

Aus dem

Lehrstuhl für Experimentelle Orthopädie und Arthroreseforschung

der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Henning Madry

**Einfluss einer durch Tibiakopfosteotomie induzierten  
neutralen, valgischen und varischen Beinachse auf die  
Früharthroseentstehung am lateralen Femurkondylus  
nach Innenmeniskusteilresektion im translationalen  
Schafmodell**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin**

der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

Vorgelegt von Julia Egger

Geboren am 17.12.1993 in Stuttgart

Tag der Promotion:	18.07.2024
Dekan:	Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger
Berichterstatter:	Univ.-Prof. Dr. med. Henning Madry Univ.-Prof. Dr. med. Tim Pohlemann

Für meine Eltern und Mick



5.8.1. Scanvorgang	32
5.8.2. Rekonstruktion	33
5.8.3. Rotation	33
5.8.4. Volumina von Interesse	33
5.8.4.1. Auswertung der Volumina von Interesse	36
5.9. Histologie	36
5.9.1. Vorbereitung	36
5.9.2. Einbetten	37
5.9.3. Schneiden der Paraffinblöcke	37
5.9.4. Färbungen	38
5.9.4.1. Safranin-Orange-Färbung	38
5.9.4.2. Hämatoxylin-Eosin-Färbung	38
5.9.4.3. Masson-Trichrom-Goldner-Färbung	39
5.9.4.4. Immunhistochemische Typ-II-Kollagen-Färbung	39
5.9.5. Mikroskopische Auswertung der Histologie	40
5.9.5.1. Auswertung der Safranin-Orange-Färbung	41
5.9.5.2. Auswertung der immunhistochemischen Typ-II-Kollagen-Färbung	43
5.10. Statistische Analyse	44
6. Ergebnisse	45
6.1. Radiologische Arthroseklassifikation	45
6.2. Beurteilung der makroskopischen Arthrosefläche durch Tuschefärbung	46
6.3. Auswertung der mikro-computertomographischen Daten	48
6.3.1. Manuelle Dickemessung von Knorpel und subchondraler Knochenplatte	48
6.3.2. Mikro-computertomographische Parameter der subchondralen Knochenplatte und der subartikulären Spongiosa	51
6.4. Histologische Beurteilung einer Früharthrose des Gelenkknorpels	61
6.4.1. Semiquantitative Bewertung nach Little <i>et al.</i> und Pritzker <i>et al.</i>	61
6.4.2. Bewertung der immunhistochemischen Typ-II-Kollagen-Färbung	68
7. Diskussion	69
7.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse	69
7.2. Operative Arthroseinduktion durch Innenmeniskusteilresektion	69
7.2.1. Eine Innenmeniskusteilresektion induziert auch an der lateralen Femurkondyle früharthrotische Veränderungen	71

7.2.2. Zusätzliche Entlastung des medialen Kompartiments nach Innenmeniskusteilresektion reduziert laterale früharthrotische Veränderungen	72
7.2.3. Zusätzliche Überlastung des medialen Kompartiments nach Innenmeniskusteilresektion verstärkt laterale früharthrotische Veränderungen	73
7.2.3.1. Indirekte Effekte einer Arthroseentstehung	74
7.2.3.2. Einfluss von Be- und Entlastung auf früharthrotische Veränderungen	75
7.3. Limitationen der Studie	76
7.4. Übertragbarkeit auf den Menschen	77
7.5. Relevanz für die Klinik	78
7.6. Ausblick	79
8. Literaturverzeichnis	81
9. Danksagung	91
10. Lebenslauf	92

## Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
a.p.	<i>anterior-posterior</i>
A1	Anteriorer meniskusnaher Bereich der Femurkondyle
A2	Anteriorer zentraler Bereich der Femurkondyle
A3	Anteriorer eminentianaher Bereich der Femurkondyle
Abb.	Abbildung
ABC	<i>avidin-biotin-peroxidase complex</i>
ANOVA	Einfaktorielle Varianzanalyse ( <i>analysis of variance</i> )
<i>aqua bidest.</i>	destilliertes Wasser ( <i>Aqua bidestillata</i> )
B1	Intermediärer meniskusnaher Bereich der Femurkondyle
B2	Intermediärer zentraler Bereich der Femurkondyle
B3	Intermediärer eminentianaher Bereich der Femurkondyle
BLOKS	<i>Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score</i>
BMD (mg/cm <sup>3</sup> )	Knochenmineralisationsdichte ( <i>bone mineral density</i> )
BS/BV (1/mm)	Knochenoberflächen-Volumen-Verhältnisvolumen ( <i>bone surface/volume</i> )
BS/TV (1/mm)	Knochenoberflächendichte ( <i>bone surface density</i> )
BV/TV (%)	Knochenvolumenanteil ( <i>bone volume fraction</i> )
C1	Posteriorer meniskusnaher Bereich der Femurkondyle
C2	Posteriorer zentraler Bereich der Femurkondyle
C3	Posteriorer eminentianaher Bereich der Femurkondyle
Cart.	Knorpel ( <i>cartilage</i> )
Cart. Th. (mm)	Knorpeldicke ( <i>cartilage thickness</i> )
cm	Zentimeter
Conn. D.	Konnektivitätsdichte ( <i>connectivity density</i> )
CT	Computertomographie
DA	Grad der Anisotropie ( <i>degree of anisotropy</i> )
DAB-Reagenz	3,3'-Diaminobenzidin
ESCEO	<i>European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases</i>
<i>et al.</i>	und andere ( <i>et alii / et aliae</i> )
FD	Fraktale Dimension ( <i>fractal dimension</i> )
g	Gramm
h	Stunde
ICRS	<i>International Cartilage Regeneration &amp; Joint Preservation Society</i>

kg	Kilogramm
mA	Milliampere
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mM	Millimol
MP	Mega Pixel
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MW	Mittelwert
N	Newton
n. b.	nicht bestimmt
ng	Nanogramm
OP	Operation
OARSI	Osteoarthritis Research Society International
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung ( <i>phosphate buffered saline</i> )
pMMx	partielle mediale Menishektomie ( <i>partial medial meniscectomy</i> )
Po. (op)	<i>open porosity</i>
Po. (cl.)	<i>closed porosity</i>
Po. (tot.)	<i>total porosity</i>
ROI	Regionen von Interesse ( <i>regions of interest</i> )
s	Sekunde
s.	siehe
SAS	subartikuläre Spongiosa ( <i>subarticular spongiosa</i> )
SCBP	subchondrale Knochenplatte ( <i>subchondral bone plate</i> )
SD	Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )
SMI	Struktur-Model-Index ( <i>structure model index</i> )
Tab.	Tabelle
Tb. N. (1/mm)	Trabekelanzahl ( <i>trabecular number</i> )
Tb. Pf. (1/mm)	Trabekulärer Knochenanordnungsfaktor ( <i>trabecular bone pattern factor</i> )
Tb. Sp. (mm)	Trabekelabstand ( <i>trabecular separation</i> )
Tb. Th. (mm)	Trabekeldicke ( <i>trabecular thickness</i> )
TGF- $\beta$	Transformierender Wachstumsfaktor beta ( <i>transforming growth factor beta</i> )
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
VOI	Volumen von Interesse ( <i>volumes of interest</i> )

vs.

versus

WORMS

*Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score*

**Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1	Anatomischer Aufbau des Kniegelenks	7
Abb. 2	Aufbau der osteochondralen Einheit	8
Abb. 3	Aufbau des hyalinen Knorpels	10
Abb. 4	Graphische Darstellung der mechanischen Beinachse	15
Abb. 5	Übersicht über die Versuchsgruppen	28
Abb. 6	Zoneneinteilung der lateralen Femurkondyle	31
Abb. 7	Rotation der mikro-computertomographischen Bilder einer lateralen Femurkondyle	33
Abb. 8	Unterteilung der Regionen von Interesse zur Berechnung der Volumina von Interesse	35
Abb. 9	Unterteilung der Femurkondyle zur histologischen Auswertung	41
Abb. 10	Vergleichende Röntgenbilder der Kniegelenke	46
Abb. 11	Auswertung der prozentualen Arthrosefläche nach Fixation und Tuschefärbung	47
Abb. 12	Boxplot über die Gesamtpunktzahl des histologischen Arthrosegrades nach Little <i>et al.</i> im intermediären meniskusnahen Bereich B1	62
Abb. 13	Boxplot über die Gesamtpunktzahl des histologischen Arthrosegrades nach Little <i>et al.</i> im intermediären zentralen Bereich B2	63
Abb. 14	Boxplot über die Gesamtpunktzahl des histologischen Arthrosegrades nach Little <i>et al.</i> im intermediären eminentianahen Bereich B3	64
Abb. 15	Boxplot über die Gesamtpunktzahl des histologischen Arthrosegrades nach Pritzker <i>et al.</i> im intermediären zentralen Bereich B2	66

**Tabellenverzeichnis**

Tab. 1	Verwendete Chemikalien	20
Tab. 2	Verwendete Lösungen und Ihre Zusammensetzung	21
Tab. 3	Verbrauchsmaterialien	22
Tab. 4	Verwendete Geräte	23
Tab. 5	Verwendete Software	24
Tab. 6	Modifizierte radiologische Arthrosebewertung nach Kellgren und Lawrence	30
Tab. 7	Bewertungssystem der histologischen Arthrosezeichen nach Little <i>et al.</i>	42
Tab. 8	Bewertungssystem der histologischen Arthrosezeichen nach Pritzker <i>et al.</i>	43
Tab. 9	Bewertungssystem der immunhistochemischen Typ-II-Kollagen-Färbung nach Ziegler <i>et al.</i>	44
Tab. 10	Gruppeneinteilung	45
Tab. 11	Ergebnisse der manuellen Messung der Knorpeldicke	49
Tab. 12	Ergebnisse der manuellen Messung der Dicke der subchondralen Knochenplatte	50
Tab. 13	Ergebnisse der mikro-computertomographische Analyse im Bereich A1	52
Tab. 14	Ergebnisse der mikro-computertomographische Analyse im Bereich A2	53
Tab. 15	Ergebnisse der mikro-computertomographische Analyse im Bereich A3	54
Tab. 16	Ergebnisse der mikro-computertomographische Analyse im Bereich B1	55
Tab. 17	Ergebnisse der mikro-computertomographische Analyse im Bereich B2	56
Tab. 18	Ergebnisse der mikro-computertomographische Analyse im Bereich B3	57
Tab. 19	Ergebnisse der mikro-computertomographische Analyse im Bereich C1	58
Tab. 20	Ergebnisse der mikro-computertomographische Analyse im Bereich C2	59
Tab. 21	Ergebnisse der mikro-computertomographische Analyse im Bereich C3	60
Tab. 22	Ergebnisse der histologischen Arthrosebewertung nach Little <i>et al.</i> im intermediären Bereich (B1-3)	65
Tab. 23	Ergebnisse der histologischen Arthrosebewertung nach Pritzker <i>et al.</i> im intermediären Bereich (B1-3)	67
Tab. 24	Ergebnisse der histologischen Typ-II-Kollagenfärbung im intermediären Bereich (B1-3)	68

## 1 Zusammenfassung / Abstract

### 1.1 Zusammenfassung

**FRAGESTELLUNG:** Die Arthrose ist die häufigste degenerative Gelenkerkrankung in Deutschland. Insbesondere die Gonarthrose beeinträchtigt Lebensqualität der Betroffenen und verursacht immense Kosten für das Gesundheitssystem. Die Pathogenese basiert auf zahlreichen Faktoren, darunter Ausrichtung des Kniegelenks in der Frontalebene. Die valgisierende Tibiakopfoosteotomie (HTO) ist ein etabliertes gelenkerhaltendes Verfahren, das bei unikompartimenteller medialer tibiofemoraler Gonarthrose mit varischer Beinachse durch eine operative valgisierende Achskorrektur die lokale mediale Überlastung reduziert. Während die Auswirkungen der valgisierenden HTO für das arthrotische mediale Kompartiment besser untersucht sind, sind Untersuchungen zum kurzfristigen Effekt auf das laterale Kompartiment limitiert. In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluss der mechanischen Beinachse nach Arthroseinduktion durch Teilresektion des Innenmeniskusvorderhorns (pMMx) im Hinblick auf frühe arthrotische Veränderungen am lateralen Femurkondylus untersucht werden.

#### **HYPOTHESEN:**

1. Eine Innenmeniskusteilresektion induziert auch an der lateralen Femurkondyle früharthrotische Veränderungen.
2. Zusätzliche Entlastung des medialen Kompartiments nach Innenmeniskusteilresektion reduziert früharthrotische Veränderungen an der lateralen Femurkondyle.
3. Zusätzliche Überlastung des medialen Kompartiments nach Innenmeniskusteilresektion verstärkt früharthrotische Veränderungen an der lateralen Femurkondyle.

**METHODEN:** Bei 24 Merinoschafen wurde am rechten Kniegelenk eine Innenmeniskusvorderhornteilresektion und zeitgleich eine HTO durchgeführt. Jeweils acht dieser Schafe erhielten eine HTO ohne Veränderung der Beinachse als reine Osteotomie (pMMx-Gruppe), während jeweils 8 weitere Tiere eine valgisierende (Valgus + pMMx-Gruppe) oder varisierende (Varus + pMMx-Gruppe) HTO erhielten. Die nicht operierten linken Kniegelenke dienten als Negativkontrollgruppe. Nach 6 Wochen erfolgte die Untersuchung des lateralen Femurkondylus durch nativradiologische, makroskopische, mikro-computertomographische, histologische und immunhistochemische Bewertungssysteme.

**ERGEBNISSE:** Nativradiologisch fanden sich nach 6 Wochen keine Arthrosezeichen. Die makroskopische Analyse zeigte insbesondere in den zentralen Bereichen der lateralen Femurkondylen signifikant mehr arthrotische Veränderungen in der pMMx-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Die mikro-computertomographische Analysen ergaben für die Varus + pMMx-Gruppe eine signifikante Reduktion der Dicke der subchondralen Knochenplatte sowie für die subartikuläre Spongiosa eine signifikant verminderte Knochenmineralisierungsdichte mit einhergehender Abnahme der Trabekelanzahl und Trabekeldicke im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Unterschiede waren insbesondere in den anterioren und intermediären Bereichen des lateralen Femurkondylus nachzuweisen. Korrespondierend hierzu wies der intermediäre Bereich der lateralen Femurkondyle der Varus + pMMx-Gruppe in der histologischen Untersuchung einen signifikant höheren Arthrosegrad auf als die Kontrollgruppe. Immunhistochemisch zeigte sich ein signifikant reduzierter Typ-II-Kollagengehalt in der pMMx-Gruppe im Vergleich zur Valgus + pMMx-Gruppe, ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe lag nicht vor.

**SCHLUSSFOLGERUNG:** Nach Arthroseinduktion durch Innenmeniskusteilresektion kommt es in Abhängigkeit von der Beinachse auch am lateralen Femurkondylus zu frühen arthrotischen Veränderungen. Bei neutraler Beinachse waren beginnende arthrotische Veränderungen nachweisbar. Bereits eine kurzfristige Überlastung des medialen Kompartiments durch Varisierung der mechanischen Achse führt am lateralen Femurkondylus zu einer signifikanten Zunahme dieser frühen arthrotischen Veränderungen. Nach Valgisierung der Beinachse mit konsekutiver Entlastung des erkrankten medialen Kompartiments und Überlastung des lateralen Kompartiments finden sich keine frühen degenerativen Veränderungen am lateralen Femurkondylus.

**KLINISCHE RELEVANZ:** Die vorliegende Arbeit unterstreicht die Wichtigkeit der Beinachse und therapeutischer Strategien ihrer Korrektur zur Vermeidung einer sekundären Arthroseentstehung am lateralen Femurkondylus nach Meniskusverletzungen im medialen Kompartiment bei gleichzeitig bestehender varischer Beinachse.

## 1.2 Abstract

**QUESTION:** Osteoarthritis (OA) is the most common degenerative joint disease in Germany. Especially knee OA impairs the quality of life of those affected and causes immense costs for the healthcare system. Its pathogenesis is based on numerous factors, among which frontal plane knee alignment. Valgus high tibial osteotomy (HTO) is an established joint-preserving procedure that, in case of symptomatic unicompartmental medial tibiofemoral OA and varus malalignment shifts the mechanical axis towards the otherwise normal lateral compartment. While the effects of valgus HTO on the osteoarthritic medial compartment are rather well studied, its short-term effects on the lateral compartment are unknown. The present work examines the influence of the mechanical leg axis after OA induction by partial medial meniscectomy (pMMx) on early OA changes in the lateral femoral condyle.

### HYPOTHESES:

1. Partial medial meniscectomy induces early OA changes in the lateral femoral condyle.
2. Additional underload of the medial compartment after partial medial meniscal resection reduces early OA in the lateral femoral condyle.
3. Additional overload of the medial compartment after partial medial meniscal resection increases early OA in the lateral femoral condyle.

**METHODS:** A pMMx and a simultaneous HTO were performed on the right knee joint of 24 Merino sheep. 8 sheep each received either a HTO without changing the axial alignment (neutral pMMx group, n=8), an opening wedge HTO inducing 4.5° tibial valgus (valgus + pMMx group, n=8) or a closing wedge HTO inducing 4.5° varus (Varus + pMMx group, n=8) axis change. Each of which was compared to the unoperated contralateral left knees. After 6 weeks animals were euthanized and the lateral femur condyle examined using radiographic, macroscopic, microcomputed tomographic, histological and immunohistochemical evaluation systems.

**RESULTS:** There were no signs of radiographic OA. Macroscopic examination showed significantly more OA changes in the pMMx group compared to the control group, especially in the central areas of the lateral femoral condyle. Micro-computertomographic examination revealed a significant reduction in the thickness of the subchondral bone plate in the varus + pMMx group and a significantly reduced bone mineralization density in the subarticular spongiosa with an associated decrease in the number and thickness of trabeculae compared to the unoperated control group. These differences were

particularly evident in the anterior and intermediate areas of the lateral femoral condyle. Correspondingly, the intermediate area of the lateral femoral condyle in the varus + pMMx group showed a significantly higher degree of OA in the histological grading than the unoperated control group. Immunoreactivity to type-II collagen was significantly reduced in the pMMx group compared to the valgus + pMMx group, without significant differences compared to the unoperated control group.

**CONCLUSION:** After OA Induction by pMMx, early arthrotic changes also occur in the lateral femoral condyle, depending on the leg axis. With a neutral leg axis, incipient OA changes were detectable. Even a short-term overload of the medial compartment caused by varus malalignment leads to a significant increase of these early OA changes in the lateral femoral condyle. Valgus malalignment with subsequent underload of the diseased medial compartment does not result in early degenerative changes in the lateral femoral condyle.

**CLINICAL RELEVANCE:** The results of the present work underline the importance of frontal plane knee alignment and therapeutic strategies for its correction in order to avoid secondary OA in the lateral compartment after meniscal injury in the medial compartment with simultaneous varus malalignment.

## 2 Einleitung

### 2.1 Studienaufbau und Thematik

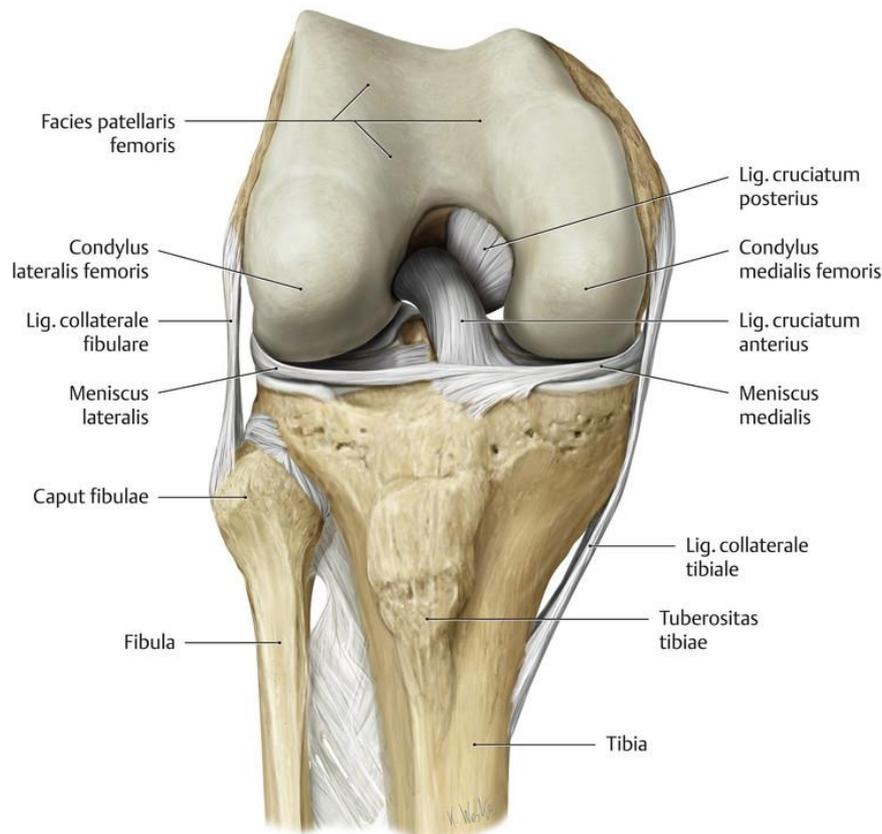
Anhand der vorliegenden Arbeit soll der Einfluss der mechanischen Beinachse nach einer Innenmeniskusteilresektion auf eine Früharthroseentstehung in der lateralen Femurkondyle beurteilt werden. Um dies zu untersuchen, wurde bei 24 weiblichen Merinoschafen das vordere meniscotibiale Band (*Ligamentum meniscotibiale anterius*) durchtrennt und der anteriore Anteil des rechten Innenmeniskus (*Meniscus medialis*) inklusive der medialen anterioren Meniskuswurzel reseziert. Die somit operativ induzierte Innenmeniskusvorderhornresektion (*partielle Meniskektomie; pMMx = partial medial meniscectomy*) mit konsekutiv entstehender Destabilisierung des Meniskus kommt einer funktionellen totalen Meniskusresektion gleich (*fMMx = functional medial meniscectomy*). Zusätzlich wurde bei allen Schafen eine Tibiakopfosteotomie (HTO) rechts durchgeführt: jeweils acht Schafe erhielten eine varisierende (Varus + pMMx-Gruppe) oder eine valgusierende (Valgus + pMMx-Gruppe) Tibiakopfosteotomie, während die dritte Gruppe eine Tibiakopfosteotomie ohne Achsalteration (pMMx-Gruppe) erhalten hat. Die Schafe wurden nach sechs Wochen getötet und jeweils sowohl das rechte, operierte als auch das linke, nicht operierte Knie (Kontrollgruppe) für weitere Untersuchungen entnommen. Die arthrotischen Veränderungen wurden durch verschiedene Untersuchungsmethoden beurteilt und alle vier Gruppen (Varus + pMMx-Gruppe, Valgus + pMMx-Gruppe, pMMx-Gruppe und Kontrollgruppe) untereinander verglichen. In der vorliegenden Studie wurde der Effekt der Innenmeniskusteilresektion und HTO auf die laterale Femurkondyle sechs Wochen *post interventionem* untersucht.

Die Tibiakopfosteotomie ist zur Therapie der symptomatischen unilateralen tibiofemorale Gonarthrose schon seit 1965 bekannt (COVENTRY, 1965). Da ein Großteil der Kniegelenksarthrosen das mediale Kniekompartiment betreffen, fokussieren sich viele Studien vorwiegend hierauf. Die Auswirkungen einer medialen Varus-Gonarthrose auf das laterale Kompartiment sind hingegen kaum erforscht. Ebenso wenig gibt es Studien zum Einfluss der Ausrichtung des Knies in der Frontalebene auf das laterale Kompartiment bei einem Innenmeniskusschaden. Lediglich ein Fallbericht beschreibt eine 8-jährige Verlaufskontrolle mittels Magnetresonanztomographie (MRT) nach medialem Meniskusschaden, wobei sich keine Veränderungen fanden (FINGER *et al.*, 2022). In dieser Arbeit soll anhand radiologischer, makroskopischer, computertomographischer und histologischer Untersuchungsergebnisse dargelegt

werden, welche frühen postoperativen Auswirkungen die Beinachse nach Innenmeniskusvorderhornresektion auf die laterale Femurkondyle hat.

## 2.2 Anatomischer Aufbau des Kniegelenks

Das Kniegelenk ist ein Drehscharniergelenk, das Femur und Tibia im medialen und lateralen Tibiofemoralgelenk (*Articulatio femorotibialis*) und Femur und Patella im Patellofemoralgelenk (*Articulatio femoropatellaris*) beweglich miteinander verbindet. Es erfüllt damit zwei Freiheitsgrade und ist insbesondere für Flexion und Extension verantwortlich. Im angewinkelten Zustand ermöglicht es zudem eine Innen- und Außenrotation des Unterschenkels gegen die Femurkondylen. Für eine ausreichende Stabilität im Kniegelenk sorgen verschiedene Bänder und Sehnen. Die wichtigsten Strukturen sind hierbei die beiden Kreuzbänder (*Ligamentum cruciatum anterius und posterius*), die beiden Kollateralbänder (*Ligamentum collaterale mediale und laterale*) sowie die Quadrizeps- und Patellarsehne (*Ligamentum patellae*). Die Femurkondylen besitzen eine rundliche Form und können mit einer Rolle verglichen werden. Zwischen den beiden Femurkondylen befindet sich eine grubenartige Vertiefung, die *Fossa intercondylaris femoris*. Als zusätzliche Führungsschiene für die beiden Femurkondylen fungieren das mediale und laterale *Tuberculum intercondylare* der Tibiaplateaus (HEMPFLING, KRENN, 2017). Durch die konvexe Form der Femurkondylen und des nahezu planen Tibiaplateaus besteht eine Inkongruenz der artikulierenden Flächen. Zum Ausgleich dieser Inkongruenz dienen zum einen die im Vergleich zu sehr kongruenten Gelenkpartnern dicke hyaline Knorpelschicht (SHEPHERD, SEEDHOM, 1999) und zum anderen der Innen und Außenmeniskus.



**Abb. 1: Anatomischer Aufbau des Kniegelenks.** Abgebildet ist eine Ansicht des Kniegelenks von ventral mit den beteiligten Gelenkflächen von Tibia und Femur (es fehlt die Patella) sowie der Menisken und Bänder des Kniegelenks. Bildquelle: Schünke *et al.*, 2011

### 2.2.1 Besonderheiten beim Schafknie

Das Schaf ist ein Quadrupede, wodurch das Körpergewicht sich anders als beim aufrecht gehenden Menschen verteilt. Sowohl die maximale Knorpeldicke des Tibiaplateaus ( $<2$  mm beim Schaf;  $3,6 \pm 0,34$  mm beim Mensch) als auch die der Femurcondylen ( $0,84 \pm 0,26$  mm beim Schaf,  $2,26 \pm 0,49$  mm beim Menschen) liegen beim Schaf deutlich unter der des Menschen (KAAB *et al.*, 1998; STOCKWELL, 1971). Ein weiterer Unterschied ist die geringere Bewegungsfreiheit des Schafkniees. Während die volle Extension im Kniegelenk beim stehenden Menschen circa 180 Grad beträgt, erreicht das Schaf bei voller Extension lediglich 145 Grad. Das Schaf steht also in konstanter Flexionshaltung (ALLEN *et al.*, 1998). Einige kleinere Unterschiede im Vergleich zum menschlichen Knie ergeben sich beim Schafknie in den genauen Parametern der knöchernen Strukturen. So besitzen Schafe eine flachere und schmalere *Fossa intercondylaris femoris*. Die *Tuberositas tibiae* ist größer. Obwohl die subchondrale Knochenplatte der proximalen Tibia beim Schaf deutlich dicker ist, ist die subartikuläre Spongiosa gleichzeitig fragiler. Von diesen Unterschieden abgesehen kann das Schafknie jedoch, was Aufbau und Proportionen betrifft, als ein verkleinertes

menschliches Knie, angesehen werden. Es ist etwa um ein Drittel kleiner als das menschliche Knie (OSTERHOFF *et al.*, 2011) und eignet sich als translationales Modell zur Erforschung degenerativer Veränderungen aufgrund seiner Ähnlichkeit zum menschlichen Knie hervorragend (PAPE, MADRY, 2013; VERONESI *et al.*, 2020).

### 2.3 Die osteochondrale Einheit

Betrachtet man noch vor einigen Jahrzehnten den Knorpel als isolierte Schicht, werden heute hyaliner und kalzifizierter Knorpel zusammen mit der subchondralen Knochenplatte und der subartikulären Spongiosa als eine funktionelle Einheit angesehen (GAO *et al.*, 2018; MADRY *et al.*, 2010). Pathologische Veränderungen in einer dieser Schichten haben unterschiedliche Einflüsse auf die jeweils anderen, nicht erkrankten Schichten (GOEBEL, MADRY, 2016; GOLDRING, GOLDRING, 2010; ORTH *et al.*, 2014). So sollte bei der Diagnostik von Knorpelschäden immer auch der subchondrale Knochen mit einbezogen werden (IMHOF *et al.*, 2000), wodurch sich auch neue therapeutische Zielstrukturen ergeben.

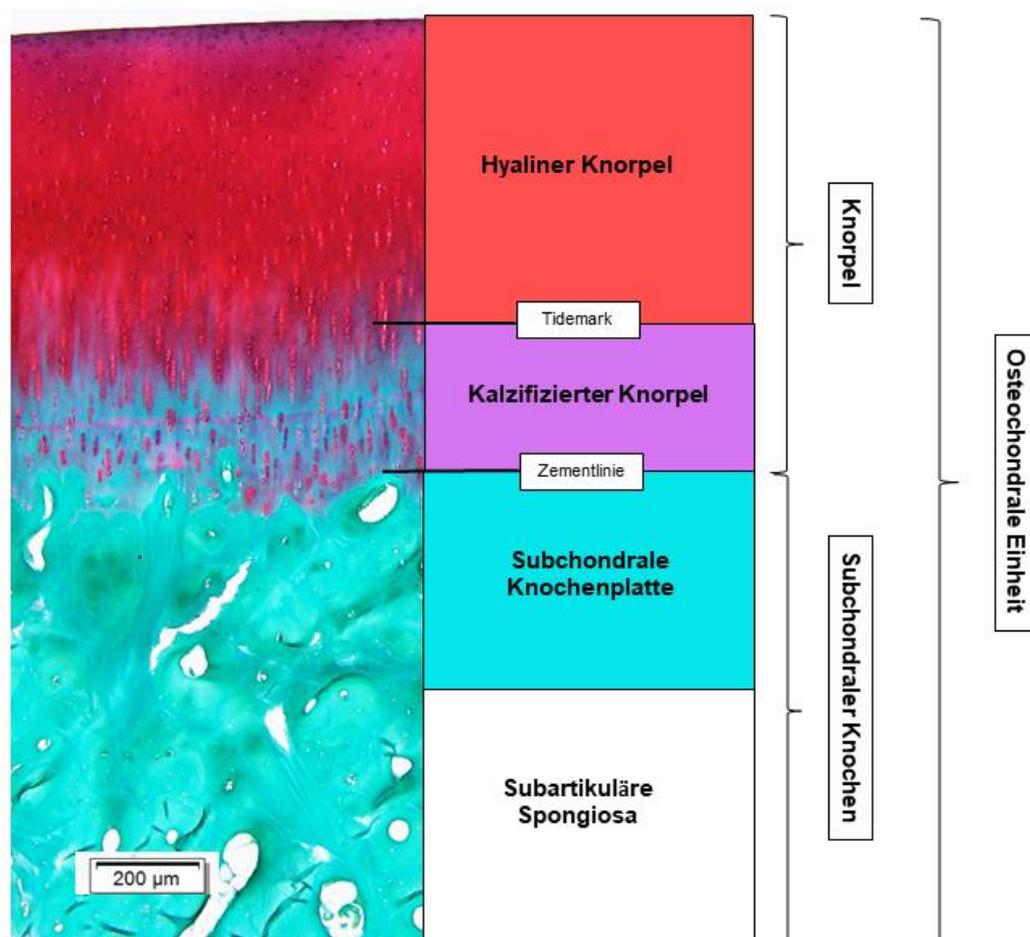
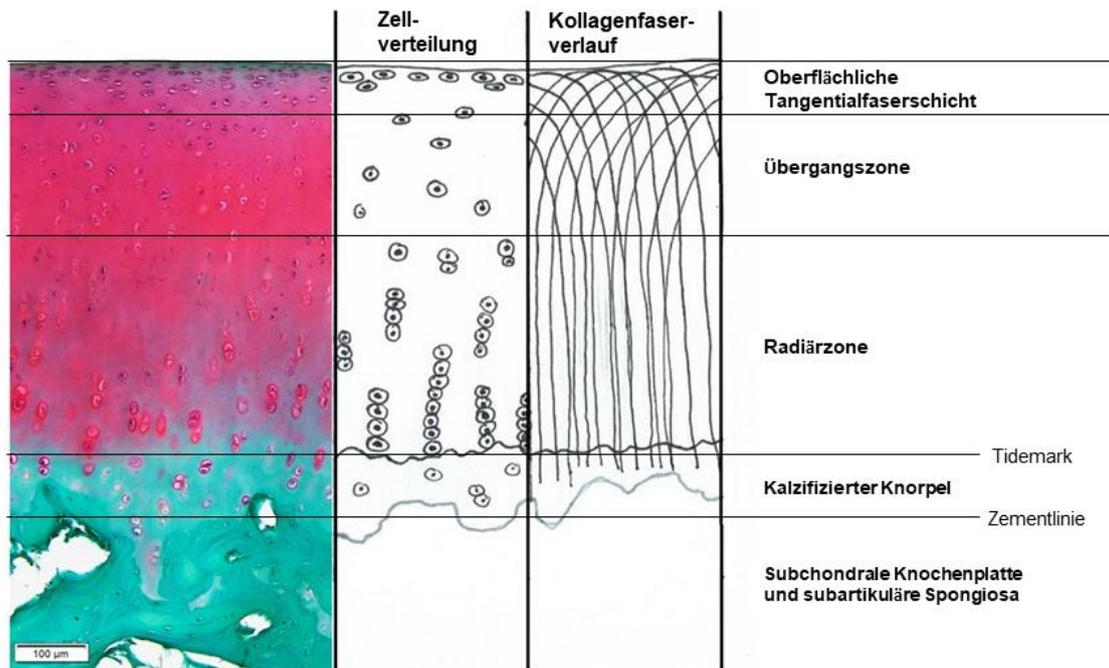


Abb. 2: Aufbau der osteochondralen Einheit.

