird durch ein komplexes Zusammenspiel mehrerer Wachstumsfaktoren und Zytokine induziert (s. Kap. 2.4.3.2., Seite 24). Dies resultiert in der Ablagerung von Komponenten von ECM

und in der Entstehung einer bindegewebigen Kontraktur. Kontraktile Myofibroblasten akkumulieren in Gelenkkapseln von Patienten mit posttraumatischen Gelenkkontrakturen (158, 159). Immobilisation nach unfallchirurgischen Eingriffen trägt ebenfalls zur Erhöhung der Anzahl der Myofibroblasten in Gelenkkapseln bei (138, 160, 161).

Etwa zwei bis vier Wochen nach einem Trauma erreicht die Anzahl der Myofibroblasten in der Gelenkkapsel ihren Höchststand. Im Kaninchenmodell einer posttraumatischen Kniegelenkkontraktur wurde gezeigt, dass der Anstieg der Myofibroblastenzahl vier Wochen nach der Verletzung auftrat (160), was auch in anderen Tiermodellen sowie beim Menschen beobachtet wurde (162–164). Trudel et al. konnten eine Kniekontraktorentwicklung bei Ratten schon nach zwei Wochen Immobilisation feststellen, ohne dass es eine Verletzung im Vorfeld gab (162). Dies passt gut zu dem histologisch geführten Nachweis, dass die Zahl der Myofibroblasten in Kniegelenkkapseln von Kaninchen etwa zwei Wochen nach einem Trauma ihren Spitzenwert erreichte (140). Diese Daten werden durch die Untersuchungen von humanen Ellenbogenkapseln mit posttraumatischer Kontraktur unterstützt (164). Obwohl Myofibroblasten im aktiven Zustand in großer Menge in Gelenkkapseln humaner Ellenbogen nach Trauma gefunden wurden, war ihre Anzahl bereits fünf Wochen später trotz Kontraktorentwicklung deutlich reduziert (164). Weiler et al. (287) zeigten die Anwesenheit der Myofibroblasten (s. Kap. 2.4.3.1., Seite 20), im Achillessehnenautograft im Schafmodell der Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes. Die Präsenz dieser Zellen im vorderen Kreuzband wird als Hauptursache der Dysfunktion des Kniegelenks nach einer Kreuzbandruptur vermutet (288). Es wird vermutet, dass Myofibroblasten nur in einem speziellen Milieu unter Einfluss bestimmter (auch mechanischer) Faktoren, Zytokine und Adhäsionsmoleküle aktiv bleiben. Falls diese Faktoren nicht herunterreguliert werden, kann es zu einer langfristigen Myofibroblastenproliferation mit resultierender exzessiver Fibrosierung kommen (165).

Ein wichtiger Bestandteil des Myofibroblasten-Phänotyps ist die Expression von intrazellulärem α -SMA, was den Myofibroblasten die Eigenschaft verleiht, die umgebende ECM zu kontrahieren (21, 131, 166–168). Myofibroblasten enthalten in der Regel weder Desmin noch die schwere Kette des Myosins der glatten Muskulatur (smooth muscle myosin heavy chain), h-caldesmon oder Smoothelin. Das unterscheidet sie histologisch von normalen glatten Muskelzellen (169). α -SMA kann

mit der ECM mittels Integrinen in der Membran der Myofibroblasten interagieren (170). Myofibroblasten können dadurch leichter eine Kollagenkontraktion verursachen als normale Fibroblasten (171).

2.4.3.2. Zytokine

Eine Gewebsverletzung ruft oxidativen Stress hervor und induziert die Produktion von TGF- β 1 (172) und inflammatorischer Zytokine (173–175). Inflammation im verletzten Gewebe führt zu einer Akkumulierung der ECM-Komponenten, was bei der physiologischen Wundheilung zur Bildung einer kollagenhaltigen Narbe führt. Kollagenumbau wird von verschiedenen Metalloproteinasen sowie deren Inhibitoren reguliert (s. Kapitel 2.4.3.3., Seite 27). Eine Störung des Gleichgewichts zwischen Kollagensynthese bzw. deren Abbau kann führen zu einer Erhöhung bzw. Erniedrigung deren Menge bei der Wundheilung (177). Ist die Gewebsreparatur aufgrund einer anhaltenden Inflammation gestört, bleiben die Myofibroblasten nach Abschluss der Heilung aktiviert und dysreguliert (176). Es folgt eine vermehrte Produktion und Kontraktion der extrazellulären Matrix durch die Myofibroblasten, was in einer pathologischen Fibrose des betroffenen Gewebes resultieren kann (6, 30). Fibrose entsteht wenn die Kollagensynthese durch die Myofibroblasten die Abbaurrate übersteigt. Auch eine reduzierte Fähigkeit zur Autophagie und Apoptose im fibrosierten Gewebe führt zur Bildung von defekten Mitochondrien und oxidativem Stress (178). Das entstandene Milieu erhöht die Zahl der Mastzellen, Macrophagen, Lymphozyten und Fibroblasten und verringert die Vaskularisierung (125, 179). Fast alle Arten der Immunzellen sind in die Fibrosepathogenese involviert (180). Es gibt Hinweise darauf, dass eine hohe Anzahl von Fibroblasten in der Kniesynovialis eine Inflammation und Arthrose aufgrund der Überexpression von TGF- β 1 hervorrufen kann (181, 182). Die Schwere der Fibrose korreliert allerdings nicht unbedingt mit dem Entzündungsniveau (179). Auch eine geringe, aber persistierende Entzündung ruft Fibrose hervor (126). Diese Erkenntnisse führten dazu, dass eine Therapie mit einer intravenösen Applikation von antiinflammatorisch wirkenden Kortikosteroiden (100 mg Hydrokortison alle 8 Stunden innerhalb 48 Stunden postoperativ) bei Kontrakturen vor zwei Jahrzehnten Anwendung fand (183).

Profibrotische Zytokine induzieren eine Dysbalance zwischen der Produktion von ECM und deren Degradation, was zur exzessiven Ablagerung von Matrixproteinen führt (30, 143). Die Anwesenheit von nur einem inflammatorischen Zytokin führt zum Rezeptorsensibilisierung anderer Zytokine, was zu einer verstärkten Immunzellantwort

führen kann (184). Mehrfache Traumata oder anhaltende Entzündungen können epigenetische Modifikationen induzieren, die eine Myofibroblastenaktivierung und die Expressionsaktivierung der damit assoziierten Gene zur Folge haben (17, 126, 185).

TGF- β 1 und PDGF (platelet-derived growth factor) spielen eine Schlüsselrolle bei den Fibrosierungsprozessen. Diese Faktoren stimulieren Replikation, Überleben und Migration der Myofibroblasten in der Pathogenese fibrosierender Erkrankungen (186, 187). TGF- β 1 moduliert die Aufrechterhaltung der Matrixhomöostase der Fibroblasten (188).

Die Transformation von Fibroblasten in Myofibroblasten wird durch mechanische Einwirkungen, TGF- β 1 und einer ED-A Variante des Fibronectins beeinflusst (153, 189). TGF- β 1 kann über den RhoA-Signalweg (Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase) die CTGF (connective tissue growth factor)-Expression induzieren (190, 191). TGF- β 1 reguliert auch die Produktion profibrotischer reaktiver Sauerstoffradikale (192). Eine Ruhigstellung des Gelenks führt zu einer Erhöhung der Gen- und Proteinexpression von TGF- β 1 und CTGF (115, 193, 194). TGF- β 1 kann auch durch eine Myofibroblastenkontraktion aktiviert werden, womit eine Brücke zwischen mechanischen und chemischen Signalen geschaffen wird (195).

Die autokrine TGF- β 1-Produktion kann eine Differenzierung von Myofibroblasten initiieren (196). Eine Suppression der TGF- β 1-Aktivität mit einem Antikörper oder dem TGF- β 1-bindendem Proteoglykan Dekortin verhinderte eine Gelenkkontraktorentstehung nach einer intraartikulären Verletzung (197, 198). Die Inhibition anderer im TGF- β 1-Signalweg involvierter Faktoren durch adenoviral bedingte Überexpression von Smad6 oder Smad7 konnte in experimentellen Arthritismodellen eine synoviale Fibrose signifikant reduzieren (199, 200). Diese und andere molekulare Mechanismen fungierten als Grundlage für die in vivo Forschung an Tiermodellen, die in der Tabelle 2 auf Seite 32 zusammengefasst sind.

Die Daten weisen darauf hin, dass ein hypoxischer Zustand ebenfalls einen gewissen Einfluss auf die Pathogenese der Gelenkkontraktur ausüben kann. Zum Beispiel induzierte eine Gelenkimmobilisierung des Sprunggelenks hypoxische Bedingungen im Gelenknorpel (201). In der Gelenkkapsel einer „frozen shoulder“ wurde eine erhöhte Dichte an Blutgefäßen und eine höhere Konzentration von Cysteine-rich angiogenic inducer 61 (CYR61) beobachtet (202). HIF-1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha) spielt eine zentrale Rolle in jenen Prozessen, die mit Hypoxie assoziiert sind

und führt zur vermehrten Freisetzung angiogenetischer Faktoren wie VEGF (vascular endothelial growth factor) und inflammatorischer Zytokine (203, 204). Yabe et al. lieferten Hinweise darauf, dass hypoxische und entzündliche Reaktionen im immobilisierten Gelenk zur Kontraktur führen können. Die Expression von HIF-1 α und FGF-2 (fibroblast growth factor 2) in Zellen der Gelenkkapsel konnte durch Immobilisation gesteigert werden. Genexpressionen der Interleukine IL-6, IL-1 α , IL-1 β und TNF- β waren ebenfalls erhöht (205). IL-1 und TGF- β 1 tragen zur Entstehung der Gelenkkontraktur bei (136, 197, 198). Intraartikuläre Injektionen des IL-1-Rezeptorantagonisten Anakinra konnten bei Patienten mit Gelenkkontrakturen das Bewegungsausmaß steigern (206). IL-1 β hat einen proliferativen Einfluss auf synoviale Fibroblasten, die aus arthritischen Gelenken isoliert wurden (207). Auch nach der Ruptur des vorderen Kreuzbandes konnten gesteigerte IL-1 β -Konzentration in der Synovialflüssigkeit proportional zur Zeit nach der Verletzung und deren Schwere beobachtet werden (208). Die IL-1 β -Konzentration stieg am ersten Tag nach Remobilisation im Rattenversuch stark an (194). Es wird vermutet, dass in dieser Phase Mikroverletzungen durch eine plötzliche Gewebestresserhöhung entstehen, die in Einblutungen in die Kapsel, Entzündung und Fibrosierung resultieren (194).

Neben der Beteiligung an Fibrosierung sind TGF- β 1 und CTGF auch als angiogene Faktoren bekannt (209, 210). Allerdings unterliegen diese Zytokine unter hypoxischen Bedingungen einem anderen Aktivierungsmechanismus als demjenigen Aktivierungsweg (pathway) bei der Inflammation (211). Hypoxie induziert eine Inflammation des betroffenen Gewebes (212). Eine verlängerte Ischämiezeit führt zur Schmerzentstehung und Freisetzung einer erheblichen Menge proinflammatorischer Mediatoren (213). Während einige Wachstumsfaktoren und Zytokine (24) die Kontrakturpathogenese stimulieren, begünstigen andere Faktoren wie VEGF (156) und Prostaglandin-2 α (214) die Gelenkkontraktur in der Phase der Remobilisation.

Auch eine Synovialishypertrophie während einer Immobilisation wird mit Entwicklung hypoxischer Bedingungen und entsprechender Erhöhung der Konzentration von HIF-1, CTGF (215) und VEGF (216) assoziiert (115, 161, 201, 217). Es kommt zu einer Bildung fragiler Gefäße und deren Ruptur sowie zu einer erneuten Angiogenese, die in einer Konglutination der Synovialis und deren Verdickung resultiert (217). Auch ein Anstieg der inflammatorischen Zytokine wie IL-6, IL-1 β und TNF- β ist mit der immobilisationsinduzierten Synovialishypertrophie assoziiert (205). Inflammation kann auch durch eine hypoxieinduzierte Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B

(nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells) bedingt sein (218, 219). Dieser Mechanismus kann die Grundlage einer Synovialhypertrophie nach Immobilisation darstellen (220). Eine Assoziation von HIF-1 mit NF- κ B ist schon länger bekannt (221). NF- κ B reguliert die Expression von TGF- β , was ebenfalls in Synovialhypertrophie und Verringerung des Bewegungsausmaßes resultieren kann (222).

Auch TNF- α ist bei Myofibroblastenproliferation in der Lage, dosisabhängig die α -SMA-Expression zu inhibieren und die Kollagen-I-Expression zu fördern. Dieser Effekt kann durch Applikation des TNF- α -Inhibitors Infliximab und des COX-2 Inhibitors Diclofenac verhindert werden (21).

2.4.3.3. Metalloproteinasen

Die Funktion der Metalloproteinasen (MMP) besteht darin, die Aufrechterhaltung sowie das Remodeling der ECM zu gewährleisten (223, 224). In kontrahierten Kapseln wird eine Erhöhung verschiedener MMPs (MMP-1, 2, 9, 13 und 15) mit gleichzeitigem Konzentrationsabfall ihrer Inhibitoren (225) beobachtet. Das Vorhandensein von MMP-2 und MMP-9 ist ein Anzeichen von Matrix-Abbau und Remodeling. Wenn deren Aktivität dysreguliert ist, kann die Integrität des Gewebes beeinträchtigt werden (226, 227).

2.4.3.4. Mastzelldegranulation und Substanz P

Ein weiterer Mechanismus der Myofibroblastenaktivierung basiert auf Mastzelldegranulation (228), was vor allem bei der Heilung der Haut beschrieben ist (229). Mastzellen befinden sich auch in Gelenkkapseln und beinhalten profibrotische Mediatoren in ihren Granula (darunter PGF-A (platelet growth factor A), ET-1 (endothelin 1), BFGF (basic fibroblast growth factor) und TGF- β 1) (230). Durch die Freisetzung dieser Faktoren wird die Myofibroblastendifferenzierung und -proliferation stimuliert. Die Mastzelldegranulation selbst unterliegt dem Einfluss von Substanz P und Calcitonin-G-abhängigem Peptid aus den Neurosynapsen (111, 231), wenn diese durch Verletzung oder Schmerzen aktiviert werden (232). In Kapseln von durch eine Kontraktur veränderten tierischen und menschlichen Ellenbogengelenken wurde eine erhöhte Anzahl von Myofibroblasten, Mastzellen und neuropeptidhaltigen Nervenendungen beobachtet (228, 233). Ein Inhibitor der Mastzelldegranulation, Ketotifen, zeigte eine inhibierende Wirkung auf die Wundkontraktion bei Duroc-Schweinen im Vergleich zu Yorkshire-Schweinen. Duroc-Schweine entwickeln stärker

ausgeprägte Kontrakturen im Bereich der Narben aufgrund dort stattfindender fibroproliferativer Prozesse (234). Ebenfalls konnte die Ketotifen-Anwendung Mast- und Myofibroblastenzellzahl in immobilisierten Rattenknien reduzieren und gleichzeitig die Flexionskontraktur um ca. 13° verbessern (235).

2.4.3.5. Sexualhormone

Bei Frauen werden die Gelenkkontrakturen 2, 5-2, 8-mal häufiger beobachtet als bei Männern (87, 118, 236, 237). Allerdings gibt es ebenfalls Studien, in denen kein geschlechtsspezifischer Unterschied gefunden wurde (91, 92). Es wurde vermutet, dass die höhere Rate der Gelenkkontrakturen bei Frauen durch ein anderes Schmerztoleranzniveau bedingt ist (87). Allerdings konnten Hemsley et al. sechs Wochen nach der Kreuzbandrekonstruktion, nach der ca. die Hälfte der Teilnehmenden nicht das normale Bewegungsausmaß erreicht hatte (238), keine Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern in Schmerzwahrnehmung und -reflexen finden.

Es ist bekannt, dass es Geschlechtsunterschiede in der Stärke einer Immunantwort gibt, was erklärt, warum 80% der Autoimmunerkrankungen bei Frauen auftreten (239). Weibliche Sexualhormone können auch die ECM und Myofibroblasten beeinflussen, was zu einer Veränderung der Gelenklaxizität und einer Fibrose führen kann. Hypermobilität der Gelenke wird oft bei Frauen beobachtet und eine erhöhte Laxizität tritt vermehrt während der Schwangerschaft auf (240). Im Rattenmodell kann dieser Effekt beispielsweise schon nach zwei Wochen Schwangerschaft beobachtet werden (241). Allerdings erhöhte sich die Laxizität des Lig. collaterale mediale der Kaninchenknie in der Schwangerschaft nur, wenn das Gewebe intakt war und nicht, wenn eine Verletzung stattgefunden hatte (242). Östrogen-, Progesteron- und Relaxinrezeptoren kommen u.a. im vorderen Kreuzband vor (243–245). Eine Erhöhung der Laxizität korreliert mit Östrogenschwankungen und Progesteronpeaks (246, 247). Östrogen reduzierte die Kollagensynthese, während Relaxin die Kollagenbildung verhinderte, aber die Expression der MMPs erhöhte (248, 249). Progesteron und Östrogen erhöhten auch die Expression von TGF- β 1, was zum einem Anstieg der Treg-Zellen (Regulatorische T-Zellen) bei der Ovulation führte (250). Sexualhormonrezeptoren werden in den Myofibroblasten der normalen und pathologisch veränderten Gewebe gefunden (251). Östrogen verhindert eine Herzmuskelfibrosierung durch Aktivierung des Östrogenrezeptor-beta der Myofibroblasten (252). Relaxin kann eine Myofibroblastenproliferation und α -SMA-

Expression in Zellkulturen reduzieren (249). Eine lokale Therapie mit Relaxin in vivo im Tiermodell (Maus) induzierte eine Regeneration und reduzierte die Fibrosierung nach Muskelverletzung (253).

2.4.3.6. Kollagen

Eine bindegewebige Narbe entsteht als Resultat der Veränderung der ECM. Die wichtigste Komponente stellen dabei Kollagenablagerungen dar. Der Kollagengehalt bestimmt die mechanische Festigkeit des Gewebes während eines Reparaturprozesses (254). Bei Verletzungen eines Gelenkes können Adhäsionen entstehen, die zu einer Kontraktur der Sehnen und des Kapselgewebes führen können (255). Verschiedene Studien untersuchten Expressionsänderungen einiger Kollagentypen – diese befinden sich unter den wichtigsten Bestandteilen der Gelenkkapsel (256) und Sehnen (257) im menschlichen Körper und spielen eine wesentliche Rolle in den Fibrosierungsprozessen (22, 222, 258). Darüber hinaus trägt der Kollagengehalt zur Zugsteifigkeit im Bindegewebe des Knies bei (259). Jedes Ungleichgewicht zwischen Kollagensynthese und Kollagenabbau kann das Gewebe schwächen und dadurch für Mikroschäden und Rupturen prädisponieren (260). Myofibroblasten, deren Anteil und absolute Menge in kontrahierten Kapseln erhöht ist (159), können eine Kontraktion des Kollagens viel leichter als Fibroblasten verursachen (171).

Studien zeigen, dass sich ein großer Gehalt von Kollagen I, III und V in kontrahiertem Kapselgewebe finden lässt (225, 261). Dabei erscheinen viele Kollagenfibrillen desorganisiert (225). Kollagen Typ I wird durch eine höhere Zugfestigkeit charakterisiert, es ist jedoch weniger dehnbar als Elastin in gesundem Gewebe (262). Ein großer Anteil von Kollagen III, charakterisiert durch einen kleinen Durchmesser der Fibrillen, korreliert mit einer Reduktion der Festigkeit der Gewebe (263, 264).

Eine Cross-links-Erhöhung zwischen Kollagenfibrillen verhindert deren Resorption (265, 266): Hydroxyalanin ist in Cross-links erhöht, was zur einer irreversiblen Kollagen-Akkumulation führen kann (267). Frühere Forschungsarbeiten haben gezeigt, dass biochemische Veränderungen in der Zusammensetzung von periartikulärem, faserigen Bindegewebe einschließlich solchem der Gelenkkapsel nach einer Immobilisierung auftreten, die mit einer Reduktion von Wasser und Glykosaminoglycanen einhergehen (268–272).

Eine Gelenkkapsel, die von Fibrosierungsprozessen betroffen ist, ist oftmals verdickt (261). Analog zu den Vorgängen im Kniegelenk findet sich eine Myofibroblastenzahlerhöhung auf der Beugeseite im Ellenbogengelenk bei einer posttraumatischen Kontraktur (273), was auch den klinischen Beobachtungen des Streckdefizits entspricht.

Es wird berichtet, dass große Mengen an Kollagen Typ I nach einer Immobilisation in Gelenkkapseln zu finden sind (22). Liu et al. berichteten, dass die Konzentrationen von Kollagen Typ I und III in den Schultern von Ratten nach einer Immobilisierung 2 und 4 Wochen lang erhöht waren (274). Die Genexpression von Typ-I- und -III-Kollagenen bleibt auch eine Woche nach Remobilisation erhöht (194). Im Gegensatz dazu zeigten Hagiwara et al. in ihren Studien, dass Kollagene I und III in den Knien von Ratten auch nach längerer (1, 2, 4, 8 und 16 Wochen) Immobilisierung nicht erhöht waren (222, 258).

2.5. Therapeutische Ansätze

Es gibt nur wenige Therapiemöglichkeiten für die Kontrakturbehandlung im Kniegelenk, und das Ansprechen auf bereits etablierte Therapieformen ist nicht immer ausreichend (10, 275). Zu solchen aktuellen Therapien, die sich auf die Prävention und Behandlung von posttraumatischen Gelenkkontrakturen konzentrieren, gehören konservative Verfahren wie Physiotherapie und, als Ultima Ratio, offene (88, 183, 276–278) und arthroskopische (15, 255, 279, 280) chirurgische Behandlungen (12, 77). Eine operative Behandlung wird bei chronischen posttraumatischen bzw. postoperativen Streckdefiziten von über 10° empfohlen (100). Eine Voraussetzung dafür ist die Abwesenheit der folgenden Kontraindikationen (100):

- lokale, mechanische und intraartikuläre Ursachen wie
 - Zyklupssyndrom,
 - Ossifikationen (vor allem interkondylär),
 - Fehlpositionierung von Bohrkanälen nach Ersatz des vorderen Kreuzbandes
 - Eine zu weit posteriore Platzierung des femoralen Bohrkanals führt zur Erschlaffung des Transplantats während der Knieflexion und dessen erhöhter Spannung bei Kniestreckung, was eine Überdehnung des Neoligaments und ein Extensionsdefizit im Kniegelenk zur Folge hat (285, 286).
 - Transplantathypertrophie nach Ersatz des vorderen Kreuzbandes.

- Bedingt durch ein Missverhältnis zwischen dem Neoligament und der Interkondylärgrube mit einem Impingement des Neoligaments gegen das Notch-Dach kann es postoperativ zu einer Irritation, Intensivierung der Umbauvorgänge und schließlich zur Zunahme des Transplantatvolumens und dessen Hypertrophie kommen. Die Streckung im Kniegelenk wird dadurch enorm beeinträchtigt und die interkondyläre Enge nimmt durch die Transplantathypertrophie weiter zu. Die Therapie der Wahl ist in diesem Fall eine arthroskopische Transplantatrevision (289).
- Spastische Beugekontrakturen,
- Fehlende Compliance,
- Lokale akute oder chronische Entzündungen und
- Unzureichende Weichteilverhältnisse im Bereich des Operationsgebiets (100).

Die Schwierigkeiten in der Behandlung von Kniegelenkkontrakturen bestanden auch aufgrund mangelnder Einheitlichkeit der Definitionen (40) sowie eines unklaren Erfolgs der einzelnen Therapiemethoden in Bezug auf die verschiedenen Formen der Kontrakturen (91). Ein Nachteil der chirurgischen Adhäsionolyse besteht darin, dass das Verfahren an sich eine Gewebsreparatur nach sich zieht sowie Heilungsprozesse induziert, inklusive Entzündungsreaktion und Proliferation der extrazellulären Matrix (290). Es besteht auch ein Zusammenhang zwischen dem Risiko einer Kontraktorentwicklung und der Anzahl stattgefundener Operationen am Gelenk (112). Zum Beispiel können im Rahmen der Operationen eingesetzte Schrauben Druck auf das Gewebe ausüben und eine Inflammationsreaktion hervorrufen. Künstliches Material, das zur Bänderrekonstruktion verwendet wird, wird oft vom Körper fibrotisch ummantelt (291).

Gelenkimmobilisierung dient nach Traumata der Schmerzlinderung und Verringerung von Inflammation und stellt eine häufige Therapieform bei Prellungen oder undislozierten Frakturen dar (292, 293). Die primär operative Versorgung eines Knochenbruchs kann von Vorteil sein, da nach der operativen Stabilisation in den meisten Fällen eine freie Bewegung der angrenzenden Gelenke ohne Gipsbehandlung möglich ist. So kann eine lange Phase der Immobilisation der angrenzenden Gelenke, wie sie bei der konservativen Bruchbehandlung durch Immobilisation im Gips notwendig ist, vermieden und das Risiko einer Kontraktorentstehung vermindert werden.

2.5.1. Konservative Therapie abhängig von Wundheilungsphasen

Eine Wundheilung verläuft in Phasen (s. Tabelle 1). Das verletzte Gewebe muss in den jeweiligen Phasen adäquat ent- bzw. belastet werden, damit die Wundheilung optimal ablaufen und eine Kontrakturstehung vermieden werden kann (294). Deswegen kann eine langfristige Ruhigstellung des Gelenkes auch ungünstige Nebenwirkungen wie Gelenkkontrakturen nach sich ziehen (201, 295). Sobald der Prozess der Kontrakturstehung abgeschlossen ist, ist es schwierig, eine vollständige Beweglichkeit im Gelenk wiederzuerlangen (296).

Tabelle 1. Bedeutung der Physiotherapie in einzelnen Wundheilungsphasen (27).

Phase	Dauer	Bedeutung einer Physiotherapie
Entzündungs- oder Reizphase	0.-5. Tag	Die verletzte Stelle sollte hochgelagert (z. B. auf einer Krapp-Schiene), ruhiggestellt und entlastet werden. Solange diese mit Redon-Drainage versorgt ist, sollte nur das isometrische Spannen durchgeführt werden. Bewegung ist auf der kontralateralen Seite möglich. Auf der verletzten Seite soll ein lediglich schmerzfreies assistives oder passives Bewegen erfolgen. Bei konservativer Versorgung kann die Behandlung durch eine manuelle Lymphdrainage ergänzt werden.
Proliferationsphase	5.-21. Tag	Passive oder assistive hubfreie Bewegungen innerhalb der schmerzfreien Bewegungsgrenze sind möglich, obwohl sich die verletzte Stelle noch in einem akuten Reizzustand befindet. Taping, Orthesenbehandlung, Schienung, funktionelles Beintraining auf Waagen und niedrig dosierte Techniken der manuellen Therapie sind möglich. Überbelastung und eine vollständige Immobilisation fördern die Kontraktur- und Narbenbildung und schädigen erneut das Gewebe. Es werden keine intensiven

		Mobilisationsmaßnahmen in den ersten 4 Wochen empfohlen. Eine Schmerzfreiheit soll angestrebt werden.
Konsolidierungsphase	21.- 60. Tag	Eine kontinuierliche, stufenweise Belastungssteigerung inkl. Ausübung freier komplexer Bewegungen gegen manuellen Widerstand (an Geräten und/oder im Bewegungsbad) ist möglich, da die Belastbarkeit und die Dehnbarkeit der Bindegewebe deutlich zunehmen.
Organisations- oder Umbauphase	60- 360. Tag	Angepasstes Bewegen und Belasten werden indiziert, wobei eine Immobilisation und Überbelastung wegen einer möglichen Kontraktorentstehung oder -persistenz verhindert werden sollte.

Die Reversibilität einer Kontraktur hängt hauptsächlich von der Wiederherstellung der Elastizität der hinteren Kapsel ab (162). Zu den berichteten Veränderungen in der Kapsel nach der Immobilisierung gehören die Proliferation von Bindegewebe im Gelenkraum und Verklebungen zwischen den Synovialisfalten und der Oberfläche des Gelenkknorpels (52–55, 297). Die so entstehende Reduktion der Flexibilität der Synovialisfalten ist eine der wichtigsten Ursachen der Entstehung einer arthrogen bedingten Kontraktur (297, 298). Die Synovialmembran ist für die Trophik der Menisken und des Gelenkknorpels sehr wichtig (27). Bei ihrer Verletzung kommt es zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Synovialitis, die den Knorpel schädigen und dadurch Belastbarkeit und Funktion des gesamten Gelenks einschränken (27). Die Gelenkkapsel-fibrose wird als eine der Ursachen der arthrogen bedingten Kontraktur beschrieben (197, 198, 299). Eine Synovialishypertrophie mit einer darauffolgenden Proliferation der Synovialiszellen und abnormale Fibrose mit Verklebung der Synovialisfalten wird nach einer Immobilisation beobachtet (22, 115, 300). Die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen sind nicht vollständig untersucht, allerdings wird vermutet, dass CTGF (115, 159) und VEGF (201) eine zentrale Rolle spielen (siehe Kap. 2.4.3.2., Seite 24). Sotobayashi et al. (217)

beobachteten eine solche Synovialishypertrophie mit Zeichen der Fibrose bereits in den eine Woche lang immobilisierten Knien von Mäusen, während in der Studie von Kaneguchi et al. (194) in der maximal zwei Wochen langen Remobilisationsphase nach einer dreiwöchigen Immobilisation keine Synovialishyperplasie in Rattenknien festgestellt werden konnte. Am häufigsten wird eine Synovialishyperplasie allerdings bei rheumatologischen Erkrankungen oder Arthrosen gefunden (301, 302).

Studien zeigen, dass arthrogene Faktoren wie die Gelenkkapsel eine Schlüsselrolle in der Reduktion der Beweglichkeit spielen (14, 50, 120, 300, 303–305). Arthrogen bedingte Kontrakturen bessern sich nicht spontan; das Ausmaß der Kontraktur bestimmt die endgültige Beweglichkeit des Gelenks nach einer Immobilisation (122, 306). Im Falle eines intakten Gelenkknorpels bei erhaltener Gelenkkongruenz könnte die Gelenkkapsel die entscheidende Rolle bei der Entstehung einer posttraumatischen Gelenkkontraktur spielen (120, 122). Darüber hinaus stellten Richard und Wright (307) am Katzenmodell fest, dass 47% und damit der größte Anteil des Bewegungswiderstandes auf die Kapselkontraktur entfielen, auf die Sehnen hingegen nur etwa 10% des Bewegungswiderstandes.

Einige Studien haben gezeigt, dass die Dehnbarkeit der Kapsel von deren Durchmesser abhängt (307, 308). So wird vermutet, dass eine Hypertrophie der Gelenkkapsel zur Kontrakturentstehung bei Immobilisation beiträgt. Eine Adhäsion von Kapselfasern und Bändern am Knochen führt ebenfalls zu Bewegungsverlust im betroffenen Gelenk (309). Bei einer signifikanten Verkürzung der Achillessehne und der hinteren Kapsel kommt es häufig zu einer Subluxation im Kniegelenk, wenn die Tibia relativ zum Femur zu stark durch die Achillessehne nach hinten gezogen wird. Die Kombination aus Kniesubluxation und einer abgeschwächten Muskelkraft des M. quadriceps femoris kann eine weitere Gewebsverkürzung und Kontrakturentstehung fördern (310).

Die konservative Therapie stellt heutzutage die Methode der ersten Wahl bei der Kontrakturbehandlung dar. Der Goldstandard ist eine supervidierte Physiotherapie. Passive Physiotherapie, vor allem in der unmittelbaren postoperativen Periode, wird in der klinischen Praxis genau so häufig wie aktive Dehnungsübungen angewendet (311). Eine Mobilisation sollte regelmäßig durchgeführt werden und aus passiven und aktiven Komponenten bestehen (312). Allerdings besteht eine Schwierigkeit darin, dass es für die Parameter der Mobilisation von kapsulo-ligamentären Strukturen keine

genauen Vorgaben gibt (312). Eine physiotherapeutische Behandlung erfolgt stufenweise (312).

Im ersten Schritt wird die Mobilisation über ein größeres Bewegungsausmaß mit minimalem Krafteinsatz und unterhalb der Schmerzgrenze des Patienten zum Erhalt des Gelenkstoffwechsels durchgeführt (312). Dies kann durch eine passive Bewegungsschiene oder Automobilisation erfolgen (312). Im zweiten Schritt kann die Mobilisation mit kleiner Bewegungsamplitude dynamisch und am Ende der passiven Gelenkbeweglichkeit auch statisch erfolgen (312). Dabei übt ein Physiotherapeut die Kraft nur mittelstark aus und nur an oder unterhalb der Schmerzgrenze des Patienten (312). Es können manualtherapeutische Techniken, Schienen oder Automobilisation angewendet werden (312). Die dritte Stufe beinhaltet eine dynamische Mobilisation mit einer kleinen Bewegungsamplitude oder statischen Mobilisation am Ende der passiven Gelenkbeweglichkeit, allerdings schließt diese Stufe größeren Krafteinsatz und Dehnungsschmerz ein (312). Bei der Mobilisation wird eine Stufenprogression an die Wundheilphasen (s. Tabelle 1) und die Erweiterung des Bewegungsausmaßes adaptiert (312). Davor muss sichergestellt werden, dass eine ausreichende funktionale Gewebstabilität vorhanden ist (312). Diese kann mithilfe eines gelenkspezifischen Instabilitätstests festgestellt werden (312).

Im klinischen Alltag kommen passive Dehnungsübungen des betroffenen Gelenks bei der Behandlung von Gelenkkontrakturen sehr häufig zur Anwendung. Bislang gibt es jedoch keine Evidenz, dass die Dehnung für die Verbesserung der Kontraktur von Vorteil ist. Auch in Tierstudien ist es umstritten, ob passive Dehnung für immobilisierungsinduzierte Gelenkkontrakturen wirksam ist (313–315). Eine randomisierte kontrollierte Studie am Menschen zeigte, dass passive Dehnung die Erholung von einer immobilisierungsinduzierten Gelenkkontraktur nicht fördert (316). Darüber hinaus kam eine Metaanalyse von Peer-Review-Studien am Menschen zu dem Schluss, dass Dehnung für die Behandlung von Gelenkkontrakturen und die damit assoziierte Schmerzsymptomatik nicht wirksam ist (317, 318). In dem zuletzt im Jahr 2017 revidierten Cochrane-Review wurde allerdings nicht zwischen einzelnen Patientengruppen unterschieden. In den eingeschlossenen Studien bekamen sowohl bettlägerige Patienten als auch aktive Patienten maximal sieben Monate lang Therapie. Des Weiteren empfahlen die Autoren die Durchführung weiterer Studien zur Evaluation von Dehnungsübungen als präventiver Ansatz bei Hochrisikopatienten. Auch ein möglicher Einfluss solcher physiotherapeutischer Maßnahmen auf die

Lebensqualität inkl. individueller Leistungsfähigkeit ist nicht ausreichend untersucht (318).

Des Weiteren können aktive Gelenkbewegungen positive Auswirkungen auf die Gelenkkontraktur haben. Aktive Übungen während der Remobilisierung sind demnach unerlässlich, um Aktivitäten des täglichen Lebens oder gewünschte sportliche Leistungen durch die Aufrechterhaltung der Muskelkraft wiederzuerlangen (319–321). Einige Tierstudien zeigten, dass Gelenkbewegungen während der Remobilisierung zumindest teilweise zur Besserung der immobilisierungsinduzierten Gelenkkontrakturen führen können (8, 59). Darüber hinaus beschleunigten Laufbandübungen während der Remobilisierung die Erholung von ausschließlich durch die Immobilisation induzierten Gelenkkontrakturen bei Ratten (60, 61). Eine solche „aggressive“ Physiotherapie direkt nach der initialen Operation wird oft in der Literatur propagiert (95, 108, 324, 325). Solche intensiven und frühzeitigen Übungen könnten allerdings die Kontraktur sogar verschlechtern (40, 325), weil sie eine Entzündungsreaktion induzieren können (324). Das berichteten auch einige Patienten: sie erzählten, dass ihre Symptome deutlich schlechter wurden, wenn sie trotz starker Schmerzen die Übungen während der Rehabilitation fortgesetzt hatten (82).

Weitere konservative Therapiemöglichkeiten stellen Manipulation am Gelenk unter Narkose (84) sowie Ultraschall (326) und Hitzeanwendungen (7) dar. Die Kälteanwendung soll im unmittelbaren Zeitraum (10-20 min) für max. 20 Minuten nach der Verletzung stattfinden (27, 327, 328). Im Gegensatz zu der späteren Möglichkeit der Kontraktur- sowie Triggerpunktbehandlung mittels sogenannter „Spray- und Stretch-Technik“ (329, 330) wird die akute Behandlung eher mittels Eispackungen und Plastikbeuteln mit Eiswasser durchgeführt (327). Bei einer Anwendung von Kryotherapie am Kniegelenk soll die örtliche Nähe des N. peroneus am Wadenbeinköpfchen beachtet werden, der durch eine zu lange Kälteanwendung geschädigt werden kann (327).

2.5.2. Arthroskopische Therapie

Eine arthroskopische Therapie wird indiziert, wenn ein Extensionsdefizit trotz konservativer Therapie bestehen bleibt (255). Bei dieser Methode wird zuerst eine diagnostische Arthroskopie durchgeführt, gefolgt von einer Adhäsiolyse in den suprioren, medialen und lateralen Recessus (255). Das Adhäsionendebridement wird auch suprapatellar, infrapatellar sowie interkondylär durchgeführt (279). Die

posteromediale Kapsel kann vom medialen M. gastrocnemius und der Semitendinosussehne mobilisiert und die Briden gelöst werden (255). Der Erfolg der Intervention wird durch eine passive Dehnung überprüft. Die Operation kann durch eine posterolaterale Kapselinzision ergänzt werden (88, 255, 277). Wenn eine hochgradige Flexionskontraktur auch durch die Verkürzung der Sehnen des M. gastrocnemius bedingt ist, kann zusätzlich als Ultima Ratio eine Tenotomie dieser Sehnen durchgeführt werden (15). Postoperativ erfolgt die Nachbehandlung mittels einer dynamischen Extensionsschiene (255). Mobilisationsunterstützende Schienen, wie z. B. Low-Load-Prolonged-Stretch-Systeme, können auch über Nacht getragen werden (310). Eine adäquate Schmerztherapie inkl. Kälteanwendung spielt in der Nachbehandlung eine wichtige Rolle. Eine qualifizierte Physiotherapie soll in den ersten zwei Wochen täglich stattfinden (255). Eine Teilbelastung über 6 Wochen ist ebenfalls indiziert (255).

Die Erfolgsrate bei der arthroskopischen Arthrolyse ist hoch (255, 280). In der Studie von LaPrade et al. (280) verbesserte eine posteromediale Kapseldurchtrennung nach zwei Jahren das Extensionsdefizit bei einer Flexionskontraktur der Knie von 15 Patienten von 15° auf 0,7°. Arthroskopische Therapie wird vor allem dann angewandt, wenn die vermutete Ursache des Extensionsdefizits intraartikulär ist. Wenn diese aber als multifaktoriell angesehen wird, kann sie mit einem offenen chirurgischen Verfahren kombiniert werden (183, 277, 331, 332). Trotz ihrer Effektivität hat die arthroskopische Therapie einige Nachteile (255). Es besteht ein gewisses Risiko, dass Nerven (vor allem der N. saphenus) bei der Operation verletzt werden (255). Ogilvie-Harris et al. (333) untersuchten 179 Patienten, bei denen im Rahmen einer Arthroskopie ein posteriorer Zugang für Trokare genutzt wurde. Dabei wurden drei Fälle einer Verletzung des N. saphenus und zwei Fälle einer Verletzung der V. saphena festgestellt (333).

Knorpel und bindegewebige Strukturen können ebenfalls durch eine ungünstige Trokarplatzierung den Zugang zur posteromedialen Kapsel schwierig machen, was das Risiko einer iatrogenen Verletzung intraartikulärer Strukturen deutlich erhöht (255, 280). Die Rehabilitation nach der Operation spielt eine große Rolle, da es postoperativ zu einem Rezidiv der Adhäsionen kommen kann (255). Eine arthroskopische Kontrakturbehandlung ist allerdings insgesamt mit wenigen Komplikationen assoziiert (255). In ihrer systematischen Übersichtsarbeit konnten Ghani et al. (334) nur eine geringe Komplikationsrate bei Patienten mit arthroskopisch behandelte Kontraktur

nach TEP-Implantation feststellen. Bei jeweils einem Patienten wurden eine oberflächliche bakterielle Wundinfektion bzw. Hoffa-Fettkörperirritation diagnostiziert (112). In einer anderen Studie brach das Operationsinstrument in einem Fall während der Arthroskopie ab (335).

Die Unterteilung der Arthrofibrose in eine aktive und residuale Form (s. Kap. 2.4.1., Seite 18) und weitere Studien unter Einbeziehung der verschiedenen Typen dieser Erkrankung könnten erhellen, welche Therapieoption für welchen Fall der Arthrofibrose am besten geeignet wäre (82). Panni et al. beschrieben, dass ein arthrofibrotisch verändertes Kniegelenk weniger auf eine arthroskopische Behandlung anspricht, wenn zusätzlich zu dem Streckdefizit auch Schmerzen bestehen (108). Babis et al. zeigten, dass auch eine chirurgische Behandlung einer Kniegelenkkontraktur beim Zustand nach TEP-Implantation zur Verschlechterung der Schmerzen und einem noch höheren Streckdefizit führen kann (38).

2.5.3. Offene chirurgische Therapie

Heutzutage werden vor allem mini-offene Operationstechniken angewendet (336–338). Bleibt nach Behebung der intraartikulären Ursachen das Streckdefizit bestehen, kann davon ausgegangen werden, dass die hintere Kapsel maßgeblich an der Kontraktorentwicklung beteiligt ist (339). In diesem Fall ist eine Wiederherstellung der Beweglichkeit durch eine dorsale Kapsulotomie möglich (100, 336). In der Studie von Lobenhoffer et al. (277) konnte eine zusätzlich zum arthroskopischen Eingriff durchgeführte posteriore Kapsulotomie eine deutliche Kontrakturreduktion erreichen. Das präoperative Extensionsdefizit betrug 17° und konnte durch die Operation auf 2° reduziert werden ($n=24$). Nach 18 Monaten ($n=21$, bei denen eine Follow-up-Untersuchung durchgeführt wurde) betrug es nur 5° . In der Studie von Behrend et al. (339) konnte nach einer zusätzlich zum arthroskopischen Eingriff durchgeführten posterioren, offen-chirurgischen Kapsulotomie das mittlere Streckdefizit um $18,9^\circ$ verringert werden. Wurde bei Patienten nur eine Arthrolyse durchgeführt, betrug die durchschnittliche Differenz zwischen prä- und postoperativem Streckdefizit lediglich $10,1^\circ$. Tardy et al. (340) berichten über eine erfolgreiche Behandlung von 12 Patienten durch eine posteriore Kapsulotomie. In dieser Kohorte konnten 93% der Teilnehmer 38 Monate nach der Operation das Knie in volle Extension bringen. Über Knieinstabilität klagte lediglich ein Patient.

Während einer anterioren Arthrolyse werden der fibrosierte Hoffa-Fettkörper reseziert und das interkondylär liegende Narbengewebe entfernt (100). Verwachsungen und Adhäsionen im medialen und lateralen Rezessus werden dabei gelöst (100). Bei einer posterioren Kapsulotomie werden das Gelenk geöffnet und die verdickte posteromediale Kapsel gelöst (100). Dabei wird die Präparation sowohl nach proximal als auch ggf. nach distal fortgesetzt, um die Kapsel vollständig zu entspannen (100). Das Ziel der Operation ist es, die adhärenente posteriore Kapsel mitsamt den Vernarbungen von den Femurkondylen und dem Femurschaft im posterioren Bereich zu lösen und Briden zu durchtrennen (100). Es ist möglich, während des Eingriffs das vordere Kreuzband, das sich ebenfalls bei über Jahre bestehendem Extensionsdefizit sekundär verkürzen kann, durch kleine Inzisionen zu entlasten (100). Durch eine passive Dehnung im Anschluss wird das Operationsergebnis evaluiert (100). Es erfolgt eine postoperative Nachbehandlung mittels einer Extensionsquengelschiene (100). Der Erfolg dieser Operation hängt stark von der Qualität der physiotherapeutischen Nachbehandlung ab (100).

Die Risiken der operativen Therapie sind insgesamt eher als gering einzuschätzen. Es können intraoperativ Knorpel und Menisken verletzt werden. Es besteht auch ein Verletzungsrisiko von Nerven und Gefäßen (v.a. in der Kniekehle) (100). In der oben erwähnten Studie von Behrend et al. (336) entwickelten vier von 53 Patienten ein Hämatom in der Fossa poplitea, das chirurgisch ausgeräumt werden musste. Bei jeweils einem Patienten kam es zu Synovialfistelbildung, Infektion mit *Staphylococcus aureus* und Gelenkergussbildung (336). In der Literatur wird auch das Risiko einer möglichen Progression zum genu recurvatum beschrieben, welches allerdings von einigen Autoren als sehr gering erachtet wird (341).

Diese oben genannten Komplikationen, die trotz einer suffizienten Kapsulotomie und anterioren Arthrolyse auftreten können, sind ein weiterer Grund für die Notwendigkeit der Suche nach neuen Therapiemöglichkeiten.

Unabhängig von der ausgewählten Behandlungsmethode muss im Fall einer knöchernen Verletzung mit Kontrakturentwicklung die Fraktur vollständig abgeheilt sein, bevor eine chirurgische Intervention stattfinden kann. In allen Fällen ist die Rechtzeitigkeit der Diagnosestellung und des Eingriffs von entscheidender Bedeutung für ein gutes Resultat (87). Es sollte auch immer die Differenzialdiagnose eines komplexen regionalen Schmerzsyndroms (complex regional pain syndrome, CRPS) abgeklärt werden, welches klinisch ebenfalls mit einer

Gelenkbeweglichkeitsverminderung einhergehen kann, aber durch stärkere analgetikaresistente Schmerzen und Schwellungen charakterisiert ist (77). Allerdings existieren keine spezifischen diagnostischen Tests, um das CRPS identifizieren zu können (342, 343). Oft wird diese Diagnose als eine Ausschlussdiagnose und als Ursache für Schmerzen und Ödembildung gestellt (342, 343). Andererseits kann im Falle einer dysregulierten Entzündungsreaktion irrtümlich eine CRPS-Diagnose gestellt werden (343). Die Freisetzung inflammatorischer Zytokine führt zu Rezeptorensensibilisierung im zentralen und peripheren Nervensystem mit daraus resultierenden chronischen Schmerzen und geringgradiger persistierender Entzündung (344).

Alle Maßnahmen haben als Ziel die Prävention einer posttraumatischen Gelenkkontraktur oder die Wiederherstellung der ursprünglichen Gelenkbeweglichkeit. Die anfängliche Therapie sollte sich auf die Kontrolle der Schmerz Wahrnehmung und Inflammation fokussieren, während eine physiotherapeutische Betreuung unterhalb der Schmerzgrenze in der frühen postoperativen Periode stattfinden sollte.

2.6. Medikamentöse Beeinflussung der Kontrakturentstehung

2.6.1. Statine

2.6.1.1. Wirkmechanismus und Nebenwirkungen

Statine sind lipidsenkende Medikamente, die die 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoenzymA (HMG-CoA)-Reduktase hemmen. (HMG-CoA)-Reduktase wandelt HMG-CoA normalerweise in Mevalonsäure um. Dieser Schritt spielt eine Schlüsselrolle in der Cholesterinsynthese in der Leber und in den anderen Organen. Den Statinen werden auch zahlreiche pleiotrope Effekte zugeschrieben (78, 345), unter anderem eine immunomodulierende und antientzündliche Wirkung (346, 347).

Eine Statinbehandlung hat relativ wenige Nebenwirkungen (348, 349). Am häufigsten treten Muskelschmerzen (350) und eine Leberenzymerrhöhung (351, 352) während der Statintherapie auf (353). Es ist nicht vollständig bekannt, warum diese Nebenwirkungen auftreten, aber es ist wahrscheinlich eine cholesterinunabhängige Wirkung. Eine Metaanalyse zeigt eine Assoziation zwischen der dosisabhängigen Statineinnahme und einer Erhöhung der Diabetesrate (354).

Bei oraler Einnahme unterliegen Statine intensiven First-Pass-Effekten in der Leber, und ein kleiner Teil der verabreichten Dosis reichert sich auch in extrahepatischen

Gewebe an (355, 356). Trotz einer geringen systematischen Bioverfügbarkeit (357) deutet die Studienlage (358) darauf hin, dass diese Medikamente auch in den Sehnen aktiv werden und dass die chronische Verwendung der Statine eine Auswirkung auf die ECM der Sehne haben kann.

Simvastatin und Atorvastatin gehören zu den am häufigsten verwendeten Statinen bei der Behandlung von Hypercholesterinämie (359). Sie können jedoch auch zu Tendinopathien führen (360). Es gibt Fallberichte, die spontane Sehnenrupturen während der Statinanwendung beschreiben (361–364). Einige retrospektive und Fall-Kontroll-Studien weisen darauf hin, dass es einen Zusammenhang zwischen Statinbehandlung und Sehnenkomplikationen geben könnte (350, 363, 365–367). Diese Komplikationen wurden bei mehreren Sehnen beobachtet, einschließlich der distalen Bizepssehne (363), Patellarsehne (365), Quadrizepssehne (368, 369) und Achillessehne (362, 365, 370). Sehnenschmerzen oder -risse traten in den oben genannten Studien relativ bald nach der Einführung von Statinmedikamenten auf. Die Schmerzen waren nach der Beendigung der Statinbehandlung rückläufig (367). Diese Beobachtungen beruhen auf einer Analyse von einzelnen Fallberichten aus Frankreich zwischen 1990 und 2005 (367). In dieser Metaanalyse von Marie et al. sind 96 Fälle einer vermutlich durch Statine hervorgerufene Tendinopathie berichtet. Insgesamt waren 115 Patienten ins Register eingetragen. Die Prävalenz betrug 2,09%. Männer waren häufiger betroffen als Frauen (2,3:1). Das Medianalter betrug 56 Jahren. Tendinopathien scheinen eine seltene Nebenwirkung von Statinen zu sein, aber es wird angenommen, dass viele Nebenwirkungen nicht in Pharmakovigilanzzentren gemeldet werden (370). In einem systematischen Review von drei Kohortenstudien und einer Fall-Kontrollstudie mit maximal 35000 Teilnehmern konnte der Zusammenhang zwischen Statineinnahme und dem Auftreten einer Tendinopathie nicht belegt werden (371).

Atorvastatin wird häufiger mit Nebenwirkungen in Verbindung gebracht als andere Statine (350, 365–367). Die oben genannte Studie von Marie et al. zeigte, dass die Simvastatinbehandlung mit Sehnenkomplikationen einhergeht (367). Die Rate der Tendinopathien unter einer Therapie mit Atorvastatin betrug 36,5%, unter Simvastatin 31%, unter Pravastatin 22% sowie jeweils 5% unter Fluva- und Rosuvastatintherapie. In einer Subgruppenanalyse der Studie von Contractor et al. (366) konnte gezeigt werden, dass Atorvastatineinnahme mit einem um Faktor 2,4 höheren Risiko für Sehnenrupturen einhergeht. In der Studie von Hoffman et al. (350) war das relative

Risiko für tendinöse sowie myogene Auswirkungen als Nebenwirkungen unter Rosuvastatin erhöht, während es für Atorva- und Simvastatin als moderat beschrieben war.

Studien an den Ratten haben gezeigt, dass die Statinbehandlung eine nachteilige Wirkung auf die mechanischen Eigenschaften intakter Achillessehnen zu haben scheint und biochemische Veränderungen in der Sehne induzieren kann (358, 372, 373). Die Statinbehandlung nach einer Verletzung scheint jedoch eher eine positive Wirkung zu haben (374–376). Dies gilt vor allem bei der Heilung der Sehnen und Knochen (374, 376–378), aber auch bei Hautverletzungen (379). Dolkart et al. (374) zeigten in vitro und in vivo Versuchen, dass Atorvastatin die Sehnenheilung stimuliert, indem es zu Tenozytenstimulation, -proliferation, -migration und –adhäsion bei einer intensivierten Inflammationsreaktion kommt, welche im Falle einer intakten Sehne hingegen zu einer Tendinopathie führen könnte.

2.6.1.2. Molekulare Mechanismen der Statinwirkung

Es wird vermutet, dass Statine die Zellmembranen destabilisieren und damit zur Tenozytenapoptose oder Matrixumgestaltung durch eine veränderte Expression und Aktivität von MMPs führen können (367, 380). Dieser Effekt wird vermittelt durch eine Verringerung der Konzentration der Zwischenprodukte des HMG-CoA-Reduktaseweges, wie z.B. Isoprenoidfarnesylpyrophosphat und Geranylgeranylpyrophosphat (Abb. 1 (381)). Diese Zwischenprodukte sind wichtig für die posttranslationale Modifikation von Proteinen wie Rho, welches im Signalweg für die Sekretion von MMPs eine Rolle spielt (382–384). Einige Studien haben gezeigt, dass Statine eine Hemmung der Sekretion von MMPs in Lungenfibroblasten (382) und Endothelzellen (385) verursachen können. Statine können auch die Kollagen-I-Expression in den glatten Muskelzellen inhibieren (386). Dieser Kollagentyp wird am häufigsten in den Sehnen gefunden. Dort werden die MMPs benötigt, um das defekte Kollagen zu reparieren (223), weshalb eine Reduzierung der MMP-9-Aktivität zur Schwächung der Sehnen führen könnte (380).

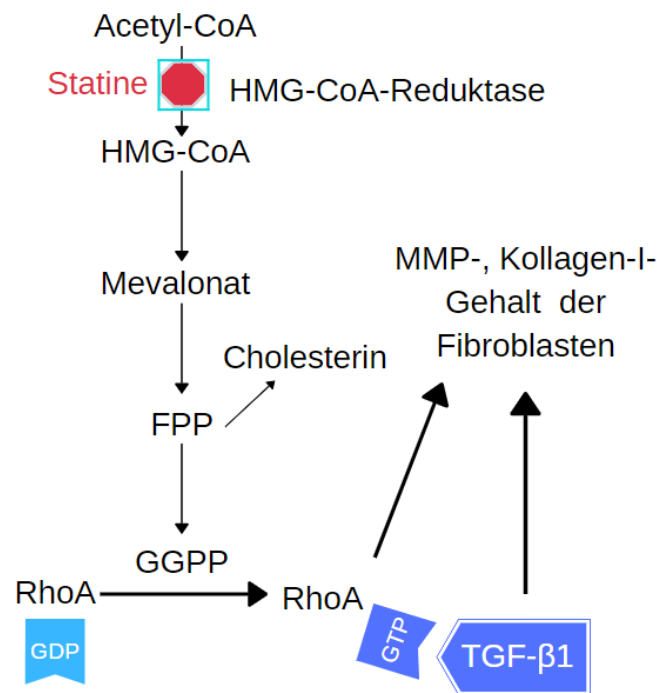


Abb. 1. Intrazellulärer Mechanismus der Inhibition des RhoA-Signalweges durch Statine (CoA – Koenzym A; HMG – 3-hydroxy-3-methylglutaryl, FPP – Farnesylpyrophosphat, GGPP – Geranylgeranylpyrophosphat, GDP – Guanosin-5'-Diphosphat, GTP – Guanosin-5'-Triphosphat)

Neben der Senkung des Cholesterinspiegels und der Hemmung von Metalloproteinasen (385) können Statine auch die Apoptose in Fibroblasten fördern (387), was einen Zusammenhang zwischen Statinbehandlung und Sehnenrupturen vermuten lässt.

Atorvastatin in einer Dosierung 20 mg/Tag reduzierte den Kollagen-I-Gehalt in Achillessehnen von Ratten um ca. 50% (358). Es ist wichtig zu beachten, dass Kollagen I eines der Substrate des MMP-9 ist und dass dieses Enzym Fragmente von Kollagen nach einem Sehnenabriss abbaut (260, 388). Unter Atorvastatineinfluss (80 mg/Tag) kam es in der Studie von de Oliveira et al. zu einer Reduktion des Glykosaminoglykangehalts in Achillessehnen der Ratten (358). In einer Studie von Tom et al. konnten bei degenerativ veränderten humanen Patellarsehnen vergleichbare Veränderungen beobachtet werden, ohne dass eine Statineinnahme vorlag. Bei diesen chronischen Tendinopathien wurde ein Abfall der Glykosaminoglykangehalts unter Atorvastatingabe als Zeichen eines niedrigeren Gewebsumsatzes (Turnover) beobachtet werden (389).

Statine können darüber hinaus sowohl die Zellmigration von Tenozyten beeinflussen (374, 390, 391) als auch deren Proliferation in der G1-Phase stoppen (391). In zahlreichen In-vitro-Studien wurde gezeigt, dass die Hemmung profibrotischer Faktoren oder deren Signalkaskaden die Proliferation und Differenzierung von Myofibroblasten hemmen kann (17, 21, 31, 32). So erwies sich etwa Atorvastatin als in der Lage, die Konzentration von u.a. TGF- β und PGDF zu senken und dadurch die Myofibroblastendifferenzierung zu unterdrücken (33, 34). In einem Rattenmodell der Leberfibrose zeigten Trebicka et al., dass Atorvastatin nicht nur die Aktivierung von Myofibroblasten in der Leber verzögerte und die nachfolgende Kollagenablagerung inhibierte, sondern auch die Proliferationsrate von Myofibroblasten bei Fibrose reduzierte. Eine Behandlung von Ratten mit ligiertem Gallengang mit Atorvastatin inhibierte die Zytokinexpression auf der zellulären Ebene, reduzierte aber nicht den Kollagengehalt in deren Leber (392).

Die antifibrotische Wirkung von Statinen könnte die positive Wirkung auf die Fibrosierung nach einem Riss der Rotatorenmanschette erklären (393). Experimentelle Studien zeigten, dass eine TGF- β -Inhibition zur antientzündlichen und antifibrotischen Statinwirkung beitrug (394, 395). Eine orale Therapie mit Simvastatin konnte im Tierversuch nach einer Bestrahlung sowohl den Fibrosierungsgrad um ein Silikonimplant als auch den mRNA-Gehalt von TGF- β und CTGF im umliegenden Gewebe effektiv senken. Allerdings konnte in dieser Studie keine Reduktion des Durchmessers der das Implantat umgebenden Fibrosekapsel gezeigt werden (381). Klein et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass Atorvastatin konzentrationsabhängig den mRNA-Spiegel von profibrotischen Zytokinen senken kann. Bereits aktivierte Fibroblasten änderten ihre α -SMA-Produktion nach 3 Tagen Inkubation mit Atorvastatin nicht. Nur in höherer Dosierung konnte eine Proliferation der Myofibroblasten signifikant inhibiert werden. Die höchste Konzentration von Atorvastatin zeigte die am stärksten ausgeprägte Wirkung auf die Transkription von CTGF und Prokollagen Ia, während die niedrigste Konzentration von Atorvastatin den Spiegel von TGF- β -1-mRNA wenig, aber immer noch signifikant, senken konnte (33).

Eine (HMG-CoA)-Reduktase-Hemmung reduziert den durch eine Herzinsuffizienz induzierten Lungenumbau und verhindert somit die Entstehung einer rechtsventrikulären Hypertrophie und einer pulmonalen Hypertonie. Eine interstitielle Fibrose konnte durch Atorvastatin stark verbessert werden: in der Studie von Jiang et al. reduzierte Atorvastatin die Proliferation isolierter Lungenmyofibroblasten auch nach

deren Stimulation mit TGF- β (396). In der Studie von Ou et al. konnte eine tägliche oral eingenommene Simvastatindosis von 5 oder 20 mg/kg eine Bleomycin-induzierte Lungenfibrose in Ratten verbessern (397). In der Studie von Hsieh et al. (398) konnte eine Inflammation im Gewebe (Konzentrationserhöhung inflammatorischer Zytokine um das Silikonimplantat zwischen den Mm. pectorales der Ratten) durch eine tägliche orale Simvastatinapplikation von 2 mg/kg nicht beeinflusst werden.

2.6.2. Andere Medikamente

Ziel unserer Studie war es, zusätzlich zu den in der klinischen Praxis etablierten Therapien mögliche Wirkmechanismen zu identifizieren, die eine Kontrakturstehung verzögern oder vorbeugen könnten. In Tabelle 2 sind bereits publizierte Studien mit der gleichen Fragestellung aufgelistet. Die angegebenen Studien unterscheiden sich nach verwendeten Tiermodellen (Ratte oder Kaninchen), Applikationsform eines Medikaments sowie dem Mechanismus der Kontrakturstehung. In vielen der aufgeführten Studien wurde die Kontraktur allein durch eine Immobilisation induziert und durch die medikamentöse Behandlung adressiert, ohne dass als Ursache der Kontrakturstehung ein Trauma des peri- und / oder intraartikulären Gewebes gesetzt wurde. Diese Uneinheitlichkeit der Kontrakturmodelle macht den Vergleich dieser Studien miteinander nur eingeschränkt möglich.

Tabelle 2. Zusammenfassung anderer Studien.

Autoren und Jahr	Tierart und untersuchte Gelenke	Trauma	Medikament	Applikationsform	Kontraktur-reduktion
Clark et al, (399) 1971	Ratte, Knie	Nein	Triamcinolon	Intraartikuläre Injektion	Ja
Namba et al, (400) 1992	Kaninchen, Sprunggelenk	Ja	Triamcinolon	Einmalige intraartikuläre Injektion	Ja

Kikuchi et al, (401) 1993	Kaninchen, Knie	Nein	High-molecular-weight sodium hyaluronate (SL-1010)	Intraartikuläre Injektion	Ja
Fukui et al, (198) 2000	Kaninchen, Knie	Ja	TGF- β 1-neutralisierende Antikörper	Kontinuierliche intraartikuläre Injektion mittels implantierter Pumpe	Ja
Fukui et al, (197) 2001	Kaninchen, Knie	Ja	Proteoglykan decorin	Kontinuierliche intraartikuläre Injektion mittels implantierter Pumpe	Ja
Brunelli et al, (402) 2005	Kaninchen, Knie	Ja	Cross-linked hyaluronan (Hyaloglid)	Einmalige intraartikuläre Injektion	Nicht gemessen, nur eine Reduktion der Kapseladhäsion beobachtet
Monument et al, (235) 2010	Kaninchen, Knie	Ja	Ketotifen fumarat	Subkutane Injektionen zweimal täglich	Ja
Kocoglu et al, (403) 2011	Ratte, Knie	Ja	Mitomycin C	Wöchentliche intraartikuläre Injektionen	Nicht gemessen, nur eine Reduktion

					der Arthrofibrose beobachtet
Emami et al, (156) 2012	Kaninchen, Knie	Ja	Bevacicunab	Eine oder zwei intraartikuläre Injektionen	Ja, aber erst nach zwei Injektionen
Li et al, (299) 2013	Kaninchen, Knie	Ja	Celecoxib, Ibuprofen	Per os zwei bzw. dreimal täglich	Ja
Li et al, (404) 2013	Ratte, Knie	Ja	Lentivirus (LV)-mediated ERK2 siRNA	Zwei intraartikuläre Injektionen	Ja
Efird et al, (405) 2014	Ratte, Knie	Ja	Montelukast oder	Per os täglich	Ja
			Forskolin oder	Zwei intraartikuläre Injektionen	
			Triamcinolon		
Kanazawa et al, (406) 2015	Ratte, Knie	Nein	Hyaluronsäure mit größerem Molekulargewicht	Einmalige intraartikuläre Injektion	Nicht gemessen, aber größere Elastizität beobachtet
Sotobayashi et al, (217) 2016	Ratte, Knie	Nein	Ribbon-type decoy Oligodeoxynucleo-	Einmalige intraartikuläre Injektion	Ja

			tid HIF-1- Inhibitor		
Ozawa et al, (407) 2016	Ratte, Knie	Nein	Celecoxib	Per os täglich	Nein
Barlow et al, (408) 2016	Kaninchen, Knie	Ja	Rotaglitazon	Intramuskuläre Injektion postoperativ zwei Tage lang, gefolgt durch eine Gabe per os	Nein
Steplewski et al, (409) 2017	Kaninchen, Knie	Ja	Nicht veränderte anti- α 2Ct (ACA) und PEGylierte ACA (P-ACA)	Kontinuierliche intraartikuläre Injektion mittels Pumpe	Ja
Gao et al, (410) 2017	Ratte, Knie	Ja	Botulinum Toxin A	Einmalige subkutane Injektion	Ja
Keneguchi et al, (411) 2018	Ratte, Knie	Nein	Dexametason	Tägliche subkutane Injektion	Teilweise
Itaya et al, (412) 2018	Ratte, Knie	Nein	Pulsierende Ultraschallwellen	20 Minuten täglich	Ja

Wong et al, (413) 2018	Ratte, Knie	Nein	Kollagenase	Einmalige intraartikuläre Injektion	Ja
Morrey et al, (414) 2018	Kaninchen, Knie	Ja	Fosaprepitant	4 intraartikuläre Injektionen postoperativ	Nein
Baranowski et al. (415), 2019	Ratte, Knie	Ja	Losartan	Per os einmal täglich	Nein
Atluri et al. (416), 2009	Kaninchen, Knie	Ja	Sulfasalazin	Einmalige intraartikuläre Gabe als Depot	Ja

3. Methoden

3.1. Studiendesign

48 männliche, 10 Wochen alte Sprague-Dawley-Ratten (Janvier Labs, Saint-Berthevin Cedex, Frankreich) wurden einer Gelenkverletzung und Immobilisierungsoperation (I) durch eine temporäre Kniegelenk-Arthrodesse mittels Kirschner-Draht (K-Draht) unterzogen. Mittels RandList (V 1.2, <http://randomisation.eu/>) wurden die Tiere randomisiert und in zwei gleich große Blöcke (n=24) eingeteilt – Atorvastatin (A) und als Kontrolle Placebo (P). Die Blöcke A und P wurden in je drei gleich große Gruppen unterteilt: zwei Wochen Immobilisation (2I), vier Wochen Immobilisation (4I) sowie 4 Wochen Immobilisation, gefolgt von 4 Wochen Remobilisation (8R). Die Tiere der Gruppen 2I, 4I und 8R wurden nach 2, 4 beziehungsweise 8 Wochen euthanasiert (s. Tabelle 3). Die Hälfte der Kniegelenke wurde für eine histologische Analyse verwendet.

Tabelle 3. Abkürzungen und endgültige Größe (n) der einzelnen Gruppen (- s. Kap. 4.1.)*

Gruppe	Medikament	Woche	Immobilisation/Remobilisation	Anzahl der Tiere (n)
P2I	Placebo	2	2 Wochen Immobilisation	8
A2I	Atorvastatin	2	2 Wochen Immobilisation	8
P4I	Placebo	4	4 Wochen Immobilisation	8
A4I	Atorvastatin	4	4 Wochen Immobilisation	8
P8R	Placebo	8	4 Wochen Immobilisation, gefolgt von 4 Wochen Remobilisation	8(7)*
A8R	Atorvastatin	8	4 Wochen Immobilisation, gefolgt von 4 Wochen Remobilisation	8

Jede Ratte hatte einen Einzelkäfig Makrolon-Typ IV (Zoonlab, Castrop-Rauxel, Deutschland) in einem Tierstall bei Zimmertemperatur und einen 12-Stunden Tag/Nacht-Zyklus. Die Ratten konnten sich in ihren Käfigen frei bewegen und hatten ausreichend Wasser und Nahrung zur Verfügung.

Das Studiendesign wurde mithilfe des Experimental Design Assistant (<https://eda.nc3rs.org.uk/>) entwickelt. Die Anzahl der Tiere wurde durch Stichprobengrößenberechnungen auf Grundlage der Studie von Baranowski et al. (417) ermittelt.

Tierpfleger und Operateure waren in Bezug auf Medikament und Placebo verblindet. Medikament und Placebo-Tabletten wurden gemörsert und in pulverisierter Form einer Paste beigemischt, welche von den Tieren stets vollständig konsumiert wurde. Alle Tiere unterzogen sich dem gleichen chirurgischen Eingriff und unterschieden sich nur in dem jeweils verabreichten Medikament, Atorvastatin (15 mg/kg/Tag oral) oder Placebo (Kontrolle), welche einmal täglich vom Operationstag bis zur Absetzung der Tiere verabreicht wurde. Die Dosierung von Atorvastatin wurde auf Grundlage früherer Kleintiermodelle ausgewählt (318-320).

Diese Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (ID 23 177–07/G 13–1-043).

3.2. Anästhesie

Die Anästhesie wurde durch Inhalation von 1% Isofluran eingeleitet und mit einer subkutanen Injektion von 0,005 mg/kg Fentanyl, 4,0 mg/kg Midazolam und 0,375 mg/kg Medetomidin aufrechterhalten. Die Haare an den Beinen der Tiere wurden mit einem elektrischen Rasierer entfernt und die Haut mit Braunol 7,5% desinfiziert. Die Vollnarkose wurde nach abgeschlossener Operation mit Flumazenil 0,2 mg/kg und Atipamezol 1 mg/kg antagonisiert.

3.3. Chirurgische Intervention

Standardisierte Kapsel- und knöcherner Knieverletzungen wurden so gesetzt, dass sie Verletzungsmuster menschlicher Gelenkverletzungen nachahmten, die zu einer posttraumatischen Gelenkkontraktur führen können. Sowohl bei den Ratten aus der Kontrollgruppe (Block P) als auch bei den mit Atorvastatin (Block A) postoperativ behandelten Ratten wurde unter sterilen Bedingungen das linke Bein operiert.

Eine Hyperextension des Kniegelenkes wurde nach initialer Gelenkwinkelmessung in Seitenlage unter oben beschriebener Anästhesie durchgeführt. Das linke Kniegelenk wurde dabei um 45 Grad übersteckt, so dass es zu einer Ruptur der hinteren Kniegelenkkapsel kam (125, 126). Frakturen durch diese Manipulation wurden durch nachgeschaltete Röntgenaufnahme in Linksseitenlage ausgeschlossen.

Anschließend wurden Hautinzisionen lateral am Oberschenkel und im Bereich der anteromedialen Tibia auf der Höhe der Diaphyse gesetzt. Der Zugang zum Femur wurde durch die Spaltung der Faszie und über einen Subvastus-Zugang geschaffen.

Im nächsten Schritt wurde ein kniegelenknaher Bohrlochdefekt kreiert. Zehn Wochen alte Sprague-Dawley-Ratten haben in der Sagittalebene durchschnittlich einen Kondylendurchmesser von 8 mm und in der Coronarebene von 6 mm. Nach Präparation des Weichgewebes wurde eine Bohrung am lateralen Kondylus so gesetzt (2 mm breit, 4 mm tief), dass dadurch der Knorpelüberzug des Gelenks und das Lig. collaterale laterale intakt blieben. Die so geschaffene knöcherne Läsion imitierte eine juxtaartikuläre Fraktur und induzierte ein Hämarthros (122, 132, 136).

Nun wurden bei gebeugtem Kniegelenk zwei diaphysäre bikortikale Bohrlöcher gesetzt: eines von Tibiavorderkante aus ascendierend in Richtung Femur und das zweite vom Femurschaft aus descendierend in Richtung Tibia. Der Durchmesser der Bohrlöcher betrug 1,2 mm. Ein stumpfer K-Draht von 0,6 mm Durchmesser wurde durch die tibialen und femoralen Bohrlöcher geführt. Der K-Draht wurde an beiden Enden hakenförmig umgebogen. Der proximale Haken wurde femoral verankert und das Kniegelenk in eine Flexionsstellung von 145° gebracht. Daraufhin wurde das tibiale Ende des Drahtes hakenförmig umgebogen und an der Tibiavorderkante verankert, um eine stabile Fixierung des Kniegelenkes in 145° Flexion sicherzustellen. Das patellofemorale Gelenk wurde vor Abschluss der OP auf seine korrekte Artikulation hin überprüft. Die Faszien wurden mit Vicryl 3-0, die Hautschnitte mittels 3-0 Ethilon (Ethicon. Johnson & Johnson. Peterborough, ON. Canada) verschlossen. Nach der Operation wurden die Lage des K-Drahtes und der Gelenkwinkel mittels Röntgenbild im lateralen Strahlengang überprüft.

Den Ratten wurde nach den Operationen freie Käfigaktivität gestattet. Allerdings erhielten die Ratten postoperativ im Vergleich zu den Tieren einiger anderer Studien (424) keine antibiotische, sondern nur eine analgetische Therapie. Trinkwasser wurde 3 Tage vor und 5 Tage nach der Operation mit Tramadol (1 mg/ml) versetzt.

Kontralaterale Gliedmaßen wurden nicht bewegungsunfähig gemacht und erlaubten uneingeschränkte Bewegungsfreiheit. Auch während der Immobilisierungsphase wurden die Tiere täglich beobachtet, um sicherzustellen, dass die Beweglichkeit der verletzten und fixierten Knie eingeschränkt war, sowie um Schmerzen oder Beschwerden zu identifizieren. Alle Tiere wurden wöchentlich gewogen, um ggf. rechtzeitig eine mit Stress und Schmerzen verbundene Gewichtsabnahme zu erfassen.

Zwei Wochen nach dem initialen Eingriff wurden die K-Drähte der Gruppen P2I und A2I unter Anästhesie (s. Kap. 3.2., Seite 51) sowie unter sterilen Kautelen entfernt, die Gelenkwinkel-Messungen vorgenommen und die Tiere abgesetzt. In gleicher Weise wurde mit den Tieren der Gruppen P4I und A4I nach vier Wochen verfahren. Bei den Gruppen P8R und A8R erfolgte ebenfalls nach vier Wochen wie oben beschrieben die K-Draht-Entfernung, es schloss sich jedoch eine Remobilisationsphase von weiteren vier Wochen an, bevor die Tiere abgesetzt wurden.

Alle Ratten wurden nach der vorgeschriebenen Wochenzahl nach Durchführung der Gelenkwinkelmessungen mit einer Überdosis CO₂ euthanasiert und unmittelbar in einem Kühlschrank auf -20°C verwahrt.

3.4. Gelenkwinkelbestimmung

Der Gelenkwinkel des Knies wurde als Winkel zwischen der Längsachse des Oberschenkelknochens und der Längsachse des Unterschenkels (Linie zwischen der Mitte des Tibiaplateaus und der Mitte des oberen Sprunggelenkes) in einer seitlichen Ebene des Beins definiert. Ein Gelenkwinkel von 180° entspricht einer Vollextension des Kniegelenks (0°) eines Menschen, die allerdings bei Ratten nicht physiologisch ist. In einer Studie unserer Arbeitsgruppe war die physiologische maximale Extension im Kniegelenk bei unbehandelten Sprague-Dawley-Ratten um 43° geringer als die physiologische Vollextension eines Menschen von 0° (417). Im Stehen auf vier Beinen sind die Kniegelenke der Ratten normalerweise in 60° Beugstellung. Im Laufen beträgt der Gelenkwinkel 40° beim Beugen und 100° beim Strecken. Somit beträgt das Bewegungsausmaß im Kniegelenk einer Ratte ca. 60° (425, 426).

Alle Winkelmessungen wurden unter Vollnarkose präoperativ sowie nach K-Drahtentfernung durchgeführt. Die Tiere wurden mit ihrer operierten Seite nach unten auf eine Akrylglasplatte gelegt. Kunststoffstifte wurden verwendet, um die Becken- und Femurposition der Tiere zu fixieren. Eine Schnur wurde am Sprunggelenk befestigt,

und 35 N mm Kraft wurden rechtwinklig zur Unterschenkelachse mit einer Federwaage aufgebracht (s. Abb. 2).

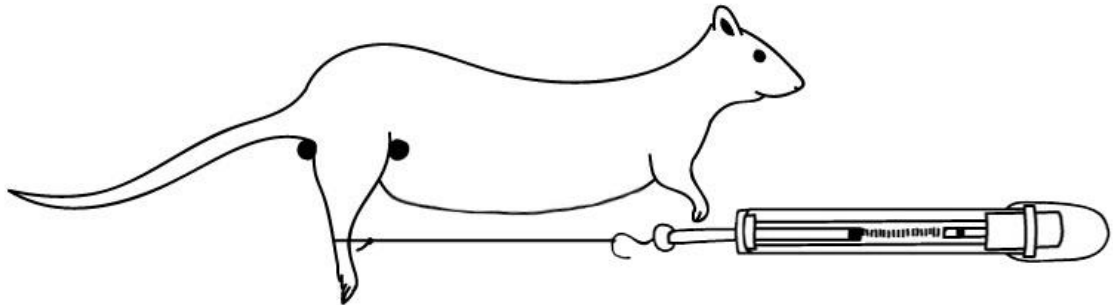


Abb. 2. Schematische Darstellung der Gelenkwinkelbestimmung.

Die Kraft von 35 N mm extendiert ein unverletztes Kniegelenk bis zu seiner physiologischen Grenze, bleibt aber unter dem Wert, der zum Reißen der Gelenkkapsel führen würde (50, 120, 405). Fluoroskopische Bilder wurden mit einem MX-20-Röntgensystem (Faxitron, DOM 2009) im seitlichen Strahlengang angefertigt (s. Abb. 3) und der Gelenkwinkel in endgradiger Extension mit ImageJ Version 1.50e (<https://imagej.net/>) am Computer ausgemessen.

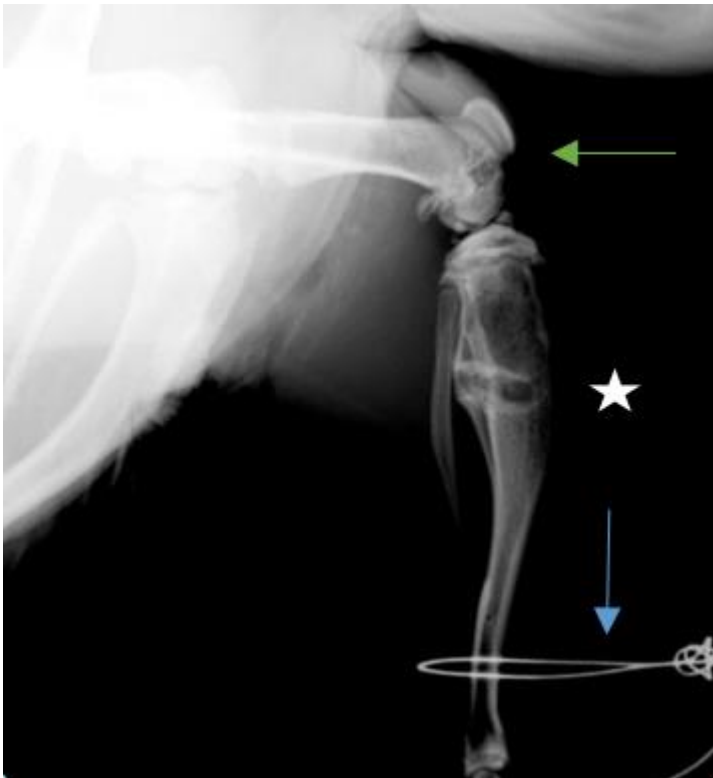


Abb. 3. Messung der Gelenkwinkel an Beispiel einer Ratte aus einer der Remobilisationsgruppen. Ein blauer Pfeil markiert den an eine Federwaage gebundenen Draht. An der Tibia ist noch ein Rest des Bohrkanals zu erkennen (Stern). Ein grüner Pfeil zeigt auf das Femur.

Danach wurden die Muskeln, die Sehnen und die Haut der Oberschenkelknochen und der Tibia 1 cm proximal und 1 cm distal des Kniegelenkspaltes vollschichtig zirkumferent inzidiert. Das gesamte Gewebe von der oberen Grenze der Patella bis zur Insertion der Patellasehne an der Tibia wurde intakt gelassen. Durch diese (Dermato-) Myotomie wurden periartikuläre Faktoren (Haut und kniegelenkübergreifende Muskulatur) der Gelenkkontraktur eliminiert. Die verbleibende Einschränkung der Kniegelenkextension ist nun eine Summe der folgenden Gelenkstrukturen: Bänder, Kapsel, Menisken, Knorpel und Knochen. Da Knorpel, Knochen und Menisken bei den durchgeführten Eingriffen nicht verletzt wurden, fokussiert sich dieses Modell auf Kontraktur durch die posteriore Gelenkkapsel und in geringerem Maße den Bandapparat als Ursache für die entstandenen Kontrakturen. Der Gelenkwinkel wurde nachfolgend erneut wie vor der Myotomie bestimmt.

Das Extensionsdefizit (ED) wurde aus der Summe der myogenen und arthrogenen Kontraktur-Komponenten nach der von Trudel und Uthoff (120) publizierten Methode

berechnet. Das Ausmaß der Gelenkwinkelvergrößerung durch die periartikuläre Myotomie entspricht dem Anteil der myogenen Komponente an der Kontraktur (myogen bedingtes Extensionsdefizit, MD). Das verbleibende Defizit entspricht der arthrogenen Komponente (arthrogen bedingtes Extensionsdefizit, AD). Zur Berechnung des Betrags des myogen bedingten Extensionsdefizits (MD) wurde das Extensionsdefizit nach der Myotomie (AD) vom Extensionsdefizit vor der Myotomie (ED) subtrahiert ($MD = ED - AD$). Das Extensionsdefizit (ED) ist damit die Summe von MD und AD (s. Abb. 4).