### 2.3.1 Der hyaline Gelenknorpel

Der hyaline Gelenknorpel dient in erster Linie zur Pufferung des einwirkenden Gewichts und der Scherkräfte, die bei Bewegung zwischen den Gelenkflächen wirken. Außerdem sorgt er für eine gleitfähige Oberfläche und zusammen mit der Gelenkflüssigkeit für einen sehr niedrigen Reibungswiderstand (FORSTER, FISHER, 1996; MOW *et al.*, 1984; SOPHIA FOX *et al.*, 2009). Er besteht im Wesentlichen aus der extrazellulären Matrix und Chondrozyten, letztere machen jedoch nur circa 2% des Knorpels aus (ERGGELET *et al.*, 1998). Die extrazelluläre Matrix setzt sich aus Kollagenen, darunter hauptsächlich Typ II-Kollagen und Proteoglykanen zusammen. Die Bestandteile der extrazellulären Matrix ordnen sich gitterförmig zu einem dreidimensionalen Maschenwerk an und sorgen so für eine hohe Wasserbindungskapazität (Wassergehalt 70-80%). Durch diesen Aufbau besitzt der Knorpel sowohl eine elastische Eigenschaft als auch eine Festigkeit gegenüber Kompressionsbelastungen. Er lässt sich unter Druckeinwirkung verformen und besitzt die Fähigkeit zur Stoßdämpfung (MADRY, 2016). Histologisch lässt sich der Knorpel in vier Schichten unterteilen, die teilweise fließend ineinander übergehen. Sie unterscheiden sich durch unterschiedliche biochemische Zusammensetzung und strukturelle, mikroskopisch sichtbare Besonderheiten. So befindet sich in der oberflächlichen Tangentialfaserzone (Zone 1) der höchste Wassergehalt, Chondrozyten und Kollagenfasern sind tangential zur Gelenkfläche angeordnet und sorgen für eine glatte Oberfläche. In der darunterliegenden Übergangszone (Zone 2) befindet sich die höchste Konzentration an Proteoglykanen. Der Übergang in die Radiärzone (Zone 3) ist nicht eindeutig abzugrenzen, die Chondrozyten sind hier säulenförmig angeordnet. Senkrecht zur Knorpeloberfläche stehende Kollagenfasern verlaufen durch die *Tidemark*, die den kalzifizierten Knorpel (Zone 4) von der Radiärzone trennt. Die kalzifizierte Knorpelschicht stellt den Übergang zwischen hyalinem Knorpel und Knochen da (MARTINEK, 2003). Lediglich in dieser untersten Schicht befinden sich kleine Blutgefäße, die vom subchondralen Knochen kommend über die Zementlinie in den kalzifizierten Knorpel hineinragen. Nur hier besteht direkter Kontakt zum Knochenmark (HOLMDAHL, INGELMARK, 1950). Der Rest des Knorpelgewebes ist physiologisch frei von Blutgefäßen, Lymphgefäßen und Nerven, weshalb zur Ernährung via Diffusion die Gelenkflüssigkeit (*Synovia*) essentiell ist. Diese wird von der inneren Schicht (*Membrana synovialis*, *Synovium*) der Gelenkkapsel gebildet (SCHÜNKE *et al.*, 2011).



**Abb. 3: Aufbau des hyalinen Knorpels.** Schematisch dargestellt sind die Zellverteilung und der Kollagenfaserverlauf in den unterschiedlichen Schichten des Knorpels bis hin zum subchondralen Knochen [frei nach Martinek und Fox *et al.* (MARTINEK, 2003; SOPHIA FOX *et al.*, 2009)]

### 2.3.2 Der subchondrale Knochen

Die Definition des subchondralen Knochens kann sehr unterschiedlich vorgenommen werden. Zum Beispiel verstehen Duncan *et al.* (DUNCAN *et al.*, 1987) den Begriff des subchondralen Knochens als Beschreibung für die Zone des kalzifizierten Knorpels zusammen mit der tieferliegenden subartikulären Spongiosa. Bei Böhringer *et al.* (BÖHRINGER *et al.*, 1995) ist zusätzlich die subartikuläre Spongiosa Teil des subchondralen Knochens. Die vorliegende Arbeit legt die Definition nach Madry und Müller-Gerbl (MADRY *et al.*, 2010) zugrunde, nach der zum Begriff des subchondralen Knochens die subchondrale Knochenplatte sowie die subartikuläre Spongiosa zählen (Abb. 2). Eine genaue Grenzziehung zwischen diesen beiden anatomischen Regionen ist trotz moderner bildgebender Verfahren nicht eindeutig möglich. Durch die Zementlinie lässt sich die subchondrale Knochenplatte von der darüber liegenden Schicht des kalzifizierten Knorpels abgrenzen, wobei es sich eigentlich nicht um eine Linie handelt, sondern um eine wellenförmige Platte, die für eine Verzahnung zwischen kalzifiziertem Knorpel und subchondralem Knochen sorgt (GOEBEL, MADRY, 2016). Die Zementlinie wird im Gegensatz zur *Tidemark* (Grenzlinie) weder von Typ II-Kollagenfibrillen des Knorpels, noch von Typ I-Kollagenfibrillen des subchondralen Knochens durchzogen (MADRY *et al.*, 2010). Die subchondrale Knochenplatte besitzt eine relativ dichte Struktur mit wenigen kleinen Poren, durch welche oben genannte Blutgefäße und

Nerven durch die Zementlinie bis in die Schicht des kalzifizierten Knorpels eindringen. Die subartikuläre Spongiosa hingegen besitzt viele große Poren, der Knochen der subartikulären Spongiosa ist in Trabekeln angeordnet. Die Aufgabe des subchondralen Knochens besteht zum einen in der Blutversorgung und Einflussnahme auf den Stoffwechsel der tiefen Knorpelschicht (IMHOF *et al.*, 2000) und zum anderen darin, Gewicht und Belastung abzufangen, die der Knorpel an den subchondralen Knochen weiter gibt, (JACOB *et al.*, 1976). Obwohl der subchondrale Knochen fester ist als der hyaline Gelenknorpel, besitzt er dennoch eine gewisse Elastizität. Dadurch hat er die Eigenschaft, sich unter Belastung durch Druck und Scherkräfte zu verformen und diese abzapfen (RADIN *et al.*, 1970). Bereits 1970 zeigten Radin und Paul, dass der subchondrale Knochen (neben den Menisken und den umgebenden Muskeln) sogar einen weitaus größeren Teil zur Stoßdämpfung beiträgt als der hyaline Gelenknorpel oder die Synovia (RADIN, PAUL, 1970). Durch die im Vergleich zum Knorpel geringere Elastizität der subchondralen Knochenplatte besitzt sie die Fähigkeit, Belastungsspitzen gleichmäßig zu verteilen und an die subartikuläre Spongiosa weiter zu geben. Der subchondrale Knochen zeigt in Abhängigkeit von Individuum, Alter, Position im Gelenk und Belastung einen sehr variablen Aufbau mit biochemischen und morphologisch-histologischen Unterschieden. Es zeigt sich eine erhöhte Knochendichte kombiniert mit einer Zunahme der Dicke und einer stärker ausgeprägten Vaskularisation an Stellen, an denen die Belastung im Gelenk am größten ist (MADRY *et al.*, 2010). Dieser Umstand führt zu der Annahme, dass der subchondrale Knochen sich bereits vor dem Eintreten von Knorpelschäden beziehungsweise eventuell schon von Geburt an, an die jeweiligen Ansprüche anpasst (ARMSTRONG *et al.*, 1995; BULLOUGH *et al.*, 1985).

## 2.4 Arthrose

### 2.4.1 Allgemeine Grundlagen zur Arthrose

Arthrose, *Arthrosis deformans* (im englischsprachigen Raum auch *osteoarthritis*) beschreiben eine degenerative Veränderung des hyalinen Gelenknorpels unter Einbeziehung des subchondralen Knochens, der Gelenkkapsel mit Synovialis sowie der beteiligten Muskeln, Sehnen und Bänder eines Gelenks. Besonders häufig betroffen sind dabei die großen Gelenke wie Knie und Hüfte, aber auch Hand- und Fingergelenke können Arthrose aufweisen (SPAHN, HOFMANN, 2016). Genaue Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung sind kaum möglich, da die Definition zur Diagnosestellung sehr weit gefasst werden kann. Häufig wird Arthrose auf Grund von typischen radiologischen Auffälligkeiten wie Gelenkspaltverschmälerung, osteophytäre Randbauten, subchondrale Geröllzysten und subchondrale Sklerosierung diagnostiziert

beziehungsweise klassifiziert. Diese Einteilung geht auf Kellgren und Lawrence zurück, wird aber immer wieder modifiziert (KELLGREN, LAWRENCE, 1957). Jedoch korreliert zum einen die Symptomatik häufig nicht mit dem Röntgenbefund (KIM *et al.*, 2015) und zum anderen finden sich oft Unterschiede in der Beurteilung des Arthrosegrades zwischen den einzelnen Betrachtern (hohe Interobservervarianz). In einem 2012 veröffentlichten Bericht des Robert Koch-Instituts zur Gesundheit in Deutschland, heißt es, dass die Prävalenz für Arthrose in mindestens einem Gelenk bei Frauen etwa 27,1%, bei Männern etwa 17,9% beträgt (KOCH-INSTITUT, 2012). Die Arthrose stellt damit in Deutschland die häufigste Gelenkerkrankung dar und schränkt die Lebensqualität der Patienten erheblich ein, wodurch hohe Behandlungskosten verursacht werden. 2015 errechnete das statistische Bundesamt eine Gesamtkostenausgabe für Arthroseerkrankungen von 8,71 Milliarden Euro. Des Weiteren fallen hohe indirekte Kosten durch Arbeitsunfähigkeit und Frühverrentung an. Im Jahr 2011 waren sowohl bei Männern als auch bei Frauen die meisten Arbeitsunfähigkeitstage wegen Arthrose auf die Kniegelenksarthrose zurück zu führen (RABENBERG, 2013).

#### **2.4.2 Ursachen einer Arthroseentstehung**

Man unterscheidet zwischen primärer (idiopathischer) und sekundärer Arthrose. Die primäre Arthrose lässt keine genau fassbaren Ursachen erkennen. Wahrscheinlich geht sie in erster Linie auf eine genetische Disposition zurück, die zu einer Dysbalance zwischen Belastbarkeit und Fähigkeit zur Regeneration der Knorpelmatrix führt (SPAHN *et al.*, 2016). Die Lebenszeitprävalenz für jegliche Art von Arthrose steigt mit dem Alter. Daneben gibt es jedoch weitere Risikofaktoren, die einen negativen Einfluss auf die Arthroseentstehung nehmen (MADRY, 2016). Zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren zählen beispielsweise das Geschlecht, das Alter, posttraumatische Schäden, angeborene Fehlstellungen oder andere genetische Faktoren sowie entzündliche, metabolische oder endokrine Erkrankungen. Daneben gibt es auch beeinflussbare Faktoren wie Adipositas und verminderte Kraft der gelenkstabilisierenden Muskulatur, im Falle des Kniegelenks insbesondere des Quadrizepsmuskels. Auch der Einfluss des Rauchens wird diskutiert. Außerdem begünstigen sowohl Bewegungsarmut als auch exzessiver Sport, insbesondere Sportarten mit wiederholten hohen Impulsbelastungen wie zum Beispiel Fußball, die Arthroseentstehung (BLAGOJEVIC *et al.*, 2010; BUCKWALTER, 1995; CICUTTINI *et al.*, 1997; MADRY *et al.*, 2012; SHARMA *et al.*, 2006).

Aufgrund des demographischen Wandels ist mit einer weiteren Zunahme der Anzahl von Arthroseerkrankungen zu rechnen. Es ist daher von erheblicher Bedeutung, diese frühzeitig zu erkennen und ihr Fortschreiten durch Minimierung der beeinflussbaren Risikofaktoren und durch ein strategisches Therapiekonzept zu verlangsamen.

#### **2.4.2.1 Einfluss einer funktionellen Meniskusresektion auf Arthroseentstehung**

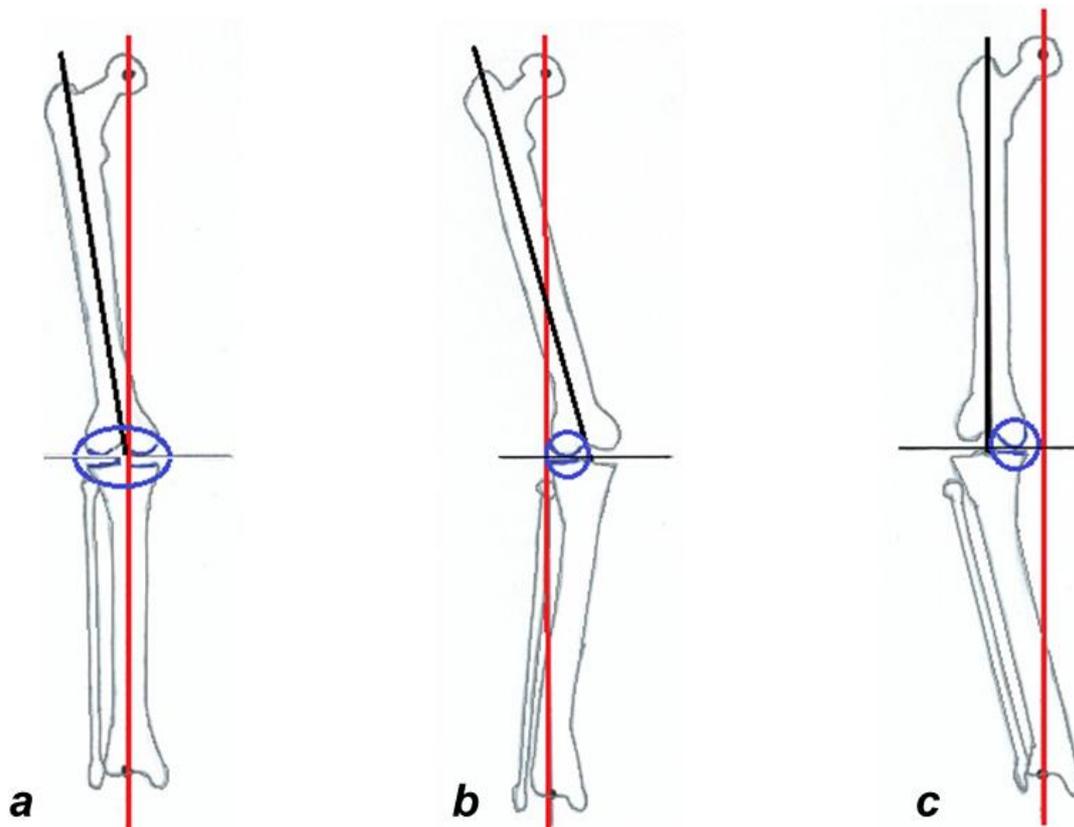
Die Menisken sind sichelförmige Faserknorpelscheiben mit einem schmalen, konkaven Innenrand und einem dickeren, konvexen Außenrand. Im Querschnitt entspricht die Form der Menisken der eines Keils. Diese spezielle Form gewährleistet die Angleichung der Inkongruenz zwischen Femurkondylen und Tibiaplateau und damit eine gleichmäßige Gewichtsverteilung im Femorotibialgelenk. Während der Innenmeniskus (*Meniscus medialis*) sichelförmig ist, entspricht der Außenmeniskus (*Meniscus lateralis*) eher der Form eines fast geschlossenen Rings. Die kapselnahe Außenzone der Menisken besteht aus straffem Bindegewebe und ist über Arterien, die von der Gelenkkapsel in den Meniskus ziehen, gut versorgt. Zentral bestehen die Menisken aus Faserknorpel. In diesem Bereich werden sie, wie der hyaline Gelenkknorpel, über Diffusion von der Synovia ernährt (SCHÜNKE *et al.*, 2011). Da der Innenmeniskus mit dem medialen Kollateralband fest verbunden ist, besitzt er eine geringere Beweglichkeit als der Außenmeniskus (HEMPFLING, KRENN, 2017). Ansonsten sind Vorder- und Hinterhörner beider Menisken über komplexe Bandstrukturen auf der Tibia verankert. Diese straffe Bandbefestigung ist notwendig, damit der Meniskus bei axialen Druckbelastungen nicht seitlich aus dem Gelenk gedrängt wird. Eine Durchtrennung der Meniskusverankerung, wie in vorliegender Studie des *Ligamentums meniscotibiale anterius*, kann die lastübertragende Funktion des Meniskus komplett aufheben und entspricht daher einer funktionellen totalen Meniskusresektion (PALETTA *et al.*, 1997; SEIL, 2016). Ohne rekonstruktive Therapie führt eine solche Destabilisierung zu Knorpel- und Meniskussschäden und letztlich zu einer Arthroseentstehung (PACHE *et al.*, 2018; PAPALIA *et al.*, 2011; ROOS *et al.*, 1998). Auch in vielen weiteren Studien wurde die Innenmeniskusteilresektion (pMMx) als Methode der Wahl zur Arthroseinduktion beim Schafknie angewandt. Es zeigten sich hiernach in allen Studien typische Arthrosezeichen, wie zum Beispiel Veränderungen der Knorpelstruktur oder Abnahme der Dicke der subchondralen Knochenplatte (VERONESI *et al.*, 2020).

#### **2.4.2.2 Einfluss der mechanischen Beinachse auf Arthroseentstehung**

Die mechanische Tragachse des Beines wird in der Frontalebene durch die *Mikulicz*-Linie ermittelt. Sie bildet eine Gerade zwischen Hüftkopfbereich und der Mitte der distalen Tibiagelenkfläche (oberes Sprunggelenk). Mit einer durchschnittlichen

physiologischen Abweichung nach medial von  $4\pm 2$  mm verläuft diese Verbindungslinie sehr dicht am Zentrum des Kniegelenks. Überschreitet die mechanische Achsendeviation einen Wert von 15 mm, spricht man von einer relevanten Fehlstellung des Beines. Bei einer Varusfehlstellung (O-Bein) weicht die *Mikulicz*-Linie nach medial ab. Folglich trägt das mediale Kompartiment des Kniegelenks eine höhere Belastung, das laterale Kompartiment eine geringere. Invers verhält es sich bei der Valgusfehlstellung (X-Bein): Hier liegt auf dem lateralen Kompartiment eine erhöhte Beanspruchung, auf dem medialen eine verminderte (BRUNS *et al.*, 1993). 2019 konnten Shriram *et al.* die zunehmende Belastung im jeweiligen Kompartiment bei unterschiedlich ausgeprägter Varus- bzw. Valgusfehlstellung objektivieren (SHRIRAM *et al.*, 2019). In Abbildung 4 sind die physiologische Beinachse sowie die valgische und varische Beinachsenfehlstellung grafisch dargestellt. Die mechanische Mehrbelastung korreliert mit dem Abstand der Achsenabweichung vom Kniezentrum (STRECKER, KEPPLER, 2002). Dass eine Beinachsenabweichung durch lokale Überbelastung zur Progredienz einer Arthrose führt, ist bekannt (HEIJINK *et al.*, 2012). Ob allerdings allein eine Beinachsenabweichung im gesunden Knie ausreichend ist, um Einfluss auf die Inzidenz der Gonarthrose zu nehmen, ist umstritten (BROUWER *et al.*, 2007; HUNTER *et al.*, 2007). Findet sich jedoch bereits in einem Kompartiment eine Arthrose oder eine zusätzliche intraartikuläre Pathologie, besteht die Gefahr der Entwicklung eines Teufelskreises. Hierbei kann der arthrosebedingte Verlust von Knorpel- und Knochensubstanz seinerseits dazu führen, dass sich eine Achsendeviation entwickelt oder eine bestehende Achsenabweichung verstärkt wird. Das wiederum hat zur Folge, dass die Belastung auf das vorgeschädigte Kniegelenkskompartiment weiter steigt und die Arthrose fortschreitet (HEIJINK *et al.*, 2012).

Therapeutisch kann bei einer symptomatischen unikompartimentellen tibiofemorale Arthrose eine Umverteilung der Belastung durch eine Änderung der Beinachse erfolgen indem durch konservative oder operative Verfahren die Mikulicz-Linie normalisiert wird. Das operative Vorgehen durch eine Tibiakopfosteotomie (HTO) kann eine Beschwerdelinderung erreichen und möglicherweise das Fortschreiten der degenerativen Veränderungen im betroffenen Kompartiment verzögern (SPAHN *et al.*, 2015). Sie stellt vor allem für junge, aktive Patienten eine geeignete Alternative zur unikondylären Endoprothesenimplantation dar.



**Abb. 4: Graphische Darstellung der mechanischen Beinachse.** Veranschaulicht wird die mechanische Beinachse in physiologischer Stellung (a) sowie bei valgischer (b) und varischer (c) Fehlstellung, adaptiert nach Imhoff *et al.* (IMHOFF *et al.*, 2021). Dabei entspricht die schwarze Linie der anatomischen Achse des Femurs, in rot eingezeichnet ist die Mikulicz-Linie, blau umrandet die Hauptbelastungszone im Kniegelenk abhängig von der jeweiligen Beinachse.

### 2.4.3 Früharthrose

In den frühen Stadien ist die Arthrose häufig schmerzarm oder es tritt nur in bestimmten Situationen Schmerz auf, wodurch die Diagnosestellung erschwert ist. Die Erkrankung schreitet in aller Regel nur langsam voran. Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Patientengruppen zu erreichen und um ein für den Einzelnen passendes Therapiekonzept zu entwickeln, reicht eine Klassifikation durch alleinige radiologische Begutachtung in den frühen Stadien nicht aus (MADRY *et al.*, 2016). Daher wurden zur genaueren Einteilung der Früharthrose von Luyten *et al.* (LUYTEN *et al.*, 2012) folgende drei zu erfüllende Kriterien vorgeschlagen:

- Mindestens zwei zehntägige Episoden von Knieschmerzen in einem Jahr
- Kellgren-Lawrence Grad von 0-II im Standardröntgen (Osteophytenbildung)
- Vorliegen einer der beiden folgenden Befunde:
  - Positiver Arthroskopie-Befund [ICRS (*International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society*) Grad 1 - 4 in zwei

- Kompartimenten oder ICRS Grad 2 - 4 in einem Kompartiment mit zusätzlicher Schwellung des Knorpels in der Umgebung]
- Positiver MRT-Befund [Veränderung der Knorpelmorphologie (Grad 3 - 6) und des subartikulären Knochenmarks (Grad 2 - 3) nach WORMS (*Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score*) (PETERFY *et al.*, 2004) oder Knorpelverlust über 10% (Grad 2 - 3) und Meniskusrisse (Grad 3 - 4) nach BLOKS (*Boston-Leeds Osteoarthritis Knee Score*) (HUNTER *et al.*, 2008)]

Dabei ist fraglich, ob bei einem ICRS Grad von 3 - 4, bei dem ein Verlust von über 50% der Knorpeldicke vorliegt, noch von einer Früharthrose gesprochen werden kann, insbesondere, wenn ein solcher Knorpelverlust an mehreren Stellen im Gelenk zu finden ist (MADRY *et al.*, 2016).

Ob nun die früharthrotischen Knorpelveränderungen und der dadurch hervorgerufene Funktionsverlust eine Versteifung der subchondralen Knochenplatte induzieren oder andersherum erst die Versteifung der Knochenplatte zur Knorpeldegeneration führt, ist bis heute nicht abschließend geklärt (RADIN, ROSE, 1986). Fest steht jedoch, dass beim Auftreten von Symptomen meist sowohl im Knorpel als auch im Knochen pathologische Veränderungen zu finden sind (BUCKWALTER, MANKIN, 1998). Auf diese Pathologien soll im Folgenden genauer eingegangen werden.

#### **2.4.3.1 Veränderungen im hyalinen Gelenkknorpel bei Früharthrose**

In den frühen Arthrostadien stehen uns multiple Therapiekonzepte zur Verfügung, die es ermöglichen ein Fortschreiten der Erkrankung hinauszuzögern. Zur Wahrung der Möglichkeit einer rechtzeitigen therapeutischen Intervention ist es wichtig, erste Anzeichen einer Kniearthroseentwicklung schon früh zu erkennen, da ein isolierter Knorpeldefekt beim Erwachsenen nicht heilt (MADRY *et al.*, 2011). Die fehlende Fähigkeit des Knorpels zur effektiven Selbstheilung liegt zum einen an der Avaskularität des Gewebes und zum anderen am Fehlen von undifferenzierten Zellen, die zur Regeneration ausdifferenzierter Chondrozyten befähigt wären. Auch sind die Chondrozyten durch ihre Einbettung in der extrazellulären Matrix nicht dazu in der Lage, sich zum Ort der Verletzung zu begeben. Die arthroseassoziierten Veränderungen des Knorpels beginnen in der obersten Schicht der extrazellulären Matrix. Zunächst kommt es zu einer Fransenbildung der Knorpeloberfläche, bedingt durch ein Auseinanderbrechen des gut organisierten, kollagenen dreidimensionalen Netzwerkes. In der Folge entsteht eine Demaskierung der Kollagenfibrillen. Eine Abnahme der

Proteoglykankonzentration, eine Verkürzung der Glukosaminoglykanketten und ein vermehrter Wassergehalt führen dann zu einer Abnahme der Knorpelfestigkeit. Fissuren, die zunächst nur in der oberflächlichen Tangentialfaserschicht des Knorpels lokalisiert waren, reichen bald in tiefere Schichten. Chondrozyten registrieren diese Veränderungen und reagieren mit Proliferation und verstärkter Matrixproduktion (BUCKWALTER, MANKIN, 1998). Dies sind jedoch lediglich Reparaturmechanismen, sie können keinesfalls als Erneuerung im Sinne einer Regeneration von verlorener Knorpelsubstanz gesehen werden (BRUNS, STEINHAGEN, 2000; O'DRISCOLL, 1998). Gleichzeitig kommt es durch den Kontakt zwischen freigelegtem Kollagen und Chondrozyten sowie Fibronektinfragmenten zur Freisetzung von verschiedenen Mediatoren (VAN DEN BERG, 2011; YASUDA, POOLE, 2002). Seit einigen Jahren weiß man, dass es häufig auch zu einer Mitreaktion der am Gelenk beteiligten Strukturen wie z.B. der Synovialis kommt. Durch diese Mitreaktion entstehen typische Symptome wie Gelenkschwellung und Schmerzen, welche eher an eine Entzündung erinnern lassen (daher auch der Begriff *osteoarthritis* im englischsprachigen Raum). In der Tat konnten in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit Arthrose erhöhte Spiegel verschiedener Zytokine und Entzündungsmediatoren wie Interleukine oder Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) nachgewiesen werden. Diese führen wiederum zur Induktion von Matrixmetalloproteasen, die den Knorpelum- und -abbau unterhalten und somit die Arthrose weiter voranschreiten lassen. Man geht heute also davon aus, dass auch eine entzündliche Komponente wesentlich zur Pathogenese einer Arthrose beiträgt (KAPOOR *et al.*, 2011).

Bis zu diesem Stadium sind noch keine Veränderungen in der tiefsten Knorpelschicht zu finden, doch mit dem Fortschreiten der biochemischen Prozesse kommt es in späteren Phasen zu einer gesteigerten Gefäßinvasion des kalzifizierten Knorpels. Wahrscheinlich führt dieses Phänomen zur Höhenzunahme der Schicht des kalzifizierten Knorpels und zur Verdopplung oder sogar Verdreifachung der *Tidemark* (GOLDRING, 2009). Gleichzeitig führt ein Absterben von Knorpelzellen zu einem Überwiegen der katabolen Effekte, die Knorpelhöhe des hyalinen und letztendlich auch die des kalzifizierten Knorpels nimmt folglich immer weiter ab bis hin zum vollständigen Verlust (Knorpelglätze) (MARTINEK, 2003). Erst wenn der Defekt den subchondralen Knochen erreicht und diesen eröffnet hat, können mesenchymale Zellen einwandern und den Defekt teilweise wieder auffüllen oder sogar ganz verschließen. Allerdings geschieht dies nicht durch Reproduktion von hyalinem Knorpel, sondern durch ein minderwertiges fibröses Ersatzgewebe, das zur Lastübertragung wenig geeignet ist (BRUNS, STEINHAGEN, 2000; CAMPBELL, 1969).

### 2.4.3.2 Veränderungen im subchondralen Knochen bei Früharthrose

Besonders unter Bereichen mit Knorpelschäden kommt es zu einem gesteigerten Umbau der subchondralen Knochenplatte. In verschiedenen Tierstudien konnte gezeigt werden, dass während dieser Umbauvorgänge zunächst (circa die ersten zwei Wochen) die Osteoklastenaktivität mit der vorübergehenden Folge vermehrten Knochenabbaus überwiegt (BOTTER *et al.*, 2011). Folglich wird die subchondrale Knochenplatte dünner und durch verminderte Mineralisierung auch poröser. Ob diese initiale, sehr früh in der Arthroseentwicklung auftretende und auch nur kurzzeitig anhaltende Höhenminderung der subchondralen Knochenplatte auch beim Menschen zu finden ist, konnte bisher nicht bestätigt werden. Klinische Daten zur Veränderung der subchondralen Knochenplatte stammen zumeist von Patienten mit einer manifesten, weiter fortgeschrittenen Arthrose. Im weiteren Verlauf der Arthroseentstehung kommt es dann zu einem Gegenregulationsmechanismus durch vermehrte Osteoblastenaktivität. Eine Verdickung des subchondralen Knochens zeigt sich nun als subchondrale Sklerosierung, allerdings mit verminderter Knochenmineralisierungsdichte. Es bilden sich subchondrale Zysten und randständige Osteophyten (MADRY *et al.*, 2012). Zusätzlich können in der MRT-Diagnostik bereits früh Knochenmarködeme beobachtet werden (TALJANOVIC *et al.*, 2008). Durch weiteres Fortschreiten der Erkrankung entstehen in späteren Arthrosephasen Mikrofrakturierungen des kalzifizierten Knorpels und der subchondralen Knochenplatte, die auch mit Mikroeinblutungen einhergehen können. Die Freisetzung von Mediatoren [wie zum Beispiel den transformierenden Wachstumsfaktor beta (TGF- $\beta$ ) (ZHEN *et al.*, 2013)] bewirkt eine verstärkte Angiogenese und in Folge dessen eine vermehrte Vaskularisierung der untersten Knorpelschicht (GOLDRING, BERENBAUM, 2015). Die Veränderungen in der subartikulären Spongiosa wurden bisher weniger häufig untersucht (INTEMA *et al.*, 2010).

### 3 Hypothesen

Ziel der vorliegenden Arbeit ist, nach Arthroseinduktion im medialen tibiofemorale Kompartiment durch Innenmeniskusvorderhornresektion einen möglichen frühen Effekt auf den lateralen Femurkondylus und den Einfluss der mechanischen Beinachse im translationalen Schafmodell zu bestimmen. Folgende Hypothesen wurden überprüft:

1. Eine Innenmeniskusteilresektion induziert auch an der lateralen Femurkondyle früharthrotische Veränderungen.
2. Zusätzliche Entlastung des medialen Kompartiments nach Innenmeniskusteilresektion reduziert früharthrotische Veränderungen an der lateralen Femurkondyle.
3. Zusätzliche Überlastung des medialen Kompartiments nach Innenmeniskusteilresektion verstärkt früharthrotische Veränderungen an der lateralen Femurkondyle.

Hierzu erhielten 24 adulte weibliche Merinoschafe am rechten Kniegelenk jeweils eine Innenmeniskusvorderhornresektion und Tibiakopffosteotomie (HTO) in gleicher operativer Sitzung. Jeweils acht Schafe erhielten hierbei eine HTO ohne Veränderung der Beinachse als reine Osteotomie (pMMx-Gruppe), 8 Tiere eine valgusierende (Valgus + pMMx-Gruppe) und 8 Tiere eine varisierende (Varus + pMMx-Gruppe) Achsumstellung. Die nicht operierten linken Kniegelenke dienten als Negativkontrollgruppe. Nach sechs Wochen postoperativ erfolgte Analyse der lateralen Femurkondyle durch nativradiologische, makroskopische, histologische und immunhistochemische Bewertungssysteme und mittels Mikro-Computertomographie.

## 4 Materialien

### 4.1 Chemikalien

Tab. 1: Verwendete Chemikalien.

Chemikalie	Hersteller
ABC-Reagenz (Avidin-Biotin-Peroxidase-Reagenz)	Vector (Burlingame, Kalifornien, USA)
Albumin-Standard	Thermo Scientific (Rockford, Illinois, USA)
Ameisensäure (90 %)	Fisher Scientific (Hampton, New Hampshire, USA)
Aqua bidest	Braun (Melsungen, Deutschland)
BSA (Bovines Serum Albumin)	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
Chondroitin-6-Sulfat-Natriumsalz	Fluka (Buchs, Schweiz)
D-Cysteinhydrochloridmonohydrat	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
DAB-Reagenz (Diaminobenzidine-Reagenz)	Vector (Burlingame, Kalifornien, USA)
Eosin G	Roth (Karlsruhe, Deutschland)
Essigsäure (100 %)	Apotheke im Universitätsklinikum des Saarlandes
Ethanol (100 %)	SAV-Liquid Production (Flintsbach, Deutschland)
Fast Green (Echtgrün)	MP Biomedicals (Solon, Ohio, USA)
Formaldehyd-Lösung (4 %)	Fischar (Saarbrücken, Deutschland)
Formalin-Stammlösung (37 %)	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
Hämatoxylinlösung A nach Weigert	Roth (Karlsruhe, Deutschland)
Hämatoxylinlösung B nach Weigert	Roth (Karlsruhe, Deutschland)
Hämatoxylinlösung nach Harris	Roth (Karlsruhe, Deutschland)
Echtgrün (0,2 %) (Goldner III)	Morphisto (Frankfurt am Main, Deutschland)
Natriumcitrat	Fisher Scientific (Hampton, New Hampshire, USA)
Papain	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
Phosphormolybdänsäure-Orange-G (Goldner II)	Morphisto (Frankfurt am Main, Deutschland)
Roti Histokit II (Eindeckmittel)	Roth (Karlsruhe, Deutschland)
Safranin-Orange	Roth (Karlsruhe, Deutschland)
Salzsäure (37%)	Apotheke im Universitätsklinikum des Saarlandes
Säurefuchsin-Ponceau-Azophloxin	Morphisto (Frankfurt am Main, Deutschland)
Standard-DNS-Lösung (10 µg/ml; Kalbsthymus)	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
Trypsin	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
Tusche (Schwarz)	Pelikan (Hannover, Deutschland)
Typ-II-Kollagen Standard	MD Bioproducts (Saint Paul, Minnesota, USA)
Waschpuffer-Konzentrat	MD Bioproducts (Saint Paul, Minnesota, USA)
Wasserstoff-Peroxid	Apotheke im Universitätsklinikum des Saarlandes
Xylol	Fischar (Saarbrücken, Deutschland)

## 4.2 Lösungen

Tab. 2: Verwendete Lösungen und ihre Zusammensetzung.

Lösungen	Menge / Inhaltsstoffe / Konzentration
ABC-Reagenz (Avidin-Biotin-Peroxidase-Complex)	5 ml PBS 1 Tropfen Lösung A 1 Tropfen Lösung B
Blockierungspuffer	6 ml BSA (7,5 %) 200 ml PBS
DAB-Lösung (3'3 Diaminobenzidine)	5 ml H <sub>2</sub> O 2 Tropfen Puffer (pH = 7,5) 4 Tropfen DAB Substratreagenz 2 Tropfen H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (Wasserstoffperoxid)
Entkalker-Lösung	100 g Natrium-Citrat ad 500 ml H <sub>2</sub> O 250 ml Ameisensäure (90 %) ad 250 ml H <sub>2</sub> O
Eosin-Lösung (0,5 %)	5 g Eosin G ad 1000 ml H <sub>2</sub> O
Essigsäurelösung (1 %)	2 ml Essigsäure (100 %) ad 200 ml H <sub>2</sub> O
EtOH-Essigsäurelösung (Aufbewahrung)	2,5 ml Essigsäure (100%) ad 1000 ml EtOH (Ethanol) (75%)
Echtgrün (0,02 %)	0,2 g <i>Fast Green</i> ad 1000 ml H <sub>2</sub> O
Formalin-Lösung (pH 7,4)	9,07 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (Kaliumhydrogenphosphat) 11,86 g Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (Dinatriumhydrogenphosphat) 140 ml Formalin-Stammlösung ad 1000 ml H <sub>2</sub> O
Hämatoxylinlösung n. Weigert	100 ml Hämatoxylin A n. Weigert 100 ml Hämatoxylin B n. Weigert
HCl-Lösung (1 %)	5,4 ml HCl (37 %) ad 200 ml H <sub>2</sub> O
Papain-Lösung	5 mg Papain ad 40 ml PBS
PBS (Phosphatgepufferte Salzlösung)	10 mM Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (Dinatriumhydrogenphosphat) 2,7 mM KCl (Kaliumchlorid) pH 7,2 136 mM NaCl (Natriumchlorid) 1,7 mM KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (Kaliumhydrogenphosphat)
Safranin-Orange-Lösung	1 g Safranin-Orange ad 1000 ml H <sub>2</sub> O
Trypsin-Lösung (0,1 %)	200 µl Trypsin-Stammlösung (25 %) 200 ml PBS
Wasserstoff-Peroxid-Lösung (0,3 %)	0,6 ml H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (Wasserstoffperoxid) 200 ml H <sub>2</sub> O

### 4.3 Antikörper

Für die immunhistochemische Typ-II-Kollagen-Färbung wurde der monoklonale Anti-Typ-II-Kollagen-Antikörper der Maus (Acris Antibodies, Hiddenhausen, Deutschland) und das biotinierte Anti-Maus-Immunglobulin G der Ziege (Vector, Burlingame, Kalifornien, USA) verwendet.

### 4.4 Verbrauchsmaterialien

Tab. 3: Verbrauchsmaterialien.

Gerät	Hersteller
Abdecktuch Foliodrape, 10 cm x 50 cm	Hartmann (Heidenheim, Deutschland)
Abdecktuch Raucodrape, 75 cm x 75 cm	Lohmann & Rauscher (Rengsdorf, Deutschland)
Deckgläser 24 mm x 60 mm	Roth (Karlsruhe, Deutschland)
Durapore Fixierpflaster	3M (Saint Paul, Minnesota, USA)
Eppendorf Tube 5ml	Eppendorf (Hamburg, Deutschland)
Falcon Tube	Fisher Scientific (Hampton, New Hampshire, USA)
Fettstift Liquidblocker	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
Lab Marker Securline	Aspen Surgical (Caledonia, Michigan, USA)
Mittelzugbinde Salva Last	Fuhrmann (Much, Deutschland)
Nadelhalter	Aesculap (Tuttlingen, Deutschland)
Nahtmaterial PDS Plus 2-0	Ethicon (Somerville, New Jersey, USA)
Nahtmaterial Vicryl 2-0, 12 x 45 cm	Ethicon (Somerville, New Jersey, USA)
Objektträger 76 mm x 26 mm	Roth (Karlsruhe, Deutschland)
Paraffin-Granulat Paraplast X-tra	Leica (Nussloch, Deutschland)
Parafilm	Bemis (Neenah, Wisconsin, USA)
Pinselfür Tusche	Pelikan (Hannover, Deutschland)
Pinzette anatomisch	Aesculap (Tuttlingen, Deutschland)
Pinzette chirurgisch	Aesculap (Tuttlingen, Deutschland)
Pipettierhilfe Pipetus-Akku	Hirschmann (Eberstadt, Deutschland)
S-Monovette K3-EDTA (Ethylendiamintetraacetat)	Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland)
Skalpellogriff	Aesculap (Tuttlingen, Deutschland)
Skalpelloklingen	Aesculap (Tuttlingen, Deutschland)
Sterile Mullkompressen, 10 cm x 10 cm	Fink & Walter (Merchweiler, Deutschland)
Aluminium-Sprühverband	Selectavet (Weyarn, Deutschland)
SuperFrost/Super Frost Plus Objektträger	R. Langenbrinck (Emmendingen, Deutschland)
TomoFix Tibiakopfplatte medial proximal, Schrauben	Synthes (Zuchwil, Schweiz)
Toppits Gefrierbeutel	Cofresco (Minden, Deutschland)
T 61 (Tetracainhydrochlorid, Mebezoniumiodid, Embutramid)	Intervet, Merck Group (Kenilworth, New Jersey, USA)
Vlieskompressen 10 cm x 10 cm	Fink & Walter (Merchweiler, Deutschland)

## 4.5 Geräte

Tab. 4: Verwendete Geräte.

Gerät	Hersteller
Auswertungscomputer Dell Precision T5610	Dell (Round Rock, Texas, USA)
Autoklav AMA-240	Astell (Sidcup, Großbritannien)
Bohrmaschine, oszillierende Säge	Stryker (Duisburg, Deutschland)
Dekupiersäge	Scheppach (Ichenhausen, Deutschland)
Digitalkamera CC-12 (Mikroskop BX-45)	Soft Imaging System (Münster, Deutschland)
Gefrierschrank -20 °C	Bosch (Gerlingen-Schillerhöhe, Deutschland)
Gefrierschrank -74 °C Platinum 550	Angelantoni Industrie (Massa, Italien)
Inkubator CB 150 (37 °C)	Binder (Tuttlingen, Deutschland)
Canon EOS 700 Spiegelreflexkamera, Standardobjektiv	Canon (Tokio, Japan)
Kühlplatte EG 1140-C	Leica (Nussloch, Deutschland)
Magnetrührer RH Basic 2	IKA (Staufen, Deutschland)
Mausbett für Mikro-CT	Bruker Skyscan (Kontich, Belgien)
Mikro-CT Skyscan 1776 – in vivo	Bruker Skyscan (Kontich, Belgien)
Mikrofokus-Computertomographie- Röntgenröhre	Hamamatsu (Hamamatso City, Japan)
Mikroskop BX-45	Olympus (Hamburg, Deutschland)
Mikroskop CK-2	Olympus (Hamburg, Deutschland)
Mikroskop CX-31	Olympus (Hamburg, Deutschland)
Paraffinausgießstation EG 1140-H	Leica (Nussloch, Deutschland)
Pipettierhilfe Pipetus-Akku	Hirschmann (Eberstadt, Deutschland)
Plattenschüttler LabNet Orbit LS	Labnet (Woodbridge, New Jersey, USA)
Reprostativ mit Reproarm RTX	Kaiser Fototechnik (Buchen, Deutschland)
Rotationsmikrotom RM 2135	Leica (Nussloch, Deutschland)
Rotationsmikrotom RM 2235	Leica (Nussloch, Deutschland)
Tischzentrifuge Qualitron Mikrozentrifuge	Krackeler Scientific (Albany, New York, USA)
TomoFix Tibiakopfplatte medial proximal, Schrauben	Synthes (Zuchwil, Schweiz)
Vortex Reagenzglaswärmer 7-2020	neoLab Migge (Heidelberg, Deutschland)
Waage BL60S	Sartorius (Göttingen, Deutschland)
Waage EW-600-2M	Kern (Balingen, Deutschland)
Wärmeplatte HI 1220	Leica (Nussloch, Deutschland)
Wärmeschrank 37 °C	Memmert (Schwabach, Deutschland)
Wärmeschrank 62 °C	Binder (Tuttlingen, Deutschland)
Wasserbad HI 1210	Leica (Nussloch, Deutschland)

## 4.6 Software

Tab. 5: Verwendete Software.

Programm	Verwendung	Hersteller
Affinity Photo	Bildbearbeitung	Serif (Nottingham, Großbritannien)
analySIS	Auswertung digitaler Bilder	Soft Imaging System (Münster, Deutschland)
cellSens Standard	Auswertung digitaler Bilder	Olympus (Hamburg, Deutschland)
Control Software for Skyscan 1776	Steuerung Mikro-Computertomograph Skyscan 1776	Bruker Skyscan (Kontich, Belgien)
CT-Analyzer	Auswertung der mikro-computertomographischen Daten	Bruker Skyscan (Kontich, Belgien)
CT-Vol	3D-Rekonstruktion der mikro-computertomographischen Bilder	Bruker Skyscan (Kontich, Belgien)
CT-Vox	Volumenrendering Software	Bruker Skyscan (Kontich, Belgien)
DataViewer	Rotation und Betrachten der mikro-computertomographischen Bilder	Bruker Skyscan (Kontich, Belgien)
GPU Recon Server	Rekonstruktion der mikro-computertomographischen Bilder	Bruker Skyscan (Kontich, Belgien)
GraphPad Prism 8	Statistische Analysen und Korrelationen	GraphPad Software (San Diego, Kalifornien, USA)
Microsoft Excel	Datenerhebung	Microsoft Corporation (Redmond, Washington, USA)
Microsoft Paint 3D	Bearbeitung der Histologie-Bilder	Microsoft Corporation (Redmond, Washington, USA)
Microsoft Power Point	Illustrationen, Abbildungen	Microsoft Corporation (Redmond, Washington, USA)
NRecon	Rekonstruktion der mikro-computertomographischen Bilder	Bruker Skyscan (Kontich, Belgien)

## 5 Methodik

### 5.1 Übersicht über den Studienablauf

→ Auswahl von 24 geeigneten weiblichen Merinoschafen und Einteilung in Gruppen.  
 → Durchführung der Operation mit partieller Meniskektomie, Resektion des Ligamentum meniscotibiale anterius und hoher Tibiakopfoesteotomie rechts, letztere je nach Gruppe ohne Beinachsenveränderung, mit Valgisierung oder Varisierung der Beinachse.

→ Gruppeneinteilung in 4 Untersuchungsgruppen:

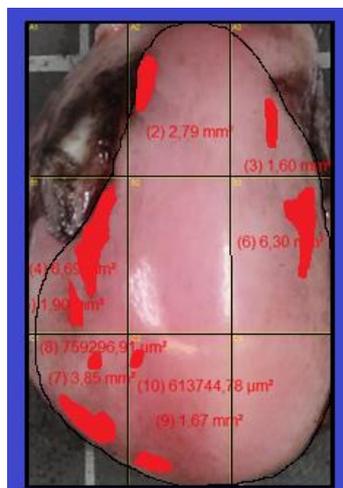
- Kontrollgruppe: 24 linke Kniegelenke ohne jegliche Manipulation
- pMMx-Gruppe: 8 rechte Kniegelenke nach pMMx und Tibiakopfoesteotomie ohne Veränderung der mechanischen Beinachse
- Valgus + pMMx-Gruppe: 8 rechte Kniegelenke nach pMMx und medial öffnender Tibiakopfoesteotomie ( $4,5^\circ$ ) mit lateraler Überlastung
- Varus + pMMx-Gruppe: 8 rechte Kniegelenke nach pMMx und medial schließender Tibiakopfoesteotomie ( $4,5^\circ$ ) mit lateraler Entlastung.

→ Unmittelbar postoperativ 6-wöchige Vollbelastung mit anschließender Euthanasie und Kniegelenksentnahme

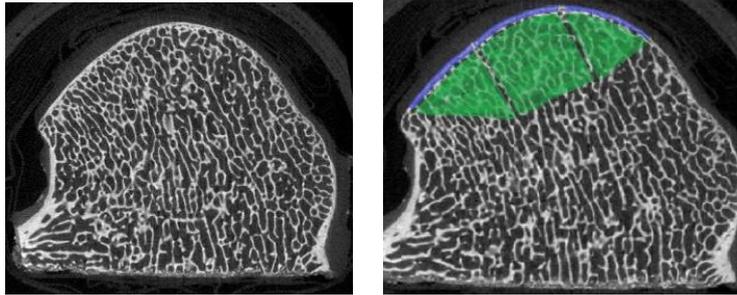
→ Anfertigung und Auswertung nach Kellgren-Lawrence von a.p.-Röntgenbildern der Kniegelenke



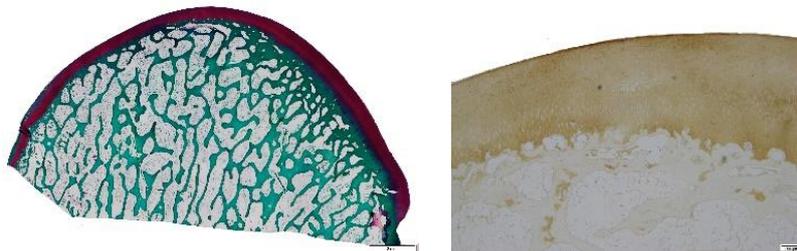
→ Bestimmung der von makroskopischer Arthrose betroffenen Fläche der lateralen Femurkondyle mittels Tusche-Färbung nach Fixation in Formaldehyd (4%)



→ Mikro-computertomographische Analyse des subchondralen Knochens und Quantitative Auswertung anhand definierter Volumina von Interesse



→ Safranin-Orange-, Hämatoxylin-Eosin-, Masson-Trichrom-Goldner- und immunhistochemischer Typ-II-Kollagen-Färbungen und semiquantitative Analyse durch histologische Bewertungssysteme nach Little *et al.*, Pritzker *et al.* und Ziegler *et al.*



## 5.2 Großtiermodell

Die Versuche fanden nach eingeholter Genehmigung des saarländischen Landesamts für Verbraucherschutz statt (Genehmigungs-Nummer 43/2015). Aus dem Bestand des Merinolandschaftszuchtbetriebs der Familie Schleich (St.-Georg-Straße 9, 85649 Brunthal) wurden 24 gesunde weibliche Merinoschafe ausgewählt. Die Tiere waren zwischen 12 und 20 Monaten alt und hatten ein Körpergewicht von  $70 \pm 20$  kg. Eine Trächtigkeit wurde mittels Ultraschalluntersuchung vor Versuchsbeginn ausgeschlossen. Futter erhielten alle Schafe nach einem standardisierten Ernährungsplan, Wasser stand jeder Zeit zur Verfügung. Während des gesamten Untersuchungszeitraums standen die Tiere unter Beobachtung eines Veterinärmediziners.

## 5.3 Operationsverfahren

Die Leitung der Operationen oblag Univ.-Prof. Dr. med. Henning Madry. Alle Operationen fanden unter streng sterilen Bedingungen in den Operationssälen des

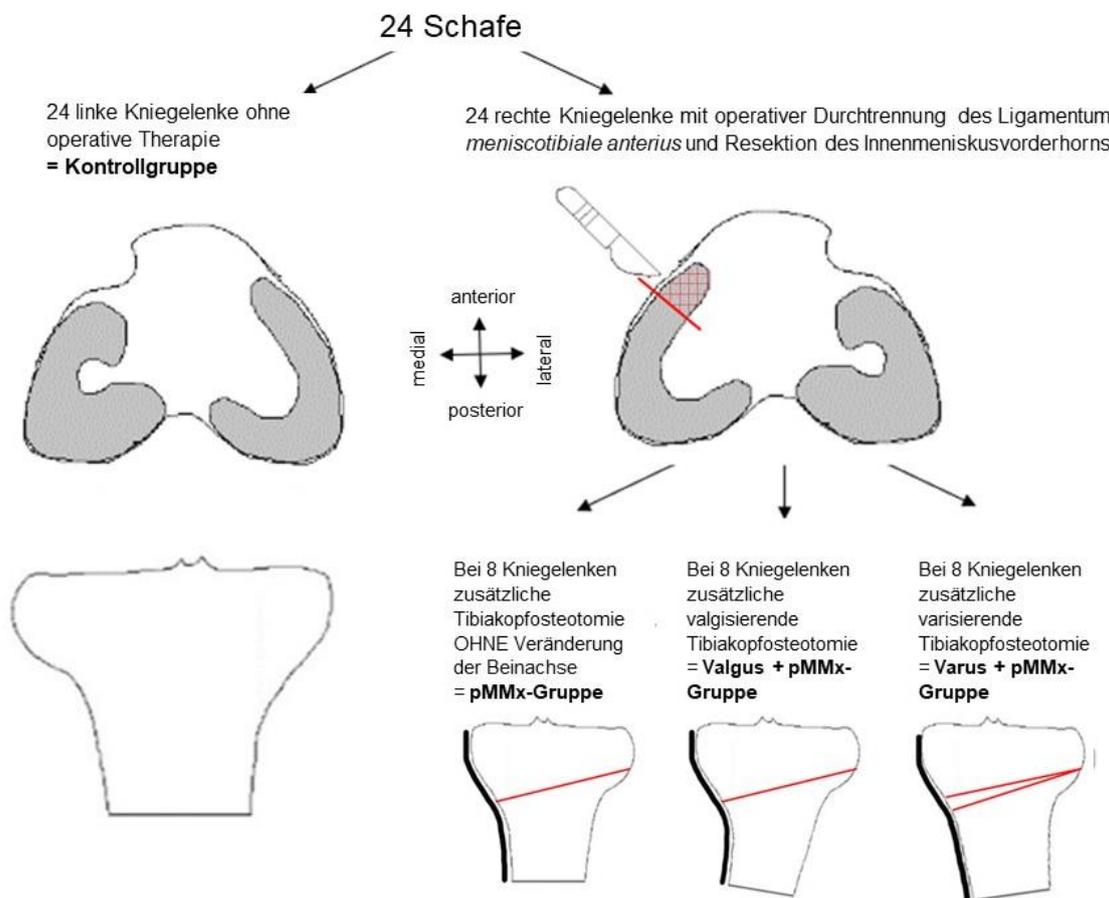
Instituts für klinisch-experimentelle Chirurgie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Menger) statt. Die Tiere unterlagen vor der Operation einer 12-stündigen Nahrungskarenz. Die Narkoseeinleitung erfolgte über die intravenöse Gabe von 0,05 mg/kg Körpergewicht 2%igem Xylazin (Bayer HealthCare, Leverkusen, Deutschland), 20 ml 2%igem Propofol (AstraZeneca, London, Vereinigtes Königreich) und 1,4 mg/kg Körpergewicht Carprofen (Pfizer, New York City, New York, USA). Anschließend wurden die Schafe in den Operationssaal gebracht, wo die endotracheale Intubation erfolgte. Durch Inhalation von 1,5%igem Isofluran (Deerfield, Illinois, USA) und intravenöser Gabe von Propofol (6-12mg/kg Körpergewicht/h) wurde die Aufrechterhaltung der Narkose gewährleistet. Der operative Eingriff wurde immer am rechten Kniegelenk durchgeführt. Nach Rasur, sterilem Abwaschen und Abdecken wurde über eine mediale parapatellare Miniarthrotomie ein Zugang zum Kniegelenk geschaffen ohne die Patella zu luxieren. Nach dem Aufsuchen des medialen Meniskusvorderhorns wurde das *Ligamentum meniscotibiale anterius* mediale mittels Hakenmesser komplett durchtrennt und der Meniskus bis zum Erreichen des Innenbandes reseziert (im Folgenden als pMMx bezeichnet). Anschließend wurde das Gelenk gespült und schichtgerecht verschlossen. Für die nachfolgende Tibiakopfosteotomie wurde zunächst der Hautschnitt nach distal erweitert. Die Markierung der Osteotomieebene gelang mittels zweier Kirschnerdrähte unter Bildwandlerkontrolle. Mit einer oszillierenden Säge wurde die horizontale Osteotomie der Tibia durchgeführt. Die Länge des Sägeschnitts betrug etwa 2/3 der Tibiabreite an dieser Stelle, so dass am lateralen Rand eine 5 – 10 mm breite Knochenbrücke erhalten blieb. Dorsal des Ansatzes der Patellarsehne, auf Höhe der Tuberositas tibiae erfolgte anschließend die ventral ansteigende Osteotomie im 120° Winkel zur horizontalen Osteotomie. Bei allen Schafen erfolgte eine operative Intervention nur am rechten Bein, das Kniegelenk des linken Beins konnte somit in der Auswertung als Kontrollgruppe dienen. Jeweils acht Schafe wurden einer der drei folgenden Versuchsgruppen mit entsprechendem weiterem operativem Verfahren zugeordnet:

Die pMMx-Gruppe erhielt eine Tibiakopfosteotomie ohne Veränderung der mechanischen Beinachse.

In der Valgus + pMMx-Gruppe erfolgte unter Sicht eine medial öffnende Aufdehnung des horizontalen Osteotomiespalts um 4 mm am medialen Tibiarand (Keilbasishöhe). Hieraus resultierte eine Valgisierung der Beinachse um 4° mit Lateralisierung der Lastachse.

In der Varus + pMMx-Gruppe erfolgte die Entnahme eines Keils mit einer medialen Keilbasishöhe von 4 mm und eine medial schließende Tibiakopfosteotomie. Hieraus resultierte eine Varisierung der Beinachse um 4° mit Verlagerung der Lastachse nach medial.

Die Stabilisierung der Osteotomien erfolgte mittels bikortikaler Plattenosteosynthese durch ein winkelstabiles Implantat (TomoFix Tibiakopfplatte, medial, proximal; Synthes, Zuchwil, Schweiz). Zur besseren Übersicht über die verschiedenen Untersuchungsgruppen und den jeweiligen Operationsverfahren wurde Abbildung 5 erstellt.



**Abb. 5 Übersicht über die Versuchsgruppen.** Dargestellt ist im oberen Abschnitt des Bildes eine Aufsicht von kranial auf ein linkes und rechtes Tibiaplateau, am rechten medialen Meniskus ist zusätzlich eine partiellen medialen Meniskusresektion (pMMx) schematisch dargestellt (rot). Im unteren Bildabschnitt ist die Ansicht von dorsal einer linken proximalen Tibia sowie der rechten proximalen Tibia mit entsprechender operativer Veränderung je nach Gruppe dargestellt (rot = Osteotomiespalt, schwarz = Plattenfixateur). In der pMMx-Gruppe wurde lediglich eine Osteotomie ohne Änderung der Beinachse durchgeführt. In der Valgus + pMMx-Gruppe wurde bei der Osteotomie ein Keil (Keilbasishöhe 4 mm) entfernt und die entstehenden Knochenenden um 4,5° nach medial zugeklappt. Bei der Varus + pMMx-Gruppe wurde hingegen der Osteotomiespalt um 4 mm, entsprechend einem Korrekturwinkel von 4,5°, nach medial aufgedehnt. Die operativen Veränderungen an der Tibia wurden mittels Plattenfixateur stabilisiert.

Anschließend wurden die Wunden aller Schafe erneut gespült und durch schichtweise Einzelknopfnähte verschlossen. Der Hautverschluss fand durch Wundklammern statt, anschließend wurde erneut mit Braunol desinfiziert und mit ein Aluminium-Sprühverband (Selectavet, Weyarn) appliziert (PAPE, MADRY, 2013; VAN HEERWAARDEN *et al.*, 2013). Sowohl intraoperativ als auch am ersten postoperativen Tag erhielten die Tiere 4 mg/kg Körpergewicht Carprofen (Rimadyl, Pfizer, Berlin, Deutschland) zur Analgesie und eine Antibiotikaprophylaxe mit 30 mg/kg Körpergewicht Amoxicillin/Clavulansäure (Pfizer, Berlin, Deutschland). Die operierten Kniegelenke wurden nicht ruhiggestellt und durften postoperativ sofort voll belastet werden. Über den Beobachtungszeitraum von sechs Wochen bekamen die Tiere ausreichend Auslauf in den Außenställen des Instituts für Klinisch-Experimentelle Chirurgie am Universitätsklinikum Saarland.

#### **5.4 Tötung**

Sechs Wochen postoperativ erfolgte die Euthanasie der Versuchstiere. Dazu erfolgte die Narkoseeinleitung nach dem gleichen Schema wie unter 5.3 beschrieben. In Narkose wurde ein zum Tode führender Herzstillstand durch die intrakardiale Injektion von T 61 (Intervet, Kenilworth, New Jersey, USA), einer Zusammensetzung aus 5 mg Tetracainhydrochlorid, 50 mg Mebezoniumiodid und 200 mg Embutramid, herbeigeführt.

#### **5.5 Kniegelenksentnahme**

Nach einem ventralen longitudinalen Hautschnitt wurden Femur, Tibia und Kniegelenk unter Durchtrennung von subkutanem Fettgewebe und Muskulatur freipräpariert. Mit einer oszillierenden Säge wurden Tibia- und Femurschaft diaphysär durchtrennt und das Kniegelenk als Ganzes entnommen. Zur späteren Befundung des Arthrosegrades nach Kellgren und Lawrence wurden standardisierte Röntgenaufnahmen im anterior-posterioren (a.p.) Strahlengang angefertigt. Danach erfolgte die Explantation der lateralen Femurkondylen welche bei -80 °C zwischengelagert wurden.

#### **5.6 Nativradiologische Untersuchung**

Anhand der a.p.-Röntgenaufnahmen der Kniegelenke erfolgte die Stadieneinteilung der Arthrose nach dem Bewertungssystem von Kellgren und Lawrence. Hierzu wurden die in Tabelle 6 gelisteten Kriterien nach Kellgren und Lawrence verwendet. Die

Stadieneinteilung beschränkte sich dabei auf das laterale Kompartiment (Gelenkspaltverschmälerung) beziehungsweise auf die laterale Femurkondyle (Osteophytenbildung, Sklerosierung, Deformierung). Durch die erreichte Gesamtpunktzahl der radiologischen Arthroseauswertung konnte der Arthrosegrad für jede laterale Femurkondyle bestimmt werden (KELLGREN, LAWRENCE, 1957; LUYTEN *et al.*, 2012).

**Tab. 6 Modifizierte radiologische Arthrosebewertung nach Kellgren & Lawrence.**

Osteophyten	Gelenkspalt	Sklerosierung	Deformierung	Punkte
Keine/fraglich	Nicht/fraglich verschmälert	Keine	Keine	0
Eindeutig	Deutlich vermindert	Leicht	Leicht	1
Groß	Stark verschmälert	Leicht mit Zystenbildung	Deutlich	2
	Aufgehoben	Stark mit Zystenbildung		3

Die Summe der erreichten Punktzahl in den einzelnen Kriterien bestimmt den Arthrosegrad: 0 Punkte = Grad 0, 1 - 2 Punkte = Grad 1, 3 - 4 Punkte = Grad 2, 5 - 9 Punkte = Grad 3 und 10 Punkte = Grad 4

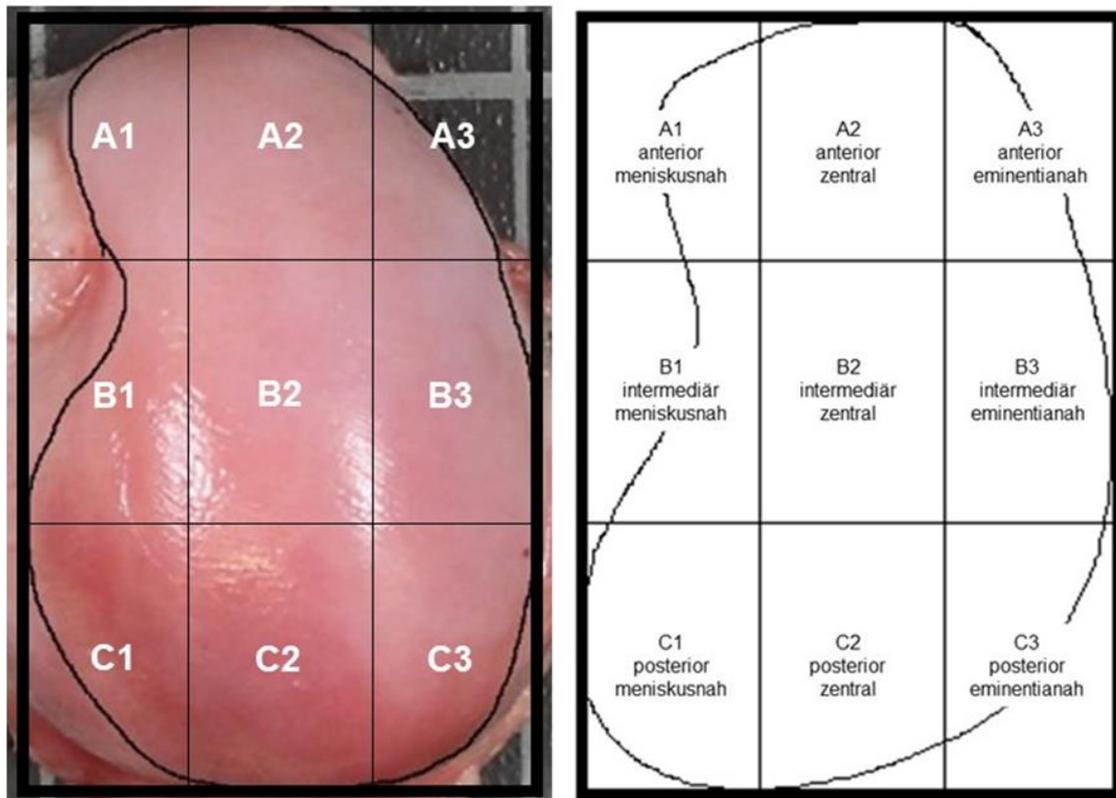
## 5.7 Tuschefärbung

Die lateralen Femurkondylen wurden auf Raumtemperatur aufgetaut. An den unfixierten Präparaten wurde zur besseren makroskopischen Beurteilbarkeit der Knorpelbeschaffenheit mit einem Pinsel Tusche auf den Kondylenknorpel aufgetragen und nach einer Einwirkzeit von 30 Sekunden sanft mit einer frischen Vlieskompressen wieder abgetupft, sodass nur an aufgerauter Knorpeloberfläche Tuschereste haften blieben (MEACHIM, 1972; SCHINHAN *et al.*, 2012; SCHMITZ *et al.*, 2010). Anschließend wurden die lateralen Femurkondylen für 2 Tage in 4% Formalinlösung fixiert und in Ethanol-Essigsäure zur weiteren Lagerung überführt. Die gleiche Prozedur wurde nach drei Wochen am fixierten Präparat wiederholt. Jede Kondyle wurde vor und nach jedem Färbevorgang mit einer Spiegelreflexkamera (Canon, Tokio, Japan) fotografiert. Mithilfe einer Fotostation (Kaiser, Buchen) wurde ein konstanter Abstand der Kamera von 50 cm und standardisierte Beleuchtungsverhältnisse gewährleistet.

### 5.7.1 Auswertung der Tuschefärbung

Zur Auswertung der Tuschefärbung wurden die Kondylen in jeweils neun Zonen unterteilt, drei von vorne nach hinten (anteriorer (A), intermediärer (B) und posteriorer (C) Bereich) und drei von lateral nach medial (meniskusnaher (1), zentraler (2), eminentianaher (3) Bereich). Hierfür wurde um den Umriss des Knorpels der jeweiligen Kondyle ein Rahmen gelegt und dieser in neun gleich große Rechtecke unterteilt.

Abbildung 6 zeigt die vorgenommene Unterteilung beispielhaft an einer rechten, lateralen Femurkondyle vor der Tuschefärbung. Die linken lateralen Femurkondylen wurden nach dem gleichen Prinzip unterteilt, jedoch befand sich der meniskusnahe Bereich (1) bei diesen rechts im Bild, während der eminentianahe Bereich (3) links im Bild war (spiegelverkehrt zur rechten Femurkondyle).



**Abb. 6 Zoneneinteilung der lateralen Femurkondyle.** Die laterale Femurkondyle wurde zur Auswertung der angefärbten Knorpelveränderungen durch Tuschefärbung in neun Bereiche (A1 – C3) unterteilt, hier beispielhaft an einer rechten lateralen Femurkondyle veranschaulicht, links Originalfoto vor Tuschefärbung mit Raster zur Zoneneinteilung, rechts schematische Darstellung der einzelnen Zonen und deren Benennung. Diese Unterteilung wurde für die weiteren Untersuchungsmethoden beibehalten.

Diese klinisch relevante Einteilung in neun verschiedene Zonen wurde später auch bei der Auswertung der Mikro-Computertomographie und der Histologie beibehalten. Die Auswertung der makroskopischen Arthrosefläche in der Tuschefärbung erfolgte mit der Software CellSens (Olympus, Hamburg, Deutschland). Unter Zuhilfenahme des Rasters der Fotostation wurden die Bilder der Kondylen kalibriert (1 Kästchen der Fotostation = 1 cm) und anschließend Länge, Breite, Gesamtfläche und Fläche der neun Bereiche (A1 – C3) bestimmt. Die Untersuchung erfolgte verblindet. Vorversuche zum Effekt der Fixation in Formaldehyd (4%) zeigten eine deutlich schärfere Abgrenzung der makroskopischen Arthrosefläche in der Tuschefärbung nach Fixation in Formaldehyd (4%), sodass zur Auswertung der makroskopischen Arthrosefläche lediglich die Bilder nach Fixation herangezogen wurden. Hierzu wurde der Anteil der Arthrosefläche jedes

einzelnen Teilbereichs (A1 – C3) an der Gesamtfläche des jeweiligen Teilbereichs bestimmt.

## 5.8 Mikro-Computertomographie

Die mikro-computertomographischen Aufnahmen erfolgten im Micro-Computertomograph SkyScan 1172 (Bruker SkyScan, Kontich, Belgien). Das Gerät verfügt über eine frei bewegliche 11 Megapixel Röntgenkamera sowie eine Mikrofokus-Röntgenröhre, mit der Aufnahmen mit einer maximalen Pixelauflösung von 9 µm generiert wurden.