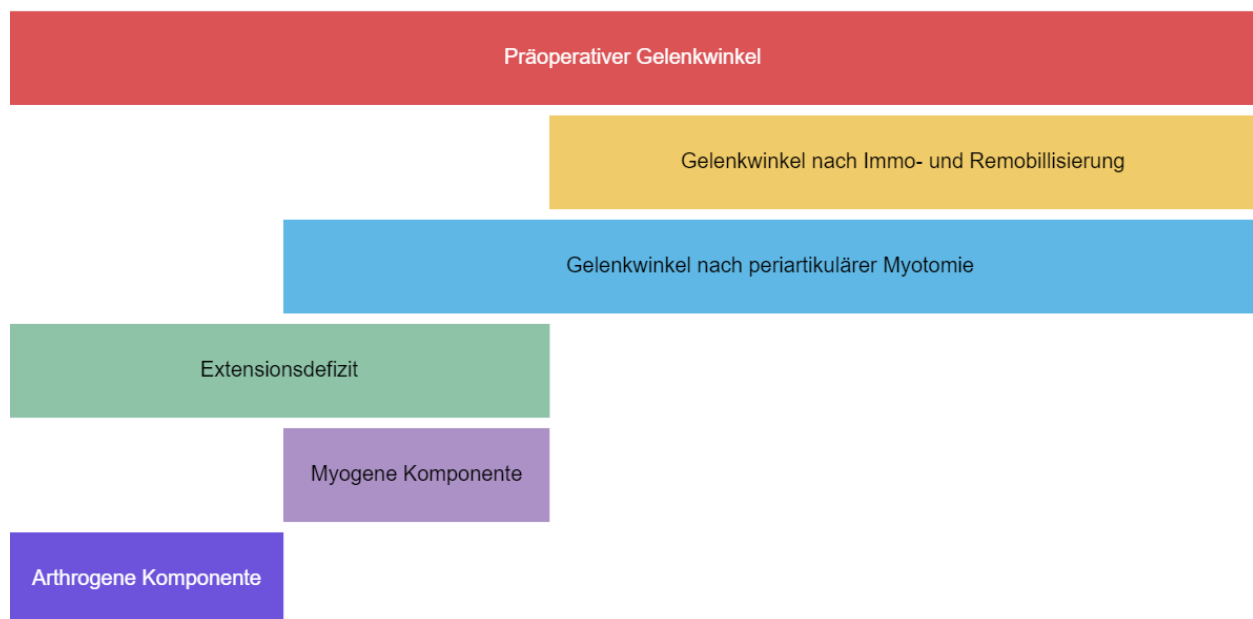


Abb. 4. Schematische Darstellung der in der Dissertation verwendeten Definitionen.

3.5. Fixierung

Zur histologischen Analyse und Auswertung wurden die Kniegelenke nach Abschluss der Gelenkwinkelmessungen entfernt, in einer 4,5%-Formaldehydlösung (Carl-Roth, Karlsruhe, Deutschland) fixiert und bei Zimmertemperatur bis zur weiteren Verwendung gelagert. Die Gelenke wurden anschließend in 17,7%-EDTA-Lösung (Applichem, Darmstadt, Deutschland) mit TRIS-Puffer (Applichem) bei Zimmertemperatur 6 Wochen lang inkubiert und damit dekalzifiziert. Anschließend wurden die Kniegelenke in Paraffin eingebettet und mit einem Mikrotom in 5 µm breite sagittale Abschnitte geschnitten. Zur Orientierung wurde jeder fünfte Abschnitt nach einem Standardprotokoll mit Hämatoxylin-Eosin-Lösung gefärbt. Die auszuwertenden Schnitte wurden aus dem paramedianen Bereich des Gelenks ausgewählt. Ein Schnitt wurde als geeignet erachtet, wenn alle relevanten Strukturen intakt vorhanden waren (d. h. femorale Kondyle, Tibiaplateau, dreieckiger Querschnitt des hinteren Teils des

Meniskus mit angrenzender hinterer Gelenkkapsel, intakte Synovialfalten) und wenn keine die Messungen beeinträchtigenden Artefakte vorlagen.

3.6. Bestimmung der Kapsellänge und des Kapseldurchmessers

Die Auswertung der Gelenkparameter erfolgte mittels ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, Version 1.50e, s. Abb. 5). Drei Parameter der Kapsel wurden in Anlehnung an Arbeiten von anderen Arbeitsgruppen gemessen: die posterosuperiore Synovialislänge, die posteroinferiore Synovialislänge und der Kapseldurchmesser posterior des Meniskus (84, 99). Die Synovialislängen wurden wie in vorherigen Studien (8, 83, 131) von Femur bis zum Meniskus und vom Meniskus zur Tibia verfolgt und die jeweiligen Längen gemessen (posterosuperiore bzw. posteroinferiore Kapsellänge).

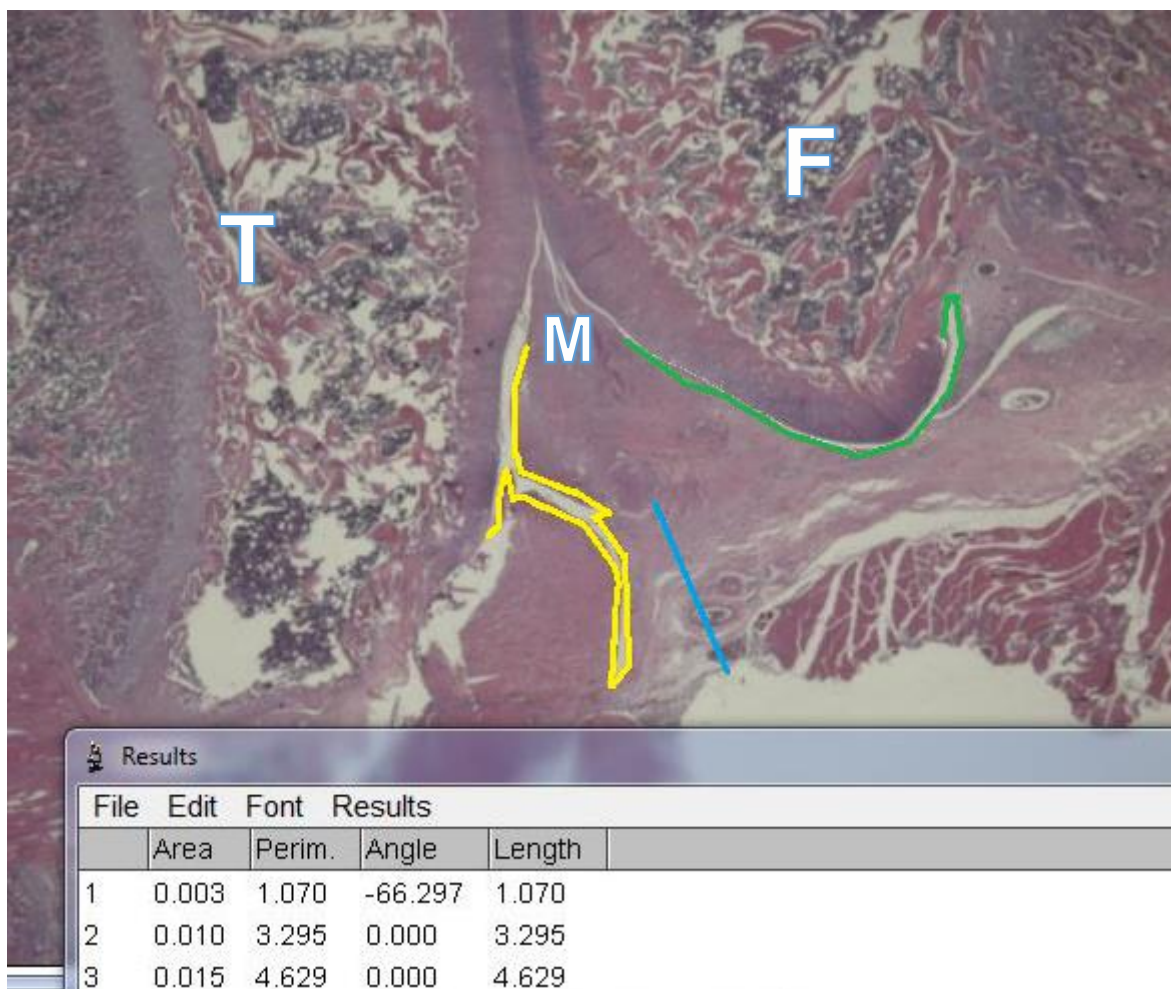


Abb. 5. Histologischer sagittaler Schnitt durch ein Kniegelenk der Ratte, posteriorer Anteil, 18-fache Vergrößerung, HE-Färbung. Messung der inferioren (gelbe Linie) und superioren (grüne Linie) posterioren Kapsellänge sowie des Kapseldurchmessers (blaue Linie). F – Femur, T – Tibia, M – Meniskus.

3.7. Statistik

Die statistische Analyse wurde mit SPSS V 23.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Wir führten eine einfaktorische Varianzanalyse ANOVA mit einem Tukey-post-hoc-Test durch. Eine Welch-ANOVA mit einer Games-Howell-post-hoc-Analyse wurde durchgeführt, wenn die Voraussetzung der Varianzhomogenität verworfen wurde. Extreme Ausreißer in den Daten (Werte über dem 95. oder unter dem 5. Perzentil) wurden durch das 95. bzw. 5. Perzentil (90% Winsorisierung) ersetzt.

In der quantitativen Analyse werden die Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) dargestellt. Quantitative Ergebnisse werden als Boxplots mit Whiskers dargestellt. Die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand und die Enden der Whiskers stellen den jeweiligen Minimal- oder Maximalwert dar (oder, im Falle von Ausreißern, das Anderthalbfache des Interquartilsabstandes dar). Der Median wird durch einen horizontalen Balken im Feld dargestellt. Ausreißer ($>1,5$ SD des Mittelwertes) werden im Diagramm durch Kreise dargestellt. p-Werte $<0,05$ werden als statistisch signifikant und p-Werte $<0,01$ werden als statistisch hochsignifikant (mit einem * bzw. zwei ** Asterisken auf den Grafiken markiert) angesehen.

4. Ergebnisse

4.1. Perioperative Gewichtsmessungen und Komplikationen

48 Ratten wurden, wie in Kap. 3.1. (s. Seite 50) genauer beschrieben, randomisiert in zwei Medikamentenblöcke (Atorvastatin (A) oder Placebo (P)) eingeteilt, welche in je drei weitere Gruppen (2I, 4I und 8R-Gruppe) unterteilt wurden (je n=8). Eine Ratte aus P8R-Gruppe, erlitt eine erst zum Zeitpunkt des zweiten Eingriffs festgestellte Fraktur, wahrscheinlich beim Ausüben des Hyperextensionsmanövers, und wurde abgesetzt (somit n=7 in dieser Gruppe). Des Weiteren ließ sich ein K-Draht bei einer Ratte aus A8R-Gruppe nicht vollständig entfernen und blieb weitere vier Wochen im situ belassen, was eine Ursache möglicher Mobilitätseinschränkungen sein könnte.

Ansonsten wurden während der Operation und postoperativ keine weiteren Komplikationen wie Infektionen, Frakturen oder K-Draht-Dislokationen beobachtet. Vor dem Eingriff betrug das Mediengewicht 392 ± 18 g. Nur eine Ratte verlor während der ersten Woche >10% ihres Gewichts, aber glich den Gewichtsverlust nach zwei Wochen wieder vollständig aus. Das mittlere Gewicht zum Zeitpunkt der Gelenkwinkelmessung betrug nach 2 Wochen 434 ± 25 g, nach 4 Wochen 498 ± 26 g, nach 8 Wochen 603 ± 29 g.

4.2. Bestimmung des Kniegelenkwinkels, des Extensionsdefizits, der Kapsellänge und des Kapseldurchmessers

Präoperativ und vor der Gruppenzuweisung betrug der Mittelwert des Gelenkwinkels aller Ratten $147,8^\circ \pm 7,9^\circ$ (n=47) ohne signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen. Somit betrug das physiologische Extensionsdefizit (Differenz zu bei Menschen möglicher vollständiger 180° Kniestreckung) in unserer Arbeit ca. $32,2^\circ$.

Gelenkwinkelmessungen wurden initial durchgeführt und je nach Gruppenzugehörigkeit nach zwei, vier oder acht Wochen in Narkose wiederholt, gefolgt von einer sofortigen Tötung der Tiere. Der Gelenkwinkel im Kniegelenk wurde in Extension unter einer Krafteinwirkung von 35 N mm bestimmt. Die erste postoperative Messung erfolgte mit noch intakter periartikulärer Muskulatur. Im zweiten Schritt wurden die Haut und periartikulären Muskeln (s. Kap. 3.3., Seite 51) durchtrennt und eine erneute Messung der Extension im Kniegelenk vorgenommen. Aus der Differenz zwischen der Extension vor Myotomie und nach Myotomie wurde die muskuläre Komponente der Kontraktur berechnet, aus der Differenz zwischen

initialer Extension und dem Extensionsdefizit nach Myotomie die artikuläre Komponente der Kontraktur (s. Abb. 4).

Die Länge des superioren und inferioren Anteils sowie der Durchmesser der posterioren Kniegelenkkapsel wurden, wie im Kap. 3.6. (s. Seite 57) näher beschrieben, bei der Hälfte der Tiere aus jeder Gruppe bestimmt (n=3 in den P2I- und P8R-Gruppen, n=4 in den A2I-, P4I-, A4I-, A8R-Gruppen).

4.2.1. Ergebnisse nach zwei Wochen

In den Gruppen P2I und A2I mit je acht Tieren konnte nach zwei Wochen eine Kontrakturstehung nachgewiesen werden. Wir beobachteten eine im Vergleich zum Ausgangswert signifikante Beweglichkeitseinschränkung nach Gelenkverletzung und temporärer Arthrodese (s. Abb. 6). In der Atorvastatin-Gruppe betrug der Gelenkwinkel nach zwei Wochen $80,3^\circ \pm 12,0^\circ$ ($p < 0,01$ zum präoperativen Ausgangswert in der Atorvastatin-Gruppe) und in der Placebo-Gruppe $86,9^\circ \pm 7,8^\circ$ ($p < 0,01$ zum präoperativen Ausgangswert in der Placebo-Gruppe).

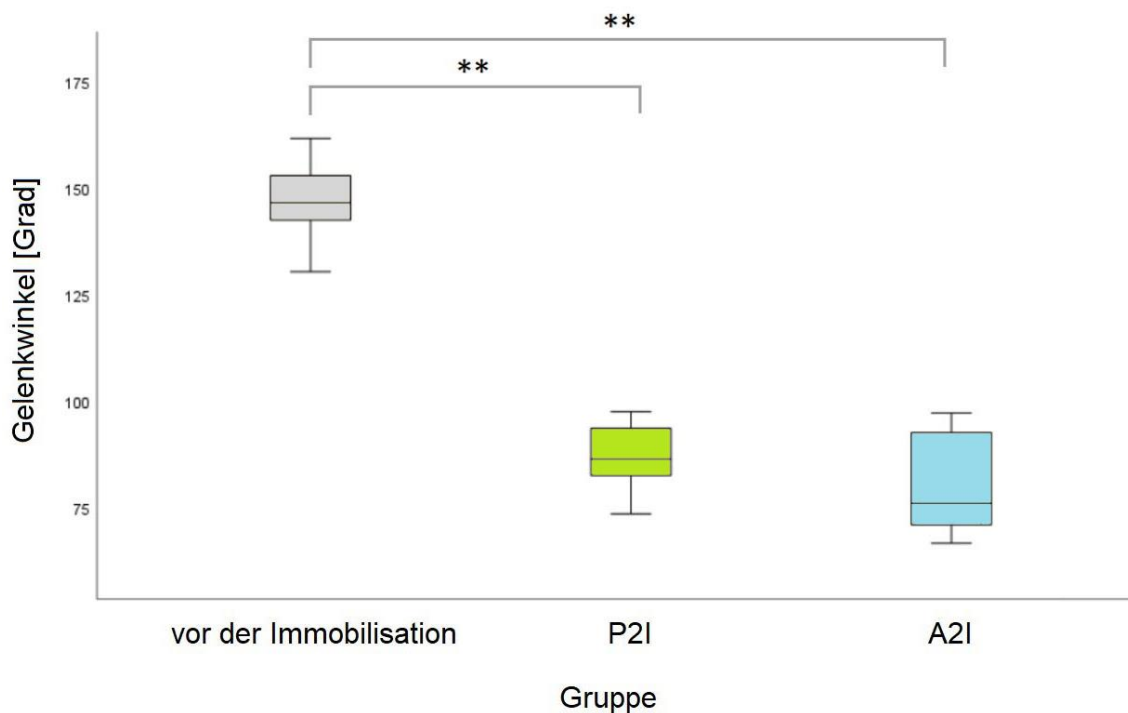


Abb. 6. Gelenkwinkel in Grad nach zweiwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A2I) oder Placebo (P2I) im Vergleich zum Ausgangswert vor der Immobilisation (**: $p < 0,01$, $n=8$ je Gruppe)

Obwohl wir in der zweiten Woche in beiden Gruppen generell eine Abnahme der Beweglichkeit im Kniegelenk beobachteten, konnten wir keinen Unterschied zwischen den Gruppen A2I und P2I feststellen ($p=0,34$, s. Abb. 6).

Das Extensionsdefizit wurde aus der Differenz zwischen dem initialen physiologischen Gelenkwinkel bei Kniegelenk-Extension der Ratten und dem Gelenkwinkel nach Abschluss der entsprechenden Immobilisationsphase errechnet. Nach zwei Wochen Immobilisation betrug das Extensionsdefizit $68,5^\circ \pm 15,7^\circ$ in der Atorvastatin- und $60,9^\circ \pm 11,4^\circ$ in der Placebo-Gruppe ($p=0,29$ zwischen beiden Gruppen; s. Abb. 7).

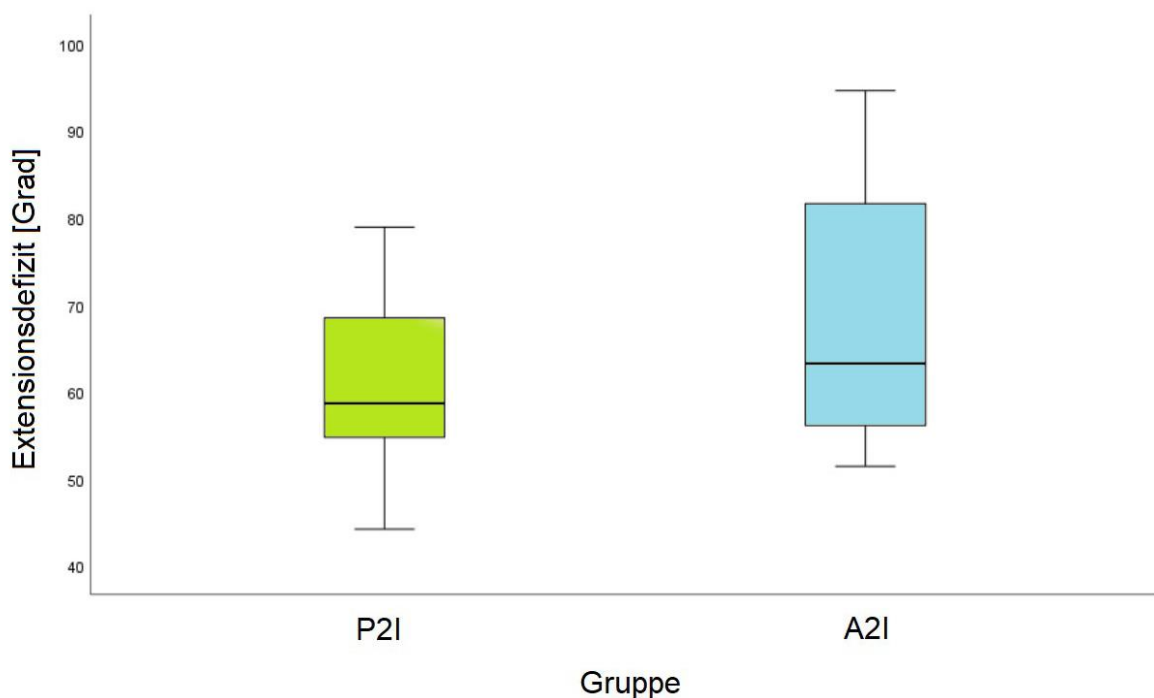


Abb. 7. Extensionsdefizit in Grad nach zweiwöchiger Immobilisation unter Placebo (P2I)- und Atorvastatineinfluss (A2I) (n=8 je Gruppe)

Nach der periartikulären Myotomie (PM) betrug der Gelenkwinkel in der Atorvastatin-Gruppe A2I $117,7^\circ \pm 14,2^\circ$ in der Placebo-Gruppe P2I $116,6^\circ \pm 10,2^\circ$ (s. Abb. 8). Im Vergleich zu dem Wert vor Myotomie wurde der Gelenkwinkel in den Atorvastatin- und Placebo-Gruppen um $37,5^\circ$ bzw. $29,7^\circ$ größer ($p<0,01$) ohne Unterschied zwischen beiden Medikamentengruppen.

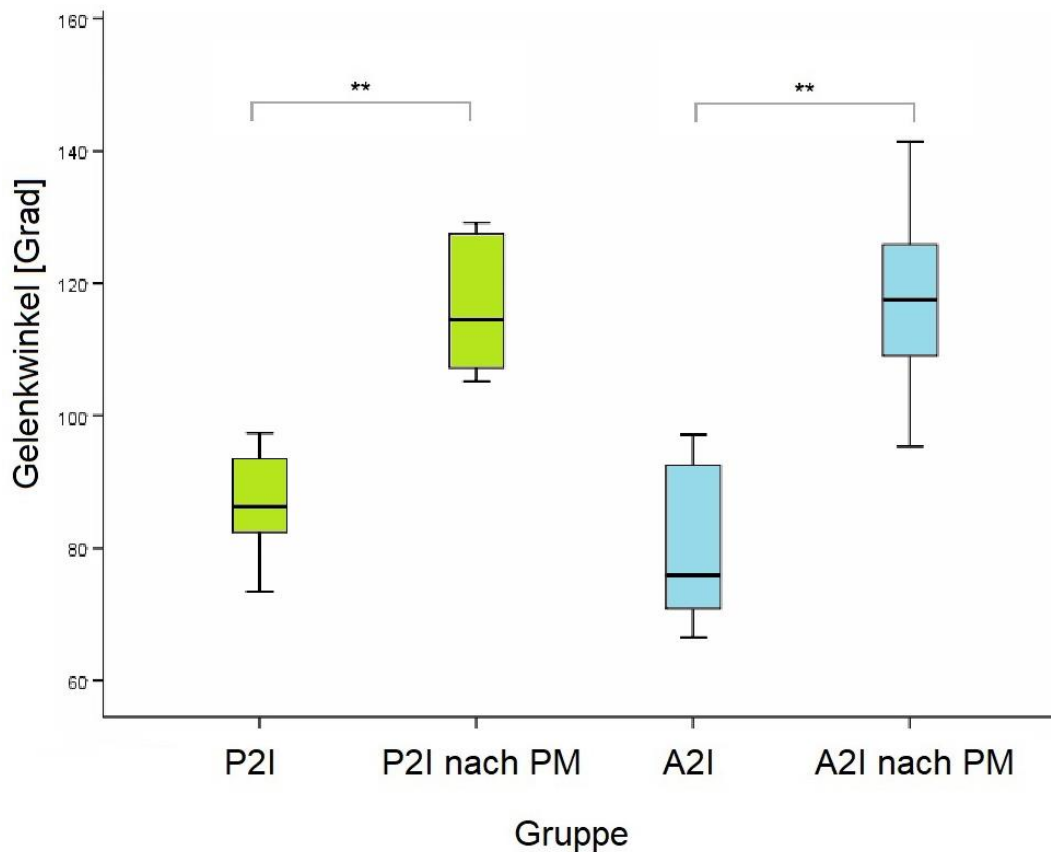


Abb. 8. Gelenkwinkel in Grad vor (P2I, A2I) und nach periartikulärer Myotomie (P2I nach PM, A2I nach PM) nach zwei Wochen Immobilisation (**: $p < 0,01$, $n = 8$ je Gruppe)

Die myogene Komponente des Extensionsdefizits wurde als Differenz zwischen dem Gelenkwinkel vor und nach der periartikulären Myotomie definiert. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Ausmaß der durch die Muskulatur bedingten Kontraktur zwischen der Atorvastatin-Gruppe und der Placebo-Kontrolle nach zwei Wochen Behandlungsdauer (Placebo: $29,7^\circ \pm 6,0^\circ$, Atorvastatin: $37,5^\circ \pm 17,4^\circ$; $p = 0,25$; s. Abb. 9).

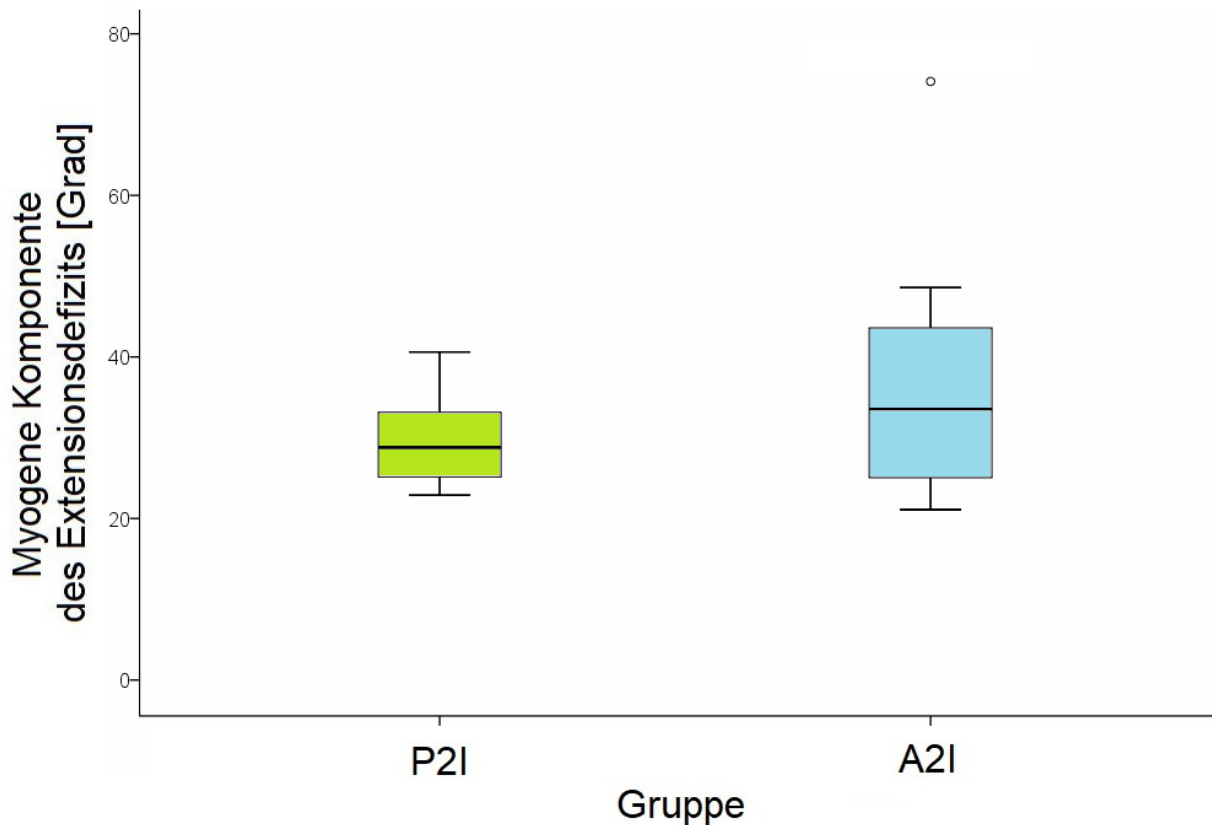


Abb. 9. Myogene Komponente des Extensionsdefizits in Grad nach zweiwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (P21) oder Placebo (A21) (°: Ausreißer, n=8 je Gruppe)

Die arthrogene Komponente der Kontraktur wurde als Differenz zwischen dem Gelenkwinkel vor der Immobilisierung (Gelenkwinkel vor Immobilisation) und dem Gelenkwinkel in endgradiger Extension unter 35 N mm nach der gruppenspezifischen Immobilisationszeit nach K-Draht-Entfernung und periartikulärer Myotomie definiert. In der Placebo-Gruppe betrug die arthrogene Kontraktur $31,2^\circ \pm 14,0^\circ$, unter zweiwöchiger Atorvastatin-Behandlung $31,0^\circ \pm 15,2^\circ$. Es konnte kein Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden ($p=0,98$, s. Abb. 10).

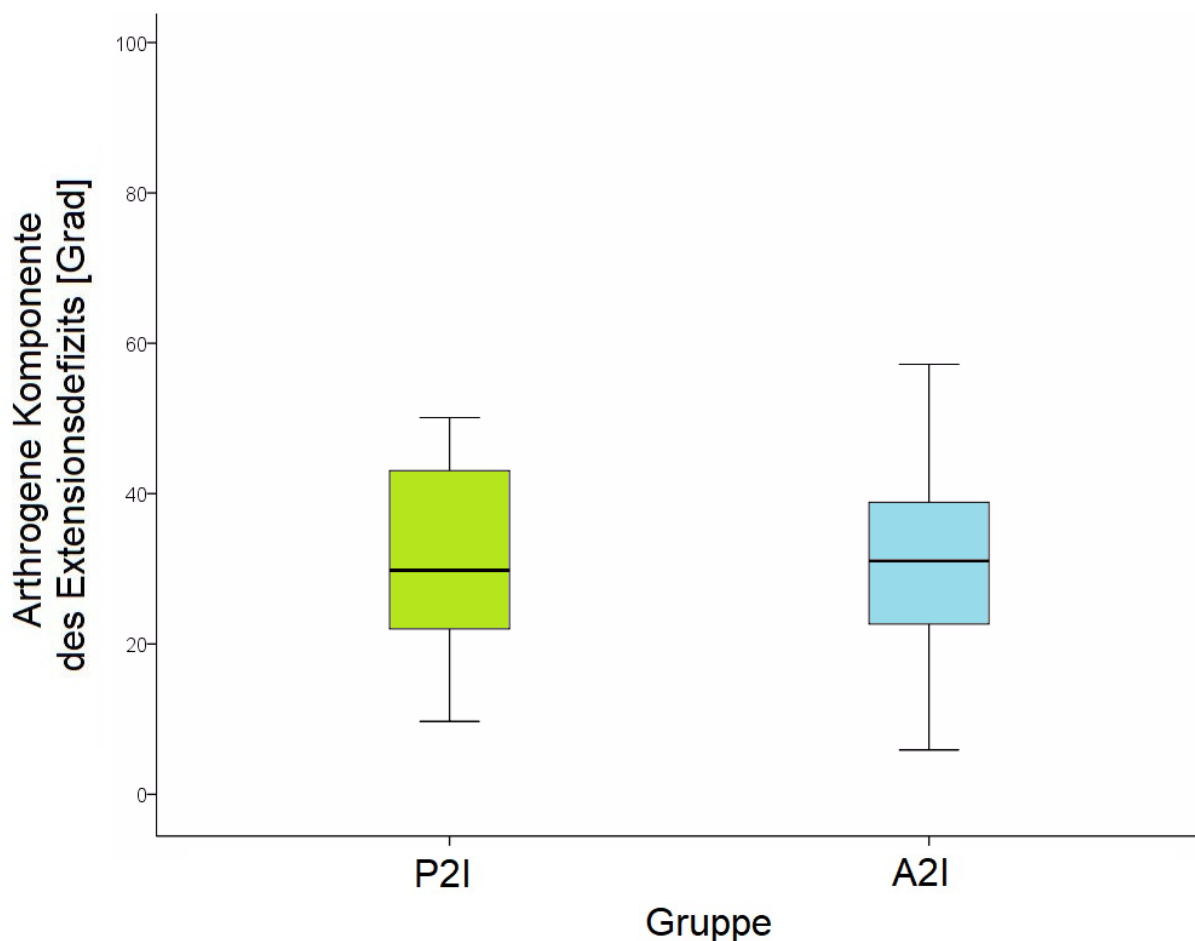


Abb. 10. Arthrogene Komponente des Extensionsdefizits in Grad nach zweiwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A2I) oder Placebo (P2I) (n=8 je Gruppe)

Die Ergebnisse der Messungen der Kapsellänge sowie des Kapseldurchmessers sind in Tabelle 4 dargestellt. Es konnte kein Unterschied zwischen den beiden Medikamentengruppen A2I und P2I in den inferioren ($p=0,56$) und superioren ($p=0,79$) Kapsellängen sowie im Kapseldurchmesser ($p=0,24$) festgestellt werden.

Tabelle 4. Kapsellänge und -durchmesser in mm nach zweiwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A2I) oder Placebo (P2I)

Gruppe	n	Posteriore Kapsellänge inferiore	Posteriore Kapsellänge superiore	Kapseldurchmesser
P2I	3	1,1 ± 0,4	1,7 ± 1,6	0,8 ± 0,6
A2I	4	0,9 ± 0,9	2,0 ± 0,9	0,7 ± 0,1

4.2.2. Ergebnisse nach vier Wochen

Nach vier Wochen Behandlung wurden bei den Tieren (Gruppen A4I und P4I) die K-Drähte entfernt.

Eine deutlich ausgeprägte Kontraktur zeigte sich auch nach vier Wochen in beiden Gruppen. Der Gelenkwinkel in der Atorvastatin-Gruppe betrug $72,4^\circ \pm 7,3^\circ$, in der Placebo-Gruppe $75,6^\circ \pm 8,1^\circ$. Die Differenz ist zum Ausgangswert von $145,6^\circ \pm 9,0^\circ$ signifikant (s. Abb. 11, $p < 0,01$). Allerdings gab es nach 4 Wochen Behandlungsdauer keinen Unterschied zwischen beiden Medikamentengruppen (Atorvastatin vs. Placebo, $p = 0,74$).

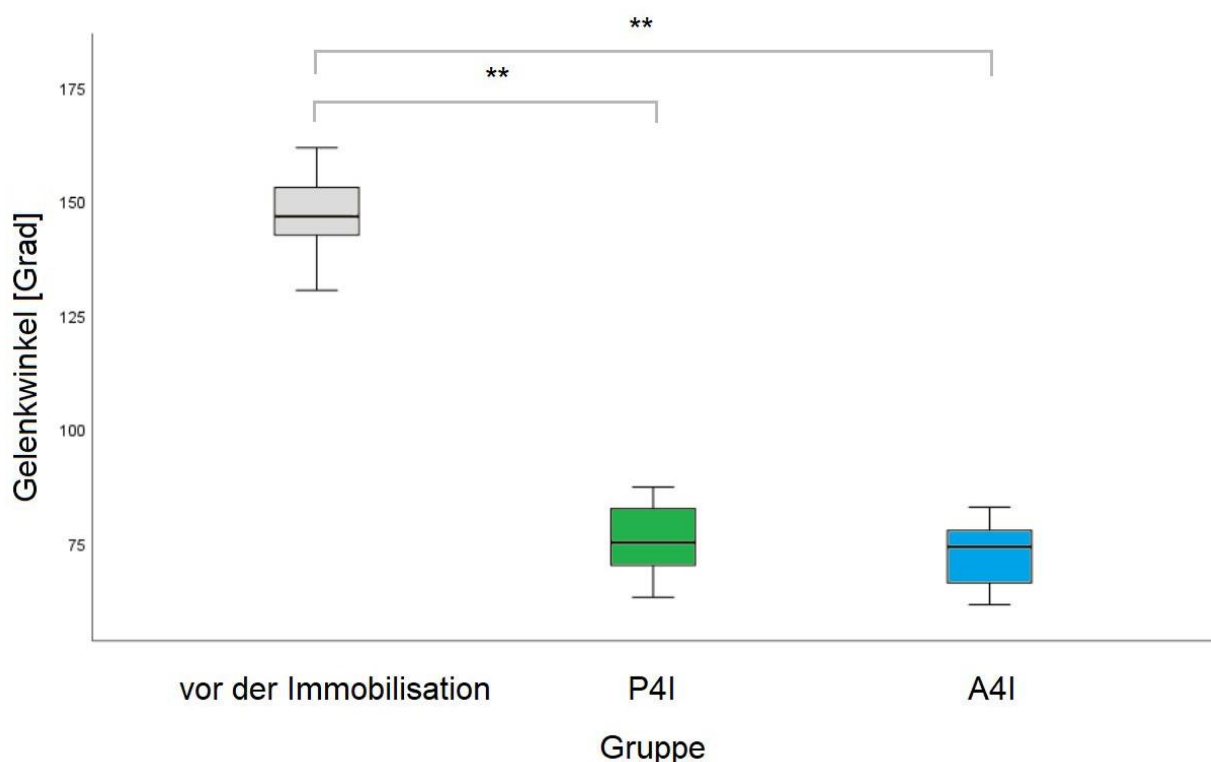


Abb. 11. Gelenkwinkel in Grad nach vierwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A4I) oder Placebo (P4I) im Vergleich zum Ausgangswert vor der Immobilisation (**: $p < 0,01$, $n = 8$ je Gruppe).

Auch im Vergleich zu jeweiligen A2I- und P2I-Werten wurde der Gelenkwinkel in A4I- bzw. P4I-Gruppen nicht signifikant geringer ($p = 0,16$ für beide Placebo-Gruppen und $p = 0,32$ für beide Atorvastatin-Gruppen; s. Abb. 12).

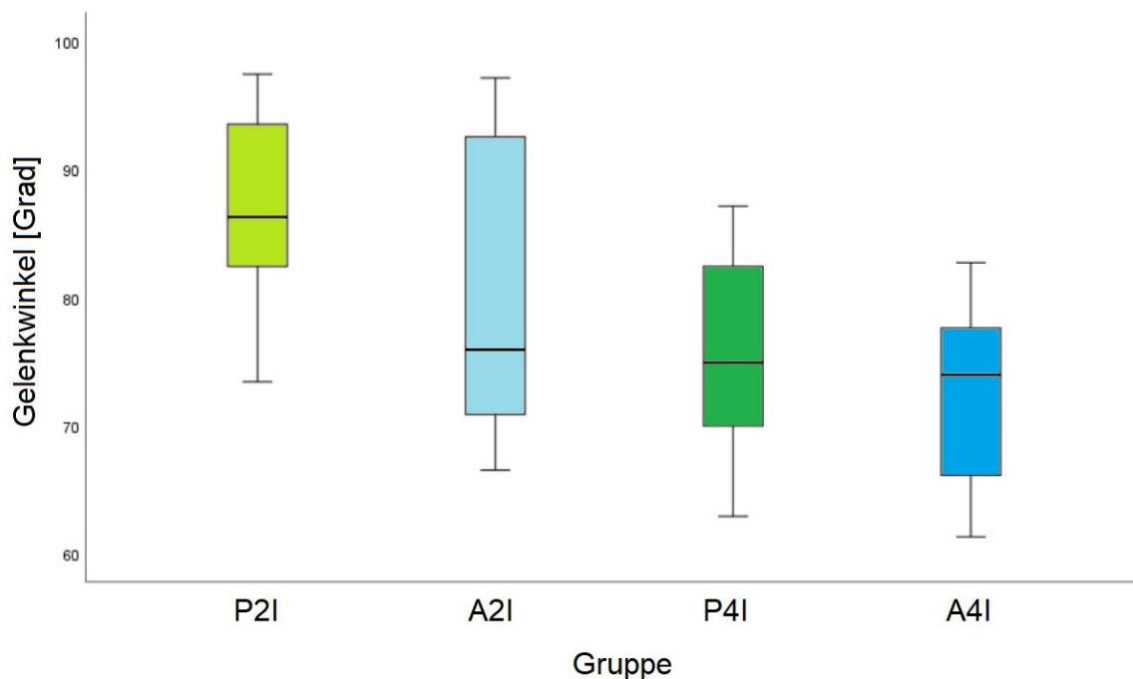


Abb. 12. Gelenkwinkel in Grad nach vierwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A4I) oder Placebo (P4I) im Vergleich zu den jeweiligen Werten der 2-Wochen-Gruppe (A2I/P2I, n=8)

Es zeigte sich weiterhin ein Extensionsdefizit nach vier Wochen (errechnet als Differenz zwischen dem Gelenkwinkel vor und nach einer vierwöchigen Immobilisation). Das Extensionsdefizit ist die Summe von myogenen und arthrogenen Komponenten, die zur Verringerung des Gelenkwinkels bei Extension beitragen. Durch eine periartikuläre Myotomie können Rückschlüsse auf den Anteil der beiden Faktoren bei der Kontrakturentstehung gezogen werden. Obwohl das Extensionsdefizit in der Atorvastatin-Gruppe tendenziell größer als in der Placebo-Gruppe war, war dieser Effekt zwischen beiden Gruppen statistisch nicht signifikant ($p=0,4$; s. Abb. 13). Nach vier Wochen Immobilisation betrug das Extensionsdefizit in der Atorvastatin-Gruppe $76,1^\circ \pm 14,2^\circ$ und $67,3^\circ \pm 8,8^\circ$ in der Placebo-Gruppe ($p=0,50$ bzw. $p=0,63$ zur jeweiligen 2-Wochen-Gruppe; s. Abb. 13).