### 5.8.1 Scanvorgang

Die ovinen Kondylen wurden für den Scanvorgang mit Parafilm (Bemis, Neenah, Wisconsin, USA) umwickelt, um den Knorpel vor Austrocknung zu schützen. Mit der Knorpelfläche nach unten orientiert wurden sie in der Röntgenröhre fixiert. Durch das Platzieren eines 0,5 mm breiten Kupfer-Aluminium-Filters zwischen Strahlenquelle und Detektor wurde für eine bessere Kontrastauflösung gesorgt. Die Röntgenröhrenspannung wurde auf 90 kV gesetzt, die automatisch an die gewählte Spannung angepasste Stromstärke lag bei circa 276 mA. Nach empirischen Voruntersuchungen am Schafmodell wurden folgende weitere Einstellungen festgelegt: Aufgrund der Probengröße wurde der Übergrößen-Scan (*Oversize Scan*) eingestellt. Die Kamera rotierte in 0,4° Schritten (*Rotation Step = 0,40°*) um die Probe, es wurden immer drei Bilder (*Averaging Frames = 3*) mit einer Belichtungszeit von 270 ms erstellt. Die Auflösung wurde auf 18 µm festgelegt. Zur späteren Kalibrierung und Bestimmung der Knochenmineralisierungsdichte wurden zusätzlich zwei Phantome mit definierter Calciumhydroxylapatitdichte (250 mg CaHA/cm<sup>3</sup> und 750 mg CaHA/cm<sup>3</sup>) gescannt. Am Morgen vor jedem Scanvorgang erfolgte eine Kalibrierung des Mikro-Computertomographen.

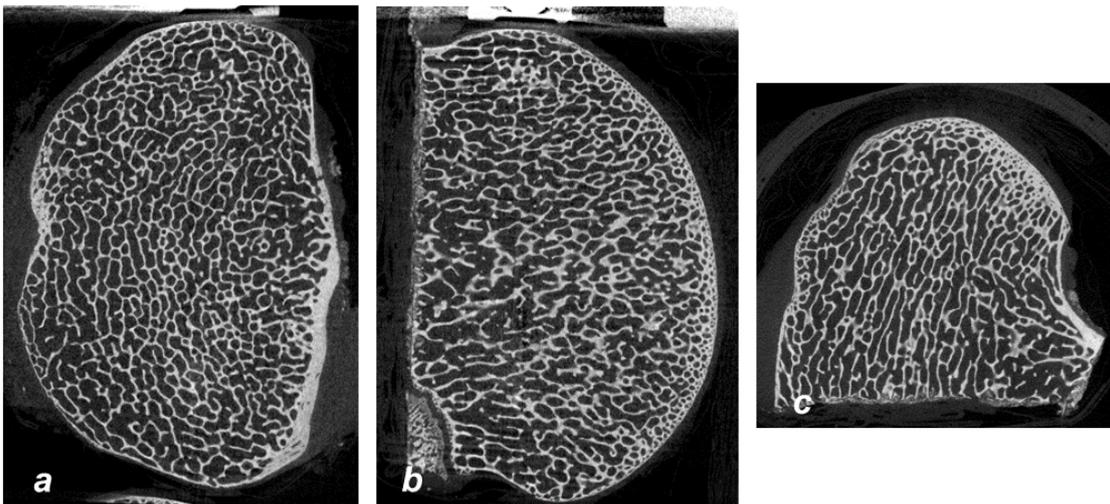
### 5.8.2 Rekonstruktion

Die anschließende Rekonstruktion der Bilder wurde mit der Software *NRecon* (Bruker SkyScan, Kontich, Belgien) durchgeführt. Die einzelnen Bilder des Micro-Computertomographen wurden nach einem modifizierten Feldkamp cone-beam Algorithmus (FELDKAMP *et al.*, 1989) zu einem dreidimensionalen Gesamtbild zusammengefügt. Folgende Parameter wurden vor der Rekonstruktion eingestellt:

*Smoothing* = 2, *Misalignment* = 1, *Ring artefact reduction* = 4, *Beam hardening* 30%, Graustufenminimum = -0,00023 HU und Graustufenmaximum = +0,020154 HU.

### 5.8.3 Rotation

Die 3D-Rekonstruktionen der Femurkondylen wurden mit der Software *Data Viewer* (Bruker Skyscan, Kontich, Belgien) rotiert, sodass diese anschließend in koronaren Schichten von anterior nach posterior mit der Gelenkfläche nach oben betrachtet werden konnten. Zur Unterscheidung lateral (meniskusnah) und medial (eminentianah) diente der Sulcus des *Musculus extensor digitorum longum*.

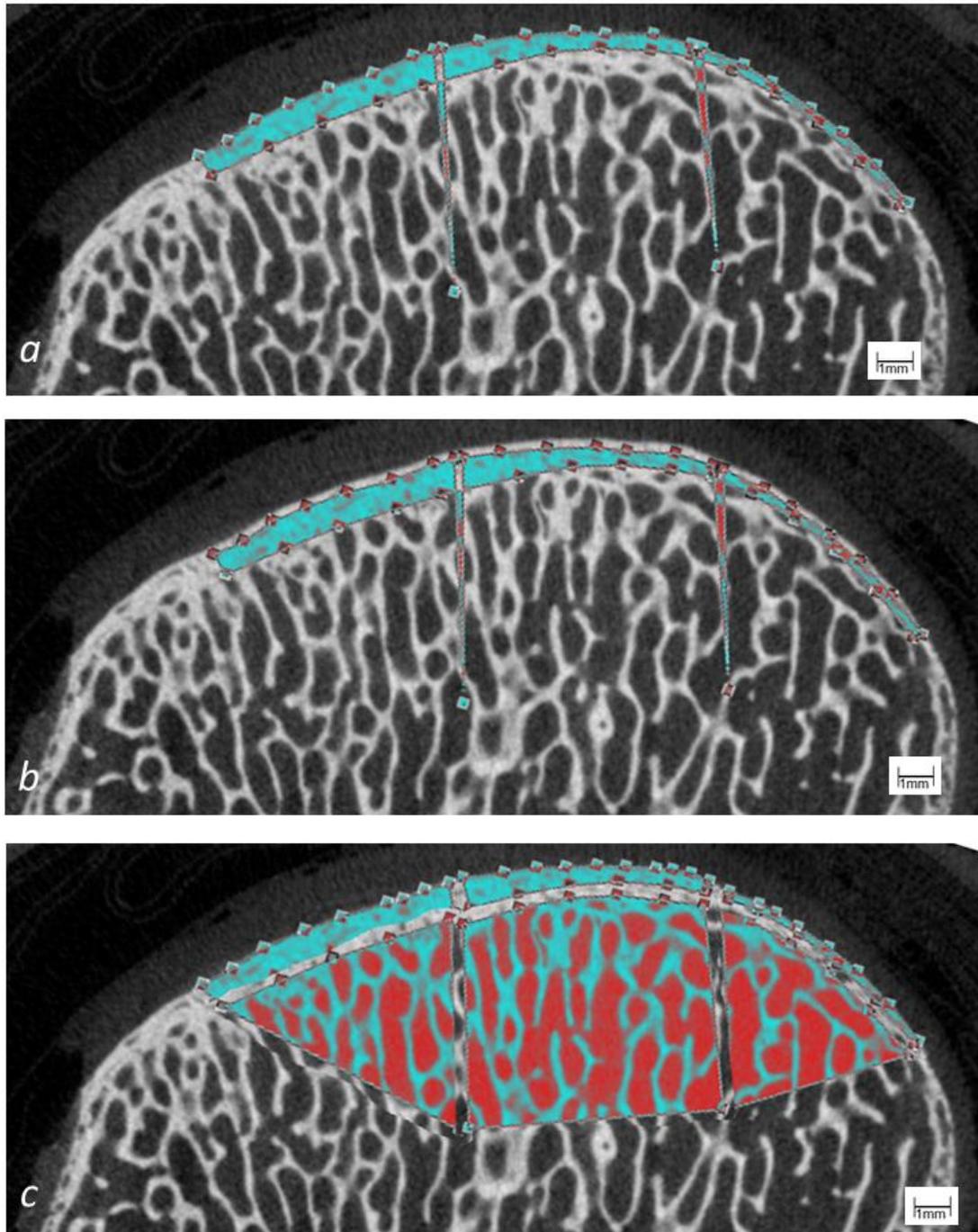


**Abb. 7** Rotation der mikro-computertomographischen Bilder einer lateralen Femurkondyle. Dargestellt sind die mikro-computertomographischen Bilder einer linken lateralen Femurkondyle in Transversalebene (a), Sagittalebene (b), und Koronarebene (c). Das Einzeichnen der Regionen von Interesse von subchondraler Knochenplatte und subartikulärer Spongiosa erfolgte in der Koronarebene.

### 5.8.4 Volumina von Interesse

Die auszuwertenden relevanten Bereiche (Volumes of interest = VOI) wurden mit der Software *CTAnalyzer* (Bruker SkyScan, Kontich, Belgien) eingezeichnet. Anhand des ersten (anterior) und letzten (posterior) Bildes, auf welchem die subchondrale Knochenplatte zur kompletten Darstellung kam, wurden der relevante Bereich und die Gesamtzahl der auszuwertenden Bilder festgelegt. Es erfolgte eine Unterteilung der lateralen Femurkondyle in neun Bereiche (Benennung entsprechend der Auswertung der Tuschefärbung, Abb. 6). Zur Trennung zwischen anteriorem und intermediärem sowie intermediärem und posteriorem Bereich wurden jeweils 5 % der gesamten auszuwertenden Bilder nicht mit einbezogen. Zur überschneidungsfreien Unterteilung

zwischen meniskusnahem, zentralem und eminentianahem Bereich wurde die subchondrale Knochenplatte zunächst komplett eingezeichnet und nach Längenmessung mithilfe einer Trennhilfe gedrittelt. Diese Trennhilfe wurde durch ein Verschieben um wenige  $\mu\text{m}$  nach unten auch zur Unterteilung der subartikulären Spongiosa angewandt. Wie in Abbildung 9 dargestellt, konnten so die subchondrale Knochenplatte (SCBP) und die subartikuläre Spongiosa (SAS) in jedem der neun Bereiche getrennt voneinander dargestellt werden. Die Tiefenausdehnung der subartikulären Spongiosa wurde für den intermediären Bereich auf 4 mm festgelegt. Für die meniskusnahen und eminentianahen Bereiche betrug sie auf der an den intermediären Bereich angrenzenden Seite ebenfalls 4 mm und an den Randbereichen 0 mm (Ende der subartikulären Spongiosa auf Höhe des Unterrands der subchondralen Knochenplatte). So konnte ein standardisiertes Einzeichnen der subartikulären Spongiosa gewährleistet werden.



**Abb. 8 Unterteilung der Regionen von Interesse zur Berechnung der Volumina von Interesse.** Visualisierung der Unterteilung der Regionen von Interesse zur Berechnung der Volumina von Interesse an einem Beispielbild aus dem intermediären Bereich einer linken lateralen Femurkondyle, a: Trennhilfe für die subchondrale Knochenplatte, b: Trennhilfe für die subartikuläre Spongiosa, c: Alle eingezeichneten Regionen von Interesse für die subchondrale Knochenplatte und die subartikuläre Spongiosa jeweils meniskusnah, zentral und eminentianah.

#### 5.8.4.1 Auswertung der Volumina von Interesse

Die VOIs wurden abschließend mit der Software *CTAnalyzer* (Bruker SkyScan, Kontich, Belgien) ausgewertet. Für jede VOI wurde die Knochenmineralisierungsdichte (*bone mineral density*, BMD), der Knochenvolumenanteil (*bone volume fraction*, BV/TV), das Knochenoberflächen-Volumen Verhältnis (*bone surface/volume ratio*, BS/BV) und die Knochenoberflächendichte (*bone surface density*, BS/TV) bestimmt. Für die VOIs der subchondralen Knochenplatte wurden zusätzlich die Dicke der subchondralen Knochenplatte (*cortical thickness*, Ct. Th) sowie der prozentuale Anteil an Poren in der subchondralen Knochenplatte (*total porosity*, Po. tot) unterteilt in offene (*open porosity*, Po. op) und geschlossene Poren (*closed porosity*, Po. cl). In die Auswertung der VOIs der subartikulären Spongiosa gingen hingegen der trabekuläre Knochenanordnungsfaktor (*trabecular pattern factor*, Tb. Pf), Trabekelanzahl (*trabecular number* Tb. N), –dicke (*trabecular thickness* Tb. Th) und –abstand (*trabecular separation*, Tb. Sp), der Strukturmodellindex (*structure model index*, SMI), der Grad der Anisotropie (*degree of anisotropy*, DA) und die Oberflächenkomplexität (*fractal dimension*, FD) mit ein. Zusätzlich wurden die Dicke des Knorpels und die Dicke der subchondralen Knochenplatte in jedem Bereich 9-mal manuell gemessen und ein Mittelwert errechnet.

### 5.9 Histologie

Die histologische Auswertung wurde am intermediären Bereich der lateralen Femurkondyle durchgeführt, wobei eminentianaher, zentraler und meniskusnaher Teil getrennt voneinander bewertet wurden.

#### 5.9.1 Vorbereitung

Mit einer Dekupiersäge wurde der intermediäre Part der Femurkondyle vom anterioren und posterioren Teil getrennt. Die Proben kamen anschließend in eine Entkalkerlösung, bestehend aus Natriumcitrat, 90%iger Ameisensäure und Wasser. Die Proben wurden in der Lösung täglich vorsichtig geschwenkt und die Lösung wöchentlich gewechselt. Nach drei Wochen waren die Proben in ihrer Konsistenz ausreichend weich geworden, um sie mit dem Skalpell erneut zu unterteilen und für zwei weitere Wochen zu entkalken.

### 5.9.2 Einbetten

Nach einer insgesamt fünfwöchigen Lagerung in Entkalkerlösung konnten alle Proben eingebettet werden. Hierzu wurden diese zunächst dehydriert. Die Entwässerung der Proben wurde in einer aufsteigenden Ethanolreihe, zu je 90 min in 70%igem und 80%igem Ethanol und zweimal zu je 75 min in 95%igem und 100%igem Ethanol durchgeführt. Für zweimal jeweils 30 min lagerten sie in Xylol. Anschließend wurden sie bei 62 °C im Wärmeschrank für 90 min in ein 1:1 Gemisch aus Xylol und Paraffin und über Nacht für circa zehn Stunden in reines flüssiges Paraffin überführt. Am Morgen des nächsten Tags wurde vor dem Einbettprozess das flüssige Paraffin zweimal für je zwei Stunden durch frisches flüssiges Paraffin ersetzt. Der Boden der zum Einbetten verwendeten Metallkassetten wurde mit einer dünnen Schicht aus flüssigem Paraffin benetzt und die Proben anschließend mittig, mit der ventralen Seite nach unten zeigend, hineingelegt. Mithilfe einer Paraffinausgießstation (Leica, Nussloch, Deutschland) wurden die Metallkassetten komplett mit Paraffin aufgefüllt. Nach circa fünfminütigem Kühlen der Metallkassetten auf einer Kühlplatte (Leica) wurden sie bis zur vollständigen Aushärtung des Paraffins (etwa 15 min) bei -20 °C im Gefrierschrank gelagert.

### 5.9.3 Schneiden der Paraffinblöcke

Die in Paraffin eingebetteten Proben wurden von anterior (ventral) nach posterior (dorsal) an einem Rotationsmikrotom (Leica) in 5 µm dünne Schichten geschnitten. Dabei wurde darauf geachtet, dass der Knorpel von der meniskusnahen über die zentrale bis zur eminentianahen Seite komplett im Schnitt enthalten war. Geeignete Schnitte wurden zum Aufschwimmen vorsichtig in ein 40 °C warmes Wasserbad überführt. Sobald die Schnitte in ihrer ursprünglichen Größe vollständig flach auf der Wasseroberfläche auflagen, wurden sie vertikal mit einem Objektträger faltenfrei herausgenommen (je zwei Schnitte pro Objektträger). Die Objektträger wurden anschließend auf einem auf 40 °C vorgewärmtem Objektträgetrockner (Leica) abgelegt. Über Nacht wurden die Schnitte im Wärmeschrank bei 62 °C zur Aushärtung gebracht. Pro Probe wurden so 28 Schnitte auf 14 Objektträgern angefertigt, 10 manuell mit 2,5%igem Albumin (Sigma) beschichtete Objektträger (SuperFrost®) und 4 weitere unbeschichtete Objektträger (SuperFrost® Plus), speziell für die immunhistochemische Färbung.

## 5.9.4 Färbungen

Je Probe wurden vier albuminbeschichtete Objektträger für Safranin-Orange-Färbung und einer für Hämatoxylin-Eosin- sowie Masson-Trichrom-Goldner-Färbung verwendet. Außerdem wurde an je einem der unbeschichteten Objektträger die immunhistologische Kollagen-Typ-II-Färbung vorgenommen. Die Schnitte der rechten lateralen Femurkondylen wurden stets gemeinsam mit den korrespondierenden linken lateralen Femurkondylen gefärbt. Die Knorpelfläche war dabei in den Färbeschalen nach unten orientiert. Nach Abschluss des jeweiligen Färbeprozesses und der Dehydrierung wurden die Schnitte mit Roti-Histokitt II (Leica) bläschenfrei unter einem Deckglas eingedeckt. Zum Trocknen wurden sie über Nacht unter dem Abzug gelagert.

### 5.9.4.1 Safranin-Orange-Färbung

Zur Vorbereitung wurden die Schnitte zweimal für je 5 min in Xylol entparaffiniert und anschließend in einer absteigenden Ethanolreihe für je 2,5 min zweimal in 100%igem und 95%igem sowie einmal in 80%igem Ethanol hydriert. Zum eigentlichen Färbeprozess wurden die Proben 10 min in Hämatoxylin nach Weigert gebadet, durch kurzes dreimaliges Eintauchen in jeweils frischem Leitungswasser gespült und für 5 min in 0,02%ige Echtgrün-Lösung getunkt. Anschließend wurden sie dreimal in 1%ige Essiglösung eingetaucht und zuletzt für 10 min in Safranin-Orange gefärbt. Die überschüssige Farbe wurde danach durch einmaliges Eintauchen in Leitungswasser entfernt und die Schnitte in einer ansteigenden Ethanolreihe dehydriert, jeweils 1 min einmal in 80%igem und zweimal in 95%igem und 100%igem Ethanol. Nach zweimaligem Baden zu je 5 min in Xylol wurden sie mit Roti-Histokitt II (Leica) bläschenfrei unter einem Deckglas eingedeckt. Zum Trocknen wurden sie über Nacht unter dem Abzug gelagert. Durch diese Färbeschritte lassen sich die unterschiedlichen Knorpelbestandteile in verschiedenen Farben darstellen. Basophile Strukturen, wie Zellkerne oder Chromosomen, zeigen sich dunkelviolet, azidophile Strukturen, wie Kollagene und Zytoplasma, färben sich grün. Die Proteoglykane verfärben sich rot, wobei die Intensität des Rottens mit dem Proteoglykangehalt des Knorpels korreliert.

### 5.9.4.2 Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Die Entparaffinierung und Hydrierung der Schnitte erfolgten wie unter 5.9.4.1 erläutert. Die Proben wurden dann für 10 min in ein Hämatoxylin-Bad nach Harris gestellt, danach durch dreimaliges Eintauchen in drei Leitungswasserbecken gespült und für 10 s in 1%ige Salzsäure getunkt. Nachdem die Proben für 4 min in 60 °C warmem Leitungswasser gebadet wurden, erfolgte die erneute Färbung in Hämatoxylin nach

Harris mit wiederum anschließendem Spülvorgang in drei Leitungswasserbehältern. Danach kamen die Proben für 40 s in Eosinlösung. Vor der Dehydrierung wurde überschüssige Farbe durch einmaliges Eintauchen in Leitungswasser gewegewaschen. Die Dehydrierung erfolgte durch jeweils 2,5-minütiges Eintauchen der Schnitte in einmal 80%igem, sowie in je zweimal 95%igem und 100%igem Ethanol. Vor dem Eindecken wurden die Proben zweimal für 5 min in Xylol gestellt und anschließend wie unter 5.9.4.1 eingedeckt. In der Hämatoxylin-Eosin-Färbung stellen sich basophile Strukturen blau dar und azidophile Strukturen rot.

#### **5.9.4.3 Masson-Trichrom-Goldner-Färbung**

Die Deparaffinierung und Hydrierung erfolgte zunächst wie unter 5.9.4.1, allerdings kamen die Schnitte zur Vorbereitung auf die Masson-Trichrom-Goldner-Färbung nach den 2,5 min in 80%igem Ethanol zusätzlich 2,5 min in 70%iges Ethanol. Anschließend wurden sie für 15 min in Hämatoxylin nach Weigert überführt. Um überschüssige Farbe zu entfernen wurden sie für 15 s in destilliertem Wasser gebadet und anschließend 8 min mit fließendem Leitungswasser gewässert. Die Proben wurden dann für 4 min in Säurefuchsin-Ponceau-Azophloxin gefärbt und anschließend 30 s in 1%iger Essigsäure entfärbt. Nach 30 min in Orange G wurden sie wiederum 30 s in 1%iger Essigsäure gewaschen und abschließend 6 min in Lichtgrün gefärbt. Danach wurde überschüssige Farbe durch 2-minütiges Baden in 1%iger Essigsäure und 1-minütiges Spülen unter fließendem Leitungswasser entfernt. Die Schnitte wurden jeweils 1 min durch zweimaliges Baden in 95%igem Ethanol, sowie 100%igem Ethanol dehydriert. Nach zweimal 5 min in Xylol wurden sie wie unter 5.9.4.1 eingedeckt. Zellkerne färben sich mit der Trichrom-Färbung braun-schwarz, Bindegewebe und mineralisierter Knochen erscheinen grün und Zellplasma rot.

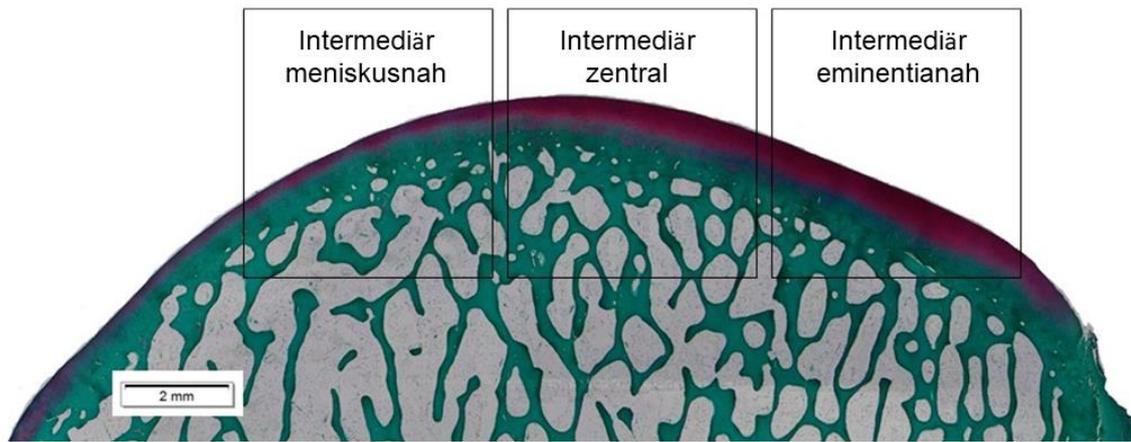
#### **5.9.4.4 Immunhistochemische Typ-II-Kollagen-Färbung**

Immunhistochemische Färbungen basieren auf einer Reaktion zwischen Antigen und einem spezifisch markierten Antikörper. Das somit nachgewiesene und angefärbte Protein lässt sich dadurch quantifizieren. Typ-II-Kollagen ist der häufigste Kollagentyp des Knorpelgewebes. Für den immunhistochemischen Nachweis von Typ-II-Kollagen wurden die SuperFrost Plus Objektträger verwendet und folgende Schritte durchgeführt: Durch zweimaliges Baden in Xylol (je 5 min) wurden die Proben deparaffiniert und durch jeweils zweimaliges Waschen zu je 1 min in 100%igem, 95%igem, 80%igem Ethanol und schließlich in Wasser hydriert. Anschließend kamen die Proben für 30 min in 0,3%ige Wasserstoffperoxid-Lösung (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Es folgten zwei Waschschrte zu je 5 min

in PBS. Danach wurden sie in einer 0,1%igen Trypsin-Lösung (200 ml H<sub>2</sub>O und 200 µl Trypsin Stammlösung) für 10 min bei 37 °C inkubiert und abermals zweimal je 5 min in PBS gewaschen, bevor sie für 30 min in einen Blockierungspuffer (200 ml PBS und 6 ml Bovines Serum Albumin, BSA) überführt wurden. Zwischenzeitlich wurde die erste Antikörperlösung im Verhältnis von 1:45 hergestellt: auf 3520 µl des Blockierungspuffers kamen 80 µl des Anti-Typ-II-Kollagen-Antikörpers (Maus; Acris Antibodies, Herford, Deutschland). Ohne nachfolgenden weiteren Waschschrift wurden die Proben aus dem Blockierungspuffer genommen und die Schnitte mit einem Fettstift umrandet, sodass die 200 µl der Antikörperlösung sich gleichmäßig auf den Schnitten verteilten und während der nächtlichen Lagerung im Kühlschrank (4 °C) nicht vom Objektträger fließen konnten, ein Deckel schützte vor Austrocknung. Am nächsten Morgen wurden die Proben zweimal 5 min in PBS gewaschen. Es erfolgte parallel die Herstellung der zweiten Antikörperlösung: 18 µl biotiniertes Anti-Maus-IgG (Ziege; Vector Burlingame, Kalifornien, USA) zu 3582 µl PBS gegeben (Verhältnis 1:200). Nach Auftragen der zweiten Antikörperlösung (wieder jeweils 200 µl / Objektträger) wurden die Proben für eine Stunde mit Deckel bei Raumtemperatur inkubiert. In dieser Zeit wurde das Avidin-Biotin-Peroxidase-Reagenz (ABC-Reagenz) aus 5 ml PBS und je einem Tropfen von Lösung A und von Lösung B hergestellt. Anschließend erfolgte eine erneute Waschung in PBS (dreimal zu je 5 min). Die 5 ml des ABC-Reagenz wurden gleichmäßig auf den Schnitten verteilt und für 30 min belassen. Im Anschluss wurden die Proben erneut dreimal für 5 min in PBS gewaschen und danach die unmittelbar zuvor hergestellte DAB-Lösung (5 ml destilliertes Wasser, 2 Tropfen Puffer, 4 Tropfen DAB, 2 Tropfen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) aufgetragen. Diese Lösung blieb unter Beobachtung der Färbung für circa 7 min auf den Schnitten und wurde anschließend durch Waschen in PBS (dreimal 5 min) und Leitungswasser (einmal 1 min) entfernt. Vor dem Eindecken wurde die Alkoholreihe wie oben zur Hydrierung beschrieben nun rückwärts zur Dehydrierung durchgeführt. Nach zweimal 5 min in Xylol wurden die Schnitte wie unter 5.9.4.1 eingedeckt.

### **5.9.5 Mikroskopische Auswertung der Histologie**

Die Auswertung der Histologie erfolgte am Mikroskop (Olympus, Hamburg, Deutschland) unter Zuhilfenahme semiquantitativer Bewertungssysteme. Intermediär meniskusnah, zentral und eminentianah wurden jeweils getrennt voneinander beurteilt. Zur besseren Orientierung unter dem Mikroskop wurde die Grenze nach einem ersten Betrachten der gesamten auszuwertenden Knorpeloberfläche bei 2-facher Vergrößerung mit einem wasserlöslichen feinen Marker auf dem Deckgläschen aufgebracht.



**Abb. 9: Unterteilung der Femurkondyle zur histologischen Auswertung.** Dargestellt ist ein Schnitt aus dem Intermediären Bereich einer rechten lateralen Femurkondyle nach Safranin-Orange-Färbung in 4-facher Vergrößerung. Die Benennung der unterteilten Bereiche ist, wie in Abbildung 6 veranschaulicht, auch zur histologischen Auswertung übernommen (B1 intermediär meniskusnah, B2 intermediär zentral, B3 intermediäre eminentianah).

#### 5.9.5.1 Auswertung der Safranin-Orange-Färbung

Zur Auswertung der Safranin-Orange-Färbung wurde zum einen das von Little *et al.* modifizierte Bewertungssystem nach Mankin und zum anderen das Bewertungssystem nach Pritzker *et al.* angewandt. Das Bewertungssystem nach Mankin *et al.* (MANKIN *et al.*, 1971) wurde 1971 entwickelt und 2010 von Little *et al.* (LITTLE *et al.*, 2010) modifiziert. Die schon bei Mankin vorhandenen Kriterien der Knorpelstruktur, der Anfärbbarkeit und der *Tidemark* wurden um einige Unterpunkte erweitert und genauer definiert. Das Kriterium der Chondrozyten wurde zusätzlich von Little *et al.* unterteilt in zwei eigene Kriterien, sodass die Beurteilung der Chondrozytendichte und des Vorhandenseins von Zellklonen voneinander getrennt wurde (Tab. 7). Die erzielten Punktwerte in den einzelnen Kategorien (Knorpelstruktur, Chondrozytendichte, Zellklone, Anfärbbarkeit und *Tidemark*) werden addiert und so der Arthrosegrad errechnet. 0 Punkte stehen dabei für einen völlig intakten Knorpel, der maximal erreichbare Punktwert von 25 dagegen für einen komplett zerstörten Knorpel.

Tab. 7 Bewertungssystem der histologischen Arthrosezeichen nach Little *et al.*

Bewertungskriterium	Histologisches Kennzeichen	Punkte
<b>Knorpelstruktur</b> (gewertet wird der Bereich mit der höchsten Punktzahl)	Normal	0
	Leichte oberflächliche Unregelmäßigkeiten	1
	Mäßige oberflächliche Unregelmäßigkeiten (Oberfläche aufgeraut)	2
	Schwere oberflächliche Unregelmäßigkeiten (Fissuren bis maximal 10% der Tiefe der Gesamtknorpelschicht)	3
	Risse bis zur Übergangszone (1/3 der Tiefe der Gesamtknorpelschicht)	4
	Risse bis zur Radiärzone (2/3 der Tiefe der Gesamtknorpelschicht)	5
	Risse bis zur kalzifizierten Zone (gesamte Tiefe)	6
	Erosionen bis zur Übergangszone (1/3 der Tiefe der Gesamtknorpelschicht)	7
	Erosionen bis zur Radiärzone (2/3 der Tiefe der Gesamtknorpelschicht)	8
	Erosionen bis zur kalzifizierten Zone (gesamte Tiefe)	9
Erosionen bis auf den subchondralen Knochen	10	
<b>Chondrozytendichte</b> [beurteilt wird der gesamte hyaline (nicht kalzifizierte) Knorpel]]	Normal	0
	Leicht erhöht oder erniedrigt	1
	Mäßig erniedrigt	2
	Massiv erniedrigt	3
	Keine Zellen vorhanden	4
<b>Zellklone</b> (beurteilt wird der gesamte Bereich)	Normal	0
	Einige Duplets	1
	Viele Duplets	2
	Duplets und Triplets	3
	Mehrere Zellhaufen oder keine Zellen vorhanden	4
<b>Anfärbbarkeit</b> (gewertet wird der Bereich mit der höchsten Punktzahl)	Normal	0
	Verringert bis zur Übergangszone (1/3 der Tiefe der Gesamtknorpelschicht)	1
	Verringert bis zur Radiärzone (2/3 der Tiefe der Gesamtknorpelschicht)	2
	Verringert bis zur kalzifizierten Zone (gesamte Tiefe)	3
Keine Anfärbbarkeit	4	
<b>Tidemark/ kalzifizierter Knorpel/ subchondraler Knochen</b> (gewertet wird der Bereich mit der höchsten Punktzahl)	Intakte subchondrale Knochenplatte + einzelne <i>Tidemark</i>	0
	Intakte subchondrale Knochenplatte + doppelte <i>Tidemark</i>	1
	Blutgefäße durchdringen die subchondrale Knochenplatte bis zum kalzifizierten Knorpel	2
Blutgefäße durchdringen die Tidemark	3	

Beim Bewertungssystem nach Pritzker *et al.* (PRITZKER *et al.*, 2006) wird zusätzlich zur Bewertung des Schweregrades der Arthrose (Grade) die horizontale Ausdehnung (Stage) des arthrotisch veränderten Knorpels mit einbezogen (Tab. 8). Zur Berechnung der Gesamtpunktzahl wird der erreichte Punktwert des Schweregrades (vertikales Arthroseausmaß) mit dem Punktwert des horizontalen Arthroseausmaßes multipliziert. 0 Punkte stehen also - wie auch beim Bewertungssystem nach Little - für einen komplett gesunden Knorpel, 26 Punkte hingegen für eine vollständig arthrotische Degeneration des Knorpels.

Tab. 8 Bewertungssystem der histologischen Arthrosezeichen nach Pritzker *et al.*

Bewertungskriterium	Histologisches Kennzeichen	Punkte	
<b>Grade</b>	Oberfläche intakt, Knorpelmorphologie normal	0	
(= Schweregrad der Arthrose anhand der vertikalen Tiefenausdehnung arthrotischer Veränderungen)	Oberflächliches Ödem oder oberflächliche Unebenheiten, Zellhypertrophie und Zellproliferation + Zelltod in der oberflächlichen Schicht	1,0	
	Oberfläche unterbrochen durch fransige Ausfaserung, Verlust der Zellordnung	2	
	+ Oberflächlicher Matrixverlust, geringere Anfärbarkeit (bis max. 1/3 der Tiefe der Gesamtknorpelschicht)	2,5	
	Einfache vertikale Risse	3,0	
	Komplexe vertikale Risse, geringere Anfärbarkeit (bis max. 2/3 der Tiefe der Gesamtknorpelschicht)	3,5	
	Erosion der oberflächlichen Schicht mit Matrixverlust + Matrixverlust bis in die mittlere Zone	4 4,5	
	Knorpelgewebe abgetragen, Knochenoberfläche intakt + faserknorpeliges Reparaturgewebe vorhanden	5 5,5	
	Knochenverformung mit randständigen Osteophyten + zentrale Osteophyten	6 6,5	
	<b>Stage</b>	Keine arthrotischen Veränderungen sichtbar	0
	(= horizontale Ausdehnung der arthrotischen Veränderungen im Verhältnis zur bewerteten Gesamtfläche)	< 10% arthrotisch verändert	1
10 – 25% arthrotisch verändert		2	
25 – 50% arthrotisch verändert		3	
> 50% arthrotisch verändert		4	

Die histologische Bestimmung des Arthrosegrades erfolgte zum einen nach Little *et al.* und zum anderen nach Pritzker *et al.*, da sich die Bewertungssysteme zur Auswertung des histologischen Arthrosegrades gut ergänzen. Während beim Bewertungssystem nach Little *et al.* der Fokus auf den zahlreichen lokalen Knorpelveränderungen liegt, steht beim Bewertungssystem nach Pritzker *et al.* die Ausdehnung der Arthrose sowohl in vertikale Richtung, inklusive Veränderungen des subchondralen Knochens, als auch in horizontale Richtung im Vordergrund. Die Auswertung erfolgte in der vorliegenden Studie verblindet an jeweils drei Schnitten pro lateraler Femurkondyle in 20-, 40- und 100-facher Vergrößerung, anschließend wurde der Mittelwert gebildet. Zur besseren Beurteilbarkeit der *Tidemark* wurden zusätzlich Schnitte in Masson-Trichrom-Goldner-Färbung und Hämatoxylin-Eosin-Färbung betrachtet. Meniskusnaher, zentraler und eminentianaher Bereich wurden dabei getrennt voneinander ausgewertet.

### 5.9.5.2 Auswertung der immunhistochemischen Typ-II-Kollagen-Färbung

Zur Evaluation der Immunaktivität für Typ-II-Kollagen wurde das semiquantitative Bewertungssystem nach Ziegler *et al.* (ZIEGLER *et al.*, 2014) verwendet. Als Kriterium wurde die Färbeintensität gewählt, da diese mit der Immunreaktivität und somit der Kollagendichte korreliert. Um einen Überblick über die durchschnittliche Färbeintensität aller Schnitte zu erhalten, wurden diese nacheinander ohne Bewertung zunächst mit bloßem Auge auf einem weißen Blatt Papier betrachtet sowie unter dem Mikroskop unter

2-facher Vergrößerung. Anschließend wurde ein Schnitt pro Femurkondyle bei 4-facher Vergrößerung ausgewertet. Dabei wurde die Intensität der Braunfärbung meniskusnah, zentral und eminentianah einzeln beurteilt.

**Tab. 9** Bewertungssystem der immunhistochemischen Typ-II-Kollagen-Färbung nach Ziegler *et al.*

Intensität der Anfärbbarkeit	Punkte
Keine Immunreaktivität	0
Schwache Immunreaktivität	1
Normale Immunreaktivität	2
Starke Immunreaktivität	3

### 5.10 Statistische Analyse

Die statistische Analyse aller erhobenen Daten erfolgte mit Excel (Microsoft, Redmond, Washington, USA) sowie *GraphPad Prism 8* (GraphPad Software, San Diego, Kalifornien, USA). Es wurden alle vier Gruppen (Kontrollgruppe, pMMx-Gruppe, Valgus + pMMx-Gruppe und Varus + pMMx-Gruppe) untereinander verglichen. Zunächst wurde mittels Shapiro-Wilk Test auf eine Normalverteilung der Daten getestet. Wies der Datensatz eine Normalverteilung auf, so wurde mittels einfacher Varianzanalyse (one-way ANOVA) der globale  $P$  - Wert bestimmt. Als Post-hoc-Test kam bei signifikantem globalem  $P$  - Wert der Tukey-Test zum Einsatz. Lag bei einem Datensatz keine Normalverteilung vor, so erfolgte die weitere Analyse mittels Kruskal-Wallis-Test und Dunn's-Test als Post-hoc-Test bei signifikantem globalem  $P$  - Wert. Das Signifikanzniveau wurde mit  $P < 0,05$  festgelegt.

## 6 Ergebnisse

Die Operationsdauer von Hautschnitt bis -naht betrug durchschnittlich 45 min (Spannweite 17 - 73 min). Komplikationen traten weder während noch nach der Operation auf (keine Wundheilungsstörung, -infektion, Implantatversagen, persistierendes Hinken über 2 Wochen Dauer). Postoperativ durften die Tiere voll belasten, nach etwa einer Woche waren die Operationsnarben reizlos verheilt. Es wurde kein Tier von der Studie ausgeschlossen. Euthanasie, Probenentnahme und Datenerhebung erfolgten 6 Wochen postoperativ. Die in Tabelle 10 aufgeführten Gruppen wurden getrennt voneinander bewertet. Die Ergebnisse der Kontroll- und Therapiegruppen werden im Folgenden vergleichend, unterteilt nach der jeweiligen Untersuchungs- bzw. Bewertungsmethode, dargestellt.

**Tab. 10 Gruppeneinteilung.**

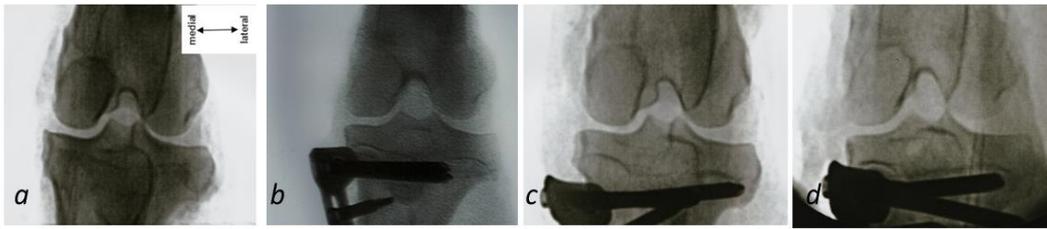
	Kontrollgruppe	pMMx-Gruppe	Valgus + pMMx-Gruppe	Varus + pMMx-Gruppe
Seite	Links	Rechts	Rechts	Rechts
Anzahl untersuchter Gelenke	n = 24	n = 8	n = 8	n = 8
pMMx	Nein	Ja	Ja	Ja
Tibiakoposteotomie	Nein	Ja, ohne Veränderung der Beinachse	Ja, mit Valgisierung der Beinachse (4,5°)	Ja, mit Varisierung der Beinachse (4,5°)

pMMx = partielle mediale Menishektomie

Die Ergebnisse der Kontroll- und Therapiegruppen werden im Folgenden vergleichend, unterteilt nach der jeweiligen Untersuchungs- bzw. Bewertungsmethode, dargestellt.

### 6.1 Radiologische Arthroseklassifikation

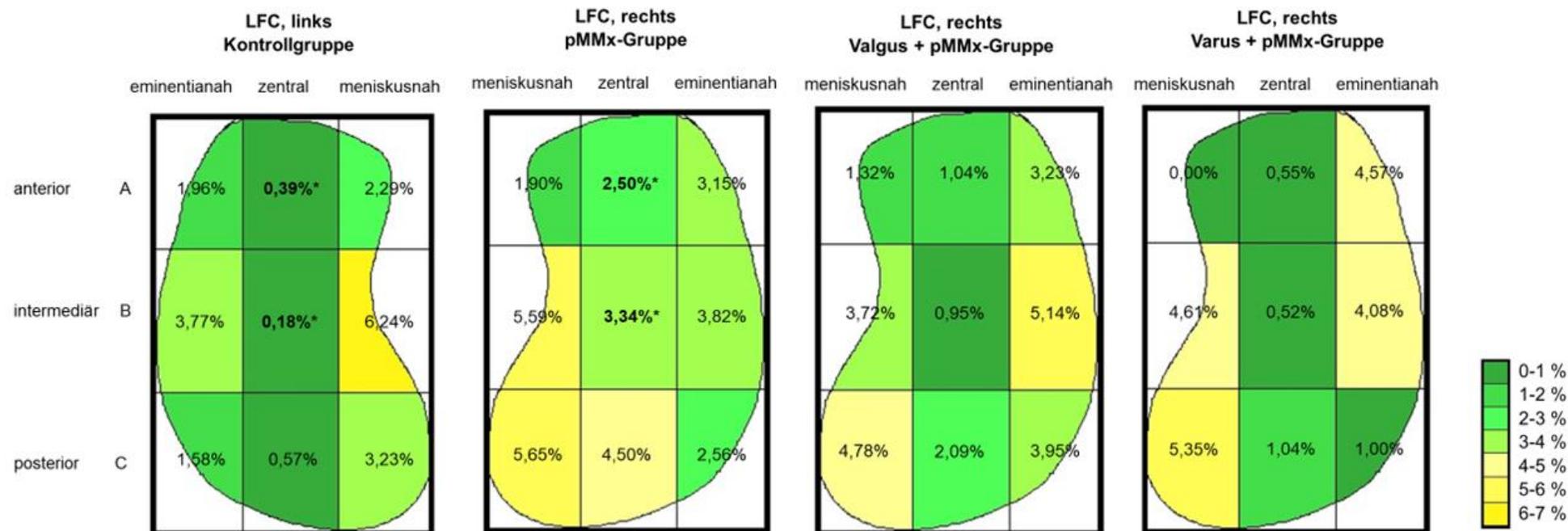
In der radiologischen Auswertung nach Kellgren-Lawrence waren im Hinblick auf das laterale tibiofemorale Kompartiment des Kniegelenks keinerlei Arthrosezeichen zu erkennen, demnach betrug der radiologische Arthrosegrad für alle untersuchten lateralen Femurkondylen null Punkte, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. In Abbildung 10 sind vergleichende Röntgenbilder der jeweiligen Gruppen dargestellt.



**Abb. 10 Vergleichende Röntgenbilder der Kniegelenke.** a: Kontrollgruppe (linkes Bein), b: pMMx-Gruppe (rechtes Bein), c: Valgus + pMMx-Gruppe (rechtes Bein), d: Varus + pMMx-Gruppe (rechtes Bein)

## 6.2 Beurteilung der makroskopischen Arthrosefläche durch Tuschefärbung

Die pMMx-Gruppe wies nach Fixation eine signifikant größere Arthrosefläche auf, als die Kontrollgruppe ( $P = 0,037$ ). Bei genauerer Betrachtung der einzelnen neun Bereiche zeigte sich dieses Ergebnis auch in der zentralen Belastungszone im anterioren und intermediären Bereich (Abb. 11).



**Abb. 11: Auswertung der prozentualen Arthrosefläche nach Fixation und Tuschefärbung.** Dargestellt sind eine linke (Kontrollgruppe) und drei rechte (pMMx-Gruppe, Valgus + pMMx-Gruppe und Varus + pMMx-Gruppe) laterale Femurkondylen, Aufsicht von kaudal. Der Mittelwert der prozentualen Arthrosefläche eines Bereichs zu dessen Gesamtfläche ist nach einer Farbskala veranschaulicht. Signifikanz zwischen den mit \* markierten Bereichen zwischen Kontroll- und pMMx-Gruppe (anterior zentral A2:  $P = 0,036$ ;  $P_{global} = 0,046$  und intermediär zentral B2:  $P = 0,009$ ;  $P_{global} = 0,014$ ).

### 6.3 Auswertung der mikro-computertomographischen Daten

#### 6.3.1 Manuelle Dickemessung von Knorpel und subchondraler Knochenplatte

Die Knorpeldicke war in der Arthrosegruppe (pMMx-Gruppe) im intermediären und posterioren meniskusnahen zentralen Bereich (B1 und C1) signifikant erhöht im Vergleich zur lateral überlasteten Arthrosegruppe (Valgus + pMMx-Gruppe). Posterior meniskusnah (C1) zeigte sich die Zunahme der Knorpeldicke in der Arthrosegruppe (pMMx-Gruppe) auch im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant (Tab. 11). Im anterioren Teil der lateralen Femurkondyle zeigten sich in Bezug auf die Knorpeldicke keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Gruppen untereinander.

Im Gegensatz dazu waren die Dickeunterschiede der subchondralen Knochenplatte insbesondere im anterioren Teil der lateralen Femurkondyle zu finden. Im anterioren meniskusnahen und zentralen Bereich sowie im intermediären meniskusnahen Bereich (A1, A2, B1) zeigte sich die subchondrale Knochenplatte der lateral entlasteten Arthrosegruppe (Varus + pMMx-Gruppe) signifikant dünner als in der lateral überlasteten Arthrosegruppe (Valgus + pMMx-Gruppe), intermediär zentral (A2) auch signifikant dünner als in der Kontrollgruppe (Tab. 12).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei den automatisch gemessenen Dicken der subchondralen Knochenplatten. In der lateral entlasteten Varus + pMMx-Gruppe war die subchondrale Knochenplatte im anterioren zentralen und eminentianahen Bereich (A2, A3) signifikant dünner als in der Kontrollgruppe und der lateral überlasteten Valgus + pMMx-Gruppe. Intermediär meniskusnah (B1) war die subchondrale Knochenplatte der Gruppe mit lateraler Entlastung (Varus + pMMx-Gruppe) ebenfalls signifikant dünner als in der Gruppe mit lateraler Überlastung (Valgus + pMMx-Gruppe). Intermediär zentral (B2) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der lateral entlasteten Arthrosegruppe (Varus + pMMx-Gruppe) und der Kontrollgruppe, auch hier war die subchondrale Knochenplatte der Varus + pMMx-Gruppe am dünnsten (Tab. 13 – 21).

Tab. 11: Ergebnisse der manuellen Messung der Knorpeldicke auf Basis der mikro-computertomographischen Bilder in mm, Mittelwert ± Standardabweichung.

Parameter	Kontrollgruppe	pMMx-Gruppe	Valgus +	Varus +	P global	Gruppenspezifischer P - Wert					
			pMMx-Gruppe	pMMx-Gruppe		*	#	§	†	‡	
Cart. Th. [mm] A1	0,66 ± 0,11	0,76 ± 0,19	0,59 ± 0,11	0,72 ± 0,14	0,069	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Cart. Th. [mm] A2	0,86 ± 0,13	0,96 ± 0,14	0,84 ± 0,10	0,91 ± 0,14	0,207	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Cart. Th. [mm] A3	0,85 ± 0,15	0,92 ± 0,19	0,86 ± 0,11	0,88 ± 0,09	0,694	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Cart. Th. [mm] B1	0,56 ± 0,09	0,66 ± 0,15	0,50 ± 0,10	0,61 ± 0,13	<b>0,021</b>	0,107	0,537	0,574	<b>0,022</b>	0,831	0,152
Cart. Th. [mm] B2	0,85 ± 0,11	0,96 ± 0,16	0,81 ± 0,10	0,88 ± 0,13	0,124	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Cart. Th. [mm] B3	0,91 ± 0,16	0,96 ± 0,14	0,86 ± 0,12	0,97 ± 0,13	0,381	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Cart. Th. [mm] C1	0,49 ± 0,08	0,63 ± 0,13	0,48 ± 0,07	0,58 ± 0,10	<b>0,009</b>	<b>0,029</b>	0,999	0,667	<b>0,025</b>	0,999	0,372
Cart. Th. [mm] C2	0,75 ± 0,11	0,88 ± 0,13	0,73 ± 0,07	0,82 ± 0,10	<b>0,045</b>	0,088	0,999	0,969	0,134	0,999	0,903
Cart. Th. [mm] C3	0,89 ± 0,12	0,95 ± 0,12	0,87 ± 0,14	0,96 ± 0,13	0,331	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

\* Kontrollgruppe vs. pMMx-Gruppe // # Kontrollgruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // § Kontrollgruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // † pMMx-Gruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // ‡ pMMx-Gruppe vs.

Varus + pMMx-Gruppe // || Valgus + pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe

pMMx = partielle mediale Menishektomie; Cart Th. = Knorpeldicke; A1 = anterior meniskusnah; A2 = anterior zentral; A3 = anterior eminentianah; B1 intermediär meniskusnah; B2 = intermediär zentral; B3 = intermediär eminentianah; C1 = posterior meniskusnah; C2 = posterior zentral; C3 = posterior eminentianah; n.b. = nicht bestimmt

Tab. 12: Ergebnisse der manuellen Messung der Dicke der subchondralen Knochenplatte auf Basis der mikro-computertomographischen Bilder in mm, Mittelwert ± Standardabweichung.

Parameter	Kontrollgruppe	pMMx-Gruppe	Valgus + pMMx-Gruppe	Varus + pMMx-Gruppe	P global	Gruppenspezifischer P - Wert					
						*	#	§	†	‡	
SCBP Th. [mm] A1	0,29 ± 0,12	0,22 ± 0,05	0,35 ± 0,14	0,21 ± 0,07	<b>0,019</b>	0,999	0,810	0,230	0,161	0,999	<b>0,022</b>
SCBP Th. [mm] A2	0,39 ± 0,15	0,35 ± 0,14	0,46 ± 0,17	0,26 ± 0,12	<b>0,018</b>	0,999	0,999	<b>0,045</b>	0,999	0,684	<b>0,019</b>
SCBP Th. [mm] A3	0,45 ± 0,16	0,47 ± 0,23	0,51 ± 0,18	0,32 ± 0,17	>0,050	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
SCBP Th. [mm] B1	0,27 ± 0,12	0,21 ± 0,06	0,34 ± 0,16	0,19 ± 0,05	<b>0,045</b>	0,999	0,999	0,189	0,625	0,999	<b>0,044</b>
SCBP Th. [mm] B2	0,42 ± 0,18	0,39 ± 0,19	0,45 ± 0,20	0,28 ± 0,13	<b>0,047</b>	0,999	0,999	0,056	0,999	0,614	0,089
SCBP Th. [mm] B3	0,50 ± 0,17	0,46 ± 0,17	0,51 ± 0,21	0,40 ± 0,23	0,179	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
SCBP Th. [mm] C1	0,24 ± 0,08	0,17 ± 0,04	0,28 ± 0,10	0,19 ± 0,05	<b>0,029</b>	0,289	0,999	0,728	0,059	0,999	0,154
SCBP Th. [mm] C2	0,43 ± 0,17	0,37 ± 0,19	0,45 ± 0,25	0,30 ± 0,18	0,088	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
SCBP Th. [mm] C3	0,59 ± 0,26	0,56 ± 0,30	0,58 ± 0,34	0,42 ± 0,33	0,162	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

\* Kontrollgruppe vs. pMMx-Gruppe // # Kontrollgruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // § Kontrollgruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // † pMMx-Gruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // ‡ pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // || Valgus + pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe

pMMx = partielle mediale Meniskektomie; SCBP Th. = Dicke der subchondralen Knochenplatte; A1 = anterior meniskusnah; A2 = anterior zentral; A3 = anterior eminentianah; B1 intermediär meniskusnah; B2 = intermediär zentral; B3 = intermediär eminentianah; C1 = posterior meniskusnah; C2 = posterior zentral; C3 = posterior eminentianah; n.b. = nicht bestimmt

### 6.3.2 Mikro-computertomographische Parameter der subchondralen Knochenplatte und der subartikulären Spongiosa

Die Auswertung der *Volumes of Interest* wurde für die subchondrale Knochenplatte und die subartikuläre Spongiosa in Tabellen zusammengefasst. Die Tabellen sind unterteilt nach den neun Bereichen [anterior (A1 - 3): Tab. 13 - 15, intermediär (B1 - 3): Tab. 16 - 18 und posterior (C1 - 3): Tab. 19 – 21] dargestellt. Signifikante Unterschiede gab es in allen Bereichen - bis auf wenige Ausnahmen im posterioren Bereich - nur zwischen der Kontrollgruppe und der Varus + pMMx-Gruppe sowie zwischen der Valgus + pMMx-Gruppe und der Varus + pMMx-Gruppe. Die Werte der lateral entlasteten Arthrosegruppe (Valgus + pMMx-Gruppe) kamen in den meisten Fällen am nächsten an die Werte der Kontrollgruppe, während die Werte der lateral überlasteten Arthrosegruppe (Varus + pMMx-Gruppe) am stärksten von der Kontrollgruppe abwichen. Die subchondrale Knochenplatte zeigte in allen zentralen Bereichen (A2, B2, C2) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, jedoch eminentianah nur anterior (A3) und meniskusnah nur intermediär (B1). Dabei war auch hier, wie bereits in der manuellen Messung gezeigt, die Dicke der subchondralen Knochenplatte (SCBP Th.) der Varus + pMMx-Gruppe signifikant geringer als in den anderen Gruppen. Die Knochenoberflächendichte (BS/TV) sowie das Knochenoberflächen-Volumen-Verhältnis (BS/BV) waren in der Varus + pMMx-Gruppe ebenfalls geringer. Die subartikuläre Spongiosa hingegen wies für die Varus + pMMx-Gruppe eine Zunahme des Knochenoberflächen-Volumen-Verhältnisses (BS/BV) auf, während die Knochenmineralisationsdichte (BMD), der Knochenvolumenanteil (BV/TV) und die Knochenoberflächendichte (BS/TV) im Vergleich zur Kontrollgruppe und teils auch zur Valgus + pMMx-Gruppe abnahm. Außerdem zeigten sich einige signifikante Veränderungen im Hinblick auf die Trabekel. Die Trabekeldicke (Tb. Th.) sowie die Anzahl an Trabekeln (Tb. N.) waren in der Varus + pMMx-Gruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe oder der Valgus + pMMx-Gruppe, der Trabekelabstand korrespondierend dazu signifikant größer (Tab. 13 – 21).

Tab. 13: Ergebnisse der mikro-computertomographischen Analyse von subchondraler Knochenplatte und subartikulärer Spongiosa im anterioren meniskusnahen Bereich (A1); Mittelwert ± Standardabweichung.

Parameter	Kontrollgruppe	pMMx-Gruppe	Valgus +	Varus +	P global	Gruppenspezifischer P - Wert					
			pMMx-Gruppe	pMMx-Gruppe		*	#	§	†	‡	
Subchondrale Knochenplatte (SCBP)											
BMD [mg/cm <sup>3</sup> ]	684,41 ± 102,17	647,17 ± 90,53	735,1 ± 113,14	623,4 ± 86,02	0,114	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BV/TV [%]	97,36 ± 1,27	97,61 ± 0,78	97,80 ± 1,32	96,53 ± 1,01	0,097	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BS/BV [mm <sup>-1</sup> ]	12,61 ± 3,89	14,26 ± 2,11	11,48 ± 4,48	15,87 ± 3,65	0,058	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BS/TV [mm <sup>-1</sup> ]	12,24 ± 3,71	13,91 ± 1,98	11,19 ± 4,25	15,29 ± 3,41	<b>&lt;0,050</b>	0,999	0,999	0,070	0,999	0,999	0,091
SCBP Th. [mm]	0,24 ± 0,09	0,19 ± 0,04	0,27 ± 0,12	0,18 ± 0,05	0,067	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Po (op) [%]	0,00 ± 0,01	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,01	0,00 ± 0,00	0,390	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Po (cl) [%]	2,64 ± 1,27	2,39 ± 0,78	2,20 ± 1,32	3,47 ± 1,01	0,097	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Po (tot) [%]	2,64 ± 1,27	2,39 ± 0,78	2,20 ± 1,32	3,47 ± 1,01	0,097	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Subartikuläre Spongiosa (SAS)											
BMD [mg/cm <sup>3</sup> ]	586,18 ± 28,69	575,15 ± 49,71	582,67 ± 31,20	542,63 ± 32,35	<b>0,025</b>	0,855	0,994	<b>0,015</b>	0,970	0,234	0,099
BV/TV [%]	49,62 ± 5,81	44,9 ± 8,16	47,93 ± 5,37	39,07 ± 6,26	<b>0,007</b>	0,881	0,999	<b>0,004</b>	0,999	0,648	0,154
BS/BV [mm <sup>-1</sup> ]	13,04 ± 1,21	14,36 ± 2,17	13,45 ± 1,53	15,59 ± 1,43	<b>0,001</b>	0,147	0,904	<b>0,001</b>	0,618	0,362	<b>0,031</b>
BS/TV [mm <sup>-1</sup> ]	6,41 ± 0,36	6,30 ± 0,38	6,38 ± 0,19	6,02 ± 0,47	0,078	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. Pf. [mm <sup>-1</sup> ]	-0,43 ± 0,79	0,15 ± 0,89	-0,39 ± 0,73	0,74 ± 1,02	<b>0,008</b>	0,341	0,999	<b>0,007</b>	0,588	0,493	<b>0,048</b>
SMI	0,40 ± 0,36	0,56 ± 0,22	0,38 ± 0,26	0,61 ± 0,27	0,286	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. Th. [mm <sup>-1</sup> ]	0,24 ± 0,02	0,23 ± 0,03	0,24 ± 0,03	0,21 ± 0,02	<b>0,006</b>	0,329	0,954	<b>0,004</b>	0,764	0,403	0,066
Tb. N. [mm <sup>-1</sup> ]	2,03 ± 0,11	1,97 ± 0,13	2,01 ± 0,08	1,88 ± 0,19	<b>0,033</b>	0,658	0,969	<b>0,021</b>	0,939	0,428	0,166
Tb. Sp. [mm]	0,37 ± 0,05	0,39 ± 0,05	0,37 ± 0,03	0,43 ± 0,05	<b>0,041</b>	0,810	0,992	<b>0,026</b>	0,959	0,347	0,146
DA	0,37 ± 0,07	0,39 ± 0,04	0,37 ± 0,06	0,40 ± 0,06	0,566	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
FD	2,38 ± 0,03	2,39 ± 0,03	2,39 ± 0,02	2,36 ± 0,02	0,078	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

\* Kontrollgruppe vs. pMMx-Gruppe // # Kontrollgruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // § Kontrollgruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // † pMMx-Gruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // ‡ pMMx-Gruppe vs.

Varus + pMMx-Gruppe // || Valgus + pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe

pMMx = partielle mediale Menishektomie; BMD = Knochenmineralisierungsdichte; BV/TV = Knochenvolumenanteil; BS/BV = Knochenoberflächen-Volumen Verhältnis; BS/TV = Knochenoberflächendichte; SCBP Th. = Dicke der subchondralen Knochenplatte; Po op. = Anteil offener Poren; Po cl. Anteil geschlossener Poren; Po tot. = Anteil Gesamtporen; Tb. Pf. = trabekulärer Knochenanordnungsfaktor; SMI = Strukturmodellindex; Tb. N. Trabekelanzahl; Tb. Th. = Trabekeldicke; Tb. Sp. = Trabekelabstand; DA = Grad der Anisotropie; FD = Oberflächenkomplexität; n.b. = nicht bestimmt.

Tab. 14: Ergebnisse der mikro-computertomographischen Analyse von subchondraler Knochenplatte und subartikulärer Spongiosa im anterioren zentralen Bereich (A2); Mittelwert ± Standardabweichung.

Parameter	Kontrollgruppe	pMMx-Gruppe	Valgus +	Varus +	P global	Gruppenspezifischer P - Wert					
			pMMx-Gruppe	pMMx-Gruppe		*	#	§	†	‡	
Subchondrale Knochenplatte (SCBP)											
BMD [mg/cm <sup>3</sup> ]	725,71 ± 90,25	715,22 ± 100,21	768,93 ± 80,46	659,85 ± 75,40	0,114	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BV/TV [%]	98,17 ± 1,07	97,91 ± 1,81	98,58 ± 0,69	97,30 ± 1,11	0,178	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BS/BV [mm <sup>-1</sup> ]	8,89 ± 2,91	10,13 ± 3,74	8,01 ± 2,80	13,32 ± 4,23	<b>0,008</b>	0,794	0,913	<b>0,010</b>	0,575	0,224	<b>0,012</b>
BS/TV [mm <sup>-1</sup> ]	8,71 ± 2,78	9,87 ± 3,54	7,89 ± 2,72	12,92 ± 3,98	<b>0,008</b>	0,798	0,917	<b>0,010</b>	0,585	0,222	<b>0,012</b>
SCBP.Th. [mm]	0,36 ± 0,14	0,33 ± 0,13	0,40 ± 0,16	0,24 ± 0,12	<b>0,016</b>	0,999	0,999	<b>0,022</b>	0,999	0,549	<b>0,029</b>
Po (op) [%]	0,02 ± 0,02	0,02 ± 0,03	0,01 ± 0,02	0,00 ± 0,00	<b>0,028</b>	0,999	0,721	<b>0,026</b>	0,999	0,289	0,999
Po (cl) [%]	1,82 ± 1,07	2,07 ± 1,79	1,41 ± 0,68	2,69 ± 1,11	0,169	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Po (tot) [%]	1,83 ± 1,07	2,09 ± 1,81	1,42 ± 0,69	2,70 ± 1,11	0,178	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Subartikuläre Spongiosa (SAS)											
BMD [mg/cm <sup>3</sup> ]	591,51 ± 30,35	530,41 ± 153,28	583,43 ± 21,03	541,19 ± 33,52	<b>0,031</b>	0,999	0,999	<b>0,019</b>	0,999	0,603	0,240
BV/TV [%]	50,75 ± 5,46	45,69 ± 8,02	47,93 ± 3,91	40,42 ± 7,63	<b>0,002</b>	0,195	0,673	<b>0,001</b>	0,885	0,326	0,083
BS/BV [mm <sup>-1</sup> ]	11,85 ± 1,10	13,26 ± 2,00	12,13 ± 1,21	14,53 ± 1,80	<b>&lt;0,001</b>	0,083	0,960	<b>&lt;0,001</b>	0,393	0,295	<b>0,008</b>
BS/TV [mm <sup>-1</sup> ]	5,96 ± 0,32	5,93 ± 0,32	5,78 ± 0,19	5,76 ± 0,35	0,274	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. Pf. [mm <sup>-1</sup> ]	-1,82 ± 0,66	-1,26 ± 0,68	-1,46 ± 0,68	-0,82 ± 1,30	<b>0,027</b>	0,333	0,696	<b>0,021</b>	0,959	0,707	0,403
SMI	-0,17 ± 0,37	0,04 ± 0,13	-0,11 ± 0,35	0,03 ± 0,46	0,124	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. Th. [mm <sup>-1</sup> ]	0,25 ± 0,02	0,24 ± 0,03	0,25 ± 0,02	0,22 ± 0,02	<b>0,012</b>	0,681	0,999	<b>0,016</b>	0,949	0,999	0,061
Tb. N. [mm <sup>-1</sup> ]	2,00 ± 0,11	1,93 ± 0,13	1,88 ± 0,05	1,84 ± 0,17	<b>0,007</b>	0,522	0,076	<b>0,011</b>	0,800	0,426	0,923
Tb. Sp. [mm]	0,37 ± 0,05	0,39 ± 0,06	0,39 ± 0,03	0,43 ± 0,05	<b>0,025</b>	0,609	0,556	<b>0,016</b>	1,000	0,416	0,457
DA	0,34 ± 0,05	0,33 ± 0,03	0,36 ± 0,03	0,37 ± 0,03	0,244	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
FD	2,55 ± 0,02	2,55 ± 0,01	2,54 ± 0,02	2,52 ± 0,03	0,096	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

\* Kontrollgruppe vs. pMMx-Gruppe // # Kontrollgruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // § Kontrollgruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // † pMMx-Gruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // ‡ pMMx-Gruppe vs.

Varus + pMMx-Gruppe // || Valgus + pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe

pMMx = partielle mediale Menishektomie; BMD = Knochenmineralisierungsdichte; BV/TV = Knochenvolumenanteil; BS/BV = Knochenoberflächen-Volumen Verhältnis; BS/TV = Knochenoberflächendichte; SCBP Th. = Dicke der subchondralen Knochenplatte; Po op. = Anteil offener Poren; Po cl. Anteil geschlossener Poren; Po tot. = Anteil Gesamtporen; Tb. Pf. = trabekulärer Knochenanordnungsfaktor; SMI = Strukturmodellindex; Tb. N. Trabekelanzahl; Tb. Th. = Trabekeldicke; Tb. Sp. = Trabekelabstand; DA = Grad der Anisotropie; FD = Oberflächenkomplexität; n.b. = nicht bestimmt.

Tab. 15: Ergebnisse der mikro-computertomographischen Analyse von subchondraler Knochenplatte und subartikulärer Spongiosa im anterioren eminentianahen Bereich (A3); Mittelwert ± Standardabweichung.

Parameter	Kontrollgruppe	pMMx-Gruppe	Valgus +	Varus +	P global	Gruppenspezifischer P - Wert					
			pMMx-Gruppe	pMMx-Gruppe		*	#	§	†	‡	
Subchondrale Knochenplatte (SCBP)											
BMD [mg/cm <sup>3</sup> ]	748,05 ± 68,00	754,69 ± 75,09	776,17 ± 55,95	696,26 ± 65,71	0,120	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BV/TV [%]	98,93 ± 0,56	98,73 ± 0,78	98,93 ± 0,45	98,36 ± 0,65	0,133	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BS/BV [mm <sup>-1</sup> ]	7,43 ± 2,16	8,21 ± 2,29	6,55 ± 1,87	10,94 ± 3,77	<b>0,004</b>	0,865	0,822	<b>0,006</b>	0,542	0,136	<b>0,005</b>
BS/TV [mm <sup>-1</sup> ]	7,34 ± 2,11	8,09 ± 2,22	6,48 ± 1,83	10,74 ± 3,65	<b>0,004</b>	0,868	0,816	<b>0,006</b>	0,539	0,137	<b>0,005</b>
SCBP.Th. [mm]	0,42 ± 0,14	0,38 ± 0,12	0,47 ± 0,16	0,29 ± 0,15	<b>0,012</b>	0,999	0,999	<b>0,026</b>	0,888	0,696	<b>0,015</b>
Po (op) [%]	0,02 ± 0,04	0,02 ± 0,02	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,112	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Po (cl) [%]	1,05 ± 0,54	1,25 ± 0,77	1,06 ± 0,44	1,63 ± 0,65	0,113	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Po (tot) [%]	1,07 ± 0,56	1,27 ± 0,78	1,07 ± 0,45	1,64 ± 0,65	0,133	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Subartikuläre Spongiosa (SAS)											
BMD [mg/cm <sup>3</sup> ]	606,99 ± 32,93	600,09 ± 49,46	601,85 ± 19,27	565,50 ± 35,54	<b>0,046</b>	0,962	0,984	<b>0,028</b>	1,000	0,210	0,174
BV/TV [%]	58,16 ± 5,82	55,13 ± 8,68	56,82 ± 4,30	48,96 ± 8,84	<b>0,034</b>	0,746	0,746	<b>0,019</b>	0,999	0,348	0,348
BS/BV [mm <sup>-1</sup> ]	11,56 ± 1,14	12,23 ± 1,99	11,58 ± 1,15	13,61 ± 1,85	<b>0,009</b>	0,656	0,999	<b>0,006</b>	0,802	0,239	<b>0,035</b>
BS/TV [mm <sup>-1</sup> ]	6,66 ± 0,27	6,60 ± 0,29	6,54 ± 0,27	6,52 ± 0,27	0,536	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. Pf. [mm <sup>-1</sup> ]	-2,26 ± 0,70	-1,78 ± 0,91	-2,03 ± 0,68	-1,41 ± 1,26	0,099	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
SMI	-0,26 ± 0,36	-0,05 ± 0,23	-0,29 ± 0,37	-0,07 ± 0,50	0,212	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. Th. [mm <sup>-1</sup> ]	0,27 ± 0,03	0,26 ± 0,03	0,27 ± 0,02	0,24 ± 0,03	0,062	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. N. [mm <sup>-1</sup> ]	2,18 ± 0,10	2,11 ± 0,13	2,12 ± 0,08	2,06 ± 0,14	0,061	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. Sp. [mm]	0,31 ± 0,04	0,32 ± 0,05	0,32 ± 0,03	0,36 ± 0,05	<b>0,023</b>	0,831	0,838	<b>0,012</b>	0,999	0,223	0,218
DA	0,40 ± 0,05	0,42 ± 0,05	0,40 ± 0,03	0,45 ± 0,05	<b>0,043</b>	0,770	0,999	<b>0,032</b>	0,863	0,421	0,108
FD	2,42 ± 0,02	2,42 ± 0,01	2,41 ± 0,02	2,40 ± 0,03	0,418	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

\* Kontrollgruppe vs. pMMx-Gruppe // # Kontrollgruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // § Kontrollgruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // † pMMx-Gruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // ‡ pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // || Valgus + pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe

pMMx = partielle mediale Menishektomie; BMD = Knochenmineralisierungsdichte; BV/TV = Knochenvolumenanteil; BS/BV = Knochenoberflächen-Volumen Verhältnis; BS/TV = Knochenoberflächendichte; SCBP Th. = Dicke der subchondralen Knochenplatte; Po op. = Anteil offener Poren; Po cl. Anteil geschlossener Poren; Po tot. = Anteil Gesamtporen; Tb. Pf. = trabekulärer Knochenanordnungsfaktor; SMI = Strukturmodellindex; Tb. N. Trabekelanzahl; Tb. Th. = Trabekeldicke; Tb. Sp. = Trabekelabstand; DA = Grad der Anisotropie; FD = Oberflächenkomplexität; n.b. = nicht bestimmt.