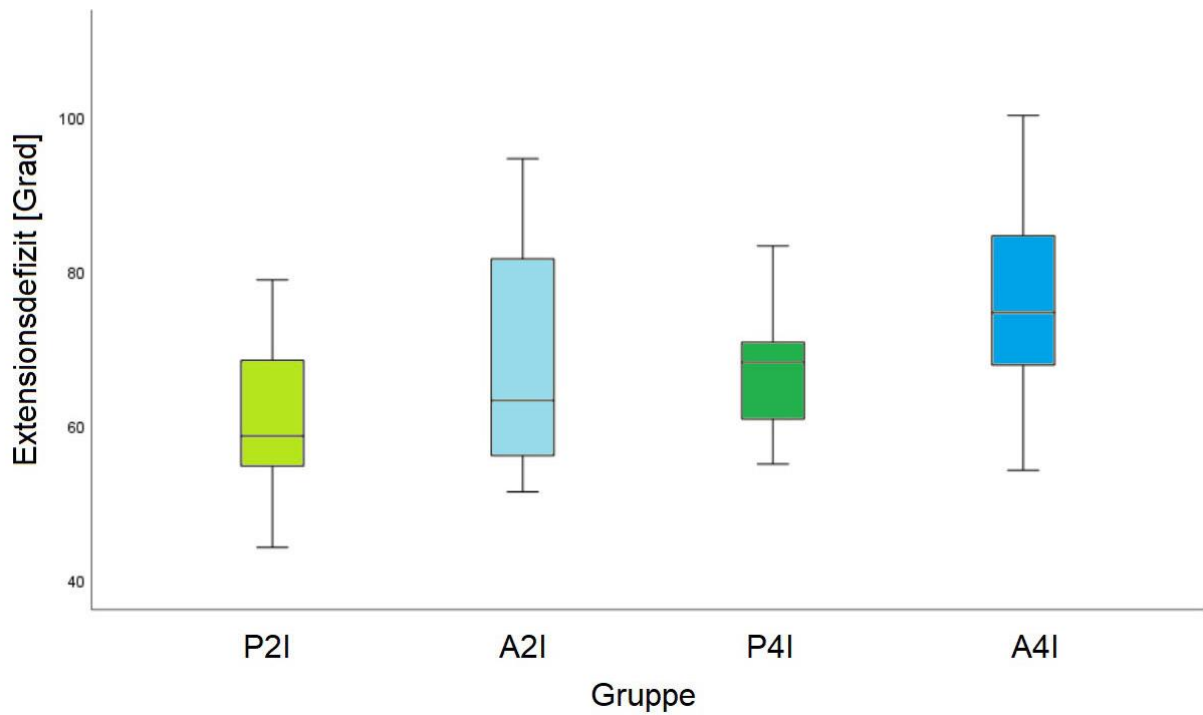


Abb. 13. Extensionsdefizit in Grad nach zwei und vier Wochen Immobilisation unter Placebo (P2I, P4I) und Atorvastatineinfluss (A2I, A4I) (n=8 je Gruppe)

Durch die periartikuläre Myotomie (PM) wurde der Gelenkwinkel der Kniegelenke vergrößert, da durch die Myotomie die myogene Komponente der Kontraktur aufgehoben wurde (s. Abb. 14). Der Gelenkwinkel in der Atorvastatin-Gruppe betrug nach Myotomie $89,3^\circ \pm 12,3^\circ$ (vorher $72,4^\circ \pm 7,3^\circ$, $p < 0,01$) und in der Placebo-Gruppe $99,0^\circ \pm 17,3^\circ$ (vorher $75,6^\circ \pm 8,1^\circ$, $p < 0,01$).

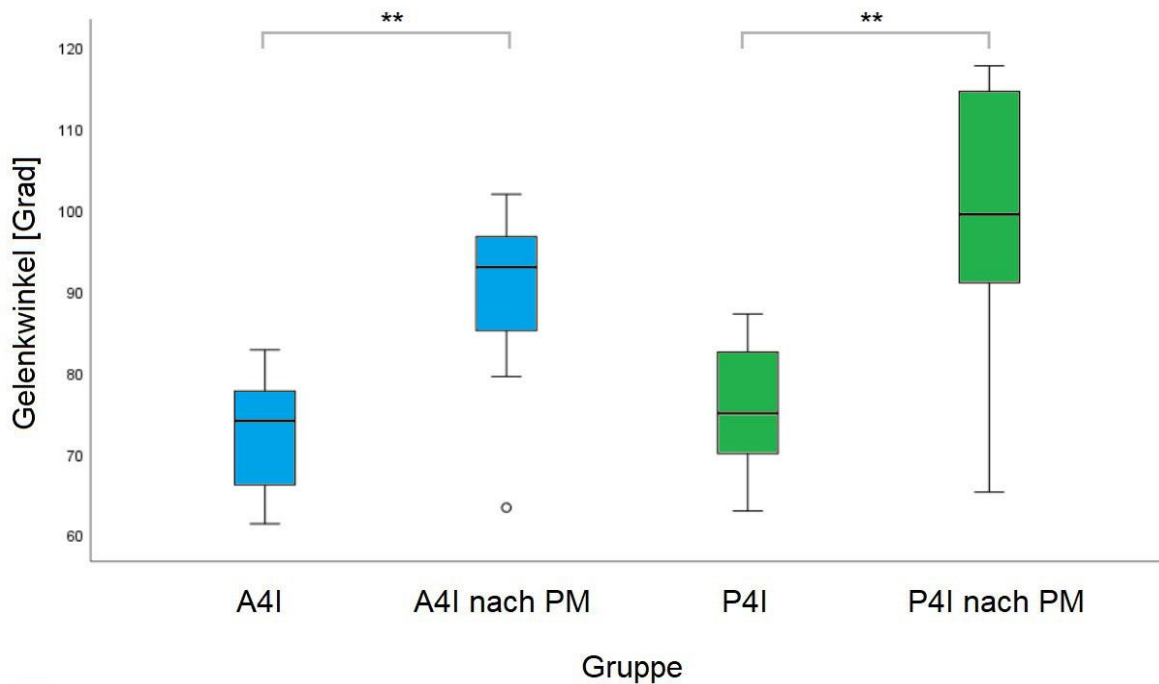


Abb. 14. Gelenkwinkel in Grad vor (A4I, P4I) und nach periartikulärer Myotomie (A4I nach PM, P4I nach PM) nach 4 Wochen Immobilisation (**: $p < 0,01$, °: Ausreißer, $n=8$ je Gruppe)

Dieser Trend zur Verringerung der myogenen und Zunahme der arthrogenen Komponente nach weiteren zwei Wochen Immobilisation konnte sowohl bei Behandlung mit Atorvastatin als auch bei Placebogabe beobachtet werden. Im Fall der A4I-Gruppe war diese Veränderung signifikant (s. Abb. 15). Die durch die Muskulatur bedingte Kontraktur betrug in der Placebo-Gruppe nach 4 Wochen Immobilisation $23,5^\circ \pm 14,0^\circ$ ($p=0,45$ zum 2-Wochen-Wert in dieser Gruppe) und in der Atorvastatin-Gruppe $16,8^\circ \pm 10,6^\circ$ ($p < 0,01$ zum 2-Wochen Wert in dieser Gruppe). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Medikamentengruppen festgestellt werden ($p=0,30$).

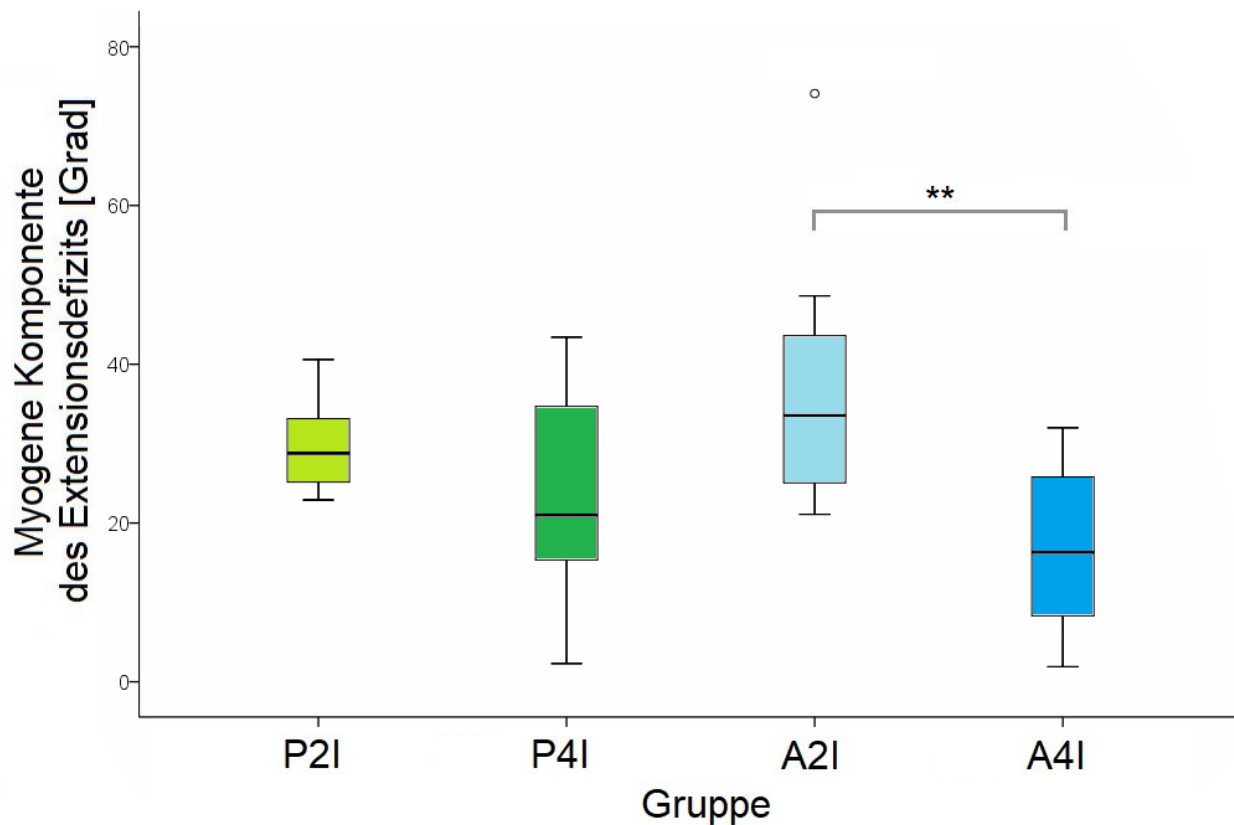


Abb. 15. Myogene Komponente des Extensionsdefizits in Grad nach zwei- und vierwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A2I, A4I) oder Placebo (P2I, P4I) (**: $p < 0,01$, °: Ausreißer, $n=8$ je Gruppe)

Die arthrogen bedingte Kontraktur betrug in der Placebo-Gruppe nach vier Wochen Immobilisation $43,8^\circ \pm 18,3^\circ$ ($p=0,31$ zum 2-Wochen-Wert in dieser Gruppe, s. Abb. 16) und in der Atorvastatin-Gruppe $59,2^\circ \pm 20,7^\circ$ ($p < 0,01$ zum 2-Wochen-Wert in dieser Gruppe). Genau wie im Fall der myogenen Komponente des Extensionsdefizits konnte zwischen beiden Medikamentengruppen kein Unterschied festgestellt werden ($p=0,14$).

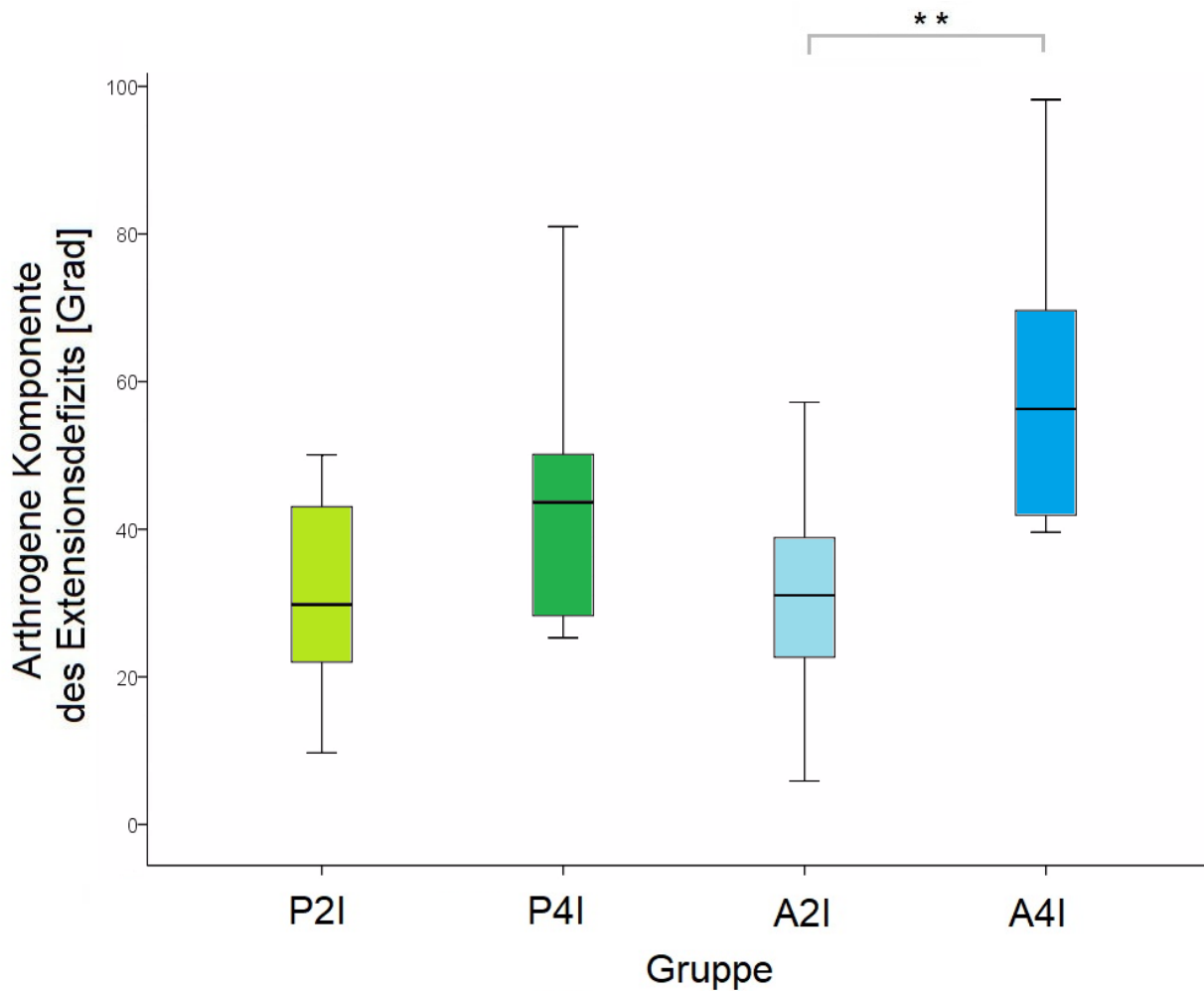


Abb. 16. Arthrogene Komponente des Extensionsdefizits in Grad nach zwei- und vierwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A2I, A4I) oder Placebo (P2I, P4I) (**: $p < 0,01$, $n=8$ je Gruppe)

Die Ergebnisse der Messungen der Kapsellänge sowie des Kapseldurchmessers sind in Tabelle 5 dargestellt. Es konnte kein Unterschied zwischen beiden Medikamentengruppen A4I und P4I in der inferioren ($p=0,73$) und superioren ($p=0,9$) Kapsellängen sowie im Kapseldurchmesser ($p=0,12$) festgestellt werden.

Tabelle 5. Kapsellänge und -durchmesser in mm nach vierwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A4I) oder Placebo (P4I)

Gruppe	n	Posteriore inferiore Kapsellänge	Posteriore superiore Kapsellänge	Kapseldurchmesser
P4I	4	1,9 ± 1,3	2,2 ± 0,7	1,0 ± 0,2
A4I	4	1,6 ± 0,8	2,2 ± 0,2	1,3 ± 0,3

4.2.3. Ergebnisse nach acht Wochen

Nach vier Wochen Immobilisation, gefolgt der operativen Entfernung der K-Drähte und einer sich anschließenden vierwöchigen Remobilisationsphase bestand im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert immer noch eine Kontraktur, die in der Placebo- und Atorvastatin-Gruppen hochsignifikant war ($p < 0,01$, s. Abb. 17). Der Gelenkwinkel in der Atorvastatin-Gruppe (R8A, $n=8$) betrug $121,6^\circ \pm 11,7^\circ$, in der Placebo-Gruppe (R8P, $n=7$) $114,1^\circ \pm 17,7^\circ$ ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Medikamentengruppen ($p=0,40$).

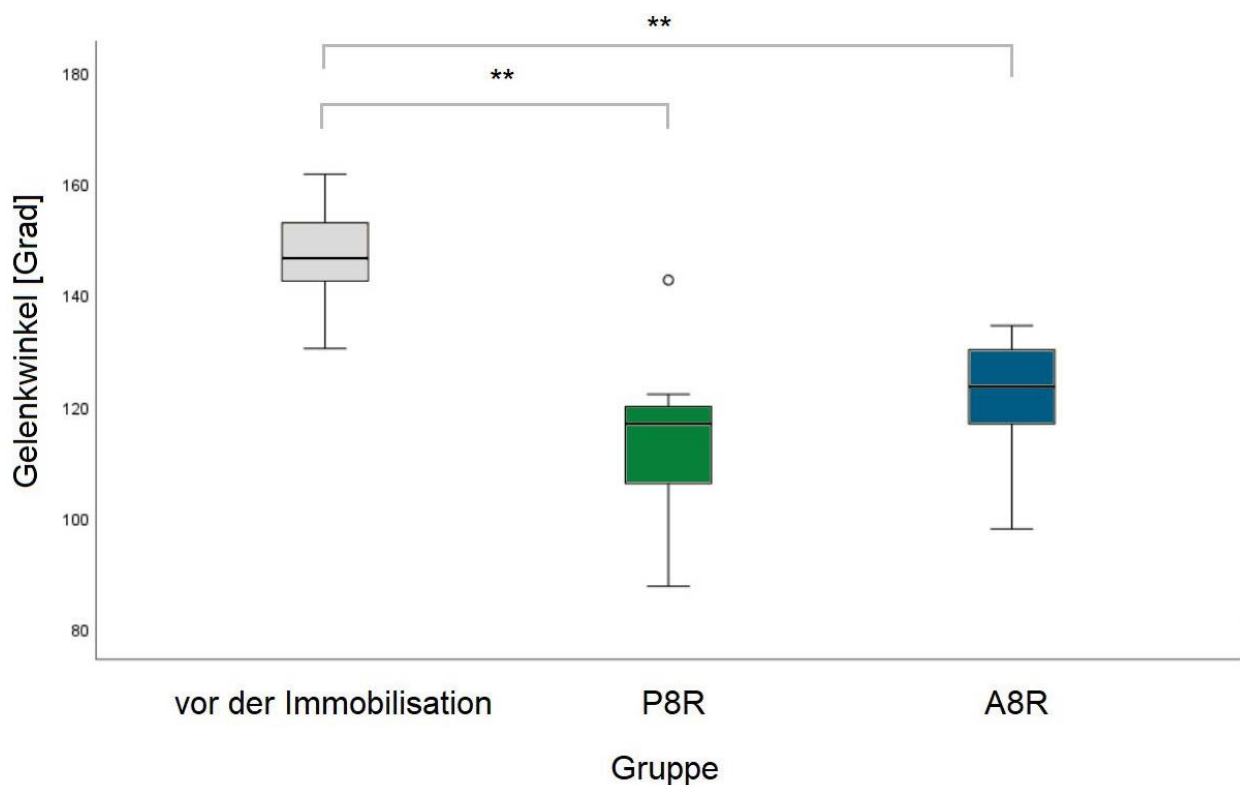


Abb. 17. Gelenkwinkel in Grad nach insgesamt achtwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A8R, n=8) oder Placebo (P8R, n=7) im Vergleich zum Ausgangswert vor der Immobilisation (**: $p < 0,01$, °: Ausreißer)

Im Vergleich zu den jeweiligen A2I-, P2I-, A4I- bzw. P4I-Werten wurde nach der Remobilisation eine Vergrößerung des Gelenkwinkels sowohl in der Placebo- als auch in der Atorvastatin-Gruppe festgestellt. Dieser Effekt war in beiden Gruppen (A8R und P8R) im Vergleich zu jeweiligen A2I-, P2I-, A4I- bzw. P4I-Werten hochsignifikant ($p < 0,01$; s. Abb. 18).

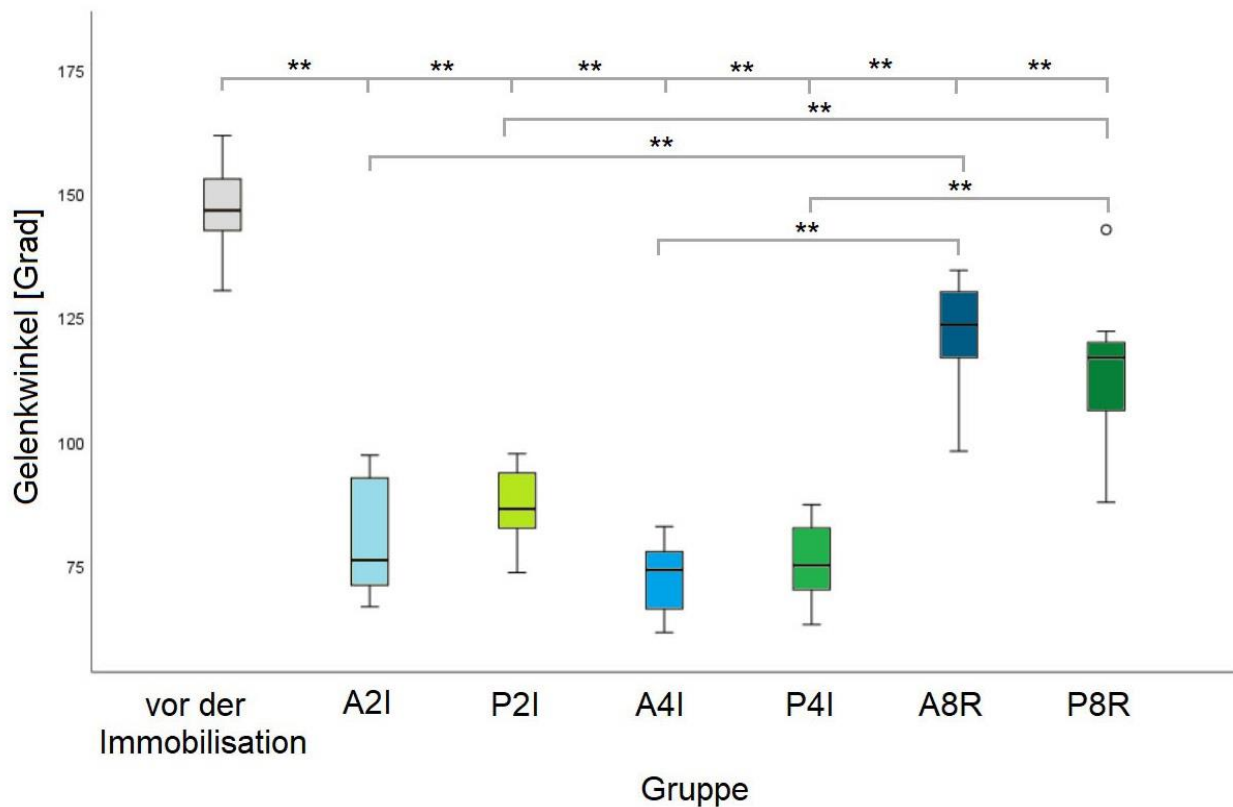


Abb. 18. Gelenkwinkel in Grad nach zwei-, vier- und achtwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A2I, A4I, A8R) oder Placebo (P2I, P4I, P8R) im Vergleich zum Ausgangswert ($n=47$) vor der Immobilisation (**: $p<0,01$, °: Ausreißer, $n=8$ in allen Gruppen bis auf P8R ($n=7$))

Das Extensionsdefizit betrug nach einer vierwöchigen Remobilisationsphase $35,3^\circ \pm 19,7^\circ$ in der P8R-Gruppe und $27,9^\circ \pm 9,4^\circ$ in der A8R-Gruppe. Es konnte eine hochsignifikante Verringerung des Extensionsdefizits in den beiden Medikamentengruppen im Vergleich zu den A2I-, A4I-, P2I- und P4I-Werten beobachtet werden ($p<0,01$; s. Abb. 19).

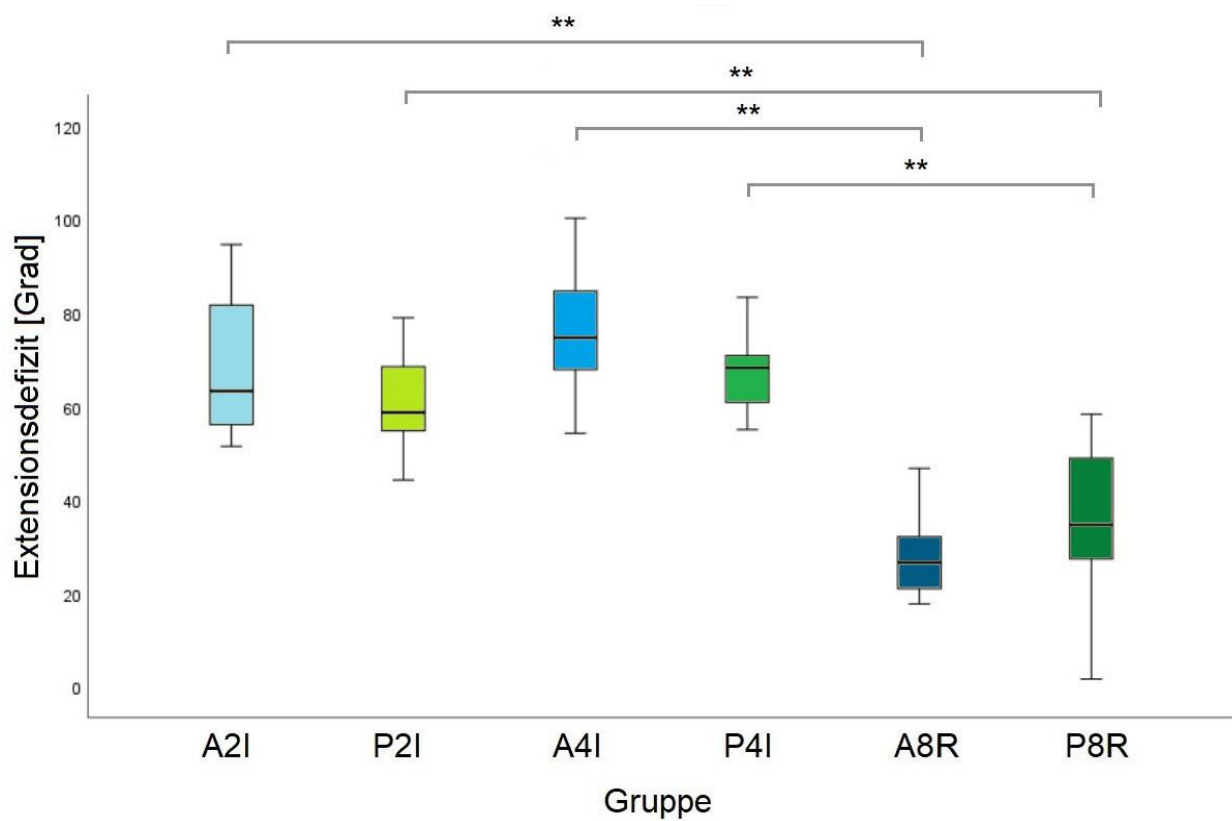


Abb. 19. Extensionsdefizit in Grad nach zwei, vier und acht Wochen Behandlung mit Atorvastatin (A2I, A4I, A8R) oder Placebo (P2I, P4I, P8R) (**: $p < 0,01$, n (P8R) = 7, sonst $n = 8$)

Nach der Remobilisationsphase wurde eine periartikuläre Myotomie (PM) durchgeführt, welche den Gelenkwinkel in beiden Gruppen signifikant vergrößerte ($p < 0,01$). Nach der Durchtrennung der Muskulatur betrug der Gelenkwinkel $134,3^\circ \pm 11,7^\circ$ in der A8R-Gruppe und $134,5^\circ \pm 13,8^\circ$ in der P8R-Gruppe (s. Abb. 20).

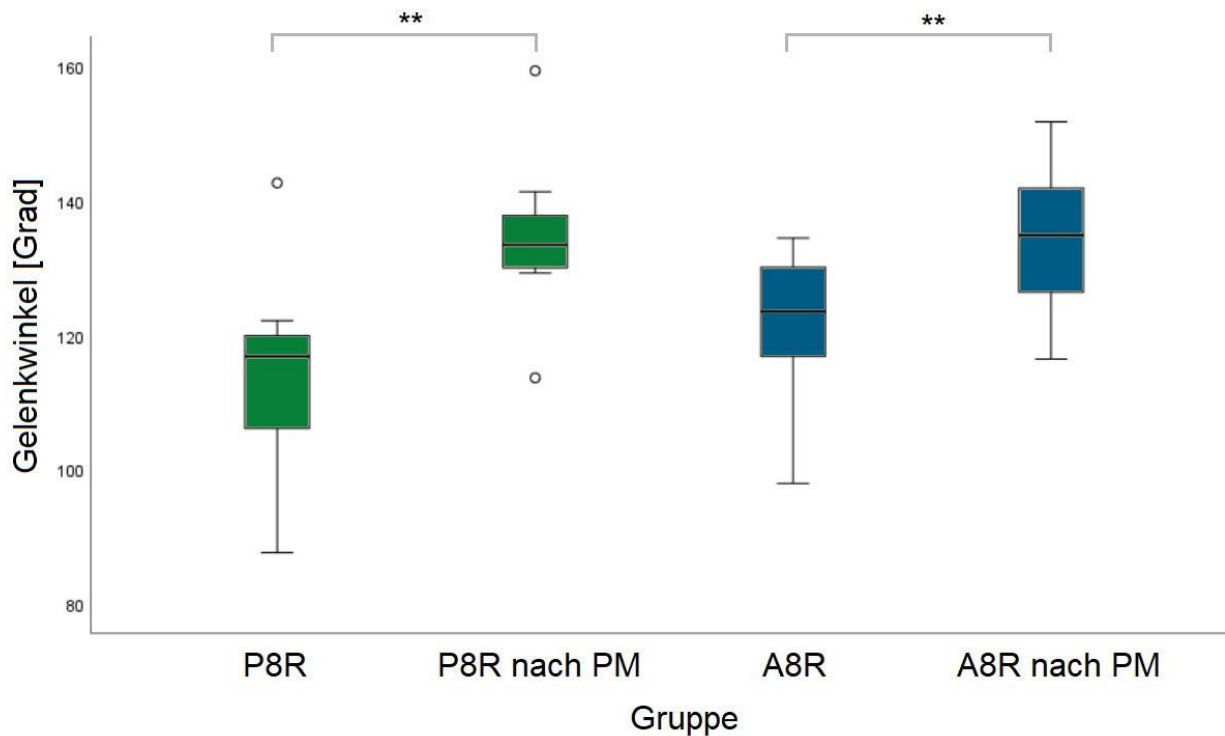


Abb. 20. Gelenkwinkel in Grad vor (P8R, A8R) und nach periartikulärer Myotomie (P8R nach PM, A8R nach PM) nach vier Wochen Ruhigstellung, gefolgt durch vier Wochen Remobilisation (**: $p < 0,01$, °: Ausreißer, n (P8R) = 7, n (A8R) = 8)

Die Gelenkwinkel unterschieden sich in allen Atorvastatin-Gruppen (A2I, A4I sowie A8R) nach periartikulärer Myotomie voneinander ($p < 0,05$ A2I- vs. A8R-Wert, sonst $p < 0,01$). In den Placebo-Gruppen konnte eine signifikante Vergrößerung des Gelenkwinkels lediglich zwischen Gruppen P4I und P8R beobachtet werden ($p < 0,01$; $p = 0,054$ P2I vs. P4I- und $p = 0,058$ P2I- vs. P8R-Wert, s. Abb. 21).

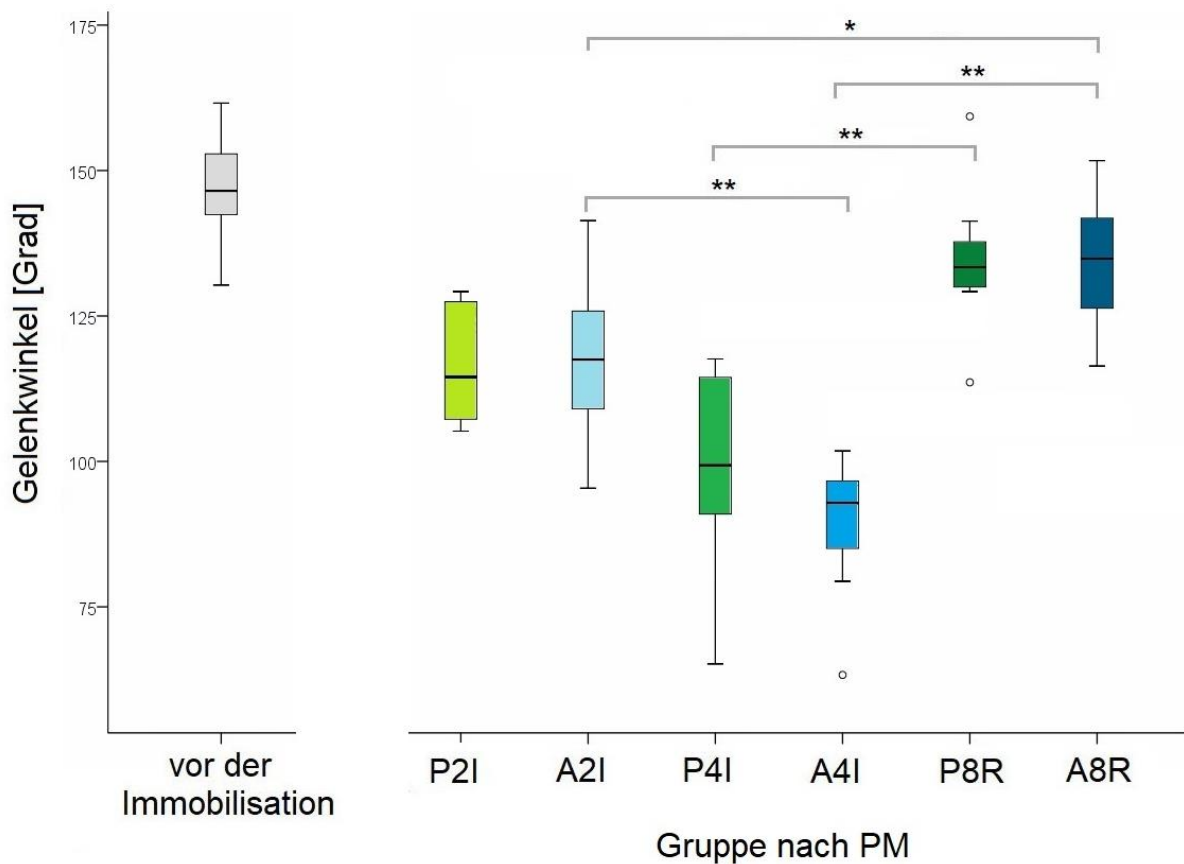


Abb. 21. Gelenkwinkel in Grad vor Immobilisation (n=47) und nach periartikulärer Myotomie (PM) nach zwei (A2I nach PM, P2I nach PM), vier (A4I nach PM, P4I nach PM) Wochen Ruhigstellung sowie gefolgt durch vier Wochen Remobilisation (A8R nach PM, P8R nach PM) (**: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$, °: Ausreißer, n (P8R) = 7, n (A8R) = 8)

Obwohl kein Unterschied im gesamten Extensionsdefizit zwischen beiden Medikamentengruppen festgestellt werden konnte ($p=0,36$, s. Abb. 19), zeigten sich einige signifikante Veränderungen beim Vergleich einzelner Kontrakturkomponenten. Die durch die Muskulatur bedingte Kontraktur betrug in der Placebo-Gruppe $20,4^\circ \pm 8,7^\circ$ ($p=0,21$ zum P2I- und $p=0,83$ zum P4I-Wert in dieser Gruppe) und in der Atorvastatin-Gruppe $12,6^\circ \pm 6,3^\circ$ ($p=0,78$ zum A4I- und $p < 0,01$ zum A2I-Wert in dieser Gruppe). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Medikamentengruppen (A8R und P8R) festgestellt werden ($p=0,07$; s. Abb. 22).

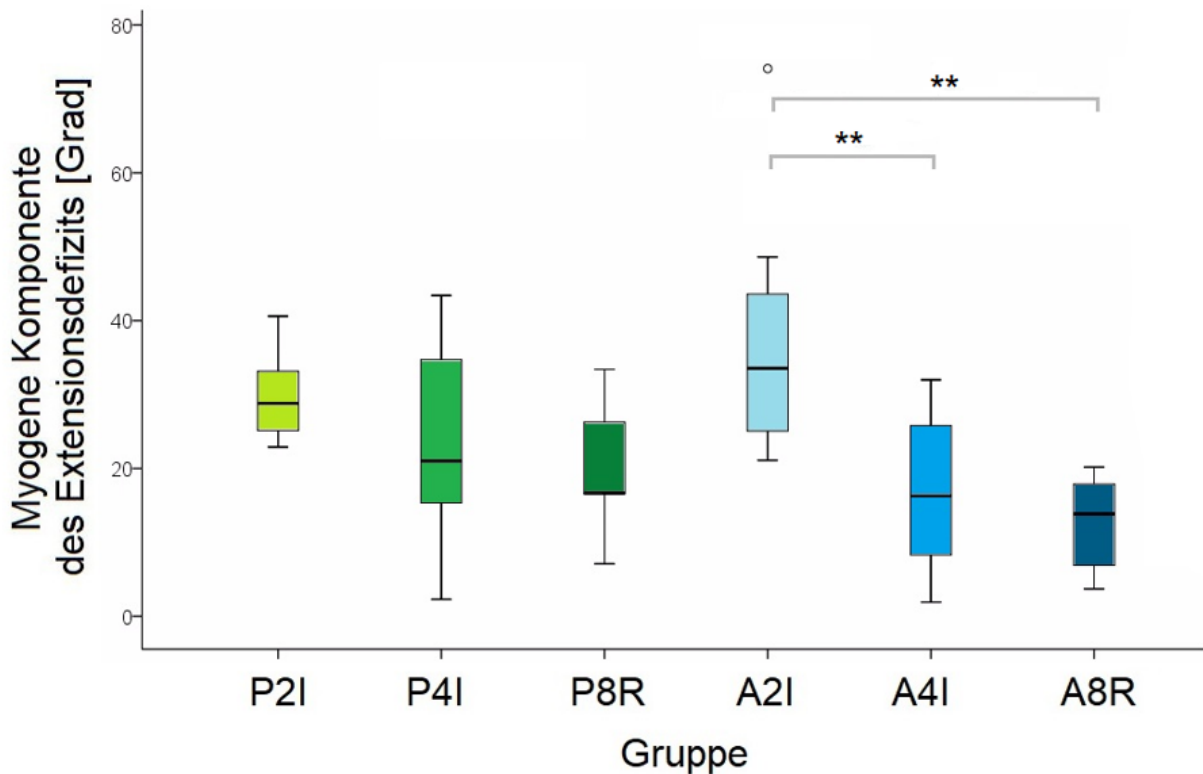


Abb. 22. Myogene Komponente des Extensionsdefizits in Grad nach zwei-, vier- und achtwöchiger Behandlung mit Atorvastatin oder Placebo (**: $p < 0,01$, °: Ausreißer, n (P8R) = 7, sonst $n = 8$)

Die arthrogene Kontrakturkomponente betrug in der Placebo-Gruppe $14,9^\circ \pm 17,7^\circ$ ($p=0,17$ zum I2P- und $p < 0,01$ zum I4P-Wert) und in der Atorvastatin-Gruppe $15,3^\circ \pm 10,6^\circ$ ($p=0,15$ zum I2A- und $p < 0,01$ zum I4A-Wert). Genauso wie im Fall der myogenen Komponente des Extensionsdefizits konnte zwischen beiden Medikamentengruppen nach 8 Wochen (A8R und P8R) kein Unterschied gefunden werden ($p=0,95$, s. Abb. 23).

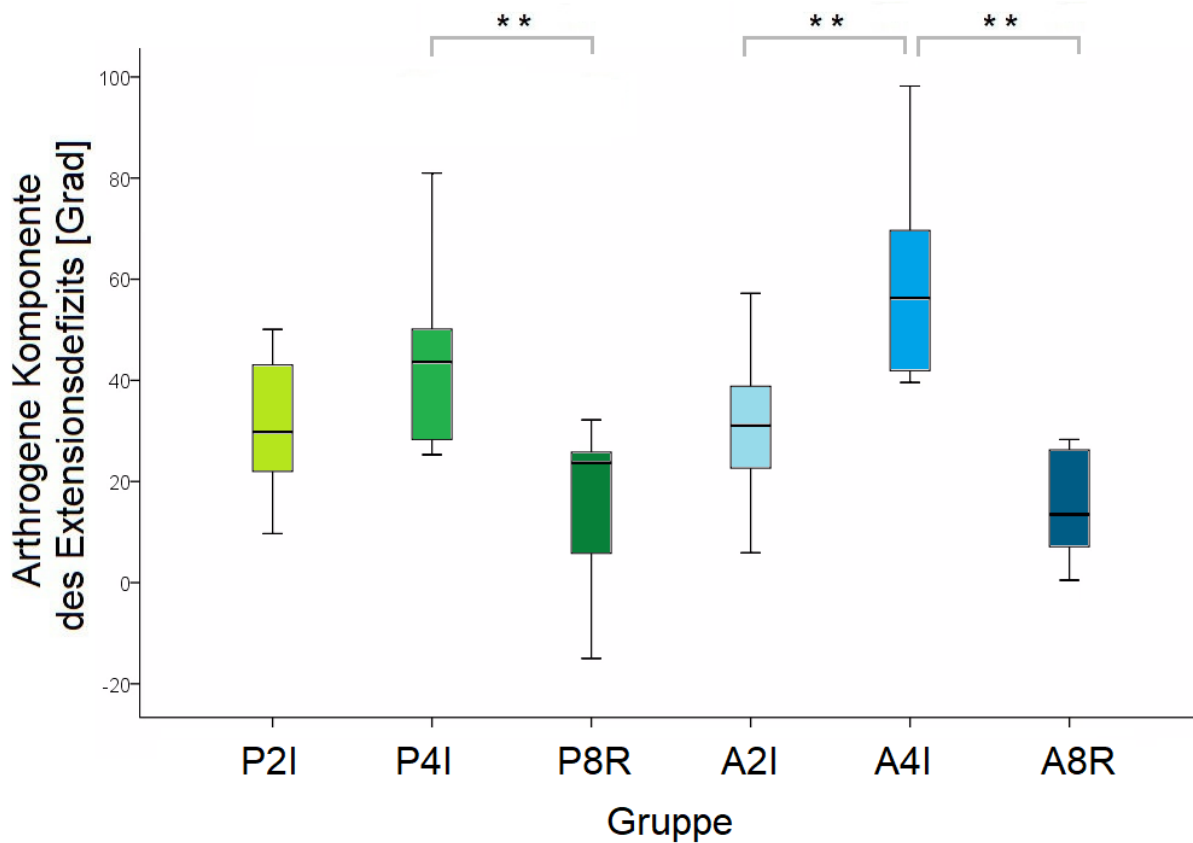


Abb. 23. Arthrogene Komponente des Extensionsdefizits in Grad nach zwei-, vier- und achtwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A2I, A4I, A8R) oder Placebo (P2I, P4I, P8R) (**: $p < 0,01$, n (P8R) = 7, sonst $n = 8$)

Die Ergebnisse der Messungen der Kapsellänge sowie des Kapseldurchmessers sind in Tabelle 6 dargestellt. Es konnte kein Unterschied zwischen beiden Medikamentengruppen A8R und P8R in den inferioren ($p=0,32$) und superioren ($p=0,64$) Kapsellängen sowie im Kapseldurchmesser ($p=0,87$) festgestellt werden.

Tabelle 6. Kapsellänge und -durchmesser in mm nach achtwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A8R) oder Placebo (P8R)

Gruppe	n	Posteriore inferiore Kapsellänge	Superiore posteriore Kapsellänge	Kapseldurchmesser
P8R	3	4, 1 ± 2, 1	2, 7 ± 0, 6	1, 6 ± 0, 1
A8R	4	2, 5 ± 1, 9	3, 0 ± 1, 0	1, 3 ± 0, 2

Es konnte keine statistisch signifikante zeitabhängige Verlängerung der posterioren inferioren Kapsel in allen Atorvastatin-Gruppen festgestellt werden (s. Abb. 24): $p=0,37$ (A2I vs A4I), $p=0,67$ (A4I vs A8R) und $p=0,35$ (A2I vs A8R). Im Gegensatz dazu kam es zu einer Verlängerung der posterioren inferioren Kapsel zwischen den P2I- und P8R-Gruppen. Dieser Effekt war aber nicht statistisch signifikant ($p=0,07$). In P2I- und P4I- sowie P4I- und P8R-Gruppen konnte ebenfalls kein Unterschied festgestellt werden ($p=0,75$ bzw. $p=0,16$, zusammengefasst in der Tabelle 7).

Tabelle 7. *p*-Werte (Inferiore Kapsellänge)

	A2I	A4I	A8R	P2I	P4I	P8R
A2I	-	0,37	0,35	0,56	-	-
A4I	0,37	-	0,67	-	0,73	-
A8R	0,35	0,67	-	-	-	0,32
P2I	0,56	-	-	-	0,75	0,07
P4I	-	0,73	-	0,75	-	0,16
P8R	-	-	0,32	0,07	0,16	-

Die inferiore Kapsel in der A8R-Gruppe mit $2,5 \text{ mm} \pm 1,9 \text{ mm}$ war deutlich stärker verkürzt als in der vergleichbaren P8R-Gruppe mit $4,1 \text{ mm} \pm 2,1 \text{ mm}$ ($p=0,32$, s. Tabelle 7). Die inferiore Kapsel zeigte sich in allen Atorvastatin-Gruppen kürzer als in den Placebo-Gruppen, dieser Effekt war aber nicht statistisch signifikant (s. Abb. 24).

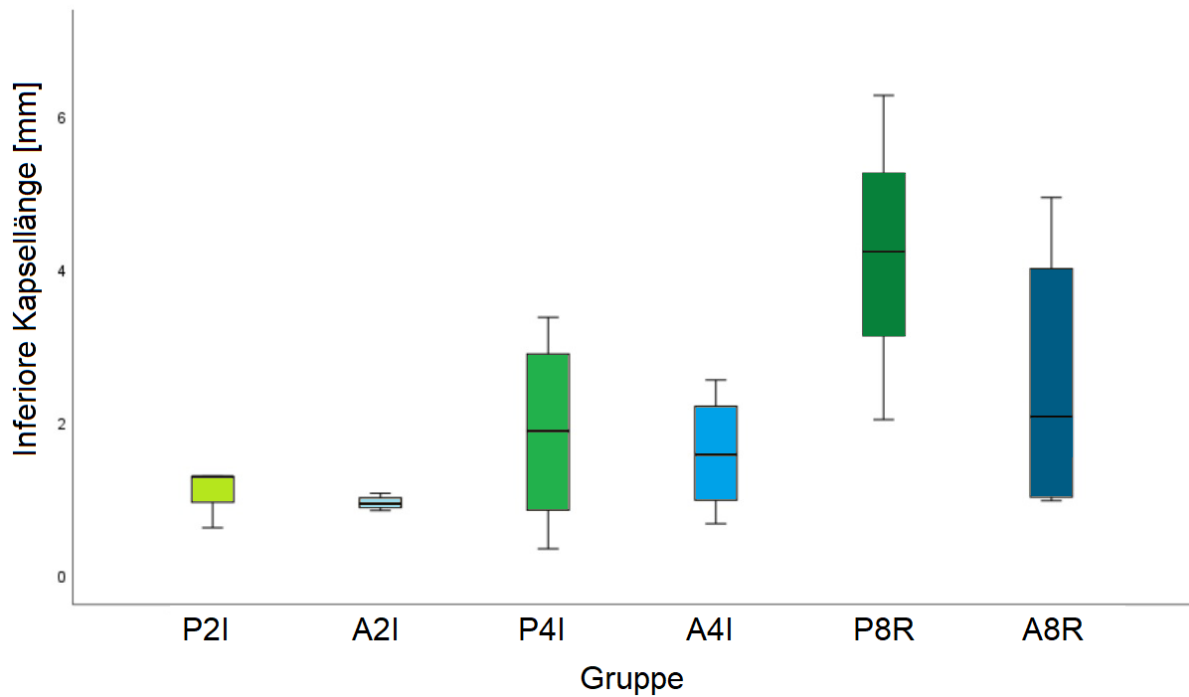


Abb. 24. Inferiore Kapsellängen in mm nach zwei-, vier- und achtwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A2I, A4I, A8R) oder Placebo (P2I, P4I, P8R) (n (P2I, P8R) = 3, n (A2I, P4I, A4I, A8R) = 4)

Es konnte keine signifikante Veränderung in der Länge der posterioren superioren Kniegelenk-Kapsel im Laufe der Zeit (nach zwei, vier bzw. acht Wochen) sowie zwischen einzelnen Medikamentengruppen beobachtet werden (s. Tabelle 8, s. Abb. 25).

Tabelle 8. p-Werte (Superiore Kapsellänge)

	A2I	A4I	A8R	P2I	P4I	P8R
A2I	-	0,91	0,16	0,79	-	-
A4I	0,91	-	0,29	-	0,9	-
A8R	0,16	0,29	-	-	-	0,64
P2I	0,79	-	-	-	0,8	0,48
P4I	-	0,9	-	0,8	-	0,81
P8R	-	-	0,64	0,48	0,81	-

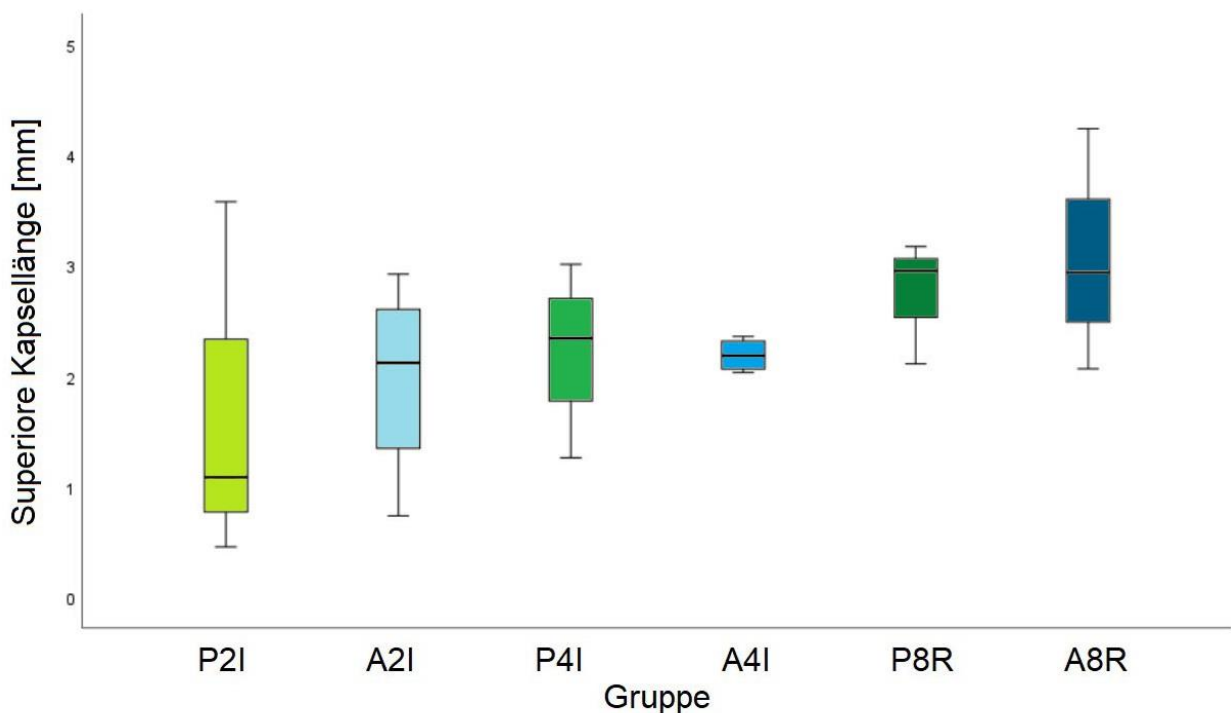


Abb. 25. Superiore Kapsellängen in mm nach zwei-, vier- und achtwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A2I, A4I, A8R) oder Placebo (P2I, P4I, P8R) (n (P2I, P8R) = 3, n (A2I, P4I, A4I, A8R) = 4)

Der Kapseldurchmesser posterior des Meniskus hat mit der Dauer der Immobilisation in beiden Medikamentengruppen zugenommen (s. Abb. 26). Nach 2 Wochen

Immobilisation war der Kapseldurchmesser unter Atorvastatineinfluss deutlich kleiner als nach 4 Wochen Immobilisation (A12 vs. A14: $p < 0,01$, s. Tabelle 9). Es konnte auch ein signifikanter Unterschied zwischen der A2I und der A8R Gruppe festgestellt werden ($p < 0,05$, s. Tabelle 9, s. Abb. 26).

Tabelle 9. p-Werte (Kapseldurchmesser)

	A2I	A4I	R8A	P2I	P4I	P8R
A2I	-	<0,01	0,01	0,24	-	-
A4I	<0,01	-	0,92	-	0,12	-
A8R	0,01	0,92	-	-	-	0,87
P2I	0,24	-	-	-	0,60	0,10
P4I	-	0,12	-	0,60	-	0,31
P8R	-	-	0,87	0,10	0,31	-

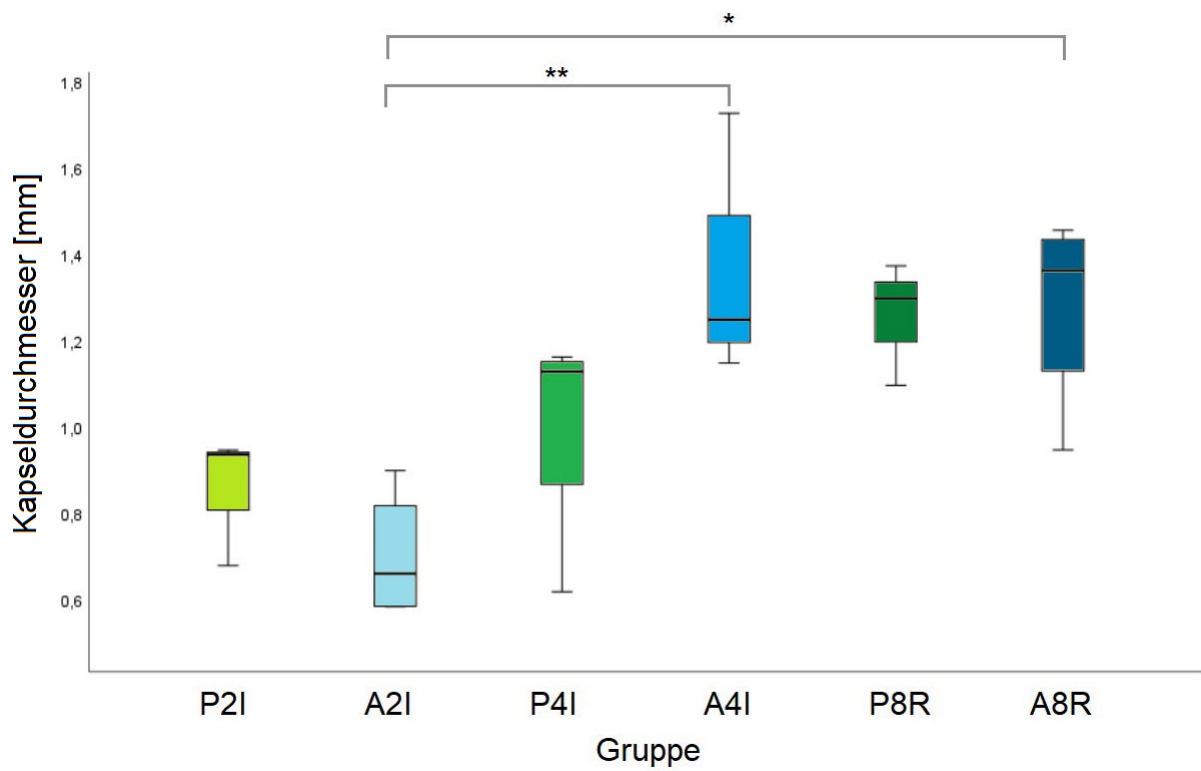


Abb. 26. Kapseldurchmesser in mm nach zwei-, vier- und achtwöchiger Behandlung mit Atorvastatin (A2I, A4I, A8R) oder Placebo (P2I, P4I, P8R) (*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, n (P2I, P8R) = 3, n (A2I, P4I, A4I, A8R) = 4)

5. Diskussion

Als Kontraktur bezeichnet man eine Störung der Gelenkbeweglichkeit, welche nach Traumata auftreten oder durch längere Ruhigstellung hervorgerufen werden kann (81, 428). Posttraumatische Gelenkkontrakturen stellen eine besondere medizinische Herausforderung dar, da sie die Genesung des Patienten deutlich verzögern und oft nur aufwändig mittels Physiotherapie oder Operationen behandelt werden können. Übermäßige aktive Übungen oder Dehnungen können die Fibrose und die anschließende Bewegungseinschränkung sogar verschlimmern (194, 316, 429). Obwohl die chirurgische Behandlung der Kontraktur die Gelenkbewegung verbessern kann, besteht ein dringender Bedarf einer nichtinvasiven prophylaktischen oder Erstlinienbehandlung.

5.1. Das Tiermodell

In den letzten Jahren wurden mehrere neue Tiermodelle von immobilitätsinduzierten und posttraumatischen Gelenkkontrakturen etabliert (s. Tabelle 2, Seite 45). Mehrere Arbeitsgruppen untersuchten die Kontraktorentstehung anhand unterschiedlicher Tiermodelle (meist Ratten und Kaninchen). Durch die wesentlichen Unterschiede im Studiendesign und der Methodologie können die einzelnen Studien nur schwer miteinander verglichen werden. Die meisten experimentellen Studien, die sich mit dem Thema befassen, konzentrieren sich auf immobilisationsinduzierte Kontrakturen (Kap. 2.2.2., Seite 15) und nicht auf jene nach Traumata und Operationen (Kap. 2.2.4, Seite 15). Oft wurden die Studienergebnisse auch auf Kontrakturen infolge chronischer Erkrankungen (Kap. 2.2.3., Seite 15) extrapoliert (162, 427, 430). Eine vorübergehende Immobilisation des betroffenen Gelenks ist oft ein fester Bestandteil des Therapiekonzepts nach Trauma, ist aber nicht der einzige Faktor, der zur Entstehung einer posttraumatischen Gelenkkontraktur führt. Wir haben in der vorliegenden Studie versucht, die Entwicklung der posttraumatischen Gelenkkontraktur durch ein initiales Trauma zu simulieren. Dabei hat auch diese Herangehensweise einige Limitationen. In unserer Studie konnte die initial gesetzte Verletzung nicht standardisiert durchgeführt werden, da Hyperextension und Bohrung am Femurkondylus manuell durchgeführt wurden. Eine der Fehlerquellen in unserer Studie könnte die manuelle Messung bei der Kontrakturbestimmung darstellen. Repetitive Messungen am Gelenk könnten wie eine passive Physiotherapie Kontrakturen lösen und das Bewegungsausmaß vergrößern. Die Immobilisation via K-Draht konnte nicht exakt die klinische Situation widerspiegeln, da beim Menschen

Schienen oder externe Fixatoren verwendet werden. Die eher geringe Gruppengröße (n=8 in allen Gruppen außer P8R, dort n=7), die aus Tierschutzgründen und auf Basis einer knappen Fallzahlberechnung im Rahmen unseres Tierversuchs gewählt wurde, kann zur großen Datenvariabilität führen und bestehende signifikante Unterschiede maskieren oder Koinzidenzen fälschlicherweise als signifikant darstellen.

Die Vergrößerung der Kniebeweglichkeit der Ratte würde nicht direkt eine vergleichbare Verbesserung der Beweglichkeit im menschlichen Knie bedeuten. Trotzdem wäre eine auch geringe Vergrößerung des Gelenkwinkels klinisch relevant. Es ist bekannt, dass bereits ein Knieextensionsdefizit von 8° eine Gangstörung verursachen kann (10). Eine Studie an 18 Patienten zeigte, dass es nach einer arthroskopischen Lyse der posterioren Kapseladhäsionen durchschnittlich zu einer um 6,1° verbesserten Gelenkbeweglichkeit kam (431). In der genannten Studie waren 13 von 15 Patienten nachuntersuchten Patienten mit dem Ergebnis des Eingriffs insgesamt zufrieden (431).

5.1.1. Die posttraumatische Kontraktur im Rattenmodell

Für die Immobilisation benutzten wir eine in Studien vorbeschriebene Methode, in welcher eine temporäre Arthrodese mittels K-Draht erzeugt wird (123, 194, 417). Solange es aber keinen allgemeinen Standard in der Forschung der Gelenkkontrakturen gibt, werden sich die Studien in mehreren Aspekten unterscheiden (Immobilisationsdauer, Kontrakturmessmethode, Tiermodell, Bestimmung der myogenen und arthrogenen Kontrakturkomponenten, Medikamentenapplikationsform). Zum Beispiel wurde in einigen Studien die kontralaterale Extremität der Tiere als Kontrolle benutzt (194), obwohl in anderen in vivo-Studien eine Kontraktorentwicklung am kontralateralen Knie beobachtet wurde (163, 413). Auch bei Patienten mit Arthrose wurde eine Verringerung des Bewegungsausmaßes am nicht betroffenen Bein festgestellt (66).

Trudel et al. (120, 432) konnten nach vierwöchiger Immobilisation ohne vorheriges Trauma der hinteren Extremitäten von Sprague-Dawley-Ratten ein Extensionsdefizit von 40,3° im Vergleich zu einer Kontrollgruppe erzeugen. In unserer Studie betrug das Extensionsdefizit, welches als Differenz zwischen dem Gelenkwinkel vor und nach der Operation definiert wurde, in der P4I-Gruppe 67,3° ± 8,8° (s. Abb. 13). Das in unserer Arbeit verwendete Tiermodell basiert auf Kaninchenmodellstudien von Hildebrand et al. (138) und Nesterenko et al. (422). Wie in der Studie von Baranowski et al. (417)

beinhaltete unser Modell einer posttraumatischen Kniegelenkkontraktur auch die Ruptur der posterioren Kapsel mittels Hyperextensionsmanöver sowie eine intraartikuläre, extrakartilaginäre Knochenverletzung mit darauf folgender vorübergehender Immobilisierung des betroffenen Gelenks.

5.1.2. Vergleich verschiedener Medikamente in Tiermodellen der Gelenkkontraktur

Wie Tabelle 2 zeigt, konnte die Kontrakturreduktion in vorhergehenden Tiermodellen vor allem mittels intraartikulärer Injektionen der Medikamente erzielt werden (156, 197, 410, 412, 413, 198, 217, 400–403, 406, 409). Wong et al. (413) erzielten eine signifikante Zunahme der Kniegelenkbeweglichkeit der Ratten von $8,0^\circ \pm 3,8^\circ$ nach einer einmaligen intraartikulären Injektion der aus *Clostridium hystolicum* isolierten Kollagenase nach der Immobilisation des Gelenks ohne vorausgehendes Trauma. Im ähnlichen Kontrakturmodell von Sotobayashi et al. (217) führte die intraartikuläre Injektion eines HIF-1-Inhibitors in den Kniegelenkspalt von Ratten zu einer signifikanten Vergrößerung des Gelenkwinkels von ca. 10° bzw. 18° im Vergleich zur nach ein- bzw. zweiwöchiger Immobilisation.

Obwohl der Ansatz der o.a. Autoren eine tatsächlich mögliche Behandlungsoption darstellt, ist eine solche Art der Applikation aus mehreren Gründen kaum im klinischen Alltag umsetzbar. Das Risiko einer septischen Arthritis ist nach intraartikulären Injektionen deutlich erhöht (433). Bei einer Injektion kann es zu einer Schädigung von Knorpel, Kapsel und Bändern durch arthrotoxische Effekte der Medikamente kommen (434, 435). Zudem wird eine Injektion von manchen Patienten als schmerzhaft empfunden. Mit dem Ziel, das potentielle Risiko der intraartikulären Injektionen zu vermeiden, wählten wir eine orale Verabreichungsmethode für die Studienmedikation. Da die Medikation dem Futter zugesetzt wurde und die Serumkonzentrationen der Medikamente nicht gemessen wurde, ist die Dosierung in dem von uns verwendeten Studiendesign nicht so genau zu steuern wie bei intraartikulärer und intravenöser Medikamentenapplikation. Auch die Möglichkeit der Erfassung von Nebenwirkungen ist in einem Tierversuch sehr limitiert und wurde daher nicht durchgeführt. Das von uns verwendete Medikament gehört zu den zugelassenen Arzneimitteln, ist nebenwirkungsarm (s. Kap. 2.6.1.1., Seite 40) und wird häufig im klinischen Alltag eingesetzt.

In der Studie von Li et al. (299) vergrößerte sich nach einer oralen Celecoxib- oder Ibuprofengabe der Gelenkwinkel der Kniegelenke der New Zealand Kaninchen signifikant um $26,4^\circ \pm 3,4^\circ$ bzw. $44,2^\circ \pm 4,4^\circ$ im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=20 in jeder der drei Gruppen). In der Publikation wird nicht genau erläutert, wie das Medikament verabreicht wurde. Als Trauma wurden die Kniegelenkkapsel sowie Synovialis verletzt und am Kondylus ein 5x10mm Stück Knorpel-Knochen Gewebe abgetragen. Die Kniegelenke der Kaninchen wurden anschließender für 30 Tage mittels K-Draht immobilisiert. Danach wurden die Drähte entfernt, eine Kraft von 5,5 N im Bereich der Tibia (10 cm caudal des Kniegelenks) aufgebracht und der Gelenkwinkel zwischen Femur und Tibia auf Röntgenbildern bestimmt.

In der Studie von Barlow et al. (408) erhielten zehn Kaninchen in den ersten zwei Tagen intramuskuläre Injektionen von Rosiglitazon. Erst dann wurde die Medikation auf eine orale Form umgestellt und mit einem Apfel den New Zealand Kaninchen angeboten. Insgesamt 20 Tieren inkl. Kontrollgruppe wurde die hintere Kniegelenkkapsel verletzt und das Knie mittels K-Draht in die Beugstellung gebracht. Nach acht Wochen wurden die Drähte entfernt und die hintere Kapsel durchgetrennt. Das Extensionsdefizit wurde als Differenz zwischen dem Gelenkwinkel an der kontralateralen und operierten Extremität bei maximaler Extension definiert. Die Messungen wurden nach 16-wöchiger Remobilisationsphase wiederholt (unter Aufbringung von 20 N cm Drehmoment). Es konnte kein Einfluss des Medikaments auf die Kontrakturzustellung beobachtet werden (408).

Im Gegensatz dazu konnte in der Studie von Ozawa et al. (407) eine myogene Kontrakturkomponente positiv beeinflusst werden. In dieser Studie wurde Celecoxib Wistar-Ratten auch per os appliziert, allerdings ohne dass vorher ein Trauma gesetzt wurde. Wie genau das Medikament verabreicht wurde, ist in der Publikation nicht näher erläutert. Ein myogen bedingtes Extensionsdefizit betrug $15^\circ \pm 6^\circ$ in der Kontrollgruppe (n=10) und $44^\circ \pm 5^\circ$ bei den Ratten, deren Kniegelenk immobilisiert wurde (n=10). Unter Celecoxib (n=10) konnte die myogene Komponente des Extensionsdefizits auf $36^\circ \pm 8^\circ$ reduziert werden. Ozawa et al. führten die Immobilisierung mittels externer Fixatoren durch.

In der Studie von Eford et al. (405) wurde das Kniegelenk der Ratten (Sprague-Dawley) mittels extraperiostaler Ligatur in der Mitte des Femurs und der Tibia in Beugstellung gebracht und auf diese Weise fixiert. Dem Futter der Ratten wurde Montelukast beigemischt. Es wurde zuerst in Ethanol gelöst, mit Wasser verdünnt und dann auf

das Futter aufgetragen. Diese Futterportion wurde den Ratten vor der Mahlzeit angeboten, um sicherzustellen, dass das Medikament auch aufgenommen wird. Eine zweiwöchige orale Montelukastgabe konnte das Kniebewegungsausmaß der Ratten nach Verletzung der Bindegewebe an beiden Kondylen und einer Knorpelschädigung der Trochlea signifikant verbessern. Nach zwei Wochen Immobilisation betrug das Extensionsdefizit in der Kontrollgruppe (n=12) 32° und in der Montelukast-Gruppe 20° (n=12). Eine signifikante Verbesserung des Extensionsdefizits um 9° trat in der Montelukast-Gruppe nach periartikulärer Myotomie und nach Durchtrennung der hinteren Kapsel im Vergleich zur Kontrolle auf, was eine Beeinflussung vor allem sonstiger Komponenten des Extensionsdefizits (Kreuz- und Kollateralbänder, intraartikuläre Adhäsionen) durch Montelukast vermuten lässt. Bei der Schädigung der Gelenkflächen wie im Modell von Eford et al. (405) und Li et al. (299) kann es durch die entstandene Inkongruenz der Gelenkpartner zu einer Kontraktur kommen. Diese entspricht jedoch nicht dem typischen Pathomechanismus der posttraumatischen Gelenkkapselkontraktur, weshalb in unserem Modell der Knorpel intakt gelassen und eine intraartikuläre, aber extrakartilaginäre Läsion gesetzt wurde. Auf diese Weise ist sichergestellt, dass die Reduktion der Beweglichkeit ausschließlich auf die ligamentären und kapsulären Komponenten zurückzuführen ist.

5.2. Bedeutung der Remobilisation

In einigen Tierstudien wurde festgestellt dass sich eine Kontraktur innerhalb einer Woche Immobilisation entwickeln und dann zeitabhängig fortschreiten kann (120, 122, 123, 432). In unserer Studie bildete sich nach zwei eine ausgeprägte Kontraktur aus, welche sich nach insgesamt vier Wochen Immobilisation (A2I, P2I, A4I, P2I) noch etwas verstärkt hatte und nach anschließenden vier Wochen Remobilisation zwar deutlich gemindert war, aber persistierte (A8R bzw. P8R, s. Abb. 18).

Unser Experiment zeigte, dass eine Verbesserung der Kontraktur, dargestellt über eine signifikante Zunahme des Gelenkwinkels, erst durch eine Remobilisation möglich ist und nicht alleine medikamentös durch die Gabe von Atorvastatin erreicht werden kann (A8R bzw. P8R, s. Abb. 18). Die Remobilisation führte sowohl in der A8R- als auch in der P8R-Gruppe zu einer Abnahme des Extensionsdefizits, allerdings ohne erkennbaren Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen (s. Abb. 19). Die Möglichkeit der Ratten, sich frei im Käfig zu bewegen, verbesserte die Kontraktur in der P8R-Gruppe um 25,6° im Vergleich zu P2I- und um 32,0° im Vergleich zu P4I-Gruppe. In der A8R-Gruppe konnte die Kniebeweglichkeit sogar um 40,6° im Vergleich

zu A2I- und um $38,1^\circ$ im Vergleich zu A4I-Gruppe verbessert werden (s. Abb. 19). Wir konnten keine signifikante Verbesserung der Kniebeweglichkeit durch die Gabe von Atorvastatin im Vergleich zum Placebo feststellen (s. Abb. 18).

5.3. Myogene Komponente der Gelenkkontraktur

Morrey et al. vermuten, dass es die Kombination von Weichteiltrauma, Instabilität und knöchernem Trauma sein könnte, die zu einer klinisch relevanten Kontraktur beim Menschen führt (436). Bei einer kurzfristigen Immobilisation wird laut Studienlage in den ersten 2-4 Wochen die Kontraktur durch diese myogene Komponente bedingt (120, 122, 123), die allerdings durch die Remobilisation effektiv behoben werden kann (122).

In der vorliegenden Studie wurde nachgewiesen, dass nach der periartikulären Myotomie in allen Gruppen (A2I, P2I, A4I, P2I, A8R, P8R) der Gelenkwinkel hochsignifikant vergrößert war (s. Abb. 22). Wenn man die physiologische myogene Komponente des Extensionsdefizites im Rattenkniegelenk betrachtet, welche $20,1^\circ - 23,6^\circ$ beträgt, kann man die in der vorliegenden Studie gemessene Vergrößerung des Gelenkwinkels (s. Tabelle 10) besser einordnen (417). In der vorliegenden Studie überstieg die myogene Komponente des Extensionsdefizites in der Placebogruppe nur nach zwei Wochen die physiologischen Werte, und das um weniger als 10 Grad. Nach vier und acht Wochen bewegten sich die gemessenen Werte in der Placebogruppe im Rahmen des Normwertes von $20,1^\circ - 23,6^\circ$, es lag also keine myogene Kontrakturkomponente vor. In der Atorvastatingruppe lag ebenfalls nur nach zwei Wochen eine myogene Kontrakturkomponente vor, hier betrug die Differenz zum Normwert $13,9^\circ - 16,8^\circ$. Nach vier Wochen sowie nach acht Wochen und Remobilisation zeigten sich Werte für das myogene Extensionsdefizit unterhalb des physiologischen Normwertes (s. Tabelle 10).

Tabelle 10. Zusammenfassung: Myogene Kontrakturkomponente des Extensionsdefizits

Blöcke	Placebo (P)	Atorvastatin (A)
2I	$29,7^\circ \pm 5,9^\circ$	$37,5^\circ \pm 17,4^\circ$
4I	$23,5^\circ \pm 14,0^\circ$	$16,8^\circ \pm 10,6^\circ$
8R	$20,4^\circ \pm 8,7^\circ$	$12,7^\circ \pm 6,3^\circ$

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Kaneguchi et al. konnten wir in beiden Medikamentengruppen eine diskrete Verringerung der myogenen Komponente des Extensionsdefizits nach der Remobilisation beobachten (A4I vs. A8R). Die Verringerung der myogenen Komponente der Kontraktur zwischen Woche 2 und Woche 8 war in der Atorvastatingruppe signifikant.

5.4. Arthrogene Komponente der Gelenkkontraktur

Es wird angenommen, dass wenn eine Immobilisation länger besteht, die arthrogene Komponente zum Hauptgrund der Kontraktorentwicklung wird (120, 122, 123), vor allem aufgrund der Veränderungen in der Gelenkkapsel (304, 413). In der Studie von Barlow et al. (437) wurde die hintere Kapsel der Kaninchen (n=20) verletzt. Nach 8 Wochen wurde bei der Hälfte der Tiere ein Release der Kapsel, gefolgt durch eine Manipulation unter Anästhesie durchgeführt. Ein Extensionsdefizit in dieser Studie wurde als Differenz zwischen dem Gelenkwinkel des operierten und kontralateralen Kniegelenks definiert. Dieses betrug in der Gruppe ohne Kapselrelease $129,2^\circ \pm 10,7^\circ$ und in der Interventionsgruppe $29,6^\circ \pm 8,2^\circ$ ($p < 0,01$). Nesterenko et al. (422) fanden ebenfalls eine schwere und dauerhafte Kontraktur in ihrem Kaninchenmodell (Zew Zealand) einer posttraumatischen Gelenkkontraktur nach Bänder- und Kapselverletzungen. Im Rahmen jener Studie wurden die Kniegelenke mithilfe eines K-Drahts für acht Wochen immobilisiert. In einer der Gruppen (n=16 in jeder Gruppe) wurde zusätzlich die posteriore Kapsel verletzt. In der letztgenannten Gruppe war das Extensionsdefizit um $56,3^\circ \pm 24,1^\circ$ größer als in der Gruppe ohne Kapselverletzung ($p < 0,01$). Die Autoren vermuten, dass die Kombination von Kapselkontraktur, Verklebungen zwischen knöchernen Oberflächen und der Kapsel sowie intraartikulären Adhäsionen der Grund für die Dominanz der arthrogenen Komponente der Gelenkkontraktur sein könnte (422).

Arthrogen bedingte Kontrakturen sind durch alleinige Remobilisation nicht vollständig reversibel (122, 306, 427). Kaneguchi et al. (194) trennten eine arthrogen bedingte Kontraktur von einer myogen bedingten, immobilisierungsinduzierten Kontraktur durch eine Messung der Rattenkniebeweglichkeit, indem die Muskeln chirurgisch disseziert wurden. Die Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe zeigten, dass sich die Kniebeweglichkeit nach Remobilisation durch eine Verbesserung der myogenen Kontrakturkomponente

steigerte, die arthrogene Komponente der Kontraktur nach Remobilisation jedoch zugenommen hatte (194).

Laut einer Studie unserer Arbeitsgruppe macht die arthrogene Komponente im Rattenkniegelenk physiologisch $19,7^{\circ}$ - $23,6^{\circ}$ aus (417). Diese physiologische Extensionseinschränkung wurde als Differenz zwischen 180° und einem Kniegelenkwinkel von myotomierten (PM), aber im Vorfeld in ihrer Mobilität nicht eingeschränkten gesunden Ratten berechnet. Eine zwei Wochen lange Immobilisation in der vorliegenden Studie führte bereits dazu, dass dieser Wert deutlich überschritten wurde (Tabelle 11). Es konnte unter Placebo eine Tendenz der Zunahme der arthrogenen Komponente des Extensionsdefizits zwischen Wochen 2 und 4 der Immobilisation (Gruppen P2I und P4I) festgestellt werden ($p = 0,31$, Abb. 16). Unter Atorvastatineinfluss (A2I, A4I) nahm die arthrogene Komponente in diesem Zeitraum sogar hochsignifikant zu. In der Studie von de Oliveira et al. (358) führte die Inkubation der Tendinozyten in Achillessehnen mit Atorvastatin in einer gesteigerten Dosis zu einem erhöhtem Zellumsatz im Gewebe, was dieses Phänomen erklären könnte. Im Gegensatz zur Studie von Kaneguchi et al. (194) zeigte sich in der vorliegenden Studie durch eine vierwöchige Remobilisation (P8R, A8R) eine signifikante Reduktion der arthrogenen Extensionseinschränkung. Trotz deutlicher Besserung der Gelenkbeweglichkeit verblieb jedoch nach der Remobilisation (Gruppen 8R) eine arthrogene Kontraktur von $14,9^{\circ} \pm 17,5^{\circ}$ (Placebo) und $15,3^{\circ} \pm 10,6^{\circ}$ (Atorvastatin) im Vergleich zu der von Baranowski et al. (417) ermittelten physiologischen Extensionseinschränkung im Kniegelenk von gesunden Ratten (Tabelle 11).

Tabelle 11. Zusammenfassung: Arthrogene Kontrakturkomponente des Extensionsdefizits

Blöcke	Placebo (P)	Atorvastatin (A)
2I	$31,2^{\circ} \pm 14,0^{\circ}$	$31,0^{\circ} \pm 15,2^{\circ}$
4I	$43,8^{\circ} \pm 18,3^{\circ}$	$59,2^{\circ} \pm 20,7^{\circ}$
8R	$14,9^{\circ} \pm 17,5^{\circ}$	$15,3^{\circ} \pm 10,6^{\circ}$

In einigen Studien, die sich jedoch hinsichtlich Tiermodell und Genese der Kontraktur unterschieden, war eine Gelenkkontraktur auch noch nach 16 Wochen Remobilisation

nachweisbar (422, 427, 437). Die Arbeitsgruppe von Ando et al. (427) berichtet in ihrer Publikation trotz nachgewiesener arthrogener Veränderungen eine fehlende Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit am Rattenknie durch eine posteriore Kapsulotomie. In jener Studie betrug die Dauer der Immobilisation mittels interner Fixation 4 und 8 Wochen (n=8, Sprague-Dawley Ratten), gefolgt von einer 16-wöchigen Remobilisationsphase. Die periartikuläre Muskulatur wurde disseziert. In diesen Gruppen war der Gelenkwinkel um 13° bzw. 25° kleiner als in der nicht operierten Kontrollgruppe. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen blieben auch nach darauf folgender posteriorer Kapsulotomie bestehen, was auf eine Kontraktur durch andere arthrogene Faktoren hinweist. Der Gelenkwinkel konnte durch die posteriore Kapsulotomie lediglich um 8° bzw. 5° verbessert werden. In einer Studie von Nesterenko et al. (422) wurden Kaninchen (Zew Zealand) nach achtwöchiger Immobilisation für 16 Wochen remobilisiert. In einer der Gruppen wurde zusätzlich eine posteriore Kapsulotomie initial durchgeführt, was im Vergleich zur Kontrollgruppe im Verlauf zu einer um $34,1^\circ \pm 15,58^\circ$ schlechterer Beweglichkeit führte. In einer Studie von Barlow et al. (437) wurde nach einer 16-wöchiger Remobilisationsphase der Gelenkwinkel in der Interventionsgruppe (posteriore Kapsulotomie gefolgt durch Kapselrelease und Manipulation unter Anästhesie 8 Wochen später) und der Kontrollgruppe erneut gemessen und mit demjenigen der nicht-operierten kontralateralen Extremität verglichen. Das Extensionsdefizit (in diesem Fall Differenz zwischen dem Gelenkwinkel des operierten und kontralateralen Kniegelenks) betrug in der Interventionsgruppe $36,5^\circ \pm 14,2^\circ$ und $49,0^\circ \pm 12,7^\circ$ in der Kontrollgruppe.

In der vorliegenden Studie konnte sowohl unter Atorvastatin als auch unter Placebo die arthrogene Komponente nach der Remobilisation verringert werden (Abb. 23). Wir konnten aber keinen signifikanten Unterschied der A8R- zu der P8R-Gruppe feststellen (Abb. 23). Erwähnenswert ist, dass trotz einer signifikanten Zunahme der arthrogenen Kontrakturkomponente bis zur vierten Woche diese durch eine anschließend vierwöchige Remobilisation nahezu vollständig rückgängig gemacht werden konnte (Abb. 23 und Tabelle 11).

5.5. Kapseldurchmesser

Die Kniegelenkskontraktur scheint durch eine verkürzte und verdickte hintere Synovialis/Kapsel hervorgerufen zu werden (50, 120, 222, 305, 438). Der Kapseldurchmesser unter Atorvastatineinfluss erreichte in unserer Studie sein Maximum nach einer vierwöchigen, posttraumatischen Immobilisation (A4I) ($p < 0,01$ zu

A2I-Gruppe) und blieb nach der Remobilisation (A8R) weiterhin größer als in der A2I-Gruppe ($p < 0,05$ zu A2I-Gruppe, $p = 0,92$ zu A4I-Gruppe; s. Abb. 26, Tabelle 9). In den Placebo-Gruppen (P2I, P4I, P8R) konnte eine Veränderung nach 4 Wochen nicht festgestellt werden, allerdings war der Kapseldurchmesser nach der Remobilisation weiterhin vergrößert (s. Abb. 26, Tabelle 9). Trotz der Persistenz einer Kapselverdickung auf mikroskopischer Ebene nach Remobilisation konnte der Gelenkwinkel deutlich vergrößert werden, was auf mögliche Änderungen in der Kapselzusammensetzung bzw. Erhöhung von deren Elastizität hinweisen könnte.