Tab. 16: Ergebnisse der mikro-computertomographischen Analyse von subchondraler Knochenplatte und subartikulärer Spongiosa im intermediären meniskunahen Bereich (B1); Mittelwert ± Standardabweichung.

Parameter	Kontrollgruppe	pMMx-Gruppe	Valgus +	Varus +	P global	Gruppenspezifischer P - Wert					
			pMMx-Gruppe	pMMx-Gruppe		*	#	§	†	‡	
Subchondrale Knochenplatte (SCBP)											
BMD [mg/cm <sup>3</sup> ]	711,90 ± 99,54	667,40 ± 89,83	749,02 ± 107,96	636,06 ± 81,02	0,094	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BV/TV [%]	97,89 ± 0,99	97,84 ± 0,88	98,05 ± 0,65	97,75 ± 0,60	0,858	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BS/BV [mm <sup>-1</sup> ]	11,39 ± 3,58	13,15 ± 2,50	10,07 ± 4,37	14,70 ± 2,77	<b>0,041</b>	0,602	0,787	0,104	0,296	0,807	<b>0,049</b>
BS/TV [mm <sup>-1</sup> ]	11,12 ± 3,44	12,86 ± 2,40	9,86 ± 4,22	14,36 ± 2,68	<b>0,037</b>	0,584	0,787	0,096	0,286	0,803	<b>0,046</b>
SCBP.Th. [mm]	0,26 ± 0,12	0,21 ± 0,05	0,32 ± 0,16	0,18 ± 0,04	<b>0,029</b>	0,999	0,999	0,053	0,999	0,999	<b>0,046</b>
Po (op) [%]	0,01 ± 0,01	0,00 ± 0,00	0,01 ± 0,01	0,00 ± 0,00	0,382	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Po (cl) [%]	2,11 ± 0,99	2,16 ± 0,88	1,94 ± 0,65	2,24 ± 0,60	0,853	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Po (tot) [%]	2,11 ± 0,99	2,16 ± 0,88	1,95 ± 0,65	2,25 ± 0,60	0,858	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Subartikuläre Spongiosa (SAS)											
BMD [mg/cm <sup>3</sup> ]	587,66 ± 29,04	573,58 ± 49,30	589,50 ± 33,30	535,24 ± 34,50	<b>0,004</b>	0,751	0,999	<b>0,003</b>	0,794	0,134	<b>0,015</b>
BV/TV [%]	49,89 ± 7,14	46,02 ± 8,47	50,00 ± 6,84	39,62 ± 6,12	<b>0,007</b>	0,554	0,999	<b>0,006</b>	0,686	0,294	<b>0,029</b>
BS/BV [mm <sup>-1</sup> ]	12,71 ± 1,23	13,75 ± 2,12	12,53 ± 1,77	15,24 ± 1,32	<b>0,001</b>	0,337	0,992	<b>0,001</b>	0,379	0,213	<b>0,004</b>
BS/TV [mm <sup>-1</sup> ]	6,26 ± 0,43	6,18 ± 0,40	6,16 ± 0,31	5,97 ± 0,47	0,413	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. Pf. [mm <sup>-1</sup> ]	-0,54 ± 0,83	-0,19 ± 0,84	-0,61 ± 0,79	0,44 ± 0,81	<b>0,025</b>	0,999	0,999	<b>0,023</b>	0,999	0,697	0,078
SMI	0,44 ± 0,39	0,50 ± 0,21	0,38 ± 0,35	0,53 ± 0,23	0,468	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. Th. [mm <sup>-1</sup> ]	0,25 ± 0,03	0,23 ± 0,03	0,26 ± 0,04	0,21 ± 0,02	<b>0,009</b>	0,999	0,999	<b>0,007</b>	0,999	0,410	<b>0,033</b>
Tb. N. [mm <sup>-1</sup> ]	1,99 ± 0,14	1,96 ± 0,14	1,94 ± 0,09	1,88 ± 0,18	0,262	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. Sp. [mm]	0,36 ± 0,07	0,38 ± 0,06	0,36 ± 0,05	0,42 ± 0,05	0,083	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
DA	0,34 ± 0,05	0,32 ± 0,04	0,32 ± 0,03	0,34 ± 0,06	0,210	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
FD	2,47 ± 0,02	2,47 ± 0,03	2,47 ± 0,02	2,43 ± 0,02	<b>0,005</b>	0,993	0,995	<b>0,005</b>	0,999	0,016	<b>0,017</b>

\* Kontrollgruppe vs. pMMx-Gruppe // # Kontrollgruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // § Kontrollgruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // † pMMx-Gruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // ‡ pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // || Valgus + pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe

pMMx = partielle mediale Menishektomie; BMD = Knochenmineralisierungsdichte; BV/TV = Knochenvolumenanteil; BS/BV = Knochenoberflächen-Volumen Verhältnis; BS/TV = Knochenoberflächendichte; SCBP Th. = Dicke der subchondralen Knochenplatte; Po op. = Anteil offener Poren; Po cl. Anteil geschlossener Poren; Po tot. = Anteil Gesamtporen; Tb. Pf. = trabekulärer Knochenanordnungsfaktor; SMI = Strukturmodellindex; Tb. N. Trabekelanzahl; Tb. Th. = Trabekeldicke; Tb. Sp. = Trabekelabstand; DA = Grad der Anisotropie; FD = Oberflächenkomplexität; n.b. = nicht bestimmt.

Tab. 17: Ergebnisse der mikro-computertomographischen Analyse von subchondraler Knochenplatte und subartikulärer Spongiosa im intermediären zentralen Bereich (B2); Mittelwert ± Standardabweichung.

Parameter	Kontrollgruppe	pMMx-Gruppe	Valgus +	Varus +	P global	Gruppenspezifischer P - Wert					
			pMMx-Gruppe	pMMx-Gruppe		*	#	§	†	‡	
Subchondrale Knochenplatte (SCBP)											
BMD [mg/cm <sup>3</sup> ]	748,63 ± 89,05	729,39 ± 95,55	783,18 ± 84,66	679,80 ± 79,76	0,123	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BV/TV [%]	98,50 ± 0,89	98,20 ± 1,24	98,76 ± 0,48	97,81 ± 0,89	0,170	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BS/BV [mm <sup>-1</sup> ]	7,63 ± 2,73	9,04 ± 4,17	7,58 ± 2,81	11,27 ± 3,19	<b>0,036</b>	0,679	0,999	<b>0,029</b>	0,782	0,479	0,095
BS/TV [mm <sup>-1</sup> ]	7,49 ± 2,62	8,84 ± 3,98	7,48 ± 2,75	11,01 ± 3,07	<b>0,036</b>	0,686	0,999	<b>0,029</b>	0,798	0,469	0,097
SCBP.Th. [mm]	0,42 ± 0,18	0,38 ± 0,19	0,43 ± 0,20	0,27 ± 0,13	<b>0,050</b>	0,999	0,999	<b>0,041</b>	0,999	0,570	0,164
Po (op) [%]	0,02 ± 0,02	0,03 ± 0,05	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,190	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Po (cl) [%]	1,49 ± 0,89	1,77 ± 1,24	1,23 ± 0,48	2,18 ± 0,89	0,211	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Po (tot) [%]	1,50 ± 0,89	1,80 ± 1,24	1,24 ± 0,48	2,19 ± 0,89	0,170	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Subartikuläre Spongiosa (SAS)											
BMD [mg/cm <sup>3</sup> ]	605,56 ± 27,59	593,14 ± 50,64	594,99 ± 28,81	566,29 ± 29,62	<b>0,047</b>	0,791	0,859	<b>0,027</b>	1,000	0,370	0,311
BV/TV [%]	56,49 ± 6,39	53,30 ± 9,15	54,56 ± 6,38	47,80 ± 5,92	<b>0,029</b>	0,665	0,900	<b>0,017</b>	0,983	0,384	0,212
BS/BV [mm <sup>-1</sup> ]	10,75 ± 1,11	11,42 ± 1,79	10,89 ± 1,54	12,27 ± 1,13	<b>0,046</b>	0,599	0,993	<b>0,034</b>	0,852	0,574	0,171
BS/TV [mm <sup>-1</sup> ]	6,01 ± 0,32	5,95 ± 0,20	5,86 ± 0,31	5,81 ± 0,26	0,319	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. Pf. [mm <sup>-1</sup> ]	-2,41 ± 0,78	-2,20 ± 0,92	-2,08 ± 0,52	-1,79 ± 0,93	0,290	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
SMI	-0,25 ± 0,47	-0,23 ± 0,29	-0,21 ± 0,34	-0,28 ± 0,42	0,992	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. Th. [mm <sup>-1</sup> ]	0,28 ± 0,03	0,27 ± 0,04	0,28 ± 0,04	0,25 ± 0,02	0,165	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. N. [mm <sup>-1</sup> ]	2,03 ± 0,10	1,96 ± 0,07	1,93 ± 0,10	1,90 ± 0,11	<b>0,011</b>	0,405	0,103	<b>0,016</b>	0,920	0,586	0,920
Tb. Sp. [mm]	0,32 ± 0,06	0,34 ± 0,07	0,34 ± 0,04	0,39 ± 0,05	<b>0,030</b>	0,774	0,755	<b>0,016</b>	0,999	0,303	0,317
DA	0,35 ± 0,05	0,37 ± 0,06	0,34 ± 0,05	0,37 ± 0,05	0,606	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
FD	2,61 ± 0,01	2,60 ± 0,01	2,60 ± 0,01	2,60 ± 0,02	0,150	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

\* Kontrollgruppe vs. pMMx-Gruppe // # Kontrollgruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // § Kontrollgruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // † pMMx-Gruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // ‡ pMMx-Gruppe vs.

Varus + pMMx-Gruppe // || Valgus + pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe

pMMx = partielle mediale Menishektomie; BMD = Knochenmineralisierungsdichte; BV/TV = Knochenvolumenanteil; BS/BV = Knochenoberflächen-Volumen Verhältnis; BS/TV = Knochenoberflächendichte; SCBP Th. = Dicke der subchondralen Knochenplatte; Po op. = Anteil offener Poren; Po cl. Anteil geschlossener Poren; Po tot. = Anteil Gesamtporen; Tb. Pf. = trabekulärer Knochenanordnungsfaktor; SMI = Strukturmodellindex; Tb. N. Trabekelanzahl; Tb. Th. = Trabekeldicke; Tb. Sp. = Trabekelabstand; DA = Grad der Anisotropie; FD = Oberflächenkomplexität; n.b. = nicht bestimmt.

Tab. 18: Ergebnisse der mikro-computertomographischen Analyse von subchondraler Knochenplatte und subartikulärer Spongiosa im intermediären eminentianahen Bereich (B3); Mittelwert ± Standardabweichung.

Parameter	Kontrollgruppe	pMMx-Gruppe	Valgus +	Varus +	P global	Gruppenspezifischer P - Wert					
			pMMx-Gruppe	pMMx-Gruppe		*	#	§	†	‡	
Subchondrale Knochenplatte (SCBP)											
BMD [mg/cm <sup>3</sup> ]	789,10 ± 60,22	712,24 ± 219,55	799,88 ± 59,34	738,72 ± 60,68	0,133	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BV/TV [%]	99,12 ± 0,54	98,98 ± 0,74	99,07 ± 0,36	98,89 ± 0,50	0,492	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BS/BV [mm <sup>-1</sup> ]	6,02 ± 1,84	6,71 ± 2,35	6,15 ± 1,98	7,78 ± 2,46	0,212	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BS/TV [mm <sup>-1</sup> ]	5,96 ± 1,80	6,63 ± 2,28	6,09 ± 1,94	7,68 ± 2,40	0,210	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
SCBP.Th. [mm]	0,50 ± 0,17	0,45 ± 0,16	0,49 ± 0,20	0,40 ± 0,22	0,193	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Po (op) [%]	0,02 ± 0,02	0,02 ± 0,03	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,835	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Po (cl) [%]	0,86 ± 0,54	1,00 ± 0,74	0,91 ± 0,36	1,10 ± 0,50	0,457	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Po (tot) [%]	0,88 ± 0,54	1,02 ± 0,74	0,93 ± 0,36	1,11 ± 0,50	0,492	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Subartikuläre Spongiosa (SAS)											
BMD [mg/cm <sup>3</sup> ]	625,87 ± 25,23	616,46 ± 37,24	615,93 ± 20,00	600,18 ± 30,57	0,166	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BV/TV [%]	65,82 ± 6,27	63,53 ± 5,92	65,16 ± 5,32	60,29 ± 6,73	0,179	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BS/BV [mm <sup>-1</sup> ]	9,88 ± 1,23	9,98 ± 1,16	9,67 ± 1,12	10,40 ± 1,24	0,659	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BS/TV [mm <sup>-1</sup> ]	6,43 ± 0,34	6,29 ± 0,38	6,25 ± 0,34	6,20 ± 0,28	0,279	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. Pf. [mm <sup>-1</sup> ]	-3,42 ± 0,99	-3,11 ± 0,80	-3,52 ± 0,70	-3,09 ± 0,86	0,651	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
SMI	-0,73 ± 0,58	-0,72 ± 0,56	-1,00 ± 0,45	-0,91 ± 0,57	0,502	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. Th. [mm <sup>-1</sup> ]	0,30 ± 0,03	0,31 ± 0,03	0,31 ± 0,03	0,29 ± 0,04	0,835	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. N. [mm <sup>-1</sup> ]	2,18 ± 0,10	2,08 ± 0,09	2,11 ± 0,11	2,05 ± 0,09	<b>0,032</b>	0,372	0,881	0,051	0,999	0,999	0,999
Tb. Sp. [mm]	0,26 ± 0,04	0,29 ± 0,04	0,28 ± 0,03	0,32 ± 0,04	<b>0,007</b>	0,288	0,701	<b>0,005</b>	0,937	0,476	0,192
DA	0,37 ± 0,05	0,34 ± 0,05	0,35 ± 0,03	0,39 ± 0,07	0,194	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
FD	2,49 ± 0,02	2,48 ± 0,01	2,49 ± 0,01	2,48 ± 0,02	0,151	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

\* Kontrollgruppe vs. pMMx-Gruppe // # Kontrollgruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // § Kontrollgruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // † pMMx-Gruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // ‡ pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // || Valgus + pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe

pMMx = partielle mediale Menishektomie; BMD = Knochenmineralisierungsdichte; BV/TV = Knochenvolumenanteil; BS/BV = Knochenoberflächen-Volumen Verhältnis; BS/TV = Knochenoberflächendichte; SCBP Th. = Dicke der subchondralen Knochenplatte; Po op. = Anteil offener Poren; Po cl. Anteil geschlossener Poren; Po tot. = Anteil Gesamtporen; Tb. Pf. = trabekulärer Knochenanordnungsfaktor; SMI = Strukturmodellindex; Tb. N. Trabekelanzahl; Tb. Th. = Trabekeldicke; Tb. Sp. = Trabekelabstand; DA = Grad der Anisotropie; FD = Oberflächenkomplexität; n.b. = nicht bestimmt.

Tab. 19: Ergebnisse der mikro-computertomographischen Analyse von subchondraler Knochenplatte und subartikulärer Spongiosa im posterioren meniskusnahen Bereich (C1); Mittelwert ± Standardabweichung.

Parameter	Kontrollgruppe	pMMx-Gruppe	Valgus +	Varus +	P global	Gruppenspezifischer P - Wert					
			pMMx-Gruppe	pMMx-Gruppe		*	#	§	†	‡	
Subchondrale Knochenplatte (SCBP)											
BMD [mg/cm <sup>3</sup> ]	690,97 ± 83,14	606,30 ± 81,35	701,66 ± 102,70	614,85 ± 75,49	<b>0,025</b>	0,085	0,990	0,142	0,129	0,997	0,190
BV/TV [%]	97,64 ± 1,11	96,45 ± 1,35	97,54 ± 0,83	96,65 ± 1,03	<b>0,026</b>	0,053	0,996	0,138	0,212	0,984	0,380
BS/BV [mm <sup>-1</sup> ]	13,43 ± 4,14	17,82 ± 4,25	13,22 ± 4,35	17,34 ± 3,43	<b>0,017</b>	0,055	0,999	0,103	0,126	0,996	0,196
BS/TV [mm <sup>-1</sup> ]	13,09 ± 3,99	17,18 ± 4,07	12,87 ± 4,18	16,73 ± 3,16	<b>0,021</b>	0,064	0,999	0,118	0,138	0,996	0,214
SCBP.Th. [mm]	0,23 ± 0,10	0,16 ± 0,04	0,23 ± 0,10	0,16 ± 0,04	<b>0,032</b>	0,198	0,999	0,138	0,428	0,999	0,329
Po (op) [%]	0,02 ± 0,08	0,00 ± 0,00	0,01 ± 0,01	0,00 ± 0,00	0,368	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Po (cl) [%]	2,34 ± 1,13	3,55 ± 1,35	2,45 ± 0,83	3,35 ± 1,03	<b>0,025</b>	0,051	0,995	0,132	0,216	0,985	0,382
Po (tot) [%]	2,36 ± 1,11	3,55 ± 1,35	2,46 ± 0,83	3,35 ± 1,03	<b>0,026</b>	0,053	0,996	0,138	0,212	0,984	0,380
Subartikuläre Spongiosa (SAS)											
BMD [mg/cm <sup>3</sup> ]	585,27 ± 31,27	560,25 ± 50,57	570,69 ± 26,65	528,22 ± 30,46	<b>0,002</b>	0,294	0,727	<b>0,001</b>	0,929	0,257	0,078
BV/TV [%]	52,27 ± 6,96	46,18 ± 9,26	48,85 ± 6,09	40,32 ± 4,38	<b>0,001</b>	0,151	0,623	<b>0,001</b>	0,867	0,340	0,080
BS/BV [mm <sup>-1</sup> ]	12,92 ± 1,36	14,82 ± 2,88	13,73 ± 1,61	15,92 ± 1,17	<b>0,001</b>	0,504	0,999	<b>0,001</b>	0,999	0,428	0,105
BS/TV [mm <sup>-1</sup> ]	6,67 ± 0,33	6,62 ± 0,39	6,62 ± 0,18	6,38 ± 0,35	0,212	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. Pf. [mm <sup>-1</sup> ]	-1,04 ± 0,86	-0,25 ± 1,69	-0,55 ± 0,75	0,50 ± 0,74	<b>0,006</b>	0,999	0,999	<b>0,003</b>	0,999	0,297	0,251
SMI	0,18 ± 0,36	0,38 ± 0,43	0,34 ± 0,25	0,56 ± 0,26	0,052	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. Th. [mm <sup>-1</sup> ]	0,24 ± 0,02	0,22 ± 0,03	0,23 ± 0,02	0,20 ± 0,01	<b>0,002</b>	0,108	0,860	<b>0,002</b>	0,595	0,557	0,062
Tb. N. [mm <sup>-1</sup> ]	2,15 ± 0,12	2,09 ± 0,17	2,08 ± 0,08	1,99 ± 0,14	<b>0,031</b>	0,680	0,546	<b>0,020</b>	0,998	0,402	0,506
Tb. Sp. [mm]	0,34 ± 0,05	0,36 ± 0,06	0,35 ± 0,03	0,40 ± 0,03	<b>0,037</b>	0,601	0,926	<b>0,023</b>	0,955	0,493	0,228
DA	0,36 ± 0,06	0,36 ± 0,07	0,37 ± 0,07	0,40 ± 0,04	0,454	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
FD	2,39 ± 0,02	2,38 ± 0,05	2,39 ± 0,02	2,36 ± 0,02	<b>0,017</b>	0,999	0,999	<b>0,027</b>	0,999	<b>0,029</b>	0,098

\* Kontrollgruppe vs. pMMx-Gruppe // # Kontrollgruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // § Kontrollgruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // † pMMx-Gruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // ‡ pMMx-Gruppe vs.

Varus + pMMx-Gruppe // || Valgus + pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe

pMMx = partielle mediale Menishektomie; BMD = Knochenmineralisierungsdichte; BV/TV = Knochenvolumenanteil; BS/BV = Knochenoberflächen-Volumen Verhältnis; BS/TV = Knochenoberflächendichte; SCBP Th. = Dicke der subchondralen Knochenplatte; Po op. = Anteil offener Poren; Po cl. Anteil geschlossener Poren; Po tot. = Anteil Gesamtporen; Tb. Pf. = trabekulärer Knochenanordnungsfaktor; SMI = Strukturmodellindex; Tb. N. Trabekelanzahl; Tb. Th. = Trabekeldicke; Tb. Sp. = Trabekelabstand; DA = Grad der Anisotropie; FD = Oberflächenkomplexität; n.b. = nicht bestimmt.

Tab. 20: Ergebnisse der mikro-computertomographischen Analyse von subchondraler Knochenplatte und subartikulärer Spongiosa im posterioren zentralen Bereich (C2); Mittelwert ± Standardabweichung.

Parameter	Kontrollgruppe	pMMx-Gruppe	Valgus +	Varus +	P global	Gruppenspezifischer P - Wert					
			pMMx-Gruppe	pMMx-Gruppe		*	#	§	†	‡	
Subchondrale Knochenplatte (SCBP)											
BMD [mg/cm <sup>3</sup> ]	736,54 ± 82,06	693,69 ± 91,68	755,74 ± 95,85	661,06 ± 71,36	0,056	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BV/TV [%]	98,37 ± 0,73	97,60 ± 1,24	98,21 ± 0,80	97,25 ± 1,24	<b>0,020</b>	0,195	0,973	<b>0,025</b>	0,567	0,872	0,182
BS/BV [mm <sup>-1</sup> ]	8,59 ± 2,96	10,80 ± 5,22	9,12 ± 3,63	12,28 ± 3,54	0,077	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BS/TV [mm <sup>-1</sup> ]	8,43 ± 2,88	10,49 ± 4,94	8,94 ± 3,51	11,91 ± 3,36	0,087	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
SCBP.Th. [mm]	0,39 ± 0,17	0,34 ± 0,17	0,39 ± 0,24	0,27 ± 0,16	0,136	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Po (op) [%]	0,04 ± 0,06	0,08 ± 0,11	0,02 ± 0,03	0,02 ± 0,02	0,789	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Po (cl) [%]	1,59 ± 0,73	2,32 ± 1,26	1,77 ± 0,80	2,74 ± 1,25	<b>0,022</b>	0,241	0,965	<b>0,023</b>	0,650	0,815	0,186
Po (tot) [%]	1,63 ± 0,73	2,40 ± 1,24	1,79 ± 0,80	2,75 ± 1,24	<b>0,020</b>	0,195	0,973	<b>0,025</b>	0,567	0,872	0,182
Subartikuläre Spongiosa (SAS)											
BMD [mg/cm <sup>3</sup> ]	624,29 ± 29,21	609,15 ± 54,17	614,61 ± 28,29	583,84 ± 28,42	0,052	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BV/TV [%]	61,45 ± 5,64	55,88 ± 9,51	59,77 ± 6,1	53,69 ± 6,06	<b>0,022</b>	0,173	0,922	<b>0,028</b>	0,636	0,908	0,259
BS/BV [mm <sup>-1</sup> ]	9,56 ± 0,94	10,74 ± 2,19	9,73 ± 1,42	10,95 ± 1,33	<b>0,049</b>	0,766	0,999	0,053	0,999	0,999	0,428
BS/TV [mm <sup>-1</sup> ]	5,83 ± 0,23	5,82 ± 0,10	5,75 ± 0,37	5,81 ± 0,25	0,890	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. Pf. [mm <sup>-1</sup> ]	-3,37 ± 0,73	-2,61 ± 1,16	-3,31 ± 0,84	-2,80 ± 0,91	0,112	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
SMI	-0,88 ± 0,46	-0,54 ± 0,53	-0,92 ± 0,51	-0,77 ± 0,48	0,330	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. Th. [mm <sup>-1</sup> ]	0,31 ± 0,03	0,30 ± 0,05	0,31 ± 0,04	0,29 ± 0,04	0,294	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. N. [mm <sup>-1</sup> ]	1,97 ± 0,11	1,88 ± 0,06	1,91 ± 0,12	1,89 ± 0,13	0,089	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. Sp. [mm]	0,31 ± 0,05	0,34 ± 0,06	0,33 ± 0,04	0,36 ± 0,04	0,051	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
DA	0,32 ± 0,05	0,36 ± 0,05	0,32 ± 0,07	0,38 ± 0,04	<b>0,020</b>	0,233	1,000	<b>0,027</b>	0,438	0,848	0,107
FD	2,55 ± 0,02	2,53 ± 0,02	2,54 ± 0,02	2,53 ± 0,02	0,215	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

\* Kontrollgruppe vs. pMMx-Gruppe // # Kontrollgruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // § Kontrollgruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // † pMMx-Gruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // ‡ pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // || Valgus + pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe

pMMx = partielle mediale Menishektomie; BMD = Knochenmineralisierungsdichte; BV/TV = Knochenvolumenanteil; BS/BV = Knochenoberflächen-Volumen Verhältnis; BS/TV = Knochenoberflächendichte; SCBP Th. = Dicke der subchondralen Knochenplatte; Po op. = Anteil offener Poren; Po cl. Anteil geschlossener Poren; Po tot. = Anteil Gesamtporen; Tb. Pf. = trabekulärer Knochenanordnungsfaktor; SMI = Strukturmodellindex; Tb. N. Trabekelanzahl; Tb. Th. = Trabekeldicke; Tb. Sp. = Trabekelabstand; DA = Grad der Anisotropie; FD = Oberflächenkomplexität; n.b. = nicht bestimmt.

Tab. 21: Ergebnisse der mikro-computertomographischen Analyse von subchondraler Knochenplatte und subartikulärer Spongiosa im posterioren eminentianahen Bereich (C3); Mittelwert ± Standardabweichung.

Parameter	Kontrollgruppe	pMMx-Gruppe	Valgus +	Varus +	P global	Gruppenspezifischer P - Wert					
			pMMx-Gruppe	pMMx-Gruppe		*	#	§	†	‡	
Subchondrale Knochenplatte (SCBP)											
BMD [mg/cm <sup>3</sup> ]	779,92 ± 66,58	748,56 ± 94,86	790,85 ± 80,13	714,73 ± 74,67	0,136	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BV/TV [%]	99,05 ± 0,49	98,47 ± 1,27	98,95 ± 0,57	98,53 ± 0,92	0,174	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BS/BV [mm <sup>-1</sup> ]	6,17 ± 2,31	7,38 ± 4,07	6,75 ± 2,81	8,78 ± 2,65	0,155	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BS/TV [mm <sup>-1</sup> ]	6,11 ± 2,27	7,23 ± 3,88	6,67 ± 2,74	8,63 ± 2,58	0,158	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
SCBP.Th. [mm]	0,54 ± 0,23	0,50 ± 0,27	0,52 ± 0,31	0,39 ± 0,30	0,180	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Po (op) [%]	0,06 ± 0,15	0,08 ± 0,10	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,119	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Po (cl) [%]	0,89 ± 0,46	1,45 ± 1,29	1,04 ± 0,57	1,46 ± 0,93	0,152	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Po (tot) [%]	0,95 ± 0,49	1,53 ± 1,27	1,05 ± 0,57	1,47 ± 0,92	0,174	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Subartikuläre Spongiosa (SAS)											
BMD [mg/cm <sup>3</sup> ]	657,69 ± 22,76	635,72 ± 49,29	649,11 ± 27,56	625,96 ± 30,60	0,061	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BV/TV [%]	74,50 ± 5,30	67,94 ± 8,83	74,87 ± 5,48	71,53 ± 4,91	0,092	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BS/BV [mm <sup>-1</sup> ]	8,25 ± 0,98	9,61 ± 1,84	7,96 ± 1,00	8,45 ± 1,08	0,120	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
BS/TV [mm <sup>-1</sup> ]	6,11 ± 0,45	6,39 ± 0,28	5,92 ± 0,34	6,00 ± 0,42	0,112	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. Pf. [mm <sup>-1</sup> ]	-4,76 ± 1,08	-3,61 ± 1,08	-5,08 ± 1,16	-4,53 ± 0,77	<b>0,037</b>	0,050	0,876	0,953	<b>0,038</b>	0,311	0,727
SMI	-1,57 ± 0,85	-0,92 ± 0,59	-2,02 ± 0,80	-1,82 ± 0,66	<b>0,026</b>	0,452	0,733	0,999	<b>0,040</b>	0,082	0,999
Tb. Th. [mm <sup>-1</sup> ]	0,36 ± 0,04	0,33 ± 0,05	0,37 ± 0,03	0,36 ± 0,04	0,139	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. N. [mm <sup>-1</sup> ]	2,07 ± 0,14	2,09 ± 0,10	2,01 ± 0,10	2,02 ± 0,13	0,484	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tb. Sp. [mm]	0,23 ± 0,04	0,26 ± 0,04	0,24 ± 0,03	0,27 ± 0,03	<b>0,041</b>	0,488	0,999	0,053	0,999	0,999	0,518
DA	0,38 ± 0,05	0,41 ± 0,04	0,39 ± 0,02	0,44 ± 0,05	<b>0,007</b>	0,207	0,866	<b>0,006</b>	0,754	0,603	0,129
FD	2,41 ± 0,04	2,40 ± 0,04	2,40 ± 0,02	2,39 ± 0,02	0,470	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

\* Kontrollgruppe vs. pMMx-Gruppe // # Kontrollgruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // § Kontrollgruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // † pMMx-Gruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // ‡ pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // || Valgus + pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe

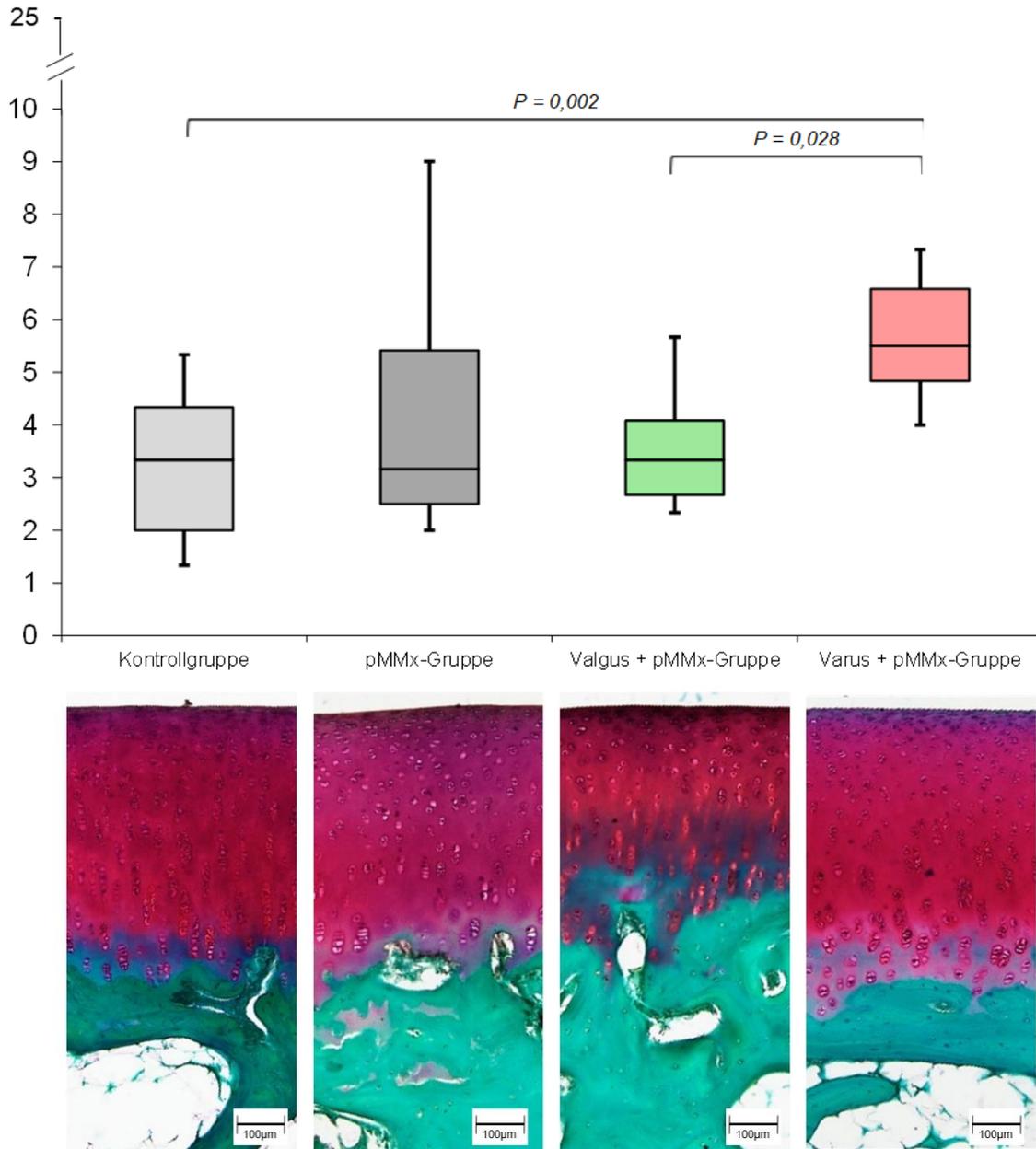
pMMx = partielle mediale Menishektomie; BMD = Knochenmineralisierungsdichte; BV/TV = Knochenvolumenanteil; BS/BV = Knochenoberflächen-Volumen Verhältnis; BS/TV = Knochenoberflächendichte; SCBP Th. = Dicke der subchondralen Knochenplatte; Po op. = Anteil offener Poren; Po cl. Anteil geschlossener Poren; Po tot. = Anteil Gesamtporen; Tb. Pf. = trabekulärer Knochenanordnungsfaktor; SMI = Strukturmodellindex; Tb. N. Trabekelanzahl; Tb. Th. = Trabekeldicke; Tb. Sp. = Trabekelabstand; DA = Grad der Anisotropie; FD = Oberflächenkomplexität; n.b. = nicht bestimmt.