Eine Durchmesserergrößerung der posterioren Kapsel ging mit einer Vergrößerung der arthrogenen Komponente des Extensionsdefizits während der Remobilisation (A2I, P2I, A4I, P8I) einher und könnte tatsächlich mit der Atorvastatinwirkung in Verbindung stehen. Um das defekte Kollagen zu reparieren, wird eine erhöhte MMP-Aktivität benötigt (223). De Oliveira et al. (358) konnten in Ihrer Studie beobachten, dass Atorvastatin in einer höheren Dosierung von 80 mg/Tag konnte die Aktivität der MMP-9 in Achillessehnen von Ratten signifikant erhöhen (358). Eine Verdickung der posterioren Kapsel könnte eine Folge der verstärkten Umbauprozesse sein. Sowohl eine Bestimmung der MMP-Aktivität als auch die Messung des Gehalts von Kollagen I könnte Hinweise darauf liefern, ob diese Veränderung als Folge der Atorvastatinbehandlung betrachtet werden kann. Allerdings fanden sich in der vorliegenden Studie keine Unterschiede im Kapseldurchmesser zwischen einzelnen Atorvastatin- und Placebo-Gruppen (A2I vs. P2I, A4I vs. P4I, A8R vs. P8R; s. Abb. 26, Tabelle 9).

5.6. Kapsellänge

Eine deutliche Verbesserung der Kniebeweglichkeit nach vier Wochen Remobilisation in der A8R-Gruppe im Vergleich zu den A2I- und A4I-Gruppen spiegelte sich nicht in der Veränderung der Kapsellänge wider (s. Abb. 18, Abb. 24, Abb. 25). Im Gegensatz dazu kam es zu in den Placebo-Gruppen mit signifikanter Verbesserung der Kniebeweglichkeit zwischen den P2I- und P8R-Gruppen auch zu Veränderungen auf histologischer Ebene (s. Abb. 18, Abb. 24, Abb. 25). In diesen Placebogruppen kam es zu einer Zunahme der posterioren inferioren Kapsellänge ($p = 0,07$; s. Abb. 24, Tabelle 7). Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die möglicherweise medikamentös induzierte Reduktion der arthrogenen Kontrakturkomponente unter Atorvastatin nicht primär durch eine Veränderung der Kapsellänge bewirkt wird (s. Abb. 18, Abb. 24, Abb. 25). Eine Zunahme der Länge der posterioren inferioren Kapsel

(2I vs. 4I vs. 8R) könnte auch durch das allgemeine Wachstum der Ratte und die Auswirkungen der Remobilisation erklärt werden.

Messungen der Kapsellänge und des -durchmessers wurden nur in den wenigen Studien vorgenommen, die in Studienmethodologie und -fragestellung unserer Arbeit ähnelten. Eine Verkürzung der Synovialislänge wird als eine der Ursachen des Kontraktorentstehungsprozesses vermutet und wurde bereits anhand rückenmarkverletzter Ratten mit immobilisationsinduzierter Kontraktur gezeigt (50, 430, 439). Ozawa et al. (407) führten in Ihrem Kontrakturmodell an Wistar-Ratten eine Kapsellängenmessung nach dreiwöchiger oraler Celecoxibverabreichung durch. Es konnte eine Verkürzung der Gelenkkapsel im Vergleich zu einer nicht immobilisierten Kontrollgruppe, aber kein Effekt des Medikaments auf die Kontraktur festgestellt werden (407). In der Studie von Ando et al. (427), wurde eine Methode zur Bestimmung der Kapsellänge benutzt, die sowohl bei Ozawa et al. (407) als auch in unserer Arbeitsgruppe (415) Anwendung fand. Ando et al. (427) konnten eine signifikante Verkürzung der inferioren posterioren Kapsel bei Sprague-Dawley-Ratten, deren Kniegelenke mittels interner Fixation in Flexion gehalten wurden, erst dann beobachten, wenn die Immobilisationszeit vor einer 16-wöchigen Remobilisation mehr als 8 Wochen betrug. Die superiore posteriore Kapsellänge war bereits nach zweiwöchiger Immobilisation, gefolgt von einer 16-wöchigen Remobilisation, signifikant geringer als bei einer nicht operierten Kontrollgruppe (427). In unserer Studie dauerte die Remobilisation nur vier Wochen (Gruppen A8R und P8R), wodurch die beiden Studien nicht direkt miteinander vergleichbar sind.

6. Zusammenfassung

Posttraumatische Kniegelenkkontrakturen werden als pathologische Reduktion der Gelenkbeweglichkeit beschrieben (440), was einen erheblichen Einfluss auf das Alltagsleben ausüben kann (66, 441–446). Diese Problematik ist in der Orthopädie und Rehabilitationsmedizin von großer Bedeutung. Zum Beispiel wurden 3,6% der Patienten zwei Jahre nach Implantation einer Kniegelenkprothese eine Kontraktur nachgewiesen (73). In unserer Studie konnte in allen Gruppen eine signifikante Reduktion des Gelenkwinkels durch Trauma und Ruhigstellung erzeugt werden, welche auch noch nach vierwöchiger Remobilisation nicht vollständig regredient war (s. Abb. 19).

Zu den therapeutischen Möglichkeiten einer Kontrakturbehandlung gehören Physiotherapie, Dehnungsübungen oder Schienenbehandlungen. Diese Behandlungen sind trotz ihrer empirisch in kleinen Studien nachgewiesenen Effektivität nicht immer ausreichend evidenzbasiert (7, 10, 317). Es kann nach chirurgischen Eingriffen schwierig sein, die ursprüngliche Beweglichkeit und eine vollständige Rehabilitation wiederzuerlangen (296). Während eines chirurgischen Eingriffs zur Kontrakturbehandlung besteht ein gewisses Risiko, Blutgefäße, Nerven und andere Strukturen zu verletzen (10). Die pharmakologische Kontrakturbehandlung bleibt noch immer experimentell (163, 447). In der Literatur wird das Problem einer Kontraktorentwicklung oft als „frustrierend“ und „enttäuschend“ für Chirurg und Patient beschrieben (90, 108, 109). Die Patienten leiden an chronischen Schmerzen und Schlafstörungen, können nicht ausreichend physische Aktivitäten ausüben, schmerzfrei sitzen oder Gewichte tragen (85). Diese Symptome können zu Verlust des Arbeitsplatzes, Sozialisierungsschwierigkeiten und psychischen Störungen führen (82).

Nach der Verletzung eines Gelenks wandern verschiedene Zelltypen (z. B. Mastzellen, Makrophagen, Neutrophile, Thrombozyten, Leukozyten und Fibroblasten) in das geschädigte Gewebe ein und induzieren die Produktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren (448, 449). Dies führt zur Rekrutierung von Myofibroblasten mit der Folge einer übermäßigen Kollagenproduktion und Fibrose der Gelenkkapsel (160, 235). In unserer Studie konnten wir die entscheidende Rolle der arthrogenern Komponenten in der Kontraktorentwicklung bestätigen (s. Abb. 20). Auch Immobilisierung, lokale Hypoxie und intraartikuläre Hämatome fördern die Entwicklung von Kontrakturen (138, 217, 430). Erst nach einer Remobilisationsphase konnte in der

vorliegenden Studie die Kniebeweglichkeit der Ratten medikamentenunabhängig verbessert werden (s. Abb. 18), was schlussendlich auf die Bedeutung der physiotherapeutischen Maßnahmen während der Rehabilitation hinweist.

Viele Forschungsgruppen sind daran interessiert, die zugrundeliegenden Prozesse der Kontraktorentwicklung zu verstehen, u. a. wie die Anwendung von Arzneimitteln mit antifibrotischen Eigenschaften diese verlangsamen oder sogar stoppen könnte. Myofibroblasten spielen eine entscheidende Rolle bei der Kontraktorentwicklung und der fibrotischen Kapselgestaltung durch die Expression von Kollagen und dem kontraktilen Protein α -SMA (17, 262). Die meisten Studien konzentrieren sich auf entzündungshemmende Medikamente, um das periartikuläre Bindegewebe vor posttraumatischer oder immobilitätsinduzierter regionaler Inflammation zu schützen (Tabelle 2). In der vorliegenden verblindeten und randomisierten Studie wollten wir untersuchen, ob und wie oral verabreichtes Atorvastatin die Entwicklung einer Kontraktur beeinflusst. Atorvastatin hat gezeigt, dass es die von TGF- β 1 ausgelöste entzündliche Kaskade und die anschließende Fibrose in verschiedenen Organsystemen erfolgreich hemmt, aber seine Auswirkungen auf die Entwicklung einer posttraumatischen Gelenkkontraktur waren unklar (33, 392, 396, 450). TGF- β 1 ist an der Fibrosierung verschiedener Gewebstypen beteiligt (188, 451). Es führt zur Differenzierung von Myofibroblasten und erhöht ihre Synthesefunktion von Proteinen der extrazellulären Matrix (452). Darüber hinaus induziert es die Produktion von CTGF, welches ebenfalls eine starke fibrotische Wirkung hat (453). Durch die Hemmung von MMPs bremst TGF-1 den Abbau der neu synthetisierten extrazellulären Matrix (454). Atorvastatin ist ein HMG-CoA-Reduktionsinhibitor und in der Lage, Inflamationsreaktionen und Kollagenfaserproduktion zu unterdrücken, möglicherweise durch Hemmung der Expression von TGF- β 1 (455). Atorvastatin unterbricht auch den Signalweg von RhoA, der eine wichtige Rolle bei der Signaltransduktion von fibrotischen und sklerosierenden Erkrankungen spielt (456–458).

In der vorliegenden Studie haben wir einen Schwerpunkt auf die Beurteilung der Gelenkbeweglichkeit, der Kapsellänge und des -durchmessers gelegt. Sowohl in der Placebogruppe (P2I) als auch unter Atorvastatineinfluss (A2I) nahm bereits nach zwei Wochen Immobilisation die arthrogene Kontrakturkomponente zu. Nach weiteren zwei Wochen hatte die arthrogene Kontrakturkomponente in beiden Gruppen weiter deutlich zugenommen und war in der Atorvastatin-Gruppe (A4I) im Vergleich zur

Placebogruppe (P4I) tendenziell stärker ausgeprägt. Es kam zu einer Verringerung der arthrogenen als auch myogenen Kontrakturkomponenten unter Atorvastatineinfluss nach Remobilisation (A8R) im Vergleich zur Kontraktur nach zwei- und vierwöchiger Immobilisation (A2I bzw. A4I). Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Kniebeweglichkeit der Atorvastatingruppe zur Placebo-Kontrollgruppe festgestellt werden. Das Ausmaß der myogenen Kontrakturkomponente blieb auf physiologischem Niveau (A4I, A8R) und konnte durch Atorvastatin bei gleichzeitiger Remobilisation sogar unter dieses gesenkt werden. Unsere Ergebnisse weisen allgemein auf eine eher untergeordnete Rolle der myogenen Komponente bei der posttraumatischen Kontraktorentwicklung hin. Lediglich nach 2 Wochen Immobilisation zeigte die myogene Komponente einen maßgeblichen, über den physiologischen Wert hinausreichenden Einfluss auf die Kniegelenkbeweglichkeit. Auch die Länge der Kapsel in ihren verschiedenen Anteilen scheint sowohl durch medikamentöse Therapie als auch durch Remobilisation nicht beeinflusst zu werden. Trotz der Gelenkwinkelvergrößerung nach Remobilisation blieb die Kapsel verdickt (A8R und P8R). Im Gegensatz dazu nahm der Kapseldurchmesser während der Immobilisation unter Atorvastatineinfluss zu (A4I).

Das Verständnis der molekularen Pathogenese der posttraumatischen Kontrakturstehung kann eine gezielte Therapie in den ersten Stadien der Erkrankung ermöglichen. Eine prophylaktische Anwendung eines solchen Therapeutikums unter Berücksichtigung einer angemessenen Darreichungsform wäre in der Immobilisationsphase noch vor der Rehabilitation vorteilhaft, um die Verzögerung bis zur physiotherapeutischen Behandlung zu überbrücken. Eine Analyse möglicher Signalwege anhand der Genetik kann wichtige Erkenntnisse eines möglichen Therapieansatzes liefern. Im Vergleich zu anderen Studien zu diesem Thema wendeten wir ein bereits zugelassenes und häufig verordnetes Therapeutikum in oraler Darreichungsform für Behandlung einer häufigen, ökonomisch relevanten Komorbidität an. Unsere Studie liefert präklinische Ergebnisse einer möglichen Statinanwendung in der Kontrakturbehandlung, insbesondere in Hinblick auf die vielversprechenden Ergebnisse in Verringerung der muskulären Kontrakturkomponente unter Rehabilitationsbedingungen im Form der Remobilisation nach einer langen Ruhigstellung der betroffenen Extremität.

7. Literaturverzeichnis

1. Clavet H, Hébert PC, Fergusson D, Doucette S, Trudel G. Joint contracture following prolonged stay in the intensive care unit. *CMAJ*. 2008 Mar 11;178(6):691–7. Available from: doi: 10.1503/cmaj.071056
2. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *The Lancet Neurology*. 2010 Feb;9(2):177–89. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70272-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70272-8)
3. Fernandes MR. Arthroscopic capsular release for refractory shoulder stiffness. *Rev Assoc Med Bras*. 2013 Jul;59(4):347–53. Available from: doi: 10.1016/j.ramb.2013.02.004
4. Huang TT, Blackwell SJ, Lewis SR. Ten years of experience in managing patients with burn contractures of axilla, elbow, wrist, and knee joints. *Plast Reconstr Surg*. 1978 Jan;61(1):70–6. Available from: doi: 10.1097/00006534-197801000-00012
5. Singer B, Dunne J, Singer K, Jegasothy G, Allison G. Non-surgical management of ankle contracture following acquired brain injury. *Disabil Rehabil*. 2004 Mar 18;26(6):335–45. Available from: <https://doi.org/10.1080/0963828032000174070>
6. Watson RS, Gouze E, Levings PP, Bush ML, Kay JD, Jorgensen MS, et al. Gene delivery of TGF- β 1 induces arthrofibrosis and chondrometaplasia of synovium in vivo. *Lab Invest*. 2010 Nov 9;90(11):1615–27. Available from: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2010.145>
7. Dudek N, Trudel G. Joint Contractures. In: *Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation*. Elsevier; 2008. p. 651–5.
8. Dehail P, Simon O, Godard AL, Faucher N, Coulomb Y, Schnitzler A, et al. Acquired deforming hypertonia and contractures in elderly subjects: Definition and prevalence in geriatric institutions (ADH survey). *Ann Phys Rehabil Med*. 2014;57(1):11–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2013.11.001>
9. Wagner LM, Capezuti E, Brush BL, Clevenger C, Boltz M, Renz S.

- Contractures in Frail Nursing Home Residents. *Geriatr Nurs (Minneap)*. 2008 Jul;29(4):259–66. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2007.09.002>
10. Chen MR, Dragoo JL. Arthroscopic releases for arthrofibrosis of the knee. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Nov;19(11):709–16. Available from:
<https://doi.org/10.5435/00124635-2011111000-00007>
 11. Magit D, Wolff A, Sutton K, Medvecky MJ. Arthrofibrosis of the Knee. *J Am Acad Orthop Surg*. 2007 Nov;15(11):682–94. Available from:
<http://journals.lww.com/00124635-2007111000-00007>
 12. Halar EM BK. Immobility and inactivity: physiological and functional changes, prevention, and treatment. 2005;(Phys Med Rehabil Princ Pract.):2:1447–67.
 13. Harato K, Nagura T, Matsumoto H, Otani T, Toyama Y, Suda Y. A gait analysis of simulated knee flexion contracture to elucidate knee-spine syndrome. *Gait Posture*. 2008 Nov;28(4):687–92. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2008.05.008>
 14. Cosgarea AJ, DeHaven KE, Lovelock JE. The Surgical Treatment of Arthrofibrosis of the Knee. *Am J Sports Med*. 1994 Mar 23;22(2):184–91. Available from: <https://doi.org/10.1177%2F036354659402200206>
 15. Mariani PP. Arthroscopic release of the posterior compartments in the treatment of extension deficit of knee. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc*. 2010 Jun 26;18(6):736–41. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00167-009-0920-z>
 16. Fox P, Richardson J, McInnes B, Tait D, Bedard M. Effectiveness of a bed positioning program for treating older adults with knee contractures who are institutionalized. *Phys Ther*. 2000 Apr;80(4):363–72. Available from:
<https://doi.org/10.1093/ptj/80.4.363>
 17. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Prunotto M, Desmoulière A, Varga J, et al. Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling. *Am J Pathol*. 2012 Apr;180(4):1340–55. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.02.004>
 18. Ortega N, Behonick D, Stickens D, Werb Z. How proteases regulate bone

- morphogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 May;995:109–16. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb03214.x>
19. Wu Y, Wang J, Scott PG, Tredget EE. Bone marrow-derived stem cells in wound healing: a review. *Wound Repair Regen.* 2007;15 Suppl 1:S18-26. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475x.2007.00221.x>
 20. Raghow R. The role of extracellular matrix in postinflammatory wound healing and fibrosis. *FASEB J.* 1994 Aug;8(11):823–31. Available from: <https://doi.org/10.1096/fasebj.8.11.8070631>
 21. Mattyasovszky SG, Hofmann A, Brochhausen C, Ritz U, Kuhn S, Wollstädter J, et al. The effect of the pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha on human joint capsule myofibroblasts. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(1):R4. Available from: <https://doi.org/10.1186/ar2902>
 22. Matsumoto F, Trudel G, Uthoff HK. High collagen type I and low collagen type III levels in knee joint contracture. *Acta Orthop Scand.* 2002 Jan 8;73(3):335–43. Available from: <https://doi.org/10.1080/000164702320155365>
 23. Bunker TD, Anthony PP. The pathology of frozen shoulder. A Dupuytren-like disease. *J Bone Joint Surg Br.* 1995 Sep;77(5):677–83. Abstract available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7559688/>
 24. Rodeo SA, Hannafin JA, Tom J, Warren RF, Wickiewicz TL. Immunolocalization of cytokines and their receptors in adhesive capsulitis of the shoulder. *J Orthop Res.* 1997 May;15(3):427–36. Available from: doi: 10.1002/jor.1100150316
 25. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev.* 2003 Jul;83(3):835–70. Available from: doi: 10.1152/physrev.2003.83.3.835
 26. Hildebrand KA, Zhang M, Hart DA. Joint capsule matrix turnover in a rabbit model of chronic joint contractures: Correlation with human contractures. *J Orthop Res.* 2006;24(5):1036–43. Available from: <https://doi.org/10.1002/jor.20128>
 27. List M, List M. Polytrauma oder Serienverletzungen. *Physiother der Traumatol.* 2009;407–21. DOI 10.1007/978-3-540-68246-2_1

28. Micallef L, Vedrenne N, Billet F, Coulomb B, Darby IA, Desmoulière A. The myofibroblast, multiple origins for major roles in normal and pathological tissue repair. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5(Suppl 1):S5. Available from: <https://doi.org/10.1186/1755-1536-5-s1-s5>
29. Desmoulière A, Redard M, Darby I, Gabbiani G. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. *Am J Pathol*. 1995 Jan;146(1):56–66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1870783/>
30. Luo Y, Xie X, Luo D, Wang Y, Gao Y. The role of halofuginone in fibrosis: more to be explored? *J Leukoc Biol*. 2017 Dec;102(6):1333–45. Available from: <https://doi.org/10.1189/jlb.3ru0417-148rr>
31. Kulkarni AA, Thatcher TH, Olsen KC, Maggirwar SB, Phipps RP, Sime PJ. PPAR- γ Ligands Repress TGF β -Induced Myofibroblast Differentiation by Targeting the PI3K/Akt Pathway: Implications for Therapy of Fibrosis. Aziz RK, editor. *PLoS One*. 2011 Jan 6;6(1):e15909. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015909>
32. Kis K, Liu X, Hagood JS. Myofibroblast differentiation and survival in fibrotic disease. *Expert Rev Mol Med*. 2011;13. Available from: <https://doi.org/10.1017/s1462399411001967>
33. Klein S, Klösel J, Schierwagen R, Körner C, Granzow M, Huss S, et al. Atorvastatin inhibits proliferation and apoptosis, but induces senescence in hepatic myofibroblasts and thereby attenuates hepatic fibrosis in rats. *Lab Invest*. 2012;92(10):1440–50. Available from: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2012.106>
34. Leask A. Potential Therapeutic Targets for Cardiac Fibrosis. *Circ Res*. 2010 Jun 11;106(11):1675–80. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.217737>
35. Ralphs JR, Benjamin M. The joint capsule: structure, composition, ageing and disease. *J Anat*. 1994;184 (Pt 3(July 1993):503–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1259958/>
36. Zeichen J, Haeder L, Jagodzinski M, Lobenhoffer P, Bosch U, Brand J. Lokalisation von TGF- β und PDGF und deren Bedeutung für die Pathogenese

- der Arthrofibrose. Unfallchirurg. 2008 Feb 2;111(2):79–84. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00113-008-1407-y>
37. Bosch U. Arthrofibrosis. Orthopade. 2002;31(8):785–90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00132-002-0336-7>
 38. Babis GC, Trousdale RT, Pagnano MW, Morrey BF, et al. Poor Outcomes of Isolated Tibial Insert Exchange and Arthrolysis for the Management of Stiffness Following Total Knee Arthroplasty. J Bone Jt Surgery-American Vol. 2001 Oct;83(10):1534–6. Available from: <https://doi.org/10.2106/00004623-200110000-00012>
 39. Laubenthal KN, Smidt GL, Kettelkamp DB. A Quantitative Analysis of Knee Motion During Activities of Daily Living. Phys Ther. 1972 Jan 1;52(1):34–43. Available from: <https://doi.org/10.1093/ptj/52.1.34>
 40. Kalson NS, Borthwick LA, Mann DA, Deehan DJ, Lewis P, Mann C, et al. International consensus on the definition and classification of fibrosis of the knee joint. Bone Joint J. 2016 Nov;98-B(11):1479–88. Available from: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B10.37957>
 41. Norkin C, White J. Measurement of Joint Motion: A Guide to Goniometry. Philadelphia, Pa, USA; 2003.
 42. Fergusson D, Hutton B, Drodge A. The Epidemiology of Major Joint Contractures. Clin Orthop Relat Res. 2007 Mar;456:22–9. Available from: doi: 10.1097/BLO.0B013E3180308456
 43. Su EP, Su SL. The stiff total knee replacement: Evaluation and treatment. Semin Arthroplasty. 2013 Sep;24(3):142–8. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.sart.2013.08.007>
 44. Hakim AJ, Cherkas LF, Spector TD, MacGregor AJ. Genetic associations between frozen shoulder and tennis elbow: a female twin study. Rheumatology 2004 June;42(6):739–742. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg159>
 45. Skutek M, Elsner HA, Slateva K, Mayr HO, Weig TG, van Griensven M, et al. Screening for arthrofibrosis after anterior cruciate ligament reconstruction: Analysis of association with human leukocyte antigen. Arthrosc J Arthrosc

- Relat Surg. 2004 May;20(5):469–73. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.arthro.2004.03.003>
46. Nesterenko S, Sanchez-Sotelo J, Morrey BF. Refractory Elbow Arthrofibrosis. *J Bone Jt Surg*. 2009 Nov;91(11):2693–5. Available from:
doi:10.2106/JBJS.H.00971
 47. Laneuville O, Zhou J, Uthoff HK, Trudel G. Genetic influences on joint contractures secondary to immobilization. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;(456):36–41. Available from:
<https://doi.org/10.1097/blo.0b013e3180312bc1>
 48. Bevan WP, Hall JG, Bamshad M, Staheli LT, Jaffe KM, Song K. Arthrogryposis Multiplex Congenita (Amyoplasia). *J Pediatr Orthop*. 2007 Jul;27(5):594–600. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/BPO.0b013e318070cc76>
 49. Hall JG. Arthrogryposis (multiple congenital contractures): Diagnostic approach to etiology, classification, genetics, and general principles. *Eur J Med Genet* . 2014 Aug;57(8):464–72. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.03.008>
 50. Moriyama H, Yoshimura O, Kawamata S, Takemoto H, Saka Y, Tobimatsu Y. Alteration of Knee Joint Connective Tissues during Contracture Formation in Spastic Rats after an Experimentally Induced Spinal Cord Injury. *Connect Tissue Res*. 2007 Jan 6;48(4):180–7. Available from:
<https://doi.org/10.1080/03008200701413512>
 51. Dittmer DK, Teasell R. Complications of immobilization and bed rest. Part 1: Musculoskeletal and cardiovascular complications. *Can Fam Physician*. 1993 Jun;39:1428–32, 1435–7. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2379624/>
 52. Evans B, Eggers G, Butler J. Experimental immobilization and remobilization of rat knee joints. *J Bone Jt Surg Am*. 1960;42: 737–758.
 53. Enneking WF, Horowitz M. The intra-articular effects of immobilization on the human knee. *J Bone Joint Surg Am*. 1972 Jul;54(5):973–85.
 54. Thaxter TH, Mann RA, Anderson CE. Degeneration of immobilized Knee Joints in rats; histological and autoradiographic study. *J Bone Joint Surg Am*. 1965

Apr;47:567–85.

55. Finsterbush A, Friedman B. Early Changes in Immobilized Rabbits Knee Joints: A Light and Electron Microscopic Study. *Clin Orthop Relat Res.* 1973 May;92:305–19. Available from: <http://journals.lww.com/00003086-197305000-00027>
56. Gardner MJ, Ong BC, Liporace F, Koval KJ. Orthopedic issues after cerebrovascular accident. *American Journal of Orthopedics (Belle Mead, N.J.).* 2002 Oct;31(10):559-568. PMID: 12405561
57. Singer BJ, Jegasothy GM, Singer KP, Allison GT, Dunne JW. Incidence of ankle contracture after moderate to severe acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004 Sep;85(9):1465–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2003.08.103>
58. Smith LR, Lee KS, Ward SR, Chambers HG, Lieber RL. Hamstring contractures in children with spastic cerebral palsy result from a stiffer extracellular matrix and increased in vivo sarcomere length. *J Physiol.* 2011;589(10):2625–39. Available from: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.203364>
59. Woratanarat P, Dabney KW, Miller F. Knee capsulotomy for fixed knee flexion contracture. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2009;43(2):121–7. <https://doi.org/10.3944/aott.2009.121>
60. Yarkony GM, Sahgal V. Contractures. A major complication of craniocerebral trauma. *Clin Orthop Relat Res.* 1987 Jun;(219):93-6. PMID: 3581588
61. Pinedo S, de la Villa FM. Complicaciones en el paciente hemipléjico durante el primer año tras el ictus [Complications in the hemiplegic patient in the first year after the stroke]. *Rev Neurol.* 2001 Feb 1-15;32(3):206-9. Spanish. PMID: 11310269
62. Pohl M, Mehrholz J. A new shoulder range of motion screening measurement: Its reliability and application in the assessment of the prevalence of shoulder contractures in patients with impaired consciousness caused by severe brain damage. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(1):98–104. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.01.038>

63. O'Dwyer NJ, Ada L, Neilson PD. Spasticity and muscle contracture following stroke. *Brain*. 1996;119(5):1737–49. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/119.5.1737>
64. Gracies JM. Pathophysiology of impairment in patients with spasticity and use of stretch as a treatment of spastic hypertonia. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2001 Nov;12(4):747-68, vi. PMID: 11723864
65. Campbell TM, Trudel G, Wong KK, Laneville O. Genome wide Gene Expression Analysis of the Posterior Capsule in Patients with Osteoarthritis and Knee Flexion Contracture. *J Rheumatol*. 2014 Nov 1;41(11):2232–9. Available from: <https://doi.org/10.3899/jrheum.140079>
66. Campbell TM, Trudel G, Laneville O. Knee flexion contractures in patients with osteoarthritis: clinical features and histologic characterization of the posterior capsule. *PM R*. 2015 May;7(5):466-73. doi: 10.1016/j.pmrj.2014.12.001. Epub 2014 Dec 12. PMID: 25511691
67. Eekhoff EM, van der Lubbe PA, Breedveld FC. Flexion contractures associated with a malignant neoplasm: “A paraneoplastic syndrome?”. *Clin Rheumatol*. 1998;17(2):157–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/bf01452265>
68. Yan D, Yang J, Pei F. Total knee arthroplasty treatment of rheumatoid arthritis with severe versus moderate flexion contracture. *J Orthop Surg Res*. 2013;8(1):1. Available from: <https://dx.doi.org/10.1186%2F1749-799X-8-41>
69. Heiberg T, Kvien TK. Preferences for improved health examined in 1,024 patients with rheumatoid arthritis: Pain has highest priority. *Arthritis Rheum* . 2002 Aug 15;47(4):391–7. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.10515>
70. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2004 Sep 23;22(S1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.2165/00019053-200422001-00002>
71. Gault SJ, Spyker JM. Beneficial effect of immobilization of joints in rheumatoid and related arthritides: A splint study using sequential analysis. *Arthritis Rheum*. 1969 Feb;12(1):34–44. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.1780120107>
72. Partridge REH, Duthie JJR. Controlled Trial of the Effect of Complete

- Immobilization of the Joints in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1963 Mar 1;22(2):91–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.22.2.91>
73. Ritter MA, Lutgring JD, Davis KE, Berend ME, Pierson JL, Meneghini RM. The Role of Flexion Contracture on Outcomes in Primary Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2007 Dec;22(8):1092–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2006.11.009>
 74. Lam LO, Swift S, Shakespeare D. Fixed flexion deformity and flexion after knee arthroplasty. *Knee*. 2003 Jun;10(2):181–5. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0968-0160\(02\)00102-3](https://doi.org/10.1016/S0968-0160(02)00102-3)
 75. Pritzker K (2003). Pathology of osteoarthritis. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS (eds). *Osteoarthritis*, 2nd ed. New York: Oxford University Press.
 76. Revell PA, Mayston V, Lalor P, Mapp P. The synovial membrane in osteoarthritis: A histological study including the characterisation of the cellular infiltrate present in inflammatory osteoarthritis using monoclonal antibodies. *Ann Rheum Dis*. 1988;47(4):300–7. Available from: <https://doi.org/10.1136/ard.47.4.300>
 77. Pujol N, Boisrenoult P, Beaufile P. Post-traumatic knee stiffness: Surgical techniques. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015;101(1):S179–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2014.06.026>
 78. Farmer SE, James M. Contractures in orthopaedic and neurological conditions: a review of causes and treatment. *Disabil Rehabil*. 2001 Sep 10;23(13):549–58. Available from: <https://doi.org/10.1080/09638280010029930>
 79. Charalambous CP, Morrey BF. Posttraumatic elbow stiffness. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Aug 1;94(15):1428-37. Available from: doi: 10.2106/JBJS.K.00711. PMID: 22854997
 80. Haller JM, Holt DC, McFadden ML, Higgins TF, Kubiak EN. Arthrofibrosis of the knee following a fracture of the tibial plateau. *Bone Joint J*. 2015 Jan;97-B(1):109-14. doi: 10.1302/0301-620X.97B1.34195. PMID: 25568423
 81. Mellema JJ, Lindenhovius ALC, Jupiter JB. The posttraumatic stiff elbow: an update. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2016 Jun 17;9(2):190–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12178-016-9336-9>

82. Usher KM, Zhu S, Mavropalias G, Carrino JA, Zhao J, Xu J. Pathological mechanisms and therapeutic outlooks for arthrofibrosis. *Bone Res.* 2019;7(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41413-019-0047-x>
83. Gillespie MJ, Friedland J, Dehaven KE. Arthrofibrosis: Etiology, classification, histopathology, and treatment. *Oper Tech Sports Med.* 1998 Apr;6(2):102–10. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1060-1872\(98\)80057-9](https://doi.org/10.1016/S1060-1872(98)80057-9)
84. Werner BC, Cancienne JM, Miller MD, Gwathmey FW. Incidence of Manipulation Under Anesthesia or Lysis of Adhesions After Arthroscopic Knee Surgery. *Am J Sports Med.* 2015 Jul 16;43(7):1656–61. Available from: <https://doi.org/10.1177%2F0363546515578660>
85. Scholtes SA, Khoo-Summers L, Damico KJ. Presentation and management of arthrofibrosis of the knee: A case report. *Physiother Theory Pract.* 2017 Oct 3;33(10):815–24. Available from: <https://doi.org/10.1080/09593985.2017.1346027>
86. Sachs RA, Daniel DM, Stone M Lou, Garfein RF. Patellofemoral problems after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med.* 1989 Nov 23;17(6):760–5. Available from: <https://doi.org/10.1177%2F036354658901700606>
87. Sanders TL, Kremers HM, Bryan AJ, Kremers WK, Stuart MJ, Krych AJ. Procedural intervention for arthrofibrosis after ACL reconstruction: trends over two decades. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2017 Feb 26;25(2):532–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3799-x>
88. Lindenfeld TN, Wojtys EM, Husain A. Surgical treatment of arthrofibrosis of the knee. *Instr Course Lect.* 2000;49:211-21. PMID: 10829177
89. Paulos LE, Rosenberg TD, Drawbert J, Manning J, Abbott P. Infrapatellar contracture syndrome. *Am J Sports Med.* 1987 Jul 23;15(4):331–41. Available from: <https://doi.org/10.1177%2F036354658701500407>
90. Formby PM, Donohue MA, Cannova CJ, Caulfield JP. Hydraulic distension of the knee: a novel treatment for arthrofibrosis after total knee replacement (case series). *ANZ J Surg.* 2016 Jun;86(6):480–2. Available from: <https://doi.org/10.1111/ans.13540>

91. Ekhtiari S, Horner NS, de SA D, Simunovic N, Hirschmann MT, Ogilvie R, et al. Arthrofibrosis after ACL reconstruction is best treated in a step-wise approach with early recognition and intervention: a systematic review. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2017 Dec 4;25(12):3929–37. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00167-017-4482-1>
92. Namba RS, Cafri G, Khatod M, Inacio MCS, Brox TW, Paxton EW. Risk Factors for Total Knee Arthroplasty Aseptic Revision. *J Arthroplasty.* 2013 Sep;28(8):122–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.04.050>
93. Ranawat AS, Ranawat CS, Elkus M, Rasquinha VJ, Rossi R, Babhulkar S. Total knee arthroplasty for severe valgus deformity. *J Bone Joint Surg Am.* 2005 Sep;87 Suppl 1(Pt 2):271-84. doi: 10.2106/JBJS.E.00308 . PMID: 16140800
94. Tjountakaris FP, Tucker BC, Post Z, Pepe MD, Rozco F, Ong AC. Arthroscopic Lysis of Adhesions for the Stiff Total Knee: Results After Failed Manipulation. *Orthopedics.* 2014 May 1;37(5):e482–7. Available from: <https://doi.org/10.3928/01477447-20140430-60>
95. Daluga D, Lombardi AV, Mallory TH, Vaughn BK. Knee manipulation following total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1991 Jun;6(2):119–28. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0883-5403\(11\)80006-9](https://doi.org/10.1016/S0883-5403(11)80006-9)
96. Fitzsimmons SE, Vazquez EA, Bronson MJ. How to treat the stiff total knee arthroplasty?: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res.* 2010 Apr;468(4):1096-106. doi: 10.1007/s11999-010-1230-y. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20087698; PMCID: PMC2835585
97. Nauth A, Egol KA, Walden T, Boyer M, Anglen J, Broekhuysen HM. Softer Tissue Issues in Orthopaedic Trauma. *Journal of Orthopaedic Trauma.* 2019 Jun;33 Suppl 6:S30-S33. doi: 10.1097/ BOT.0000000000001471. PMID:3108314698.
98. Perry J, Antonelli D, Ford W. Analysis of knee-joint forces during flexed-knee stance. *J Bone Joint Surg Am.* 1975 Oct;57(7):961-7. PMID: 1194303
99. Harato K, Nagura T, Matsumoto H, Otani T, Toyama Y, Suda Y. Knee flexion contracture will lead to mechanical overload in both limbs: A simulation study using gait analysis. *Knee.* 2008 Dec;15(6):467–72. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.knee.2008.07.003>

100. Freiling D, Lobenhoffer P. Die operative Behandlung von Streckdefiziten am Kniegelenk. *Oper Orthop Traumatol.* 2009 Dec 21;21(6):545–56. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00064-009-2004-0>
101. Dragoo JL, Johnson C, McConnell J. Evaluation and Treatment of Disorders of the Infrapatellar Fat Pad. *Sport Med.* 2012 Jan;42(1):51–67. Available from: <https://doi.org/10.2165/11595680-000000000-00000>
102. Ioan-Facsinay A, Kloppenburg M. An emerging player in knee osteoarthritis: the infrapatellar fat pad. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):225. Available from: <https://doi.org/10.1186/ar4422>
103. Turhan E, Doral MN, Atay AÖ, Demirel M. A giant extrasynovial osteochondroma in the infrapatellar fat pad: End stage Hoffa's disease. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008;128(5):515–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00402-007-0397-5>
104. Matthews LS, Sonstegard DA, Henke JA. Load bearing characteristics of the patello-femoral joint. *Acta Orthop.* 1977;48(5):511–6. Available from: <https://doi.org/10.3109/17453677708989740>
105. Eakin CL. Knee Arthrofibrosis. *Phys Sportsmed.* 2001 Mar 19;29(3):31–42. Available from: <https://doi.org/10.3810/psm.2001.03.668>
106. Shelbourne KD, Patel D V, Martini DJ. Classification and Management of Arthrofibrosis of the Knee after Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Am J Sports Med.* 1996 Nov 23;24(6):857–62. Available from: <https://doi.org/10.1177%2F036354659602400625>
107. Petsche TS, Hutchinson MR. Loss of Extension After Reconstruction of the Anterior Cruciate Ligament. *J Am Acad Orthop Surg.* 1999 Mar;7(2):119–27. Available from: <https://doi.org/10.5435/00124635-199903000-00005>
108. Schiavone Panni A, Cerciello S, Vasso M, Tartarone M. Stiffness in total knee arthroplasty. *J Orthop Traumatol.* 2009;10(3):111–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10195-009-0054-6>
109. Dennis DA. The stiff total knee arthroplasty: causes and cures. *Orthopedics.* 2001 Sep;24(9):901-2. PMID: 11570479

110. Baier C, Springorum HR, Maderbacher G, Winkler S, Füchtmeier B, Neugebauer R. Irradiation in the treatment of arthrofibrosis after total knee arthroplasty: a preliminary trial. *Open Med.* 2012 Aug 1;7(4):553–6. Available from: <https://doi.org/10.2478/s11536-012-0009-9>
111. Monument MJ, Hart DA, Salo PT, Befus AD, Hildebrand KA. Posttraumatic elbow contractures: Targeting neuroinflammatory fibrogenic mechanisms. *J Orthop Sci.* 2013;18(6):869–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00776-013-0447-5>
112. Ipach I, Mittag F, Lahrmann J, Kunze B, Kluba T. Arthrofibrosis after TKA - Influence factors on the absolute flexion and gain in flexion after manipulation under anaesthesia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12(1):184. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-184>
113. Kim DH, Gill TJ, Millett PJ. Arthroscopic treatment of the arthrofibrotic knee. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 2004 Jul;20:187–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2004.04.036>
114. Pan LH, Ohtani H, Yamauchi K, Nagura H. Co-expression of TNF α and IL-1 β in human acute pulmonary fibrotic diseases: An immunohistochemical analysis. *Pathol Int .* 1996 Feb;46(2):91–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1996.tb03584.x>
115. Hagiwara Y, Chimoto E, Takahashi I, Ando A, Sasano Y, Itoi E. Expression of Transforming Growth Factor-beta 1 and Connective Tissue Growth Factor in the Capsule in a Rat Immobilized Knee Model. *Ups J Med Sci.* 2008;113(2):221–34. Available from: <https://doi.org/10.3109/2000-1967-223>
116. Ouyang X, Ghani A, Mehal WZ. Inflammasome biology in fibrogenesis. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2013;1832(7):979–88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.03.020>
117. Huang YP, Fann CY, Chiu YH, Yen MF, Chen LS, Chen HH, et al. Association of Diabetes Mellitus With the Risk of Developing Adhesive Capsulitis of the Shoulder: A Longitudinal Population-Based Followup Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Jul;65(7):1197–202. Available from: <https://doi.org/10.1002/acr.21938>
118. Teixeira PAG, Balaj C, Chanson A, Lecocq S, Louis M, Blum A. Adhesive

- Capsulitis of the Shoulder: Value of Inferior Glenohumeral Ligament Signal Changes on T2-Weighted Fat-Saturated Images. *Am J Roentgenol*. 2012 Jun;198(6):W589–96. Available from: doi: 10.2214/AJR.11.7453
119. Wong CK, Levine WN, Deo K, Kesting RS, Mercer EA, Schram GA, et al. Natural history of frozen shoulder: fact or fiction? A systematic review. *Physiotherapy*. 2017 Mar;103(1):40–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.physio.2016.05.009>
 120. Trudel G, Uhthoff HK. Contractures secondary to immobility: Is the restriction articular or muscular? An experimental longitudinal study in the rat knee. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81(1):6–13. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(00\)90213-2](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(00)90213-2)
 121. Trudel G. Differentiating the myogenic and arthrogenic components of joint contractures. An experimental study on the rat knee joint. *Int J Rehabil Res*. 1997 Dec;20(4):397-404. doi: 10.1097/00004356-199712000-00006. PMID: 9459106
 122. Trudel G, Laneuville O, Coletta E, Goudreau L, Uhthoff HK. Quantitative and temporal differential recovery of articular and muscular limitations of knee joint contractures; results in a rat model. *J Appl Physiol*. 2014;117(7):730–7. Available from: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00409.2014>
 123. Nagai M, Aoyama T, Ito A, Iijima H, Yamaguchi S, Tajino J, et al. Contributions of biarticular myogenic components to the limitation of the range of motion after immobilization of rat knee joint. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-224>
 124. Mariani PP, Santori N, Rovere P, Rocca C Della, Adriani E. Histological and structural study of the adhesive tissue in knee fibroarthrosis: A clinical-pathological correlation. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. 1997 Jun;13(3):313–8. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0749-8063\(97\)90027-X](https://doi.org/10.1016/S0749-8063(97)90027-X)
 125. Freeman TA, Parvizi J, Dela Valle CJ, Steinbeck MJ. Mast cells and hypoxia drive tissue metaplasia and heterotopic ossification in idiopathic arthrofibrosis after total knee arthroplasty. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2010;3(1):17. Available from: <https://doi.org/10.1186/1755-1536-3-17>
 126. Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for

- fibrotic disease. *Nat Med*. 2012 Jul 6;18(7):1028–40. Available from:
<https://doi.org/10.1038/nm.2807>
127. Monument MJ, Hart DA, Salo PT, Befus AD, Hildebrand KA. Neuroinflammatory Mechanisms of Connective Tissue Fibrosis: Targeting Neurogenic and Mast Cell Contributions. *Adv Wound Care* . 2015 Mar;4(3):137–51. Available from: <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0509>
 128. Pines M. Halofuginone for fibrosis, regeneration and cancer in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14778–86. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14778>
 129. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Galli A, Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G. The Myofibroblast. *Am J Pathol*. 2007 Jun;170(6):1807–16. Available from: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070112>
 130. Pines M, Spector I. Halofuginone — The Multifaceted Molecule. *Molecules* . 2015 Jan 5;20(1):573–94. Available from:
<https://doi.org/10.3390/molecules20010573>
 131. Gabbiani G, Ryan GB, Majno G. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. *Experientia* . 1971 May;27(5):549–50. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF02147594>
 132. Majno G, Gabbiani G, Hirschel BJ, Ryan GB, Statkov PR. Contraction of granulation tissue in vitro: similarity to smooth muscle. *Science*. 1971 Aug 6;173(3996):548–50. Available from:
<https://doi.org/10.1126/science.173.3996.548>
 133. Gabbiani G. Some historical and philosophical reflections on the myofibroblast concept. *Curr Top Pathol*. 1999;93:1–5. Available from:
https://doi.org/10.1007/978-3-642-58456-5_1
 134. Desmoulière A, Guyot C, Gabbiani G. The stroma reaction myofibroblast: A key player in the control of tumor cell behavior. *Int J Dev Biol*. 2004;48(5–6):509–17. Available from: <https://doi.org/10.1387/ijdb.041802ad>
 135. Hinz B, Darby IA, Gabbiani G, Desmoulière A. The Role of the Myofibroblast in Fibrosis and Cancer Progression. In: *Tumor-Associated Fibroblasts and their Matrix*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2011. p. 37–74. Available from:

https://doi.org/10.1007/978-94-007-0659-0_3

136. Remst DFG, Blom AB, Vitters EL, Bank RA, van den Berg WB, Blaney Davidson EN, et al. Gene Expression Analysis of Murine and Human Osteoarthritis Synovium Reveals Elevation of Transforming Growth Factor β -Responsive Genes in Osteoarthritis-Related Fibrosis. *Arthritis Rheumatol* . 2014 Mar;66(3):647–56. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.38266>
137. Seki E, Brenner DA. Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015 Jul;22(7):512–8. Available from: <https://doi.org/10.1002/jhbp.245>
138. Hildebrand KA, Sutherland C, Zhang M. Rabbit knee model of post-traumatic joint contractures: The long-term natural history of motion loss and myofibroblasts. *J Orthop Res*. 2004;22(2):313–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.orthres.2003.08.012>
139. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The Basic Science of Wound Healing. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Jun;117:12S-34S. Available from: doi: 10.1097/01.prs.0000225430.42531.c2
140. Abdel MP, Morrey ME, Barlow JD, Kreofsky CR, An K-N, Steinmann SP, et al. Myofibroblast cells are preferentially expressed early in a rabbit model of joint contracture. *J Orthop Res*. 2012 May;30(5):713–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/jor.21588>
141. Remst DFG, Blaney Davidson EN, van der Kraan PM. Unravelling osteoarthritis-related synovial fibrosis: A step closer to solving joint stiffness. *Rheumatol (Oxford)*. 2015;54(11):1954–63. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev228>
142. Nanthakumar CB, Hatley RJD, Lemma S, Gauldie J, Marshall RP, Macdonald SJF. Dissecting fibrosis: therapeutic insights from the small-molecule toolbox. *Nat Rev Drug Discov*. 2015 Oct 4;14(10):693–720. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrd4592>
143. Iredale JP, Thompson A, Henderson NC. Extracellular matrix degradation in liver fibrosis: Biochemistry and regulation. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2013;1832(7):876–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.11.002>

144. Guyot C, Lepreux S, Combe C, Doudnikoff E, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Desmoulière A. Hepatic fibrosis and cirrhosis: the (myo)fibroblastic cell subpopulations involved. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006 Feb;38(2):135-51. doi: 10.1016/j.biocel.2005.08.021 . Epub 2005 Sep 23. PMID: 16257564
145. Keeley EC, Mehrad B, Strieter RM. The role of fibrocytes in fibrotic diseases of the lungs and heart. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2011;4(1):2–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/1755-1536-4-2>
146. Saika S, Yamanaka O, Sumioka T, Miyamoto T, Miyazaki K, Okada Y, et al. Fibrotic disorders in the eye: Targets of gene therapy. *Prog Retin Eye Res.* 2008 Mar;27(2):177–96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2007.12.002>
147. Desmoulière A, Darby IA, Gabbiani G. Normal and Pathologic Soft Tissue Remodeling: Role of the Myofibroblast, with Special Emphasis on Liver and Kidney Fibrosis. *Lab Investig.* 2003;83(12):1689–707. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.lab.0000101911.53973.90>
148. Iwano M, Plieth D, Danoff TM, Xue C, Okada H, Neilson EG. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest.* 2002 Aug 1;110(3):341–50. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI15518>
149. Blaauboer ME, Smit TH, Hanemaaijer R, Stoop R, Everts V. Cyclic mechanical stretch reduces myofibroblast differentiation of primary lung fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 Jan;404(1):23–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.11.033>
150. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis — A Common Pathway to Organ Injury and Failure. *N Engl J Med.* 2015 Mar 19;372(12):1138–49. Available from: DOI: 10.1056/NEJMra1300575
151. Stone RC, Pastar I, Ojeh N, Chen V, Liu S, Garzon KI, et al. Epithelial-mesenchymal transition in tissue repair and fibrosis. *Cell Tissue Res.* 2016 Sep 27;365(3):495–506. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2464-0>
152. Desmoulière A, Chaponnier C, Gabbiani G. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. *Wound Repair Regen.* 13(1):7–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2005.130102.x>

<https://dx.doi.org/10.1097%2FBLO.0b013e3180312c01>

162. Trudel G, Uthoff HK, Goudreau L, Laneville O. Quantitative analysis of the reversibility of knee flexion contractures with time: An experimental study using the rat model. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-338>
163. Abdel MP, Morrey ME, Grill DE, Kolbert CP, An KN, Steinmann SP, et al. Effects of joint contracture on the contralateral unoperated limb in a rabbit knee contracture model: A biomechanical and genetic study. *J Orthop Res.* 2012;30(10):1581–5. Available from: <https://doi.org/10.1002/jor.22106>
164. Doornberg JN, Bosse T, Cohen MS, Jupiter JB, Ring D, Kloen P. Temporary presence of myofibroblasts in human elbow capsule after trauma. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Mar 5;96(5):e36. Available from: <https://doi.org/10.2106/jbjs.m.00388>
165. Shephard P, Martin G, Smola-Hess S, Brunner G, Krieg T, Smola H. Myofibroblast differentiation is induced in keratinocyte-fibroblast co-cultures and is antagonistically regulated by endogenous transforming growth factor-beta and interleukin-1. *Am J Pathol.* 2004 Jun;164(6):2055–66. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)63764-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)63764-9)
166. Serini G, Gabbiani G. Mechanisms of myofibroblast activity and phenotypic modulation. *Exp Cell Res.* 1999 Aug 1;250(2):273–83. Available from: <https://doi.org/10.1006/excr.1999.4543>
167. Tomasek J, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002 May;3(5):349–63. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrm809>
168. Skalli O, Ropraz P, Trzeciak A, Benzouana G, Gillesse D. A Monoclonal Antibody against α -Smooth Muscle Actin: A New Probe for Smooth Muscle Differentiation. 1986;103(6):2787–96. Available from: <https://doi.org/10.1083/jcb.103.6.2787>
169. Schurch W, Seemayer TA, Hinz B GG. Myofibroblast. In: Mills SE, editor. *Histology for Pathologists.* Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins Publishers; 2007. p. 123–164.

170. Hinz B. The myofibroblast: Paradigm for a mechanically active cell. *J Biomech.* 2010;43(1):146–55. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2009.09.020>
171. Tomasek J, Rayan GM. Correlation of α -smooth muscle actin expression and contraction in Dupuytren's disease fibroblasts. *J Hand Surg Am.* 1995 May 1;20(3):450–5. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0363-5023\(05\)80105-4](https://doi.org/10.1016/S0363-5023(05)80105-4)
172. Liu R-M, Gaston Pravia KA. Oxidative stress and glutathione in TGF- β -mediated fibrogenesis. *Free Radic Biol Med.* 2010 Jan;48(1):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.09.026>
173. Gasse P, Mary C, Guenon I, Noulin N, Charron S, Schnyder-Candrian S, et al. IL-1R1/MyD88 signaling and the inflammasome are essential in pulmonary inflammation and fibrosis in mice. *J Clin Invest.* 2007 Nov 8; Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI32285>
174. Di Vita G, Patti R, D'Agostino P, Caruso G, Arcara M, Buscemi S, et al. Cytokines and growth factors in wound drainage fluid from patients undergoing incisional hernia repair. *Wound Repair Regen.* 2006 Jun 28;14(3):259–64. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2006.00120.x>
175. Grellner W, Georg T, Wilske J. Quantitative analysis of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α) in human skin wounds. *Forensic Sci Int.* 2000 Sep;113(1–3):251–64. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0379-0738\(00\)00218-8](https://doi.org/10.1016/S0379-0738(00)00218-8)
176. Wynn T. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.* 2008 Jan;214(2):199–210. Available from: <https://doi.org/10.1002/path.2277>
177. Pardo A, Selman M. Matrix Metalloproteases in Aberrant Fibrotic Tissue Remodeling. *Proc Am Thorac Soc.* 2006 Jun 1;3(4):383–8. Available from: <https://doi.org/10.1513/pats.200601-012tk>
178. Chaudhary K, Madaio MP. Amino acid limitation stress response in inflammation. *Transl Cancer Res.* 2016;5(3):220–2. Available from: doi: [10.21037/tcr.2016.06.27](https://doi.org/10.21037/tcr.2016.06.27)
179. Wynn TA. Fibrotic disease and the TH1/TH2 paradigm. *Nat Rev Immunol.* 2004 Aug;4(8):583–94. Available from: <https://doi.org/10.1038/nri1412>

180. Sziksz E, Pap D, Lippai R, Béres NJ, Fekete A, Szabó AJ, et al. Fibrosis Related Inflammatory Mediators: Role of the IL-10 Cytokine Family. *Mediators Inflamm* . 2015;2015:1–15. Available from: <https://doi.org/10.1155/2015/764641>
181. Snelling SJB, Bas S, Puskas GJ, Dakin SG, Suva D, Finckh A, et al. Presence of IL-17 in synovial fluid identifies a potential inflammatory osteoarthritic phenotype. Cunha TM, editor. *PLoS One*. 2017 Apr 11;12(4):e0175109. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175109>
182. Shen J, Li S, Chen D. TGF- β signaling and the development of osteoarthritis. *Bone Res*. 2014 Dec 27;2(1):14002. Available from: <https://doi.org/10.1038/boneres.2014.2>
183. Millett PJ, Williams RJ, Wickiewicz TL. Open Debridement and Soft Tissue Release as a Salvage Procedure for the Severely Arthrofibrotic Knee. *Am J Sports Med*. 1999 Sep 17;27(5):552–61. Available from: <https://doi.org/10.1177%2F03635465990270050201>
184. Wu J, Chitapanarux T, Chen Y, Soon RK, Yee HF. Intestinal myofibroblasts produce nitric oxide in response to combinatorial cytokine stimulation. *J Cell Physiol*. 2013 Mar;228(3):572–80. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcp.24164>
185. El Agha E, Kramann R, Schneider RK, Li X, Seeger W, Humphreys BD, et al. Mesenchymal Stem Cells in Fibrotic Disease. *Cell Stem Cell*. 2017 Aug;21(2):166–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.07.011>
186. Bonner JC. Regulation of PDGF and its receptors in fibrotic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004 Aug;15(4):255–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2004.03.006>
187. Powell DW, Mifflin RC, Valentich JD, Crowe SE, Saada JI, West AB. Myofibroblasts. I. Paracrine cells important in health and disease. *Am J Physiol*. 1999 Jul;277(1 Pt 1):C1-9. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1999.277.1.c1>
188. Biernacka A, Dobaczewski M, Frangogiannis NG. TGF- β signaling in fibrosis. *Growth Factors*. 2011 Oct 11;29(5):196–202. Available from: <https://doi.org/10.3109/08977194.2011.595714>

189. Wipff PJ, Hinz B. Myofibroblasts work best under stress. *J Bodyw Mov Ther.* 2009 Apr;13(2):121-7. doi: 10.1016/j.jbmt.2008.04.031 . Epub 2008 May 12. PMID: 19329048
190. Hayashi N, Kakimuma T, Soma Y, Grotendorst GR, Tamaki K, Harada M, Igarashi A. Connective tissue growth factor is directly related to liver fibrosis. *Hepatogastroenterology.* 2002 Jan-Feb;49(43):133-5. PMID: 11941937
191. Chen S, Crawford M, Day RM, Briones VR, Leader JE, Jose PA, et al. RhoA Modulates Smad Signaling during Transforming Growth Factor- β -induced Smooth Muscle Differentiation. *J Biol Chem.* 2006 Jan 20;281(3):1765–70. Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.M507771200>
192. Mattyasovszky SG, Wollstadter J, Martin A, Ritz U, Baranowski A, Ossendorf C, et al. Inhibition of contractile function in human joint capsule myofibroblasts by targeting the TGF- β 1 and PDGF pathways. *PLoS One.* 2016;11(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145948>
193. Grotendorst GR. Connective tissue growth factor: a mediator of TGF- β action on fibroblasts. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1997 Sep;8(3):171–9. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1359-6101\(97\)00010-5](https://doi.org/10.1016/S1359-6101(97)00010-5)
194. Kaneguchi A, Ozawa J, Kawamata S, Yamaoka K. Development of arthrogenic joint contracture as a result of pathological changes in remobilized rat knees. *J Orthop Res.* 2017;35(7):1414–23. Available from: <https://doi.org/10.1002/jor.23419>
195. Wipff PJ, Rifkin DB, Meister JJ, Hinz B. Myofibroblast contraction activates latent TGF- β 1 from the extracellular matrix. *J Cell Biol.* 2007;179(6):1311–23. Available from: <https://doi.org/10.1083/jcb.200704042>
196. Popova AP, Bozyk PD, Goldsmith AM, Linn MJ, Lei J, Bentley JK, et al. Autocrine production of TGF- β 1 promotes myofibroblastic differentiation of neonatal lung mesenchymal stem cells. *Am J Physiol Cell Mol Physiol.* 2010 Jun;298(6):L735–43. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00347.2009>
197. Fukui N, Fukuda A, Kojima K, Nakajima K, Oda H, Nakamura K. Suppression of fibrous adhesion by proteoglycan decorin. *J Orthop Res.* 2001;19(3):456–62. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0736-0266\(00\)90016-0](https://doi.org/10.1016/s0736-0266(00)90016-0)

198. Fukui N, Tashiro T, Hiraoka H, Oda H, Nakamura K. Adhesion formation can be reduced by the suppression of transforming growth factor-beta1 activity. *J Orthop Res*. 2000;18(2):212–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/jor.1100180208>
199. Blaney Davidson EN, Vitters EL, van den Berg WB, van der Kraan PM. TGF β -induced cartilage repair is maintained but fibrosis is blocked in the presence of Smad7. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):1–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1186%2Far1931>
200. Scharstuhl A, Vitters EL, van der Kraan PM, van den Berg WB. Reduction of osteophyte formation and synovial thickening by adenoviral overexpression of transforming growth factor β /bone morphogenetic protein inhibitors during experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Dec;48(12):3442–51. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.11328>
201. Sakamoto J, Origuchi T, Okita M, Nakano J, Kato K, Yoshimura T, et al. Immobilization-Induced Cartilage Degeneration Mediated Through Expression of Hypoxia-Inducible Factor-1 α , Vascular Endothelial Growth Factor, and Chondromodulin-I. *Connect Tissue Res*. 2009 Jan 6;50(1):37–45. Available from: <https://doi.org/10.1080/03008200802412454>
202. Hagiwara Y, Ando A, Onoda Y, Takemura T, Minowa T, Hanagata N, et al. Coexistence of fibrotic and chondrogenic process in the capsule of idiopathic frozen shoulders. *Osteoarthr Cartil*. 2012 Mar;20(3):241–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.12.008>
203. Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2003 Dec;3(10):721–32. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrc1187>
204. Jeong H-J, Chung H-S, Lee B-R, Kim S-J, Yoo S-J, Hong S-H, et al. Expression of proinflammatory cytokines via HIF-1 α and NF- κ B activation on desferrioxamine-stimulated HMC-1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* . 2003 Jul;306(4):805–11. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)01073-8](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)01073-8)
205. Yabe Y, Hagiwara Y, Suda H, Ando A, Onoda Y, Tsuchiya M, et al. Joint immobilization induced hypoxic and inflammatory conditions in rat knee joints. *Connect Tissue Res*. 2013;54(3):210–7. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23496380/>

206. Brown C, Toth A, Magnussen R. Clinical benefits of intra-articular anakinra for persistent knee effusion. *J Knee Surg.* 2011;24(1):61–5. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1275398>
207. Lee WS, Lim JH, Sung MS, Lee EG, Oh YJ, Yoo WH. Ethyl acetate fraction from *Angelica sinensis* inhibits IL-1 β -induced rheumatoid synovial fibroblast proliferation and COX-2, PGE2, and MMPs production. *Biol Res.* 2014;47(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/0717-6287-47-41>
208. Marks PH, Donaldson MLC. Inflammatory Cytokine Profiles Associated With Chondral Damage in the Anterior Cruciate Ligament–Deficient Knee. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 2005 Nov;21(11):1342–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2005.08.034>
209. Chien W. Expression of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in breast cancer cells is associated with increased migration and angiogenesis. *Int J Oncol.* 2011 Mar 23; Available from: <https://doi.org/10.3892/ijo.2011.985>
210. Luo H, Zhang Y, Zhang Z, Jin Y. The protection of MSCs from apoptosis in nerve regeneration by TGF β 1 through reducing inflammation and promoting VEGF-dependent angiogenesis. *Biomaterials.* 2012 Jun;33(17):4277–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.02.042>
211. Lee YK, Kim E-J, Lee JE, Noh JW, Kim Y-G. Hypoxia Induces Connective Tissue Growth Factor mRNA Expression. *J Korean Med Sci.* 2009;24(Suppl 1):S176. Available from: <https://doi.org/10.3346/jkms.2009.24.S1.S176>
212. Westra J, Molema G, Kallenberg C. Hypoxia-Inducible Factor-1 as Regulator of Angiogenesis in Rheumatoid Arthritis - Therapeutic Implications. *Curr Med Chem .* 2010 Jan 1;17(3):254–63. Available from: <https://doi.org/10.2174/092986710790149783>
213. Omoigui S. The biochemical origin of pain: The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3 – Inflammatory profile of pain syndromes. *Med Hypotheses .* 2007 Jan;69(6):1169–78. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2007.06.033>
214. Bastiaansen-Jenniskens YM, Wei W, Feijt C, Waarsing JH, Verhaar JAN,

- Zuurmond A-M, et al. Stimulation of Fibrotic Processes by the Infrapatellar Fat Pad in Cultured Synoviocytes From Patients With Osteoarthritis: A Possible Role for Prostaglandin F_{2α}. *Arthritis Rheum.* 2013 Aug;65(8):2070–80. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.37996>
215. Higgins DF, Biju MP, Akai Y, Wutz A, Johnson RS, Haase VH. Hypoxic induction of Ctgf is directly mediated by Hif-1. *Am J Physiol Physiol.* 2004 Dec;287(6):F1223–32. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00245.2004>
216. Forsythe JA, Jiang BH, Iyer N V, Agani F, Leung SW, Koos RD, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol.* 1996 Sep;16(9):4604–13. Available from: <https://doi.org/10.1128/MCB.16.9.4604>
217. Sotobayashi D, Kawahata H, Anada N, Ogihara T, Morishita R, Aoki M. Therapeutic effect of intra-articular injection of ribbon-type decoy oligonucleotides for hypoxia inducible factor-1 on joint contracture in an immobilized knee animal model. *J Gene Med.* 2016 Aug;18(8):180–92. Available from: <https://doi.org/10.1002/jgm.2891>
218. Aoki M, Nata T, Morishita R, Matsushita H, Nakagami H, Yamamoto K, et al. Endothelial Apoptosis Induced by Oxidative Stress Through Activation of NF-κB. *Hypertension.* 2001 Jul;38(1):48–55. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.38.1.48>
219. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-κB transcription factors. *Oncogene.* 1999;18(49):6853–66. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203239>
220. Müller-Ladner U, Gay RE, Gay S. Role of nuclear factor kb in synovial inflammation. *Curr Rheumatol Rep.* 2002 May;4(3):201–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11926-002-0066-1>
221. Jung Y-J, Isaacs JS, Lee S, Trepel J, Neckers L. IL-1β mediated up-regulation of HIF-1α via an NFκB/COX-2 pathway identifies HIF-1 as a critical link between inflammation and oncogenesis. *FASEB J.* 2003 Nov;17(14):1–22. Available from: <https://doi.org/10.1096/fj.03-0329fje>
222. Hagiwara Y, Ando A, Onoda Y, Matsui H, Chimoto E, Suda H, et al. Expression

- patterns of collagen types I and III in the capsule of a rat knee contracture model. *J Orthop Res.* 2009;n/a-n/a. Available from:
<https://doi.org/10.1002/jor.20997>
223. Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. *Scand J Med Sci Sport.* 2000;10(6):312–20. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0838.2000.010006312.x>
224. Malemud, Charles J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci.* 2006;11(1):1696. Available from:
<http://www.bioscience.org/2006/v11/af/1915/list.htm>
225. Hildebrand KA, Zhang M, Hart DA. High rate of joint capsule matrix turnover in chronic human elbow contractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;(439):228–34. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000177718.78028.5c>
226. Karousou E, Ronga M, Vigetti D, Passi A, Maffulli N. Collagens, proteoglycans, MMP-2, MMP-9 and TIMPs in human achilles tendon rupture. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(7):1577–82. Available from:
<https://doi.org/10.1007/s11999-008-0255-y>
227. Jones GC, Corps AN, Pennington CJ, Clark IM, Edwards DR, Bradley MM, et al. Expression profiling of metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in normal and degenerate human Achilles tendon. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):832–42. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.21672>
228. Hildebrand KA, Zhang M, Hart DA. Joint capsule mast cells and neuropeptides are increased within four weeks of injury and remain elevated in chronic stages of posttraumatic contractures. *J Orthop Res.* 2008;26(10):1313–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/jor.20652>
229. Gottwald T, Coerper S, Schaffer M, Koveker G, Stead RH. The mast cell-nerve axis in wound healing: a hypothesis. *Wound Repair Regen.* 1998 Jan;6(1):8–20. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.1998.60104.x>
230. Gruber BL. Mast cells in the pathogenesis of fibrosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2003 Apr;5(2):147–53. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11926-003-0043-3>
231. Schäffer M, Beiter T, Becker HD, Hunt TK. Neuropeptides. Mediators of inflammation and tissue repair? *Arch Surg.* 1998;133(10):1107–16. Available

from: <https://doi.org/10.1001/archsurg.133.10.1107>

232. Duggan AW, Morton CR, Zhao ZQ, Hendry IA. Noxious heating of the skin releases immunoreactive substance P in the substantia gelatinosa of the cat: A study with antibody microprobes. *Brain Res.* 1987 Feb;403(2):345–9. Available from: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)90073-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)90073-4)
233. Koeck FX, Schmitt M, Baier C, Stangl H, Beckmann J, Grifka J, et al. Predominance of synovial sensory nerve fibers in arthrofibrosis following total knee arthroplasty compared to osteoarthritis of the knee. *J Orthop Surg Res.* 2016 Dec 17;11(1):25. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13018-016-0359-0>
234. Gallant-Behm CL, Hildebrand KA, Hart DA. The mast cell stabilizer ketotifen prevents development of excessive skin wound contraction and fibrosis in red Duroc pigs. *Wound Repair Regen.* 2008 Mar;16(2):226–33. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00363.x>
235. Monument MJ, Hart DA, Befus AD, Salo PT, Zhang M, Hildebrand KA. The mast cell stabilizer ketotifen fumarate lessens contracture severity and myofibroblast hyperplasia: A study of a rabbit model of posttraumatic joint contractures. *J Bone Jt Surg - Ser A.* 2010;92(6):1468–77. Available from: <https://doi.org/10.2106/jbjs.i.00684>
236. White D, Choi H, Peloquin C, Zhu Y, Zhang Y. Secular trend of adhesive capsulitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Nov;63(11):1571–5. Available from: <https://doi.org/10.1002/acr.20590>
237. Nwachukwu BU, McFeely ED, Nasreddine A, Udall JH, Finlayson C, Shearer DW, et al. Arthrofibrosis After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in Children and Adolescents. *J Pediatr Orthop.* 2011 Dec;31(8):811–7. Available from: doi: 10.1097/BPO.0b013e31822e029
238. Hemsley K, Sitler M, Moyer R, Oatis C. Neuromuscular and psychological influences on range of motion recovery in anterior cruciate ligament reconstruction patients. *J Electromyogr Kinesiol.* 2010 Aug;20(4):684–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2009.11.006>
239. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(10):626–38. Available from:

<https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>

240. Marnach M. Characterization of the relationship between joint laxity and maternal hormones in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003 Feb;101(2):331–5. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(02\)02447-X](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(02)02447-X)
241. Ohtera K, Zobitz ME, Luo ZP, Morrey BF, O'Driscoll SW, Ramin KD, et al. Effect of pregnancy on joint contracture in the rat knee. *J Appl Physiol.* 2002;92(4):1494–8. Available from: <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00614.2001>
242. Hart DA, Reno C, Frank CB, Shrive NG. Pregnancy affects cellular activity, but not tissue mechanical properties, in the healing rabbit medial collateral ligament. *J Orthop Res.* 2000 May;18(3):462–71. Available from: <https://doi.org/10.1002/jor.1100180320>
243. Faryniarz DA, Bhargava M, Lajam C, Attia ET, Hannafin JA. Quantitation of estrogen receptors and relaxin binding in human anterior cruciate ligament fibroblasts. *Vitr Cell Dev Biol - Anim.* 2006;42(7):176. Available from: <https://doi.org/10.1290/0512089.1>
244. Liu SH, Al-Shaikh R, Panossian V, Yang R-S, Nelson SD, Soleiman N, et al. Primary immunolocalization of estrogen and progesterone target cells in the human anterior cruciate ligament. *J Orthop Res.* 1996 Jul;14(4):526–33. Available from: <https://doi.org/10.1002/jor.1100140405>
245. Dragoo JL, Lee RS, Benhaim P, Finerman GAM, Hame SL. Relaxin Receptors in the Human Female Anterior Cruciate Ligament. *Am J Sports Med.* 2003 Jul 30;31(4):577–84. Available from: <https://doi.org/10.1177%2F03635465030310041701>
246. Park S-K, Stefanyshyn DJ, Loitz-Ramage B, Hart DA, Ronsky JL. Changing Hormone Levels during the Menstrual Cycle Affect Knee Laxity and Stiffness in Healthy Female Subjects. *Am J Sports Med.* 2009 Mar 30;37(3):588–98. Available from: <https://doi.org/10.1177%2F0363546508326713>
247. Heitz NA, Eisenman PA, Beck CL, Walker JA. Hormonal changes throughout the menstrual cycle and increased anterior cruciate ligament laxity in females. *J Athl Train.* 1999 Apr;34(2):144-9. PMID: 16558557; PMCID: PMC1322903

248. Liu SH, Al-Shaikh RA, Panossian V, Finerman GAM, Lane JM. Estrogen Affects the Cellular Metabolism of the Anterior Cruciate Ligament. *Am J Sports Med.* 1997 Sep 23;25(5):704–9. Available from: <https://doi.org/10.1177%2F036354659702500521>
249. Hewitson TD, Ho WY, Samuel CS. Antifibrotic Properties of Relaxin: In Vivo Mechanism of Action in Experimental Renal Tubulointerstitial Fibrosis. *Endocrinology.* 2010 Oct 1;151(10):4938–48. Available from: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0286>
250. Maurya VK, Jha RK, Kumar V, Joshi A, Chadchan S, Mohan JJ, et al. Transforming Growth Factor-Beta 1 (TGF-B1) Liberation from Its Latent Complex During Embryo Implantation and Its Regulation by Estradiol in Mouse1. *Biol Reprod .* 2013 Oct 1;89(4). Available from: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.106542>
251. Sanjabi S, Oh SA, Li MO. Regulation of the Immune Response by TGF- β : From Conception to Autoimmunity and Infection. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017 Jun;9(6):a022236. Available from: doi: 10.1101/cshperspect.a022236
252. Pedram A, Razandi M, O'Mahony F, Lubahn D, Levin ER. Estrogen receptor-beta prevents cardiac fibrosis. *Mol Endocrinol.* 2010 Nov;24(11):2152–65. Available from: <https://doi.org/10.1210/me.2010-0154>
253. Negishi S, Li Y, Usas A, Fu FH, Huard J. The Effect of Relaxin Treatment on Skeletal Muscle Injuries. *Am J Sports Med.* 2005 Dec 30;33(12):1816–24. Available from: <https://doi.org/10.1177%2F0363546505278701>
254. Forrest L. Current concepts in soft connective tissue wound healing. *Br J Surg .* 1983 Mar;70(3):133–40. Available from: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800700302>
255. Dean CS, Chahla J, Mikula JD, Mitchell JJ, LaPrade RF. Arthroscopic Posteromedial Capsular Release. *Arthrosc Tech.* 2016;5(3):e495–500. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eats.2016.01.034>
256. Kleftogiannis F, Handley CJ, Campbell MA. Characterization of extracellular matrix macromolecules from bovine synovial capsule. *J Orthop Res.* 1994 May;12(3):365–74. Available from: <https://doi.org/10.1002/jor.1100120309>

257. Gelse K, Pöschl E, Aigner T. Collagens - Structure, function, and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003;55(12):1531–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.08.002>
258. Hagiwara Y, Chimoto E, Ando A, Sasano Y, Hatori K. Expression of type I collagen in the capsule of a contracture knee in a rat model. *Ups J Med Sci.* 2007;112(3):356–65. Available from: <https://doi.org/10.3109/2000-1967-208>
259. Eleswarapu S V, Responde DJ, Athanasiou KA. Tensile properties, collagen content, and crosslinks in connective tissues of the immature knee joint. *PLoS One.* 2011;6(10):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026178>
260. Riley GP, Curry V, DeGroot J, Van El B, Verzijl N, Hazleman BL, et al. Matrix metalloproteinase activities and their relationship with collagen remodelling in tendon pathology. *Matrix Biol.* 2002;21(2):185–95. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0945-053x\(01\)00196-2](https://doi.org/10.1016/s0945-053x(01)00196-2)
261. Cohen MS, Schimmel DR, Masuda K, Hastings H, Muehleman C. Structural and biochemical evaluation of the elbow capsule after trauma. *J Shoulder Elb Surg.* 2007 Jul;16(4):484–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jse.2006.06.018>
262. Kendall RT, Feghali-Bostwick CA. Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators. *Front Pharmacol.* 2014 May 27;5. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00123>
263. Clore JN, Cohen IK, Diegelmann RF. Quantitation of Collagen Types I and III during Wound Healing in Rat Skin. *Exp Biol Med.* 1979 Jul 1;161(3):337–40. Available from: <https://doi.org/10.3181%2F00379727-161-40548>
264. Parry DA, Barnes GRG, Craig AS. A comparison of the size distribution of collagen fibrils in connective tissues as a function of age and a possible relation between fibril size distribution and mechanical properties. *Proc R Soc London Ser B Biol Sci.* 1978 Dec 18;203(1152):305–21. Available from: <https://doi.org/10.1098/rspb.1978.0107>
265. Sivakumar P, Kitson C, Jarai G. Modeling and measuring extracellular matrix alterations in fibrosis: challenges and perspectives for antifibrotic drug discovery. *Connect Tissue Res.* 2019 Jan 2;60(1):62–70. Available from:

<https://doi.org/10.1080/03008207.2018.1500557>

266. Ricard-Blum S, Baffet G, Théret N. Molecular and tissue alterations of collagens in fibrosis. *Matrix Biol.* 2018 Aug;68–69:122–49. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.004>
267. van der Slot AJ, van Dura EA, de Wit EC, DeGroot J, Huizinga TWJ, Bank RA, et al. Elevated formation of pyridinoline cross-links by profibrotic cytokines is associated with enhanced lysyl hydroxylase 2b levels. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* . 2005 Jun;1741(1–2):95–102. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2004.09.009>
268. Akeson W, Amiel D, Laviolette D, Secrist D. The connective tissue response to immobility: An accelerated ageing response?. *Exp Gerontol.* 1968 Dec;3(4):289–301. Available from: [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(68\)90040-5](https://doi.org/10.1016/0531-5565(68)90040-5)
269. Akeson W, Woo S, Amiel D, Coutts R, Daniel D. The Connective Tissue Response to Immobility: Biochemical Changes in Periarticular Connective Tissue of the Immobilized Rabbit Knee. *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 1973; 93 356-362.
270. Woo SL-Y, Matthews J V, Akeson WH, Amiel D, Richard Convery F. Connective tissue response to immobility. *Arthritis Rheum.* 1975 May;18(3):257–64. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.1780180311>
271. Amiel D, Akeson WH, Harwood FL, Mechanic GL. The Effect of Immobilization on the Types of Collagen Synthesized in Periarticular Connective Tissue. *Connect Tissue Res.* 1980 Jan 7;8(1):27–32. Available from: <https://doi.org/10.3109/03008208009152118>
272. Akeson WH, Amiel D, Mechanic GL, Woo SL-Y, Harwood FL, Hamer ML. Collagen Cross-Linking Alterations in Joint Contractures: Changes in the Reducible Cross-Links in Periarticular Connective Tissue Collagen After Nine Weeks of Immobilization. *Connect Tissue Res.* 1977 Jan 7;5(1):15–9. Available from: <https://doi.org/10.3109/03008207709152607>
273. Germscheid NM, Hildebrand KA. Regional variation is present in elbow capsules after injury. *Clin Orthop Relat Res.* 2006 Sep;450:219-24. PMID: 17001766 ; PMCID: PMC2970598.