## 6.4 Histologische Beurteilung einer Früharthrose des Gelenkknorpels

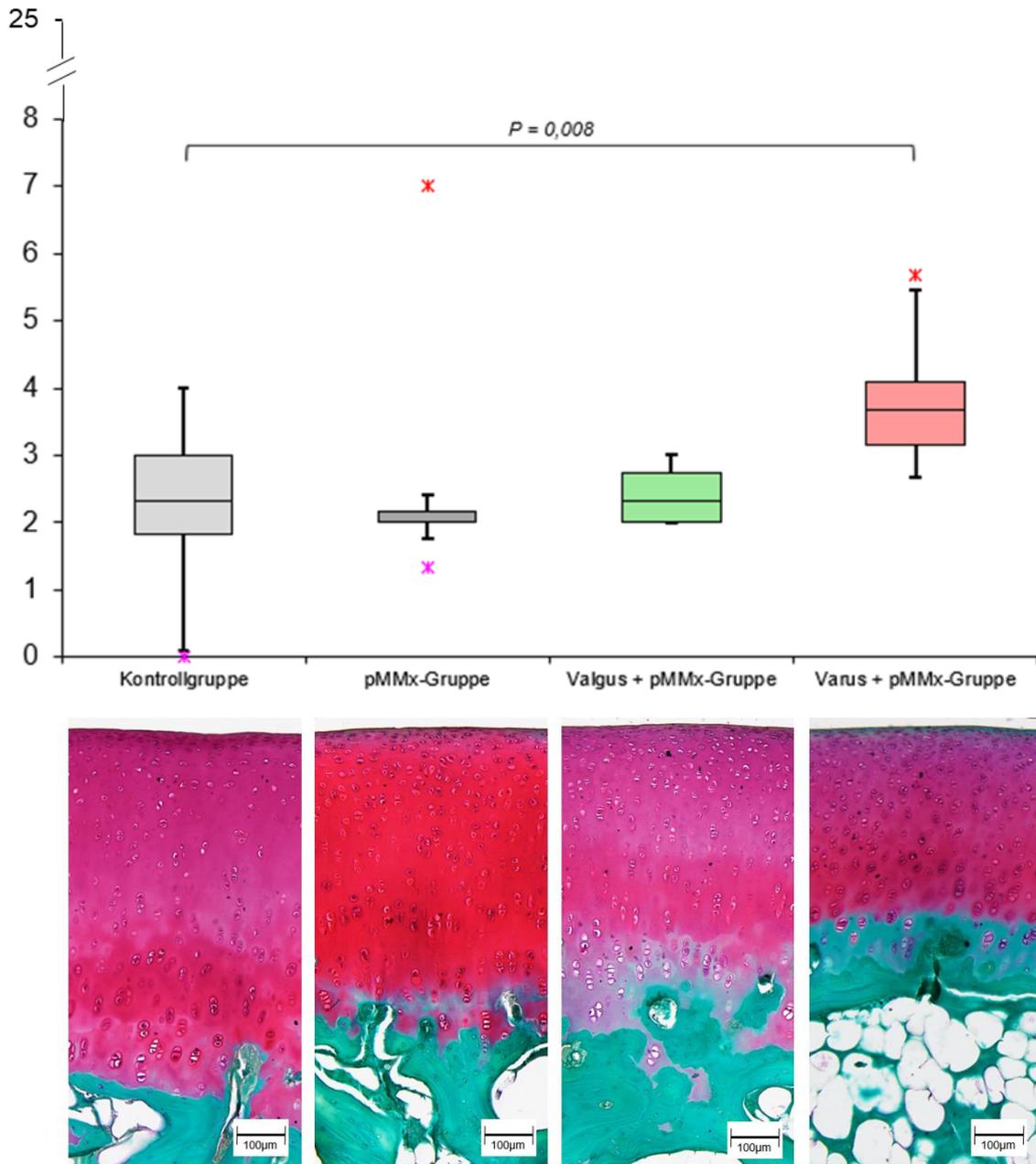
### 6.4.1 Semiquantitative Bewertung nach Little *et al.* und Pritzker *et al.*

Die Gesamtpunktzahl des Bewertungssystems nach Little *et al.* fanden sich im gesamten intermediären Bereich (meniskusnah, zentral und eminentianah) signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen (Abb. 12 - 14). Die Varus + pMMx-Gruppe mit lateraler Entlastung wies einen signifikant höheren Arthrosegrad auf als die nicht operierte Kontrollgruppe und die Arthrosegruppe ohne Veränderung der Beinachse (pMMx-Gruppe). Bei Betrachtung der Einzelkriterien des Bewertungssystems wurde dieses Ergebnis insbesondere durch die Chondrozytendichte, aber auch die Struktur und die Anzahl der Zellklone verdeutlicht. Die Kriterien „Färbeintensität mit Safranin-Orange-Färbung“ und „Tidemark“ waren in keinem Bereich signifikant unterschiedlich (Tab. 22).

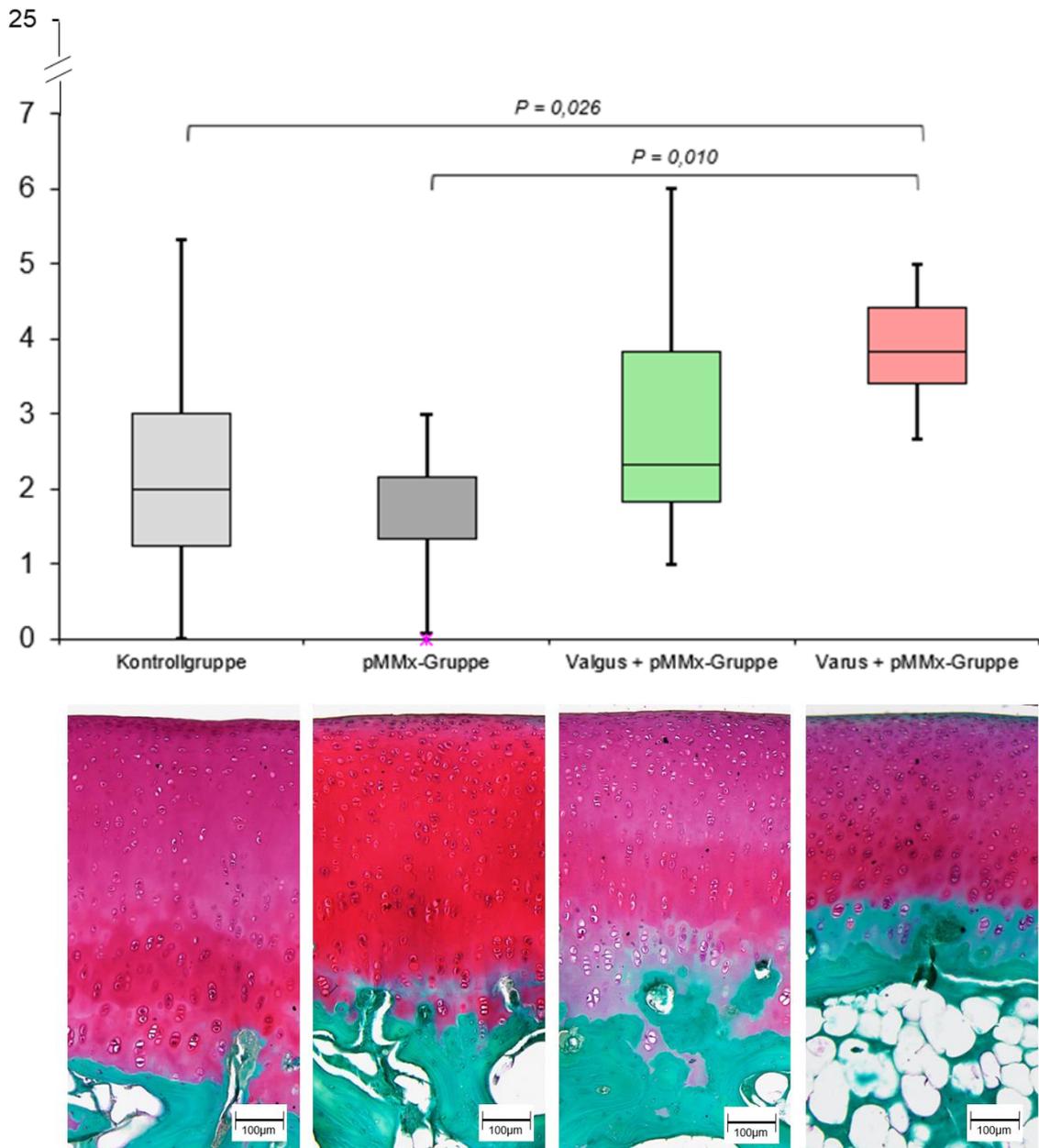
Die Arthrosebewertung nach Pritzker *et al.* ergab im zentralen intermediären Bereich (B2) signifikante Unterschiede. Die Varus + pMMx-Gruppe (laterale Entlastung) unterschied sich hier sowohl in Grade ( $P_{global} = 0,006$ ) als auch Stage ( $P_{global} = 0,004$ ) und somit auch bei Betrachtung der Gesamtpunktzahl ( $P_{global} = 0,005$ ) gegenüber allen anderen Gruppen signifikant. Die lateral entlastete Arthrosegruppe (Varus + pMMx) wies hierbei einen höheren Arthrosegrad auf als die übrigen Gruppen. Abbildung 14 veranschaulicht die Ergebnisse des intermediären Bereichs mittels Boxplot, mit vergleichenden Bildern der Histologie der einzelnen Gruppen. Im eminentianahen Teil wies die Varus + pMMx-Gruppe zwar eine signifikant größere horizontale Arthroseausdehnung (Stage) auf als die pMMx-Gruppe ( $P = 0,026$ ;  $P_{global} = 0,036$ ), dies reichte aber nicht aus, um einen signifikanten Unterschied in Hinblick auf den Gesamtpunktwert zu erzielen ( $P_{global} = 0,063$ ). Im intermediären meniskusnahen Bereich (B1) waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisbar (Tab. 23).



**Abb. 12: Boxplot über die Gesamtpunktzahl des histologischen Arthrosegrades nach Little *et al.* im intermediären, meniskusnahen Bereich B1.** Darstellung der statistischen Ergebnisse mittels Boxplot im oberen Teil des Bildes ( $P$  global = 0,003) mit jeweils einem histologischen Beispielbild der jeweiligen Gruppe in Safranin-Orange-Echtgrün-Färbung bei 10-facher Vergrößerung im unteren Teil des Bildes.



**Abb. 13: Boxplot über die Gesamtpunktzahl des histologischen Arthrosegrades nach Little *et al.* im intermediären, zentralen Bereich B2.** Darstellung der statistischen Ergebnisse mittels Boxplot im oberen Teil des Bildes ( $P_{\text{global}} = 0,007$ ) mit jeweils einem histologischen Beispielbild der jeweiligen Gruppe in Safranin-Orange-Echtgrün-Färbung bei 10-facher Vergrößerung im unteren Teil des Bildes.



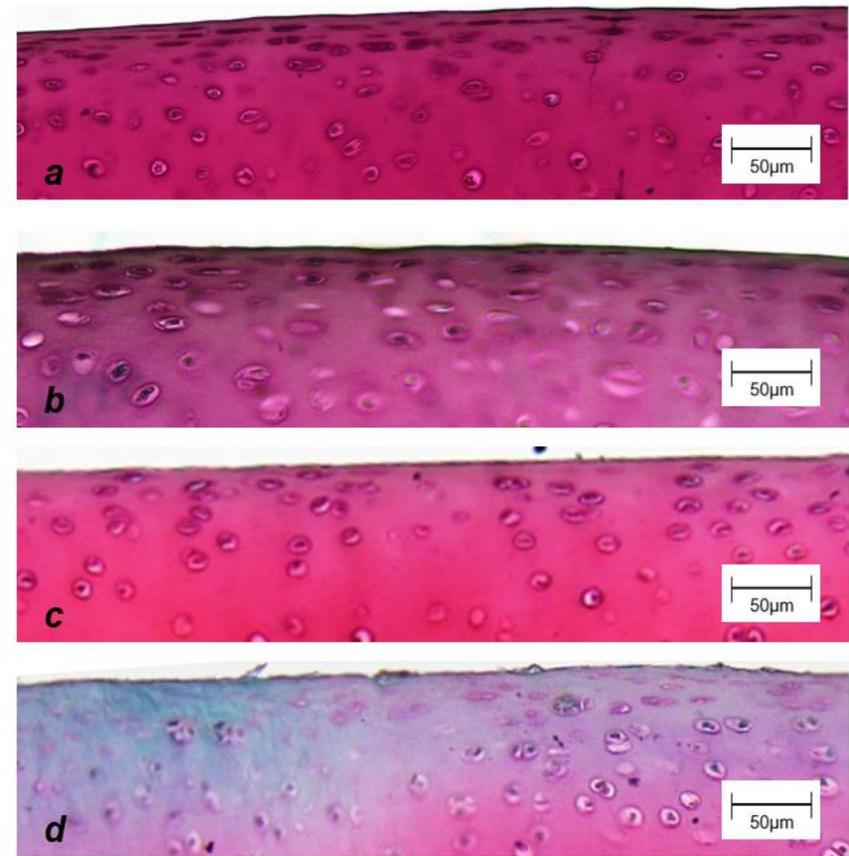
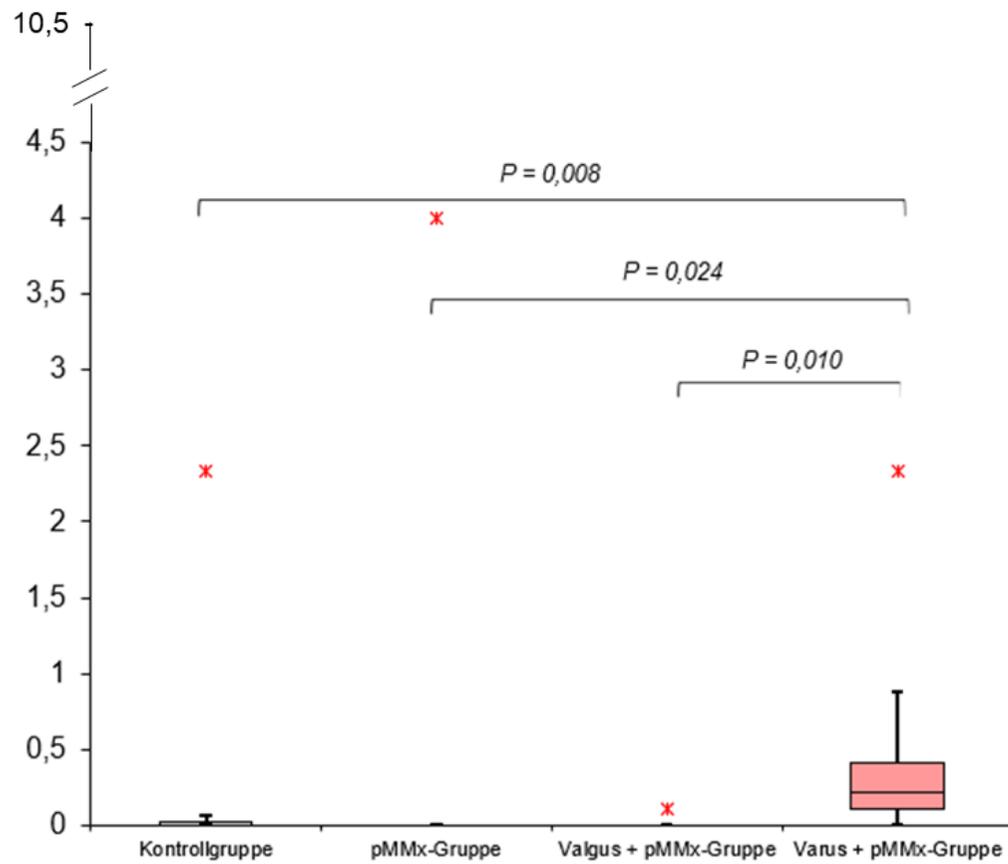
**Abb. 14:** Boxplot über die Gesamtpunktzahl des histologischen Arthrosegrades nach Little *et al.* im intermediären, eminentianahen Bereich B3. Darstellung der statistischen Ergebnisse mittels Boxplot im oberen Teil des Bildes ( $P$  global = 0,010) mit jeweils einem histologischen Beispielbild der jeweiligen Gruppe in Safranin-Orange-Echtgrün-Färbung bei 10-facher Vergrößerung im unteren Teil des Bildes.

Tab. 22: Ergebnisse der histologischen Arthrosebewertung nach Little *et al.* im intermediären Bereich (B1 - 3); Mittelwert ± Standardabweichung.

Bewertungs- kriterium	Kontrollgruppe	pMMx-Gruppe	Valgus + pMMx-Gruppe	Varus + pMMx-Gruppe	P global	Gruppenspezifischer P - Wert					
						*	#	§	†	‡	
Intermediär meniskusnah (B1)											
Struktur	0,19 ± 0,32	0,25 ± 0,39	0,21 ± 0,25	0,63 ± 0,45	0,079	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Chondrozytendichte	0,43 ± 0,39	0,46 ± 0,43	0,42 ± 0,35	0,88 ± 0,25	<b>0,037</b>	0,999	0,999	<b>0,034</b>	0,999	0,197	0,120
Zellklone	0,60 ± 0,59	1,04 ± 1,35	0,75 ± 0,71	1,79 ± 0,91	<b>0,015</b>	0,999	0,999	<b>0,008</b>	0,999	0,198	0,150
Färbeintensität	0,11 ± 0,25	0,38 ± 0,74	0,08 ± 0,24	0,33 ± 0,47	0,556	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tidemark	1,97 ± 0,22	2,00 ± 0,00	2,08 ± 0,24	2,04 ± 0,12	0,706	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Gesamtpunktzahl	3,31 ± 1,20	4,13 ± 2,41	3,54 ± 1,11	5,67 ± 1,28	<b>0,003</b>	0,522	0,979	<b>0,002</b>	0,855	0,166	<b>0,028</b>
Intermediär zentral (B2)											
Struktur	0,15 ± 0,31	0,13 ± 0,35	0,04 ± 0,12	0,38 ± 0,21	<b>0,008</b>	0,999	0,999	<b>0,021</b>	0,999	<b>0,029</b>	<b>0,015</b>
Chondrozytendichte	0,17 ± 0,24	0,04 ± 0,12	0,17 ± 0,25	0,50 ± 0,40	<b>0,030</b>	0,999	0,999	0,117	0,999	<b>0,023</b>	0,338
Zellklone	0,10 ± 0,18	0,42 ± 1,05	0,08 ± 0,15	0,38 ± 0,49	0,385	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Färbeintensität	0,10 ± 0,25	0,13 ± 0,35	0,21 ± 0,40	0,46 ± 0,47	0,058	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tidemark	1,67 ± 0,70	1,92 ± 0,24	1,92 ± 0,43	2,04 ± 0,12	0,534	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Gesamtpunktzahl	2,18 ± 1,08	2,68 ± 1,80	2,42 ± 0,43	3,75 ± 0,97	<b>0,007</b>	0,999	0,999	<b>0,008</b>	0,999	<b>0,018</b>	0,115
Intermediär eminentianah (B3)											
Struktur	0,42 ± 0,76	0,08 ± 0,24	0,71 ± 1,12	0,58 ± 0,46	0,079	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Chondrozytendichte	0,13 ± 0,26	0,00 ± 0,00	0,25 ± 0,39	0,50 ± 0,40	<b>0,008</b>	0,999	0,999	<b>0,030</b>	0,612	<b>0,007</b>	0,612
Zellklone	0,08 ± 0,23	0,08 ± 0,24	0,17 ± 0,36	0,25 ± 0,50	0,828	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Färbeintensität	0,24 ± 0,39	0,13 ± 0,35	0,25 ± 0,35	0,50 ± 0,31	0,068	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tidemark	1,36 ± 0,82	1,33 ± 0,62	1,50 ± 0,69	2,00 ± 0,00	0,058	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Gesamtpunktzahl	2,22 ± 1,45	1,63 ± 0,93	2,88 ± 1,68	3,83 ± 0,85	<b>0,010</b>	0,522	0,979	<b>0,026</b>	0,855	<b>0,010</b>	0,490

\* Kontrollgruppe vs. pMMx-Gruppe // # Kontrollgruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // § Kontrollgruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // † pMMx-Gruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // ‡ pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // || Valgus + pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe

pMMx = partielle mediale Menishektomie; n.b. = nicht bestimmt



**Abb. 15:** Boxplot über die Gesamtpunktzahl des histologischen Arthrosegrades nach Pritzker *et al.* im intermediären, zentralen Bereich B2. Darstellung der statistischen Ergebnisse mittels Boxplot im linken Teil des Bildes ( $P$  global = 0,005) mit jeweils einem histologischen Beispielbild der jeweiligen Gruppe in Safranin-Orange-Echtgrün-Färbung bei 20-facher Vergrößerung im unteren Teil des Bildes (a: Kontrollgruppe, b: pMMx-Gruppe, c: Valgus + pMMx-Gruppe, d: Varus + pMMx-Gruppe)

Tab. 23: Ergebnisse der histologischen Arthrosebewertung nach Pritzker im intermediären Bereich (B1 - 3); Mittelwert ± Standardabweichung.

Bewertungs- kriterium	Kontrollgruppe	pMMx-Gruppe	Valgus + pMMx-Gruppe	Varus + pMMx-Gruppe	P global	Gruppenspezifischer P - Wert					
						*	#	§	†	‡	
Intermediär meniskusnah (B1)											
Grade	0,18 ± 0,31	0,25 ± 0,39	0,21 ± 0,25	0,58 ± 0,39	0,073	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Stage	0,33 ± 0,65	0,54 ± 1,15	0,38 ± 0,45	1,21 ± 0,91	0,060	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Gesamtpunktzahl	0,24 ± 0,61	0,49 ± 1,16	0,15 ± 0,19	0,97 ± 0,86	0,058	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Intermediär zentral (B2)											
Grade	0,14 ± 0,28	0,13 ± 0,35	0,04 ± 0,12	0,42 ± 0,30	<b>0,006</b>	0,999	0,999	<b>0,015</b>	0,999	<b>0,024</b>	<b>0,012</b>
Stage	0,26 ± 0,59	0,50 ± 1,41	0,04 ± 0,12	0,79 ± 0,71	<b>0,004</b>	0,999	0,999	<b>0,008</b>	0,999	<b>0,021</b>	<b>0,008</b>
Gesamtpunktzahl	0,19 ± 0,52	0,50 ± 1,41	0,01 ± 0,04	0,50 ± 0,77	<b>0,005</b>	0,999	0,999	<b>0,008</b>	0,999	<b>0,024</b>	<b>0,010</b>
Intermediär eminentianah (B3)											
Grade	0,33 ± 0,57	0,08 ± 0,24	0,54 ± 0,80	0,54 ± 0,40	0,072	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Stage	0,56 ± 1,02	0,08 ± 0,24	0,50 ± 0,78	1,04 ± 0,97	<b>0,036</b>	0,999	0,999	0,155	0,999	<b>0,026</b>	0,483
Gesamtpunktzahl	0,59 ± 1,15	0,06 ± 0,16	0,75 ± 1,21	0,85 ± 1,07	0,063	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

\* Kontrollgruppe vs. pMMx-Gruppe // # Kontrollgruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // § Kontrollgruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // † pMMx-Gruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // ‡ pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // || Valgus + pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe

pMMx = partielle mediale Menishektomie; n.b. = nicht bestimmt

### 6.4.2 Bewertung der immunhistochemischen Typ-II-Kollagen-Färbung

In der Auswertung der immunhistochemischen Typ-II-Kollagen-Färbung zeigte die pMMx-Gruppe meniskusnah eine signifikant stärkere Anfärbung in der Typ-II-Kollagen-Färbung, entsprechend einer stärkeren Immunreaktivität, als die Valgus + pMMx-Gruppe ( $P_{global} = 0,024$ ;  $P = 0,039$ ), ansonsten ergaben sich keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Tab. 24).

Tab. 24: Ergebnisse der immunhistochemischen Typ-II-Kollagenfärbung im intermediären Bereich (B1 - 3); Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

Färbeintensität	Kontrollgruppe	pMMx-Gruppe	Valgus + pMMx-Gruppe	Varus + pMMx-Gruppe	P global	Gruppenspezifischer P - Wert					
						*	#	§	†	‡	
Meniskusnah (B1)	2,33 $\pm$ 0,56	2,63 $\pm$ 0,74	1,88 $\pm$ 0,35	2,63 $\pm$ 0,52	<b>0,024</b>	0,909.	0,349	0,999	<b>0,039</b>	0,999	0,065
Zentral (B2)	1,96 $\pm$ 0,36	1,88 $\pm$ 0,83	1,50 $\pm$ 0,53	1,75 $\pm$ 0,71	0,198	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Eminentianah (B3)	2,04 $\pm$ 0,55	2,13 $\pm$ 0,83	1,88 $\pm$ 0,35	1,75 $\pm$ 0,46	0,499	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Gesamt (B1-3)	2,11 $\pm$ 0,31	2,21 $\pm$ 0,64	1,75 $\pm$ 0,30	2,04 $\pm$ 0,38	0,107	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

\* Kontrollgruppe vs. pMMx-Gruppe // # Kontrollgruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // § Kontrollgruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // † pMMx-Gruppe vs. Valgus + pMMx-Gruppe // ‡ pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe // || Valgus + pMMx-Gruppe vs. Varus + pMMx-Gruppe

pMMx = partielle mediale Menishektomie; n.b. = nicht bestimmt

## 7 Diskussion

### 7.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Einflusses der mechanischen Beinachse auf eine Früharthroseentstehung der lateralen Femurkondyle nach medialer Meniskusresektion im translationalen Schafmodell. Zur Beantwortung der in Kapitel 3 dargelegten Hypothesen wurde bei 24 Schafen im jeweils rechten Kniegelenk eine Teilresektion des Innenmeniskusvorderhorns und eine Tibiakopfosteotomie (bei jeweils 8 Schafen ohne Veränderung der Beinachse = pMMx-Gruppe, mit Valgisierung der Beinachse = Valgus + pMMx-Gruppe oder Varisierung der Beinachse = Varus + pMMx-Gruppe) durchgeführt. Die 24 lateralen Femurkondylen der nicht operierten linken Kniegelenke dienten als Kontrollgruppe. Bei neutraler Beinachse waren 6 Wochen nach Arthroseinduktion durch Innenmeniskusteilresektion makroskopisch beginnende früharthrotische Veränderungen am lateralen Femurkondylus nachweisbar, in den weiteren Untersuchungen konnten jedoch keine weiteren signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe gefunden werden. Das wesentliche Ergebnis der vorliegenden Studie ist die Tatsache, dass nach Innenmeniskusteilresektion bereits eine kurzfristige Überlastung des medialen Kompartiments durch Varisierung der mechanischen Achse zu einer signifikanten Zunahme der frühen arthrotischen Veränderungen am lateralen Femurkondylus führt, während sich nach Valgisierung der Beinachse mit konsekutiver Entlastung des erkrankten medialen Kompartiments und Überlastung des lateralen Kompartiments keine frühen degenerativen Veränderungen am lateralen Femurkondylus finden.

### 7.2 Operative Arthroseinduktion durch partielle mediale Meniskusresektion

Wie unter 2.4.2.1. beschrieben, erfüllen die Menisken eine Schutzfunktion für den Knorpel. Meniskusschäden sind daher mit einem erhöhten Risiko einer Arthroseentwicklung verbunden. Während man früher zur Therapie von Meniskusschäden häufig eine arthroskopische partielle Meniskektomie durchführte, weiß man heute, dass eine Meniskusreparatur, trotz erhöhtem Aufwand und Reoperationsrisiko, mit einer deutlich niedrigeren Rate einer Arthrose als Spätkomplikation verbunden ist. Diese Erkenntnisse belegten die bereits bestehende Vermutung, dass Meniskusschäden eng mit der Entwicklung einer Kniegelenksarthrose korrelieren (OZEKI *et al.*, 2021). Aus der operativen Durchtrennung des vorderen oder

hinteren Meniskushorns resultiert eine Destabilisierung des Meniskus. Lerer *et al.* zeigten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen einer solchen Destabilisierung und der Entstehung arthrotischer Veränderungen durch Bildgebung mittels MRT. So waren insbesondere mediale Osteophyten und Knorpelverlust um etwa 2/3 häufiger als bei Knien mit intaktem Meniskus (LERER *et al.*, 2004). Sie stellt somit auch ein etabliertes Verfahren zur experimentellen Arthrosetprovokation dar (ARUNAKUL *et al.*, 2013; CAKE *et al.*, 2013). Im Gegensatz zur früher häufig praktizierten Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes ist die Durchtrennung des Meniskushorns weniger invasiv und aufwändig. Sie geht außerdem mit einer deutlich geringeren Destabilisierung des Gelenks einher, wodurch die Möglichkeit einer Arthroseentstehung durch Instabilität, die das Ergebnis verfälschen würde, minimiert wird (GLASSON *et al.*, 2007). Die Resektion des anterioren Meniskusdrittels inklusive der anterioren Meniskuswurzel wurde in der vorliegenden Arbeit am medialen Meniskus durchgeführt, da dieser beim Menschen häufiger von Verletzungen betroffen ist (ENGLUND *et al.*, 2008). Im Gegensatz zur Studie von Arunakul *et al.* (ARUNAKUL *et al.*, 2013), in der das Meniskushinterhorn zur Arthrosetprovokation durchtrennt wurde, wählten wir das Meniskusvorderhorn, wengleich eine Verletzung des Hinterhorns beim Menschen häufiger vorkommt (PAULI *et al.*, 2011). Diesem Vorgehen lagen folgende Überlegungen zu Grunde: Zunächst ist eine Durchtrennung des Meniskushinterhorns beim Schaf deutlich aufwändiger und schwieriger durchzuführen. Es besteht ein erhöhtes Risiko für intraoperative Verletzung von Nachbarstrukturen, wie des *Ligamentum collaterale mediale*, welche zu einer Instabilität des Gelenks führt und somit die Ergebnisse einer Arthroseentstehung durch Meniskusläsion verfälscht. Des Weiteren zeigten Watson *et al.* (WATSON *et al.*, 2015), dass insbesondere nach operativer Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes beim Menschen das Meniskusvorderhorn iatrogen geschädigt werden kann, wodurch sich ein Bedarf zur Erforschung der Arthroseentstehung nach Meniskusvorderhornschaden ergibt. Aus dem gleichen Grund veröffentlichten in der Zwischenzeit auch Steineman *et al.* (STEINEMAN *et al.*, 2017) eine Studie zu frühen degenerativen Gelenkveränderungen nach Meniskusvorderhorndurchtrennung in einem Hasenmodell. Olah *et al.* (OLAH *et al.*, 2019) konnten schließlich durch multivariate Analyse zeigen, dass ein Meniskusvorderhornschaden bei Schafen ähnliche topographische Muster in der Arthroseentstehung aufweist wie beim Menschen. Frühe arthrotische Veränderungen sind zu Beginn auf einen kleinen Bereich beschränkt und breiten sich beim Voranschreiten über die Knorpelfläche aus (REECE *et al.*, 2018). Daher wurden auch in der vorliegenden Studie die untersuchten Femurkondylen in neun Bereiche unterteilt und getrennt voneinander untersucht.

### **7.2.1 Eine Innenmeniskusteilresektion induziert auch an der lateralen Femurkondyle früh arthrotische Veränderungen**

Zur Überprüfung dieser Hypothese müssen insbesondere die Kontrollgruppe und die Innenmeniskusvorderhornresektion (pMMx)-Gruppe betrachtet werden. In der nativradiologischen Untersuchung und Bewertung nach Kellgren und Lawrence in keinem Röntgenbild arthrotische Veränderungen an der lateralen Femurkondyle nachweisbar, somit ergaben sich bei dieser Untersuchungsmethode im Gegensatz zu den Ergebnissen der Untersuchungen mittels Mikro-Computertomographie und Histologie keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Dies unterstreicht die eingeschränkte Eignung der Röntgenuntersuchung zur Erkennung früher arthrotischer Veränderungen und die eingeschränkte Aussagekraft des Kellgren-Lawrence-Bewertungssystems bei einem frühen Untersuchungszeitpunkt von sechs Wochen *post interventionem* (FELSON *et al.*, 2011; MADRY *et al.*, 2016). Die radiologische Arthrosediagnostik wurde in unserer Studie mit der mikro-computertomographischen Untersuchung ergänzt, die in der Lage ist bereits minimalste Knochenveränderungen zu erfassen und zudem weitere zusätzliche Informationen über den Aufbau von subchondraler Knochenplatte und subartikulärer Spongiosa liefert. Wie bereits mehrere Studien zeigten, sind durch die mikro-computertomographische Untersuchung Veränderungen im subchondralen Knochen bereits in der frühen Arthroseentstehung nachweisbar (ANETZBERGER *et al.*, 2014; SNIKERS *et al.*, 2008). Die mikro-computertomographische Untersuchung weist außerdem eine hohe Reproduzierbarkeit mit geringer Interobserver-Variabilität auf (ORTH *et al.*, 2012) und hat daher in der Arthroreforschung einen hohen Stellenwert und gilt als etablierte Untersuchungsmethode zur Detektion von geringsten Knochenveränderungen unter anderem bei frühen arthrotischen Veränderungen der subchondralen Knochenplatte.

Die auf Basis der mikro-computertomographischen Bilder gemessene Knorpeldicke war - vergleichbar einem frühen Arthrofestadium mit Knorpelschwellung - in allen Bereichen der pMMx-Gruppe größer als in der Kontrollgruppe, wenn auch nur posterior meniskusnah signifikant. In der mikro-computertomographischen Analyse der subchondralen Knochenplatte und der subartikulären Spongiosa zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen der pMMx-Gruppe und der Kontrollgruppe. In der Auswertung der makroskopischen Untersuchung zeigten die lateralen Femurkondylen der Gruppe mit alleiniger Innenmeniskusteilresektion (pMMx-Gruppe) eine signifikant größere Arthrofestfläche als die der Kontrollgruppe. In der mikroskopischen Bewertung konnten die Ergebnisse der Makroskopie jedoch nicht reproduziert werden, es waren hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den

beiden Gruppen nachweisbar. Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass nach Innenmeniskusteilresektion und neutraler Beinachse einige Untersuchungsmethoden beginnende frühdegenerative Veränderungen am lateralen Femurkondylus anzeigen, diese jedoch größtenteils noch nicht zu signifikanten Unterschieden im Vergleich zur Kontrollgruppe führen.