274. Liu YL, Ao YF, Cui GQ, Zhu JX. Changes of histology and capsular collagen in a rat shoulder immobilization model. *Chin Med J (Engl)*. 2011 Dec;124(23):3939-44. PMID: 22340322
275. Aderinto J, Brenkel IJ, Chan P. Natural history of fixed flexion deformity following total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2005 Jul;87-B(7):934-6. Available from: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.87B7.15586>
276. Oliveira VG, D'Elia LF, Tirico LEP, Gobbi RG, Pecora JR, Camanho GL, et al. Judet quadricepsplasty in the treatment of posttraumatic knee rigidity. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012 Feb;72(2):E77-80. Available from: doi: 10.1097/TA.0b013e3182159e0a
277. Lobenhoffer HP, Bosch U, Gerich TG. Role of posterior capsulotomy for the treatment of extension deficits of the knee. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc*. 1996 Dec;4(4):237-41. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF01567970>
278. Lobenhoffer P, Gerich T, Hernandez HR. Die Therapie von Streckdefiziten des Kniegelenks durch arthroskopische Arthrolyse und dorsale Kapsulotomie. *Unfallchirurg*. 1996;99(7):487-91.
279. Stiefel EC, McIntyre L. Arthroscopic Lysis of Adhesions for Treatment of Post-traumatic Arthrofibrosis of the Knee Joint. *Arthrosc Tech*. 2017;6(4):e939-44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eats.2017.03.001>
280. LaPrade RF, Pedtke AC, Roethle ST. Arthroscopic posteromedial capsular release for knee flexion contractures. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* . 2008 May 19;16(5):469-75. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00167-008-0496-z>
281. Scheffler SU, Südkamp NP, Göckenjan A, Hoffmann RFG, Weiler A. Biomechanical comparison of hamstring and patellar tendon graft anterior cruciate ligament reconstruction techniques. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg* . 2002 Mar;18(3):304-15. Available from: <https://doi.org/10.1053/jars.2002.30609>
282. Fu FH, Bennett CH, Ma CB, Menetrey J, Lattermann C. Current Trends in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Am J Sports Med*. 2000 Jan 30;28(1):124-30. Available from:

<https://doi.org/10.1177%2F03635465000280010801>

283. Wagner M, Scheffler SU, Weiler A. Vorderer Kreuzbandersatz: Verankerung des Transplantats. *Arthroskopie*. 2005 Feb;18(1):27–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00142-004-0289-4>
284. Jaureguito JW, Paulos LE. Why Grafts Fail. *Clin Orthop Relat Res*. 1996 Apr;325:25–41. Available from: <https://doi.org/10.1097/00003086-199604000-00005>
285. Sommer C, Friederich NF, Müller W. Improperly placed anterior cruciate ligament grafts: correlation between radiological parameters and clinical results. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* . 2000 Jul 28;8(4):207–13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s001670000125>
286. Vergis A, Gillquist J. Graft failure in intra-articular anterior cruciate ligament reconstructions: A review of the literature. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. 1995 Jun;11(3):312–21. Available from: [https://doi.org/10.1016/0749-8063\(95\)90009-8](https://doi.org/10.1016/0749-8063(95)90009-8)
287. Weiler A, Unterhauser FN, Bail HJ, Hüning M, Haas NP. α -Smooth muscle actin is expressed by fibroblastic cells of the ovine anterior cruciate ligament and its free tendon graft during remodeling. *J Orthop Res*. 2002;20(2):310–7. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0736-0266\(01\)00109-7](https://doi.org/10.1016/s0736-0266(01)00109-7)
288. Murray MM, Martin SD, Martin TL, Spector M. Histological changes in the human anterior cruciate ligament after rupture. *J Bone Joint Surg Am*. 2000 Oct;82(10):1387-97. doi: 10.2106/00004623-200010000-00004 . PMID: 11057466
289. Lobenhoffer P, Tausendfreund J, Zeichen J, Bosch U. Operative Therapie der Arthrofibrose. *Arthroskopie*. 1999;12(5):252–9. Available from: <https://vdocuments.mx/operative-therapie-der-arthrofibrose.html>
290. Solbak NM, Heard BJ, Achari Y, Chung M, Shrive NG, Frank CB, et al. Alterations in Hoffa's fat pad induced by an inflammatory response following idealized anterior cruciate ligament surgery. *Inflamm Res*. 2015 Aug 20;64(8):615–26. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0840-y>
291. Chen CZ, Raghunath M. Focus on collagen: in vitro systems to study

- fibrogenesis and antifibrosis - state of the art. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2009 Dec 15;2(1):7. Available from: <https://doi.org/10.1186/1755-1536-2-7>
292. Kerkhoffs GM, van den Bekerom M, Elders LAM, van Beek PA, Hullegie WAM, Bloemers GMFM, et al. Diagnosis, treatment and prevention of ankle sprains: an evidence-based clinical guideline. *Br J Sports Med*. 2012 Sep 1;46(12):854 LP – 860. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2011-090490>
293. Hwan Ahn J, Hak Lee S, Hee Choi S, Ho Wang J, Won Jang S. Evaluation of Clinical and Magnetic Resonance Imaging Results After Treatment With Casting and Bracing for the Acutely Injured Posterior Cruciate Ligament. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. 2011 Dec;27(12):1679–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2011.06.030>
294. Baumgart M, Debray A, Ebel-Paprotny G, Hafenbrack K, Hamel M, Kiesewetter C, et al. *Orthopädie/Traumatologie*. 7. Auflage. Leitfaden Physiotherapie. Elsevier; 2017. 353–608 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-3-437-45165-2.00004-1>
295. Akeson WH, Amiel D, Abel MF, Garfin SR, Woo SL. Effects of immobilization on joints. *Clin Orthop Relat Res*. 1987 Jun;(219):28-37. PMID: 3581580
296. Damron TA, Greenwald TA, Breed AL. Chronologic outcome of surgical tendoachilles lengthening and natural history of gastroc-soleus contracture in cerebral palsy. A two-part study. *Clin Orthop Relat Res*. 1994 Apr;(301):249-55. PMID: 8156683
297. Ando A, Hagiwara Y, Onoda Y, Hatori K, Suda H, Chimoto E, et al. Distribution of Type A and B Synoviocytes in the Adhesive and Shortened Synovial Membrane during Immobilization of the Knee Joint in Rats. *Tohoku J Exp Med*. 2010;221(2):161–8. Available from: <https://doi.org/10.1620/tjem.221.161>
298. Trudel G, Seki M, Uhthoff HK. Synovial adhesions are more important than pannus proliferation in the pathogenesis of knee joint contracture after immobilization: an experimental investigation in the rat. *J Rheumatol*. 2000 Feb;27(2):351-7. PMID: 10685796
299. Li F, He B, Liu S, Fan C. Celecoxib effectively inhibits the formation of joint adhesions. *Exp Ther Med*. 2013 Dec;6(6):1507–11. Available from: <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1336>

300. Trudel G, Jabi M, Uhthoff HK. Localized and adaptive synoviocyte proliferation characteristics in rat knee joint contractures secondary to immobility. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84(9):1350–6. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(03\)00233-8](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(03)00233-8)
301. FitzGerald O, Bresnihan B. Synovial membrane cellularity and vascularity. *Ann Rheum Dis.* 1995;54(6):511–5. Available from: <https://dx.doi.org/10.1136%2Fard.54.6.511>
302. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone.* 2012 Aug;51(2):249–57. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.02.012>
303. Moriyama H, Yoshimura O, Sunahori H, Tobimatsu Y. Comparison of muscular and articular factors in the progression of contractures after spinal cord injury in rats. *Spinal Cord.* 2006 Mar 30;44(3):174–81. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101802>
304. Chimoto E, Hagiwara Y, Ando A, Itoi E. Progression of an arthrogenic motion restriction after immobilization in a rat experimental knee model. *Ups J Med Sci.* 2007;112(3):347–55. Available from: <https://doi.org/10.3109/2000-1967-207>
305. Lee S, Sakurai T, Ohsako M, Saura R, Hatta H, Atomi Y. Tissue stiffness induced by prolonged immobilization of the rat knee joint and relevance of AGEs (pentosidine). *Connect Tissue Res.* 2010;51(6):467–77. Available from: <https://doi.org/10.3109/03008201003686941>
306. Trudel G, Zhou J, Uhthoff HK, Laneuville O. Four weeks of mobility after 8 weeks of immobility fails to restore normal motion: A preliminary study. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(5):1239–44. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11999-008-0181-z>
307. Richard JJ, Wright V. Relative importance of various tissues in joint stiffness. *J Appl Physiol.* 1962;17:824–828. Available from: <https://doi.org/10.1152/jappl.1962.17.5.824>
308. Itoi F, Grabowski JJ, Morrey BF, An K-N. Capsular Properties of the Shoulder. *Tohoku J Exp Med.* 1993;171(3):203–10. Available from: <https://doi.org/10.1620/tjem.171.203>

309. Soren A, Fetto JF. Contracture of the shoulder joint. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1996;115(5):270–2. Available from: <https://doi.org/10.1007/bf00439051>
310. Hewlett J, Kenney J. Innovations in functional and rehabilitative knee bracing. *Ann Transl Med.* 2019;7(S7):S248–S248. Available from: <https://doi.org/10.21037/atm.2019.03.34>
311. Page P. Current concepts in muscle stretching for exercise and rehabilitation. *Int J Sports Phys Ther.* 2012 Feb;7(1):109–19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3273886/>
312. Diemer F. Motorische Grundeigenschaften. 3. Auflage. Leitfaden Physiotherapie in der Orthopädie und Traumatologie. Elsevier; 2017. 53–68 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-3-437-45213-0.00004-8>
313. Kondo Y, Nakano J, Sakamoto J, Kataoka H, Yokoyama S, Honda Y, et al. Effects of prolonged stretching and thermotherapy on muscle contracture of immobilized rat soleus muscle. *J Phys Ther Sci.* 2012;24(6):541–7. Available from: <https://doi.org/10.1589/jpts.24.541>
314. Okita M, Yoshimura T, Nakano J, Saeki A, Uehara A, Mineshita A, et al. Effects of short duration stretching on disuse muscle atrophy in immobilized rat soleus muscles. *J Japanese Phys Ther Assoc.* 2001;4(1):1–5. Available from: <https://dx.doi.org/10.1298%2Fjijpta.4.1>
315. Usuba M, Akai M, Shirasaki Y, Miyakawa S. Experimental joint contracture correction with low torque-long duration repeated stretching. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;(456):70–8. Available from: <https://doi.org/10.1097/blo.0b013e31803212bf>
316. Moseley AM, Herbert RD, Nightingale EJ, Taylor DA, Evans TM, Robertson GJ, et al. Passive Stretching Does Not Enhance Outcomes in Patients With Plantarflexion Contracture After Cast Immobilization for Ankle Fracture: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005 Jun;86(6):1118–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.11.017>
317. Katalinic OM, Harvey LA, Herbert RD, Moseley AM, Lannin NA, Schurr K. Stretch for the treatment and prevention of contractures. In: Katalinic OM, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010. Available from:

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007455.pub2>

318. Harvey LA, Katalinic OM, Herbert RD, Moseley AM, Lannin NA, Schurr K. Stretch for the treatment and prevention of contractures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(1). Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.jphys.2017.02.014>
319. Iwamoto J, Takeda T, Suda Y, Otani T, Matsumoto H. Conservative treatment of isolated posterior cruciate ligament injury in professional baseball players: a report of two cases. *Knee.* 2004 Feb;11(1):41–4. Available from:
[https://doi.org/10.1016/S0968-0160\(03\)00114-5](https://doi.org/10.1016/S0968-0160(03)00114-5)
320. Stevens JE, Pathare NC, Tillman SM, Scarborough MT, Gibbs CP, Shah P, et al. Relative contributions of muscle activation and muscle size to plantarflexor torque during rehabilitation after immobilization. *J Orthop Res.* 2006 Aug;24(8):1729–36. Available from: <https://doi.org/10.1002/jor.20153>
321. Vandeborne K, Elliott MA, Walter GA, Abdus S, Okereke E, Shaffer M, et al. Longitudinal study of skeletal muscle adaptations during immobilization and rehabilitation. *Muscle Nerve.* 1998 Aug;21(8):1006–12. Available from:
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199808\)21:8%3C1006::AID-MUS4%3E3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199808)21:8%3C1006::AID-MUS4%3E3.0.CO;2-C)
322. Morimoto A, Winaga H, Sakurai H, Ohmichi M, Yoshimoto T, Ohmichi Y, et al. Treadmill running and static stretching improve long-lasting hyperalgesia, joint limitation, and muscle atrophy induced by cast immobilization in rats. *Neurosci Lett.* 2013 Feb;534:295–300. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.11.009>
323. Sakakima H, Yoshida Y, Sakae K, Morimoto N. Different frequency treadmill running in immobilization-induced muscle atrophy and ankle joint contracture of rats. *Scand J Med Sci Sport.* 2004 Jun;14(3):186–92. Available from:
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2004.382.x>
324. Millett PJ, Johnson B, Carlson J, Krishnan S, Steadman JR. Rehabilitation of the arthrofibrotic knee. Vol. 32, *American journal of orthopedics* (Belle Mead, N.J.). 2003. p. 531–8. Available from: PMID: 14653482
325. Cheuy VA, Foran JRH, Paxton RJ, Bade MJ, Zeni JA, Stevens-Lapsley JE. Arthrofibrosis Associated With Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017

- Aug;32(8):2604–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.02.005>
326. Morishita K, Karasuno H, Yokoi Y, Morozumi K, Ogihara H, Ito T, et al. Effects of therapeutic ultrasound on range of motion and stretch pain. *J Phys Ther Sci*. 2014;26(5):711–5. Available from: <https://dx.doi.org/10.1589%2Fjpts.26.711>
327. Haaker R. *Sportverletzungen — was tun?* Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1 Auflage, 1996. DOI 10.1007/978-3-642-97615-5
328. Stein V, Greitemann B, editors. *Rehabilitation in Orthopädie und Unfallchirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005.
329. Triggerpunkttherapie mit „Spray and Stretch“ . Available from: <https://www.thieme.de/de/physiotherapie/triggerpunkttherapie-mit-spray-and-stretch-49701.htm>
330. Trigger Point Therapy - Spray and Stretch Techniques. Available from: <https://www.nielasher.com/blogs/video-blog/73449605-trigger-point-therapy-spray-and-stretch-techniques>
331. Steadman JR, Burns TP PJ. Surgical treatment of arthrofibrosis of the knee. *J Orthop Tech*. 1993;1:119-127.
332. Aglietti P, Buzzi R, De Felice R, Paolini G, Zaccherotti G. Results of surgical treatment of arthrofibrosis after ACL reconstruction. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc*. 1995 Jul;3(2):83–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF01552380>
333. Ogilvie-Harris DJ, Biggs DJ, Mackay M, Weisleder L. Posterior portals for arthroscopic surgery of the knee. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. 1994 Dec;10(6):608–13. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0749-8063\(05\)80056-8](https://doi.org/10.1016/S0749-8063(05)80056-8)
334. Ghani H, Maffulli N, Khanduja V. Management of stiffness following total knee arthroplasty: A systematic review. *Knee*. 2012;19(6):751–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.knee.2012.02.010>
335. Arbuthnot JE, Brink RB. Arthroscopic arthrolysis for the treatment of stiffness after total knee replacement gives moderate improvements in range of motion and functional knee scores. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc*. 2010 Mar 1;18(3):346–51. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00167-009-0878-x>

336. Behrend H, Hertel P, Behrend H HP, Behrend H, Hertel P. Ergebnisse nach operativer Behandlung der Arthrofibrose am Kniegelenk. *Unfallchirurg*. 2003 Jun 1;106(6):483–91. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00113-003-0604-y>
337. Lobenhoffer P, Gogüs A GT. Die Therapie der Arthrofibrose nach Bandeingriffen am Kniegelenk. *Orthopäde*. 1993;(22):392–8. Available from: <https://docplayer.org/47878015-Ergebnisse-der-chirurgischen-therapie-der-arthrofibrose-am-kniegelenk.html>
338. Freiling D, Galla M LP. Die Behandlung von Bewegungsstörungen nach arthroskopischen Eingriffen am Kniegelenk. *Arthroskopie*. 2006;(19):142–50. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00142-006-0347-1>
339. Behrend H, Hertel P, Behrend H HP, Behrend H, Hertel P. Ergebnisse der chirurgischen Therapie der Arthrofibrose am Kniegelenk. *Unfallchirurg*. 2003 Jun 1;106(6):483–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00113-003-0604-y>
340. Tardy N, Thaunat M, Sonnery-Cottet B, Murphy C, Chambat P, Fayard J-M. Extension deficit after ACL reconstruction: Is open posterior release a safe and efficient procedure? *Knee*. 2016 Jun;23(3):465–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.knee.2016.01.001>
341. Gomes JLE, Leie MA, de Freitas Soares A, Ferrari MB, Sánchez G. Posterior Capsulotomy of the Knee: Treatment of Minimal Knee Extension Deficit. *Arthrosc Tech*. 2017;6(5):e1535–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eats.2017.06.033>
342. Rho RH, Brewer RP, Lamer TJ, Wilson PR. Complex Regional Pain Syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2002 Feb;77(2):174–80. Available from: <https://doi.org/10.4065/77.2.174>
343. Borchers AT, Gershwin ME. Complex regional pain syndrome: A comprehensive and critical review. *Autoimmun Rev*. 2014 Mar;13(3):242–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.10.006>
344. Ji R-R, Xu Z-Z, Strichartz G, Serhan CN. Emerging roles of resolvins in the resolution of inflammation and pain. *Trends Neurosci*. 2011 Nov;34(11):599–609. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.08.005>

345. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2009;(8):28. Available from:
<https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095748>
346. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med.* 2000 Dec 1;6(12):1399–402. Available from:
<https://doi.org/10.1038/82219>
347. Weitz-Schmidt G. Statins as anti-inflammatory agents. *Trends Pharmacol Sci.* 2002 Oct;23(10):482–7. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(02\)02077-1](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(02)02077-1)
348. Campo VL, Carvalho I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. *Quim Nova.* 2007;30(2):425–30. Available from:
<https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000200033>
349. O’Sullivan S. Statins: a review of benefits and risks. *TSMJ.* 2007 Dec;(8):52–6. Available from: <https://www.esr.ie/index.php/tsmj/article/view/1840>
350. Hoffman KB, Kraus C, Dimbil M, Golomb BA. A Survey of the FDA’s AERS Database Regarding Muscle and Tendon Adverse Events Linked to the Statin Drug Class. *PLoS One.* 2012 Aug 22;7(8):e42866. Available from:
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042866>
351. Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, Faergeman O, Haghfelt T, Kjekshus J, Miettinen T, Musliner TA, Olsson AG, Pyörälä K, Thorgeirsson G, Tobert JA, Wedel H, Wilhelmsen L. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med.* 1996 Oct 14;156(18):2085-92. PMID: 8862101
352. Chitturi S, George J. Hepatotoxicity of Commonly Used Drugs: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Antihypertensives, Antidiabetic Agents, Anticonvulsants, Lipid-Lowering Agents, Psychotropic Drugs. *Semin Liver Dis.* 2002 May 16;22(02):169–84. Available from: DOI: 10.1055/s-2002-30102
353. Law M, Rudnicka AR. Statin Safety: A Systematic Review. *Am J Cardiol.* 2006 Apr;97(8):S52–60. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.12.010>
354. Preiss D. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With

- Moderate-Dose Statin Therapy. *JAMA*. 2011 Jun 22;305(24):2556. Available from: doi:10.1001/jama.2011.860
355. Blum CB. Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase. *Am J Cardiol*. 1994;73(14). Available from: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(94\)90626-2](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90626-2)
356. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther*. 1999;84(3):413–28. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0163-7258\(99\)00045-5](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(99)00045-5)
357. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: An update. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19(1):117–25. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2004.00299.x>
358. De Oliveira LP, Vieira CP, Guerra FDR, de Almeida M dos S, Pimentel ER. Statins induce biochemical changes in the Achilles tendon after chronic treatment. *Toxicology*. 2013;311(3):162–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.06.010>
359. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* . 2000 Jan 18;101(2):207–13. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.2.207>
360. Marie I, Delafenêtre H, Massy N, Thuillez C, Noblet C. Tendinous disorders attributed to statins: A study on ninety-six spontaneous reports in the period 1990-2005 and review of the literature. *Arthritis Care Res*. 2008;59(3):367–72. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.23309>
361. Beri A, Khattri S. Tendon rupture and statin therapy: Is there a link? Comment on the article by Marie et al. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug 15;59(8):1202–1202. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.23917>
362. Carmont MR, Highland AM, Blundell CM, Davies MB. Simultaneous bilateral Achilles tendon ruptures associated with statin medication despite regular rock climbing exercise. *Phys Ther Sport*. 2009 Nov;10(4):150–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ptsp.2009.01.003>
363. Savvidou C, Moreno R. Spontaneous distal biceps tendon ruptures: are they

- related to statin administration? *Hand Surg.* 2012 Jan 3;17(02):167–71.
Available from: <https://doi.org/10.1142/S0218810412500153>
364. Marie I, Noblet C. Tendinopathies iatrogènes : après les fluoroquinolones... les statines ! *Rev Med Interne.* 2009;30(4):307–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2008.12.004>
365. Beri A, Dwamena FC, Dwamena BA. Association Between Statin Therapy and Tendon Rupture: A Case-Control Study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009 May;53(5):401–4. Available from: doi: 10.1097/FJC.0b013e3181a0ce8b
366. Contractor T, Beri A, Gardiner JC, Tang X, Dwamena FC. Is Statin Use Associated With Tendon Rupture? A Population-Based Retrospective Cohort Analysis. *Am J Ther.* 2015;22(5):377–81. Available from: <https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000000039>
367. Marie I, Delafenêtre H, Massy N, Thuillez C, Noblet C. Tendinous disorders attributed to statins: A study on ninety-six spontaneous reports in the period 1990–2005 and review of the literature. *Arthritis Rheum.* 2008 Mar 15;59(3):367–72. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.23309>
368. Nesselroade RD, Nickels LC. Ultrasound diagnosis of bilateral quadriceps tendon rupture after statin use. *West J Emerg Med.* 2010 Sep;11(4):306-9. PMID: 21079697; PMCID: PMC2967677
369. Rubin G, Haddad E, Ben-Haim T, Elmalach I, Rozen N. Bilateral, simultaneous rupture of the quadriceps tendon associated with simvastatin. *Isr Med Assoc J.* 2011 Mar;13(3):185-6. PMID: 21608343
370. Chazerain P, Hayem G, Hamza S, Best C, Ziza JM. Four cases of tendinopathy in patients on statin therapy. *Rev du Rhum.* 2001;68(9):865–9. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1297-319x\(01\)00300-1](https://doi.org/10.1016/s1297-319x(01)00300-1)
371. Teichtahl AJ, Brady SR, Urquhart DM, Wluka AE, Wang Y, Shaw JE, et al. Statins and tendinopathy: a systematic review. *Med J Aust.* 2016 Feb 15;204(3):115–21. Available from: <https://doi.org/10.5694/mja15.00806>
372. de Oliveira LP, Vieira CP, Guerra FD, Almeida MS, Pimentel ER. Structural and biomechanical changes in the Achilles tendon after chronic treatment with statins. *Food Chem Toxicol.* 2015;77:50–7. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.12.014>

373. Kaleağasioğlu F, Olcay E, Olgaç V. Statin-induced calcific Achilles tendinopathy in rats: comparison of biomechanical and histopathological effects of simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2017 Jun 15;25(6):1884–91. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3728-z>
374. Dolkart O, Liron T, Chechik O, Somjen D, Brosh T, Maman E, et al. Statins Enhance Rotator Cuff Healing by Stimulating the COX2/PGE2/EP4 Pathway. *Am J Sports Med.* 2014 Dec 2;42(12):2869–76. Available from: <https://doi.org/10.1177%2F0363546514545856>
375. Esenkaya I, Sakarya B, Unay K, Elmali N, Aydin NE. The Influence of Atorvastatin on Tendon Healing: An Experimental Study on Rabbits. *Orthopedics.* 2010 Jun 9; Available from: <https://doi.org/10.3928/01477447-20100429-06>
376. Oka S, Matsumoto T, Kubo S, Matsushita T, Sasaki H, Nishizawa Y, et al. Local Administration of Low-Dose Simvastatin-Conjugated Gelatin Hydrogel for Tendon–Bone Healing in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Tissue Eng Part A.* 2013 May;19(9–10):1233–43. Available from: <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2012.0325>
377. Skoglund B, Aspenberg P. Locally applied Simvastatin improves fracture healing in mice. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8:6–11. Available from: <https://dx.doi.org/10.1186%2F1471-2474-8-98>
378. Wang JW, Xu SW, Yang DS, Lv RK. Locally applied simvastatin promotes fracture healing in ovariectomized rat. *Osteoporos Int.* 2007;18(12):1641–50. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0412-2>
379. Do Rego ACM, Araújo Filho I, Damasceno BPGL, Egito EST, Da Silveira IA, Brandão-Neto J, et al. Simvastatin improves the healing of infected skin wounds of rats. *Acta Cir Bras.* 2007;22(suppl. 1):57–63. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0102-86502007000700012>
380. Pullatt RC, Gadarla MR, Karas RH, Alsheikh-Ali AA, Thompson PD. Tendon Rupture Associated With Simvastatin/Ezetimibe Therapy. *Am J Cardiol.* 2007 Jul;100(1):152–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.02.068>

381. Chung KJ, Park KR, Lee JH, Kim TG, Kim YH. Simvastatin reduces capsular fibrosis around silicone implants. *J Korean Med Sci.* 2016;31(8):1273–8. Available from: <https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.8.1273>
382. Kamio K, Liu XD, Sugiura H, Togo S, Kawasaki S, Wang X, et al. Statins inhibit matrix metalloproteinase release from human lung fibroblasts. *Eur Respir J.* 2010;35(3):637–46. Available from: <https://doi.org/10.1183/09031936.00134707>
383. Turner NA, O'Regan DJ, Ball SG, Porter KE. Simvastatin inhibits MMP-9 secretion from human saphenous vein smooth muscle cells by inhibiting the RhoA/ROCK pathway and reducing MMP-9 mRNA levels. *FASEB J.* 2005;19(7):1–21. Available from: <https://doi.org/10.1096/fj.04-2852fje>
384. Barter MJ, Hui W, Lakey RL, Catterall JB, Cawston TE, Young DA. Lipophilic statins prevent matrix metalloproteinase-mediated cartilage collagen breakdown by inhibiting protein geranylgeranylation. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2189–98. Available from: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.129197>
385. Izidoro-Toledo TC, Guimaraes DA, Belo VA, Gerlach RF, Tanus-Santos JE. Effects of statins on matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors in human endothelial cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2011;383(6):547–54. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00210-011-0623-0>
386. Schaafsma D, Dueck G, Ghavami S, Kroeker A, Mutawe MM, Hauff K, et al. The mevalonate cascade as a target to suppress extracellular matrix synthesis by human airway smooth muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;44(3):394–403. Available from: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2010-0052oc>
387. Yokota K, Miyoshi F, Miyazaki T, Sato K, Yoshida Y, Asanuma Y, Akiyama Y, Mimura T. High concentration simvastatin induces apoptosis in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008 Feb;35(2):193-200. Epub 2008 Jan 15. PMID: 18203325
388. Chakraborti S, Mandal M, Das S, Mandal A, Chakraborti T. Regulation of matrix metalloproteinases. An overview. *Mol Cell Biochem.* 2003;253(1–2):269–85. Available from: <https://doi.org/10.1023/a:1026028303196>
389. Samiric T, Parkinson J, Ilic MZ, Cook J, Feller JA, Handley CJ. Changes in the

- composition of the extracellular matrix in patellar tendinopathy. *Matrix Biol.* 2009;28(4):230–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2009.04.001>
390. Kuzma-Kuzniarska M, Cornell HR, Moneke MC, Carr AJ, Hulley PA. Lovastatin-Mediated Changes in Human Tendon Cells. *J Cell Physiol.* 2015 Oct;230(10):2543–51. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcp.25010>
391. Tsai W-C, Yu T-Y, Lin L-P, Cheng M-L, Chen C-L, Pang J-HS. Prevention of Simvastatin-Induced Inhibition of Tendon Cell Proliferation and Cell Cycle Progression by Geranylgeranyl Pyrophosphate. *Toxicol Sci.* 2016 Feb;149(2):326–34. Available from: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv239>
392. Trebicka J, Hennenberg M, Odenthal M, Shir K, Klein S, Granzow M, et al. Atorvastatin attenuates hepatic fibrosis in rats after bile duct ligation via decreased turnover of hepatic stellate cells. *J Hepatol.* 2010 Oct;53(4):702–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.04.025>
393. Davis ME, Korn MA, Gumucio JP, Harning JA, Saripalli AL, Bedi A, et al. Simvastatin reduces fibrosis and protects against muscle weakness after massive rotator cuff tear. *J Shoulder Elb Surg.* 2015 Feb;24(2):280–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jse.2014.06.048>
394. Watts KL, Sampson EM, Schultz GS, Spiteri MA. Simvastatin Inhibits Growth Factor Expression and Modulates Profibrogenic Markers in Lung Fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005 Apr;32(4):290–300. Available from: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2004-0127OC>
395. Rupérez M, Rodrigues-Díez R, Blanco-Colio LM, Sánchez-López E, Rodríguez-Vita J, Esteban V, et al. HMG-CoA Reductase Inhibitors Decrease Angiotensin II-Induced Vascular Fibrosis. *Hypertension.* 2007 Aug;50(2):377–83. Available from: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.091264>
396. Jiang BH, Tardif J-C, Sauvageau S, Ducharme A, Shi Y, Martin JG, et al. Beneficial Effects of Atorvastatin on Lung Structural Remodeling and Function in Ischemic Heart Failure. *J Card Fail.* 2010 Aug;16(8):679–88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2010.03.003>
397. Ou X, Feng Y, Wen F, Huang X, Xiao J, Wang K, et al. Simvastatin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Chin Med J (Engl).* 2008 Sep;121(18):1821–9. Available from:

https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2008/09020/Simvastatin_attenuates_bleomycin_induced_pulmonary.13.aspx

398. Hsieh C-H, Sun C-K, Lu T-H, Chen Y-C, Lin C-J, Wu C-J, et al. Simvastatin Induces Heme Oxygenase-1 Expression but Fails to Reduce Inflammation in the Capsule Surrounding a Silicone Shell Implant in Rats. *J Surg Res*. 2011 Jun;168(2):272–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2009.07.048>
399. Clark DD, Weckesser EC. The influence of triamcinolone acetonide on joint stiffness in the rat. *J Bone Joint Surg Am*. 1971 Oct;53(7):1409-14. PMID: 5114703
400. Namba RS, Kabo JM, Dorey FJ, Meals RA. Intra-articular corticosteroid reduces joint stiffness after an experimental periarticular fracture. *J Hand Surg Am*. 1992 Nov;17(6):1148–53. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0363-5023\(09\)91083-8](https://doi.org/10.1016/S0363-5023(09)91083-8)
401. Kikuchi T, Yamada H, Shimmei M. Effect of high molecular weight hyaluronan on cartilage degeneration in a rabbit model of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*. 1996;4(2):99–110. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(05\)80319-x](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(05)80319-x)
402. Brunelli G, Longinotti C, Bertazzo C, Pavesio A, Pressato D. Adhesion reduction after knee surgery in a rabbit model by Hyaloglide®, a hyaluronan derivative gel. *J Orthop Res*. 2005 Nov;23(6):1377–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.orthres.2005.05.001.1100230620>
403. Kocaoglu B, Akgun U, Nalbantoglu U, Poyanlı O, Karahan M. Adhesion reduction after knee surgery in a rat model by Mitomycin C. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc*. 2011 Jan 8;19(1):94–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00167-010-1154-9>
404. Li F, Liu S, Fan C. Lentivirus-Mediated ERK2 siRNA Reduces Joint Capsule Fibrosis in a Rat Model of Post-Traumatic Joint Contracture. *Int J Mol Sci*. 2013 Oct 17;14(10):20833–44. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms141020833>
405. Efird W, Kellam P, Yeazell S, Weinhold P, Dahners LE. An evaluation of prophylactic treatments to prevent post traumatic joint stiffness. *J Orthop Res*. 2014 Nov;32(11):1520–4. Available from: <https://doi.org/10.1002/jor.22700>

406. Kanazawa K, Hagiwara Y, Tsuchiya M, Yabe Y, Sonofuchi K, Koide M, Sekiguchi T, Itaya N, Ando A, Saijo Y, Itoi E. Preventing effects of joint contracture by high molecular weight hyaluronan injections in a rat immobilized knee model. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Apr 1;8(4):3426-40. PMID: 26097527; PMCID: PMC4466914
407. Ozawa J, Kaneguchi A, Tanaka R, Kito N, Moriyama H. Cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib attenuates joint contracture following immobilization in rat knees. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Dec 24;17(1):446. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1303-5>
408. Barlow JD, Morrey ME, Hartzler RU, Arsoy D, Riestler S, van Wijnen AJ, et al. Effectiveness of rosiglitazone in reducing flexion contracture in a rabbit model of arthrofibrosis with surgical capsular release: A biomechanical, histological, and genetic analysis. *Bone Jt Res*. 2016;5(1):11–7. Available from: <https://doi.org/10.1302/2046-3758.51.2000593>
409. Steplewski A, Fertala J, Beredjikian PK, Abboud JA, Wang MLY, Namdari S, et al. Blocking collagen fibril formation in injured knees reduces flexion contracture in a rabbit model. *J Orthop Res*. 2017 May;35(5):1038–46. Available from: <https://doi.org/10.1002/jor.23369>
410. Gao Z-Y, Wu J-X, Liu W-B, Sun J-K. Reduction of adhesion formation after knee surgery in a rat model by botulinum toxin A. *Biosci Rep*. 2017 Apr 30;37(2). Available from: <https://doi.org/10.1042/BSR20160460>
411. Kaneguchi A, Ozawa J, Yamaoka K. Anti-inflammatory Drug Dexamethasone Treatment During the Remobilization Period Improves Range of Motion in a Rat Knee Model of Joint Contracture. *Inflammation*. 2018 Aug 18;41(4):1409–23. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0788-5>
412. Itaya N, Yabe Y, Hagiwara Y, Kanazawa K, Koide M, Sekiguchi T, et al. Effects of Low-Intensity Pulsed Ultrasound for Preventing Joint Stiffness in Immobilized Knee Model in Rats. *Ultrasound Med Biol*. 2018 Jun;44(6):1244–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.02.002>
413. Wong K, Trudel G, Laneuville O. Intra-articular collagenase injection increases range of motion in a rat knee flexion contracture model. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:15–24. Available from: <https://dx.doi.org/10.2147%2FDDDT.S144602>

414. Morrey ME, Sanchez-Sotelo J, Lewallen EA, An K, Grill DE, Steinmann SP, et al. Intra-articular injection of a substance P inhibitor affects gene expression in a joint contracture model. *J Cell Biochem*. 2018 Feb 20;119(2):1326–36. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcb.26256>
415. Baranowski A, Schlemmer L, Förster K, Slotina E, Mickan T, Truffel S, et al. Effects of losartan and atorvastatin on the development of early posttraumatic joint stiffness in a rat model. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:2603–18. Available from: <https://dx.doi.org/10.2147%2FDDDT.S204135>
416. Atluri K, Brouillette MJ, Seol D, Khorsand B, Sander E, Salem AK, et al. Sulfasalazine Resolves Joint Stiffness in a Rabbit Model of Arthrofibrosis. *J Orthop Res*. 2020;38(3):629–38. Available from: <https://doi.org/10.1002/jor.24499>
417. Baranowski A, Schlemmer L, Förster K, Mattyasovszky SG, Ritz U, Wagner D, et al. A novel rat model of stable posttraumatic joint stiffness of the knee. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0894-y>
418. Trebicka J, Hennenberg M, Laleman W, Shelest N, Biecker E, Schepke M, et al. Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase. *Hepatology* . 2007 Jul;46(1):242–53. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.21673>
419. Black AE, Hayes RN, Roth BD, Woo P, Woolf TF. Metabolism and excretion of atorvastatin in rats and dogs. *Drug Metab Dispos*. 1999 Aug;27(8):916-23. PMID: 10421619
420. Wassmann S, Laufs U, Bäumer AT, Müller K, Ahlbory K, Linz W, et al. HMG-CoA Reductase Inhibitors Improve Endothelial Dysfunction in Normocholesterolemic Hypertension via Reduced Production of Reactive Oxygen Species. *Hypertension*. 2001 Jun;37(6):1450–7. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.37.6.1450>
421. Sun Y, Li F, Fan C. Effect of pERK2 on extracellular matrix turnover of the fibrotic joint capsule in a post-traumatic joint contracture model. *Exp Ther Med*. 2016;11(2):547–52. Available from: <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2948>

422. Nesterenko S, Morrey ME, Abdel MP, An KN, Steinmann SP, Morrey BF, et al. New rabbit knee model of posttraumatic joint contracture: Indirect capsular damage induces a severe contracture. *J Orthop Res.* 2009;27(8):1028–32. Available from: <https://doi.org/10.1002/jor.20845>
423. Uusitalo H, Rantakokko J, Ahonen M, Jämsä T, Tuukkanen J, Kähäri V-M, et al. A metaphyseal defect model of the femur for studies of murine bone healing. *Bone.* 2001 Apr 1;28(4):423–9. Available from: [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(01\)00406-9](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(01)00406-9)
424. Dunham CL, Castile RM, Havlioglu N, Chamberlain AM, Galatz LM, Lake SP. Persistent motion loss after free joint mobilization in a rat model of post-traumatic elbow contracture. *J Shoulder Elb Surg.* 2017 Apr 1;26(4):611–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jse.2016.09.059>
425. Oláh T, Michaelis JC, Cai X, Cucchiari M, Madry H. Comparative anatomy and morphology of the knee in translational models for articular cartilage disorders. Part II: Small animals. *Ann Anat.* 2021;234. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2020.151630>
426. Boettger MK, Leuchtweis J, Schaible HG, Schmidt M. Videoradiographic analysis of the range of motion in unilateral experimental knee joint arthritis in rats. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):R79. Available from: <https://dx.doi.org/10.1186%2Far3342>
427. Ando A, Suda H, Hagiwara Y, Onoda Y, Chimoto E, Itoi E. Remobilization Does Not Restore Immobilization-Induced Adhesion of Capsule and Restricted Joint Motion in Rat Knee Joints. *Tohoku J Exp Med.* 2012;227(1):13–22. Available from: <https://doi.org/10.1620/tjem.227.13>
428. Frontera WR, Silver JK, Rizzo T. *Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation.* Oxford: Elsevier Health Sciences; 2018.
429. Kaneguchi A, Ozawa J, Minamimoto K, Yamaoka K. Active exercise on immobilization-induced contractured rat knees develops arthrogenic joint contracture with pathological changes. *J Appl Physiol.* 2018 Feb 1;124(2):291–301. Available from: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00438.2017>
430. Onoda Y, Hagiwara Y, Ando A, Watanabe T, Chimoto E, Suda H, et al. Joint haemorrhage partly accelerated immobilization-induced synovial adhesions

- and capsular shortening in rats. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2014 Nov 8;22(11):2874–83. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00167-013-2659-9>
431. Bodendorfer BM, Kotler JA, Zelenty WD, Termanini K, Sanchez R, Argintar EH. Outcomes and predictors of success for arthroscopic lysis of adhesions for the stiff total knee arthroplasty. *Orthopedics.* 2017;40(6):e1062–8. Available from: <https://doi.org/10.3928/01477447-20171012-06>
432. Trudel G, Uhthoff HK, Brown M. Extent and direction of joint motion limitation after prolonged immobility: An experimental study in the rat. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80(12):1542–7. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(99\)90328-3](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(99)90328-3)
433. Xu C, Peng H, Li R, Chai W, Li X, Fu J, et al. Risk factors and clinical characteristics of deep knee infection in patients with intra-articular injections: A matched retrospective cohort analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Jun;47(6):911–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.10.013>
434. Tai CC, Hui J. Ligaments and Tendons. In: Ramachandran M, editor. *Basic Orthopaedic Sciences.* CRC Press; 2017. p. 143–56. Available from: <https://doi.org/10.1201/9781315117294>
435. Wernecke C, Braun HJ, Dragoo JL. The effect of intra-articular corticosteroids on articular cartilage: A systematic review. *Orthop J Sport Med.* 2015;3(5):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1177/2325967115581163>
436. Morrey BF. The posttraumatic stiff elbow. *Clin Orthop Relat Res.* 2005 Feb;(431):26-35. PMID: 15685052
437. Barlow JD, Hartzler RU, Abdel MP, Morrey ME, An KN, Steinmann SP, et al. Surgical capsular release reduces flexion contracture in a rabbit model of arthrofibrosis. *J Orthop Res.* 2013;31(10):1529–32. Available from: <https://doi.org/10.1002/jor.22385>
438. Hagiwara Y, Saijo Y, Chimoto E, Akita H, Sasano Y, Matsumoto F, et al. Increased Elasticity of Capsule After Immobilization in a Rat Knee Experimental Model Assessed by Scanning Acoustic Microscopy. *Ups J Med Sci.* 2006 Jan 12;111(3):303–13. Available from: [https://doi.org/10.3109/2000-](https://doi.org/10.3109/2000-147)

1967-054

439. Moriyama H, Tobimatsu Y, Ozawa J, Kito N, Tanaka R. Amount of Torque and Duration of Stretching Affects Correction of Knee Contracture in a Rat Model of Spinal Cord Injury. *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Nov;471(11):3626–36. Available from: doi: 10.1007/s11999-013-3196-z
440. Offenbächer M, Sauer S, Rieß J, Müller M, Grill E, Daubner A, et al. Contractures with special reference in elderly: definition and risk factors – a systematic review with practical implications. *Disabil Rehabil*. 2014 Apr 17;36(7):529–38. Available from: <https://doi.org/10.3109/09638288.2013.800596>
441. Morrey BF, Askew LJ, Chao EY. A biomechanical study of normal functional elbow motion. *J Bone Joint Surg Am*. 1981 Jul;63(6):872-7. PMID: 7240327
442. Jawa A, Jupiter JB RD. Pathogenesis and classification of elbow stiffness. *Oper Elb Surg Churchill Livingstone*. 2012;(Edinburgh: Elsevier):409–16.
443. Shaltout ML, Hall JF, Chen D. Optimal Control of a Wind Turbine With a Variable Ratio Gearbox for Maximum Energy Capture and Prolonged Gear Life. *J Sol Energy Eng*. 2014 Mar 4;136(3):031007. Available from: <https://doi.org/10.1115/1.4026676>
444. Wong K, Trudel G, Laneuville O. Noninflammatory Joint Contractures Arising from Immobility: Animal Models to Future Treatments. *Biomed Res Int*. 2015;2015. Available from: <https://doi.org/10.1155/2015/848290>
445. Trudel G, Desaulniers N, Uhthoff HK, Laneuville O. Different levels of COX-1 and COX-2 enzymes in synoviocytes and chondrocytes during joint contracture formation. *J Rheumatol*. 2001 Sep;28(9):2066-74. PMID: 11550976
446. De Smet L. Does restricted wrist motion influence the disability of the upper limb? *Acta Orthop Belg*. 2007 Aug;73(4):446-50. PMID: 17939473
447. Park KD, Nam H-S, Lee JK, Kim YJ, Park Y. Treatment Effects of Ultrasound-Guided Capsular Distension With Hyaluronic Acid in Adhesive Capsulitis of the Shoulder. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 Feb;94(2):264–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.10.002>
448. Morrey ME, Abdel MP, Riester SM, Dudakovic A, van Wijnen AJ, Morrey BF, et

- al. Molecular landscape of arthrofibrosis: Microarray and bioinformatic analysis of the temporal expression of 380 genes during contracture genesis. *Gene*. 2017 Apr;610:15–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.01.025>
449. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Robbins SL CR. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia, Pa, USA: Elsevier Saunders; 2005. 1525 p.
450. Geng J, Zhao Z, Kang W, Wang W, Zhang Y, Zhiming GE. Atorvastatin reverses cardiac remodeling possibly through regulation of Protein Kinase D/Myocyte Enhancer Factor 2D activation in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacol Res*. 2010 Jan;61(1):40–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2009.08.004>
451. Dobaczewski M, Chen W, Frangogiannis NG. Transforming growth factor (TGF)- β signaling in cardiac remodeling. *J Mol Cell Cardiol*. 2011 Oct;51(4):600–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.10.033>
452. Desmoulière A, Geinoz A, Gabbiani F, Gabbiani G. Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol*. 1993 Jul 1;122(1):103–11. Available from: <https://doi.org/10.1083/jcb.122.1.103>
453. Rupérez M, Lorenzo O, Blanco-Colio LM, Esteban V, Egido J, Ruiz-Ortega M. Connective Tissue Growth Factor Is a Mediator of Angiotensin II–Induced Fibrosis. *Circulation*. 2003 Sep 23;108(12):1499–505. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000089129.51288.BA>
454. Mauviel A. Transforming Growth Factor- β . *Fibrosis Research*. Humana Press; 2005. p. 69–80. Available from: <https://doi.org/10.1385/1-59259-940-0:069>
455. Arnaud C, Braunersreuther V, Mach F. Toward Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Properties of Statins. *Trends Cardiovasc Med*. 2005 Aug;15(6):202–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2005.07.002>
456. Peters S, Michel M. The RhoA/Rho kinase pathway in the myocardium. *Cardiovasc Res*. 2007 Jul 1;75(1):3–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.04.016>

457. Lin G, Craig G, Zhang L, Yuen V, Allard M, McNeil J, et al. Acute inhibition of Rho-kinase improves cardiac contractile function in streptozotocin-diabetic rats. *Cardiovasc Res.* 2007 Jul 1;75(1):51–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.03.009>
458. Tada S, Iwamoto H, Nakamuta M, Sugimoto R, Enjoji M, Nakashima Y, et al. A selective ROCK inhibitor, Y27632, prevents dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats. *J Hepatol.* 2001 Apr;34(4):529–36. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)00059-3](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)00059-3)

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben. Darüber hinaus gilt mein Dank meinem Betreuer sowie allen wissenschaftlichen Mitarbeitern des Zentrums für Orthopädie und Unfallchirurgie und allen Verwandten, Freunden und Studienkollegen, die mich auf diesem Weg begleitet haben.

9. Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Angaben

Ekaterina Slotina
geboren am 02.10.1993 in Moskau, Russland

Schulbildung

2000 – 2010
Allgemeinbildende Mittelschule Nr. 1624, Gymnasium Nr. 1569, Gymnasium Nr. 1253 mit Schwerpunkt Fremdsprachen (Englisch), Moskau

Studium

2010 – 2013
Staatliche Evdokimov Universität für Medizin und Zahnmedizin, Moskau. Studiengang: Zahnmedizin (5. Fachsemester)

2014 – 2020
Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Studiengang: Humanmedizin

Berufserfahrung

Seit 02/2021
Ärztliche Mitarbeiterin am Institut für Allgemeinmedizin (Universitätsklinikum Jena) im Rahmen des strukturierten Weiterbildungsprogramms