Fasst man die Hypothese weiter und vergleicht die Kontrollgruppe nicht nur mit der pMMx-Gruppe, sondern auch mit den anderen beiden Gruppen, so fällt auf, dass zwischen der Arthrosegruppe mit lateraler Überlastung (Valgus + pMMx-Gruppe) und der Kontrollgruppe in keiner der durchgeführten Untersuchungsmethoden signifikante Unterschiede zu finden sind, während zwischen der Arthrosegruppe mit lateraler Entlastung (Varus + pMMx Gruppe) und der Kontrollgruppe sowohl in der computertomographischen Untersuchung als auch in der histologischen Bewertung ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Knochenstruktur und den mikroskopischen Arthrosegrad besteht. Es ist daher anzunehmen, dass die signifikanten Unterschiede nicht alleine auf die partielle mediale Meniskektomie zurück zu führen sind, sondern die veränderte Gewichtsverteilung und Belastung im Gelenk sowie weitere Faktoren durch Alteration der Beinachse Einfluss auf die frühen arthrotischen Veränderungen der lateralen Femurkondyle genommen haben. Diese Ergebnisse führten im Verlauf der Studie zur Formulierung von zwei weiteren Hypothesen, welche im Folgenden diskutiert werden sollen.

### **7.2.2 Zusätzliche Entlastung des medialen Kompartiments nach Innenmeniskusteilresektion reduziert laterale früharthrotische Veränderungen**

Aufgrund der alleinigen Annahme, dass eine Überlastung eines Kompartiments zu vermehrter Arthrose auf dieser Seite führt, könnte man zunächst davon ausgehen, dass eine Valgisierung der Beinachse zu vermehrter Arthrose lateral führt. In der Studie von Sharma *et al.* von 2010 wurde zusätzlich zum Einfluss der Beinachse auf das Fortschreiten einer Arthrose analysiert, inwieweit eine Beinachsenabweichung die Entstehung einer Arthrose im ansonsten gesunden Knie bedingt. Es zeigte sich in einem Beobachtungszeitraum von 30 Monaten, dass zwar die Varusstellung zu einer beginnenden medialen Gonarthrose führte, dies aber für die Valgusstellung und laterale Gonarthrose nicht zu erkennen war (SHARMA *et al.*, 2010). Zu demselben Ergebnis kamen auch Brouwer *et al.* (BROUWER *et al.*, 2007). Madry *et al.* und Ziegler *et al.* hatten am translationalen Schafmodell gezeigt, dass eine alleinige Valgusumstellung der Beinachse (4,5° Valgus) bei einem ansonsten gesunden lateralen Gelenkkompartiment

nicht zu arthrotischen oder strukturellen Veränderungen führt (MADRY *et al.*, 2014; ZIEGLER *et al.*, 2014). Auch die Daten der hier vorliegenden Arbeit bestätigen dies, da keinerlei signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Arthroseggruppe mit lateraler Überlastung (Valgus + pMMx-Gruppe) vorlagen. Im Gegenteil, häufig waren die Ergebnisse der Valgus + pMMx-Gruppe denen der Kontrollgruppe am ähnlichsten. Diese Abwesenheit arthrotischer Veränderungen setzt jedoch voraus, dass das laterale Kompartiment keine Vorschäden und einen intakten Meniskus aufweist (HEINZ *et al.*, 2021).

### **7.2.3 Zusätzliche Überlastung des medialen Kompartiments nach Innenmeniskusteilresektion verstärkt laterale früharthrotische Veränderungen**

Auch hier könnte man primär postulieren, dass eine varische Beinachse zu einer Entlastung lateral führt und damit einhergehend eine Arthroseentstehung lateral unwahrscheinlicher macht. Jedoch muss bedacht werden, dass die Varisierung der Beinachse in diesem Fall zu einer Überlastung des durch Innenmeniskusteilresektion bereits vorgeschädigten medialen Kompartiments führt. Mehrere Studien zeigten, dass eine Fehlbelastung durch Beinachsenveränderung das Voranschreiten von bereits bestehenden arthrotischen Veränderungen im überlasteten Kompartiment negativ beeinflusst und zu einem Progress der Arthrose führt (BROUWER *et al.*, 2014; TANAMAS *et al.*, 2009; VANDEKERCKHOVE *et al.*, 2017). Folglich kann auf Grund der bisherigen Datenlage angenommen werden, dass der mediale Meniskusschaden in Kombination mit medialer Überlastung in der Varus + pMMx-Gruppe zu ausgeprägteren arthrotischen Veränderungen führt als in den anderen Gruppen (SHARMA *et al.*, 2001). Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass die fortgeschrittenen arthrotischen Veränderungen medial auch einen negativen Einfluss auf das laterale Kompartiment haben. So weichen die Parameter der mikro-computertomographischen Untersuchung von subchondraler Knochenplatte und subartikulärer Spongiosa der lateral entlasteten Arthroseggruppe (Varus + pMMx-Gruppe) am stärksten von der Kontrollgruppe ab. Auch die mikroskopische Knorpelanalyse zeigt einen höheren Arthroseggrad bei den lateralen Femurkondylen der Arthroseggruppe mit lateraler Entlastung (Varus + pMMx-Gruppe) im Vergleich zur Kontrollgruppe in allen Bereichen. Die Daten bestätigen die oben genannte Hypothese. Eine zusätzliche Überlastung des durch Innenmeniskusteilresektion vorgeschädigten medialen Gelenkkompartiments führt auch an der entlasteten, lateralen Femurkondyle zu vermehrten früharthrotischen Veränderungen. Dieses Resultat lässt mehrere mögliche Erklärungen bezüglich der Ursache der Früharthrose zu. Zum einen führt es zu der Annahme, dass bei einer Arthroseentstehung auch indirekte Effekte wie zum Beispiel die Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Zytokinen eine Rolle

spielen und Einfluss auf das gesamte Gelenk nehmen (SCANZELLO, GOLDRING, 2012; VALDES *et al.*, 2018). Bei ausgeprägteren arthrotischen Veränderungen medial in der Varus + pMMx-Gruppe durch die Kombination aus medialem Meniskusschaden und medialer Überlastung liegen diese Mediatoren in erhöhter Konzentration vor (ABASSIFARD *et al.*, 2021; WASZCZYKOWSKI *et al.*, 2022) und könnten somit auch zu vermehrten früharthrotischen Veränderungen lateral geführt haben. Zum anderen sollte auch die Rolle der Gewichtsverteilung im Gelenk als Einfluss auf die Knochen- und Knorpelveränderungen der lateralen Femurkondyle bedacht werden. Welche der beiden möglichen Ursachen zu dem Ergebnis der meisten arthrotischen Veränderungen der lateralen Femurkondyle in der lateral entlasteten Varus + pMMx-Gruppe geführt hat, kann nicht abschließend festgelegt werden. Letztlich scheint ein Zusammenspiel beider Faktoren naheliegend. Im Folgenden werden beide Möglichkeiten zur besseren Übersicht getrennt voneinander diskutiert.

### 7.2.3.1 Indirekte Effekte einer Arthroseentstehung

Bereits seit einigen Jahren ist bekannt, dass verschiedene biochemische Botenstoffe und intrazelluläre Prozesse an der Pathogenese einer Arthroseentstehung beteiligt sind. Im Jahr 2001 zeigten Kobayashi *et al.*, dass Stickoxid, welches von einem defekten Meniskus freigesetzt wird, zur Apoptose von Chondrozyten führen kann (KOBAYASHI *et al.*, 2001). Weiterhin werden beispielsweise durch die Mitreaktion der Synovialis Entzündungsmediatoren wie Interleukin-1 $\beta$  oder Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in die Synovia abgegeben. Diese regen wiederum die Chondrozyten zur Produktion von Matrixmetalloproteasen zum Abbau der extrazellulären Matrix des hyalinen Knorpels an. So entsteht ein Teufelskreis, in dem die Arthrose zu einer Freisetzung von biochemischen Botenstoffen führt, die ihrerseits die Arthroseprogredienz unterhalten und vorantreiben (BERENBAUM, 2013; BURRAGE *et al.*, 2006; GOLDRING, OTERO, 2011; SCANZELLO, GOLDRING, 2012). Zhang *et al.* konnten außerdem nachweisen, dass die systemische Verabreichung von Doxycyclin bei Mäusen nach vorderer Kreuzbandruptur zu einer geringeren Konzentration an Matrixmetalloprotease 13 in der Synovia führt. Diese Mäuse hatten auch in der histologischen Untersuchung eine signifikant geringere Arthroseausprägung als die Kontrollgruppe, welche kein Doxycyclin erhalten hatte (ZHANG *et al.*, 2020). Bei Interpretation dieser Ergebnisse sollte berücksichtigt werden, dass in den meisten tierexperimentellen Arthrostudien operative Verfahren entsprechend eines Traumas zur Provokation einer Arthrose angewandt werden. Die Pathogenese einer posttraumatischen sekundären Arthrose und einer primären Arthrose muss jedoch differenziert betrachtet werden. Es hat sich gezeigt, dass bei bereits arthrotisch veränderten Gelenken der Zytokingehalt in der Synovia sehr

gering ist, während nach einer Kniegelenksverletzung, die mit einem hohen Risiko für eine Arthroseentwicklung verbunden ist, der Zytokingehalt deutlich erhöht ist (RUTGERS *et al.*, 2009). Letztlich bleibt es auch Gegenstand weiterer Forschung, ob allein das Vorliegen von oben genannten Mediatoren in der Synovia ausreichend ist, um einen vorher gesunden Knorpel ohne das Vorliegen zusätzlicher pathogenetischer Faktoren arthrotisch werden zu lassen. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie geben einen Hinweis darauf, dass eine starke Schädigung mit ausgeprägter Arthroseentstehung in einem Kompartiment des Kniegelenks bereits früh negative Auswirkungen auf den nicht betroffenen Teil des Gelenks hat und auch in diesem zu arthrotischen Veränderungen führt. Der genaue Mechanismus ist bislang noch unklar.

### **7.2.3.2 Einfluss von Be- und Entlastung auf früharthrotische Veränderungen**

Die Therapie von frühen Arthrostadien des Kniegelenks besteht gemäß den beiden Leitlinien von OARSI (*Osteoarthritis Research Society International*) und ESCEO (*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases*) unter anderem aus einer regelmäßigen moderaten Belastung durch gleichmäßige Bewegungen im Kniegelenk, wie beispielsweise beim Fahrrad Fahren oder Gehen (ARDEN *et al.*, 2021). Mehrere Studien konnten zeigen, dass durch die physiologische mechanische Stimulation die Knorpelsynthese aufrechterhalten wird und zu einem verminderten Knochenumbau in der subchondralen Knochenplatte durch reduzierte Osteoklastenaktivierung führt (FU *et al.*, 2019; LI *et al.*, 2016). Auch in der Studie von Iijima *et al.* zeigte das präventive Laufen in der Frühphase nach destabilisierender medialer Meniskusoperation im Rattenmodell einen positiven Effekt auf die Knorpeldegeneration und die Osteoklastenzahl im subchondralen Knochen (IIJIMA *et al.*, 2015). Bei der hier vorliegenden Studie könnten die Schafe, bei welchen das durch Innenmeniskusteilresektion bereits vorgeschädigte mediale Kniegelenkskompartiment zusätzlich durch Varisierung der Beinachse überlastet wurde, trotz analgetischer Medikation unter stärkeren Schmerzen als die übrigen Gruppen gelitten haben, was zu einer vermehrten Schonung des operierten Beins beziehungsweise insgesamt zu einer verminderten Aktivität dieser Schafe geführt haben könnte. In dieser Gruppe könnte somit der positive Effekt der postoperativen Belastung geringer ausgefallen sein, als in den Vergleichsgruppen. Im Gegensatz dazu ist anzunehmen, dass die Schafe der Valgus + pMMx-Gruppe, bei welchen das durch Innenmeniskusteilresektion vorgeschädigte mediale Kompartiment durch Valgisierung der Beinachse entlastet wurde, am wenigsten schmerzgeplagt waren und somit das operierte Bein wie gewohnt regelmäßig belastet haben. Ein Humpeln wurde zwar bei keinem der operierten Schafe beobachtet, ob jedoch ein Unterschied in der

postoperativen Gehstrecke zwischen den einzelnen Gruppen bestand, wurde nicht erfasst, sodass eine reduzierte Belastung einer Gruppe nicht auszuschließen ist.

Weiterhin könnte auch alleine durch die bestehende Entlastung lateral bei varischer Beinachse in der Varus + pMMx-Gruppe negative Effekte auf die laterale Femurkondyle bewirkt haben. Wu *et al.* zeigten, dass insbesondere in frühen Stadien der Arthrose eine axiale mechanische Belastung den subchondralen Knochenumbau reduziert und vor Knorpelschäden schützt (WU *et al.*, 2023). Baum *et al.* untersuchten 2014 bei asymptomatischen Patienten mit Varus- oder Valgusfehlstellung den subchondralen Knochen mittels Magnetresonanztomographie und konnten zeigen, dass bei Patienten mit Valgusfehlstellung und entsprechender medialer Entlastung die Trabekeldicke im medialen Kompartiment signifikant geringer ist. Auch in der vorliegenden Studie ergab sich eine signifikante Reduktion der Trabekeldicke der lateralen Femurkondyle in der Gruppe mit lateraler Entlastung (Varus + pMMx-Gruppe). Es kann also davon ausgegangen werden, dass bereits die Entlastung des lateralen Kompartiments durch Varisierung der Beinachse zu Knochenveränderungen der lateralen Femurkondyle geführt hat. Diese Knochenveränderungen könnten wiederum den Knorpelveränderungen vorangegangen sein und eine mikroskopisch nachweisbare Arthrose im Knorpel ausgelöst haben. Sanchez *et al.* konnten durch *in vitro* Experimente zeigen, dass Osteoblasten aus sklerosiertem subchondralem Knochen bei gesunden Chondrozyten zu Hypertrophie und Matrixmineralisierung des Knorpelgewebes führen (SANCHEZ *et al.*, 2005).

### 7.3 Limitationen der Studie

In der hier vorliegenden Studie wurde das nicht operierte linke Knie als Kontrollgruppe gewählt. Im Jahr 1995 wurde von Armstrong *et al.* eine Studie veröffentlicht, in der einige Knorpel- und subchondrale Knochenparameter in unterschiedlichen Bereichen des Kniegelenks bei sechs gesunden Merinoschafen untersucht wurden. Für die laterale Femurkondyle offenbarten sich dabei einige Unterschiede zwischen dem rechten und dem linken Bein. So wiesen die linken lateralen Femurkondylen beispielsweise eine signifikant niedrigere Knorpeldicke bei signifikant höherem Arthroseggrad nach dem modifizierten Mankin-Bewertungssystem auf als die rechten lateralen Femurkondylen (ARMSTRONG *et al.*, 1995). Aufgrund dieser Erkenntnisse kam auch für die hier vorliegende Studie die Überlegung auf, eine weitere Gruppe von acht Schafen als Kontrollgruppe einzuschließen, um einen Vergleich zwischen rechtem (Interventionsgruppe) und linkem Bein (Kontrollgruppe) zu vermeiden und Verzerrungen

durch eventuell bereits präoperativ bestehende Unterschiede zwischen links und rechts zu minimieren. Diese Überlegung wurde aus Gründen des Tierschutzes verworfen. Mit Blick auf die Studienergebnisse erweist sich die Entscheidung, das linke Kniegelenk als Kontrollgruppe zu wählen, als vertretbare Option, da die rechten lateralen Femurkondylen in der hier vorliegenden Studie - anders als in der Studie von Armstrong *et al.* - einen signifikant höheren Arthrosegrad auf als die linken. Auch wenn dieses Ergebnis auf die Arthroseprovokation durch die vorgenommene Operation zurückzuführen ist, zeigt sich dadurch gleichzeitig, dass eventuell vorbestehende Unterschiede zwischen rechter und linker lateraler Femurkondyle allenfalls einen geringen Einfluss auf die Studienergebnisse nehmen. Die Probengröße wurde vorab basierend auf unseren weitreichenden Erfahrungen in Klein- und Großtiermodellen der Gelenkreperatur bestimmt. Auf Basis früherer Studien im gleichen Modell wurde eine Stichprobengröße von  $n = 6$  Knien, die absolut minimal erforderlich wären, um eine klinisch relevante mittlere Differenz von 5 Punkten mit einer Standardabweichung von 3 des histopathologischen Bewertungssystems zu erreichen. Um mögliche interindividuelle Unschärfen zu berücksichtigen, wurde eine sichere Stichprobengröße von  $n = 8$  Knien pro Behandlungsgruppe gewählt. Ebenfalls aus Tierschutzgründen wurde auf eine größere Anzahl von Versuchstieren pro Therapiegruppe verzichtet. In der Auswertung der Statistik hatten sich teilweise signifikante globale  $P$  - Werte gezeigt, während die spezifischen  $P$  - Werte bei Vergleich der Gruppen untereinander über dem Signifikanzniveau von 0,05 lagen. Insbesondere bei der Statistik der Daten des mikrocomputertomographische Analyse der subchondralen Knochenplatte des posterioren meniskusnahen Bereichs (C1) war dies der Fall. Ein solches Ergebnis spricht dafür, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht, die Gruppengröße jedoch nicht ausreichend war, um zu zeigen zwischen welchen Gruppen genau der Unterschied signifikant war. Es ist jedoch unsicher, ob eine derart mögliche statistische Signifikanz auch klinisch relevant ist.

#### **7.4 Übertragbarkeit auf den Menschen**

In zahlreichen Studien der experimentellen Arthroseforschung steht das Kniegelenk verschiedener Spezies im Zentrum des Interesses, da hier eine Arthroseinduktion durch Operationen (Durchtrennung des Kreuzbandes oder wie in der hier vorliegenden Arbeit Setzen eines Meniskusdefekts) einfach durchzuführen ist und das Kniegelenk des Menschen zu den am häufigsten von Arthrose betroffenen Gelenken zählt (ENGELHARDT, 2003). Insbesondere werden experimentelle Untersuchungen an Mäusen, Ratten, Hasen, Schafen und Schweinen durchgeführt. Einschränkend muss

gesagt werden, dass keines der Kniegelenke dieser Spezies dem menschlichen Kniegelenk absolut entspricht. Auch sind die genannten Spezies allesamt Quadrupeden. Trotz postoperativer Schmerzmittelgabe kann eine schmerzbedingte Entlastung der betroffenen Extremität nicht vollständig ausgeschlossen werden. Im Gegensatz zum aufrecht gehenden Menschen, welchem als Entlastungsmöglichkeit lediglich die Überlastung des kontralateralen Beins bleibt, haben Quadrupeden die Möglichkeit mehr Gewicht auf die Vorderläufe zu legen (BAGI *et al.*, 2015). In der hier vorliegenden Studie entschieden wir uns trotz des höheren Aufwandes aus folgenden Gründen zur Durchführung der Untersuchung an einem Großtier: Das Schafknie war bereits in vorangegangenen Forschungen von Madry *et al.* (MADRY *et al.*, 2015; MADRY *et al.*, 2013; PAPE, MADRY, 2013) zur Durchführung einer Tibiakopfosteotomie verwendet worden, sodass ausreichend Erfahrung in der Operationsausführung bestand und gleichzeitig die Ergebnisse der einzelnen Studien untereinander vergleichbar waren. Des Weiteren hat das Schafknie trotz einiger anatomischer Unterschiede viele Ähnlichkeiten mit dem menschlichen Knie und eignet sich daher gut zur Untersuchung von orthopädischen Erkrankungen und Therapien (ALLEN *et al.*, 1998). Im Gegensatz zum Menschen ist das Schaf ein Vierfüßler, wodurch das Kniegelenk des Schafes selbst in der Neutral-Null-Stellung flektiert ist – wenn auch geringer als bei vierfüßigen Kleintieren – und ein etwas anderes Bewegungsausmaß als das des Menschen hat (so beträgt der Winkel zwischen voller Extension und Flexion bei Schaf 40°– 146°, beim Mensch 2.5°– 137.5°). Trotz dieser Unterschiede gibt es im Rahmen von kinematischen und biomechanischen Untersuchungen viele Gemeinsamkeiten zwischen den Kniegelenken der beiden Spezies (BRZEZINSKI *et al.*, 2017). So ist die femorotibiale Spitzenbelastung während des Gehens mit dem 2,1 - 2,7-fachem des Körpergewichts und damit ungefähr 1560 N (bei einem Körpergewicht von 70 kg) bei Schaf und Mensch etwa gleich. Auch die Tatsache, dass ein Großteil (circa 75%) der Belastung im medialen Kompartiment übertragen wird, ist bei beiden Spezies ähnlich (SHELBURNE *et al.*, 2006; TAYLOR *et al.*, 2006; TAYLOR *et al.*, 2011). Betrachtet man den Aspekt der Vergleichbarkeit der Kniegelenke, so sind die Studienergebnisse auf den Menschen übertragbar.

#### **7.4.1 Relevanz für die Klinik**

In der Klinik hat die Umverteilung der Belastung durch konservative oder operative Maßnahmen einen festen Stellenwert zur Therapie der symptomatische unikompartimentellen tibiofemorale Arthrose mit Achsabweichung (GOODELL *et al.*, 2023). Verschiedene Studien zeigten, dass Patienten nach Tibiakopfosteotomie weniger schmerzbelastet sind und ihren sportlichen und beruflichen Tätigkeiten weiter

nachgehen können. Gerade bei jüngeren Menschen kann auf diese Weise ein Kniegelenksersatz hinausgezögert werden (ASTUR *et al.*, 2020; NIEMEYER *et al.*, 2017; RAO *et al.*, 2015). Die Tibiakopfosteotomie soll durch Entlastung des medialen Kompartiments einerseits eine Schmerzreduktion bewirken und andererseits das Voranschreiten einer Arthrose verlangsamen (ZHANG *et al.*, 2023). Insofern ist diese Operation insbesondere bei frühen Arthrostadien geeignet, obgleich Floerkemeier *et al.* auch für Patienten mit einem radiologischen Arthrosegrad IV nach Kellgren und Lawrence ein besseres klinisches Ergebnis feststellten (FLOERKEMEIER *et al.*, 2013). Ob auch eine prophylaktische Tibiakopfosteotomie nach traumatischer Innenmeniskusläsion bei varischer Beinachse sinnvoll ist, ist unklar und Gegenstand weiterer Forschungen.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie zeigen, dass die laterale Femurkondyle bereits zu dem frühen Untersuchungszeitpunkt 6 Wochen nach Operation keine frühen arthrotischen Veränderungen durch laterale Überlastung nach Valgisierung aufweist. Hingegen führt eine mediale Überlastung durch eine varische Beinachse bei bereits bestehender medialer Gonarthrose, beispielsweise durch einen Innenmeniskus-schaden, früh zu nachweisbaren arthrotischen Veränderungen an der lateralen Femurkondyle. Bei neutraler Beinachse waren die beginnenden früharthrotischen Veränderungen makroskopisch signifikant ausgeprägter als in der Kontrollgruppe und die mikrocomputertomographisch gemessene Knorpeldicke zeigte eine signifikante Knorpelschwellung im Vergleich zur Kontrollgruppe an, letztlich war dieses Ergebnis jedoch histologisch nicht reproduzierbar. Basierend auf dieser Erkenntnis lässt sich im Hinblick auf frühe arthrotische Veränderungen der lateralen Femurkondyle die Empfehlung ableiten, dass zur Therapie einer symptomatischen frühen medialen Gonarthrose auf Grund eines medialen Meniskusschadens bei gleichzeitig vorliegender Varusfehlstellung eine konservative oder operative Entlastung des erkrankten Kompartiments zeitgleich zur Therapie des Meniskusschadens in Erwägung gezogen werden sollte.

#### **7.4.2 Ausblick**

Weitere Studien in diesem Modell müssen zeigen, ob zu einem späteren Untersuchungszeitpunkt das laterale Kompartiment eventuell auch Schäden durch die Überlastung nach Valgisierung erleidet und ob diese signifikant ausgeprägter sind als bei einer Belastung der Beinachse in der Neutralstellung. Eine abschließende Empfehlung für die Klinik steht daher unter dem Vorbehalt, dass die

Untersuchungsergebnisse der weiteren Gelenkflächen (mediale Femurkondyle, laterales und mediales Tibiaplateau) sowie einer Langzeitstudie die Schlussfolgerung der hier vorliegenden Studie bestätigen. Zusammenfassend unterstreichen die vorliegenden Ergebnisse die Bedeutung der Beinachse und therapeutischer Strategien ihrer Korrektur zur Vermeidung einer sekundären Arthroseentstehung im lateralen Femurkondylus nach Meniskusverletzungen im medialen Kompartiment bei gleichzeitig bestehender varischer Beinachse. Sie betonen den Wert einer Achskorrektur nicht nur zur Therapie der medialen Varusgonarthrose, sondern auch zur Prophylaxe einer Arthroseentstehung im lateralen Femurkondylus bei isoliertem medialem Meniskusschaden und varischer Beinachse.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Abassifard M, Khorramdelazad H, Rezaee S, Jafarzadeh A (2021) Higher Circulating Concentration of Interleukin-38 in Patients with Knee Osteoarthritis: Its Association with Disease Severity. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 20:114-119
2. Allen MJ, Houlton JE, Adams SB, Rushton N (1998) The surgical anatomy of the stifle joint in sheep. *Vet Surg* 27:596-605
3. Anetzberger H, Mayer A, Glaser C, Lorenz S, Birkenmaier C, Muller-Gerbl M (2014) Meniscectomy leads to early changes in the mineralization distribution of subchondral bone plate. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 22:112-119
4. Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, Bruyere O, Cooper C, Haugen IK, Hochberg MC, McAlindon TE, Mobasheri A, Reginster JY (2021) Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol* 17:59-66
5. Armstrong SJ, Read RA, Price R (1995) Topographical variation within the articular cartilage and subchondral bone of the normal ovine knee joint: a histological approach. *Osteoarthritis Cartilage* 3:25-33
6. Arunakul M, Tochigi Y, Goetz JE, Diestelmeier BW, Heiner AD, Rudert J, Fredericks DC, Brown TD, McKinley TO (2013) Replication of chronic abnormal cartilage loading by medial meniscus destabilization for modeling osteoarthritis in the rabbit knee in vivo. *J Orthop Res* 31:1555-1560
7. Astur DC, Novaretti JV, Gomes ML, Rodrigues AG, Jr., Kaleka CC, Cavalcante ELB, Debieux P, Amaro JT, Cohen M (2020) Medial Opening Wedge High Tibial Osteotomy Decreases Medial Meniscal Extrusion and Improves Clinical Outcomes and Return to Activity. *Orthop J Sports Med* 8(4):2325967120913531
8. Bagi CM, Zakur DE, Berryman E, Andresen CJ, Wilkie D (2015) Correlation between  $\mu$ CT imaging, histology and functional capacity of the osteoarthritic knee in the rat model of osteoarthritis. *J Transl Med* 13:276
9. Berenbaum F (2013) Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage* 21:16-21
10. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP (2010) Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 18:24-33
11. Böhringer ME, Beyer WF, Weseloh G (1995) Comparative histomorphometry of subchondral bone density and articular cartilage thickness in the tibial head in early human arthritis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 133:291-302
12. Botter SM, van Osch GJ, Clockaerts S, Waarsing JH, Weinans H, van Leeuwen JP (2011) Osteoarthritis induction leads to early and temporal subchondral plate porosity in the tibial plateau of mice: an in vivo microfocal computed tomography study. *Arthritis Rheum* 63:2690-2699
13. Brouwer GM, van Tol AW, Bergink AP, Belo JN, Bernsen RM, Reijman M, Pols HA, Bierma-Zeinstra SM (2007) Association between valgus and varus alignment

- and the development and progression of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 56:1204-1211
14. Brouwer RW, Huizinga MR, Duivenvoorden T, van Raaij TM, Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA (2014) Osteotomy for treating knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 12:1465-1858
  15. Bruns J, Volkmer M, Luessenhop S (1993) Pressure distribution at the knee joint. Influence of varus and valgus deviation without and with ligament dissection. *Arch Orthop Trauma Surg* 113:12-19
  16. Bruns J, Steinhagen J (2000) Der Knorpelschaden als präarthrotische Deformität: biologische Grundlagen. *Dtsch Z Sportmed* 2:42-47
  17. Brzezinski A, Ghodbane SA, Patel JM, Perry BA, Gatt CJ, Dunn MG (2017) The Ovine Model for Meniscus Tissue Engineering: Considerations of Anatomy, Function, Implantation, and Evaluation. *Tissue Eng Part C Methods* 23:829-841
  18. Buckwalter JA (1995) Osteoarthritis and articular cartilage use, disuse, and abuse: experimental studies. *J Rheumatol Suppl* 43:13-15
  19. Buckwalter JA, Mankin HJ (1998) Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. *Instr Course Lect* 47:487-504
  20. Bullough PG, Yawitz PS, Tafra L, Boskey AL (1985) Topographical variations in the morphology and biochemistry of adult canine tibial plateau articular cartilage. *J Orthop Res* 3:1-16
  21. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE (2006) Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci* 11:529-543
  22. Cake MA, Read RA, Corfield G, Daniel A, Burkhardt D, Smith MM, Little CB (2013) Comparison of gait and pathology outcomes of three meniscal procedures for induction of knee osteoarthritis in sheep. *Osteoarthritis Cartilage* 21:226-236
  23. Campbell CJ (1969) The healing of cartilage defects. *Clin Orthop Relat Res* 64:45-63
  24. Cicuttini FM, Spector T, Baker J (1997) Risk factors for osteoarthritis in the tibiofemoral and patellofemoral joints of the knee. *J Rheumatol* 24:1164-1167
  25. Coventry MB (1965) Osteotomy of the Upper Portion of the Tibia for Degenerative Arthritis of the Knee. A Preliminary Report. *J Bone Joint Surg Am* 47:984-990
  26. Duncan H, Jundt J, Riddle JM, Pitchford W, Christopherson T (1987) The tibial subchondral plate. A scanning electron microscopic study. *J Bone Joint Surg Am* 69:1212-1220
  27. Engelhardt M (2003) Epidemiologie der Arthrose in Westeuropa. *Dtsch Z Sportmed* 54:171 -175
  28. Englund M, Guermazi A, Gale D, Hunter DJ, Aliabadi P, Clancy M, Felson DT (2008) Incidental meniscal findings on knee MRI in middle-aged and elderly persons. *N Engl J Med* 359:1108-1115

29. Erggelet C, Steinwachs M, Reichelt A (1998) Die Behandlung von Gelenkknorpeldefekten. *Dtsch Arztebl Int* 95:1379-1383
30. Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt AM, Jesion G, Kleerekoper M (1989) The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *J Bone Miner Res* 4:3-11
31. Felson DT, Niu J, Guermazi A, Sack B, Aliabadi P (2011) Defining radiographic incidence and progression of knee osteoarthritis: suggested modifications of the Kellgren and Lawrence scale. *Ann Rheum Dis* 70:1884-1886
32. Finger F, Ahrend MD, Ihle C, Histing T, Schroter S (2022) MRI case series shows the development of medial gonarthrosis after medial meniscus tear and partial medial meniscectomy. *Unfallchirurgie* 126:161-167
33. Floerkemeier S, Staubli AE, Schroeter S, Goldhahn S, Lobenhoffer P (2013) Outcome after high tibial open-wedge osteotomy: a retrospective evaluation of 533 patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 21:170-180
34. Forster H, Fisher J (1996) The influence of loading time and lubricant on the friction of articular cartilage. *Proc Inst Mech Eng H* 210:109-119
35. Fu S, Thompson CL, Ali A, Wang W, Chapple JP, Mitchison HM, Beales PL, Wann AKT, Knight MM (2019) Mechanical loading inhibits cartilage inflammatory signalling via an HDAC6 and IFT-dependent mechanism regulating primary cilia elongation. *Osteoarthritis Cartilage* 27:1064-1074
36. Gao L, Goebel LKH, Orth P, Cucchiari M, Madry H (2018) Subchondral drilling for articular cartilage repair: a systematic review of translational research. *Dis Model Mech* 11(6):034280
37. Glasson SS, Blanchet TJ, Morris EA (2007) The surgical destabilization of the medial meniscus (DMM) model of osteoarthritis in the 129/SvEv mouse. *Osteoarthritis Cartilage* 15:1061-1069
38. Goebel L, Madry H (2016) Anatomie und Biomechanik des Gelenkknorpels. In *Knorpeltherapie: Praxisleitfaden der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU*. Herausgeber: Fritz J, Albrecht D, Niemeyer P. Walter de Gruyter GmbH, Berlin-Boston. S. 1-9
39. Goldring MB, Otero M (2011) Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 23:471-478
40. Goldring MB, Berenbaum F (2015) Emerging targets in osteoarthritis therapy. *Curr Opin Pharmacol* 22:51-63
41. Goldring SR (2009) Role of bone in osteoarthritis pathogenesis. *Med Clin North Am* 93:25-35
42. Goldring SR, Goldring MB (2010) Bone and cartilage in osteoarthritis: is what's best for one good or bad for the other? *Arthritis Res Ther* 12:143-144
43. Goodell PB, Johansen PM, Bartels DW, Sherman SL, Amanatullah DF (2023) Comparing Unicompartmental Knee Arthroplasty and High Tibial Osteotomy for Isolated Medial Compartment Knee Osteoarthritis. *JBJS Rev* 11(3):22-31

44. Heijink A, Gomoll AH, Madry H, Drobic M, Filardo G, Espregueira-Mendes J, Van Dijk CN (2012) Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20:423-435
45. Heinz T, Reppenhagen S, Wagenbrenner M, Horas K, Ohlmeier M, Schafer T, Rudert M, Barthel T, Weissenberger M (2021) Focal cartilage defects of the lateral compartment do influence the outcome after high tibial valgus osteotomy. *SICOT J* 7:44-51
46. Hempfling H, Krenn V (2017) Meniskus, Diskus, Bandscheiben, Labrum, Ligamente, Sehnen. In *Schadenbeurteilung am Bewegungssystem*. Herausgeber: Hempfling H, Krenn V. Walter de Gruyter GmbH, Berlin-Boston. S. 2-10
47. Holmdahl DE, Ingelmark BE (1950) The contact between the articular cartilage and the medullary cavities of the bone. *Acta Orthop Scand* 20:156-165
48. Hunter DJ, Niu J, Felson DT, Harvey WF, Gross KD, McCree P, Aliabadi P, Sack B, Zhang Y (2007) Knee alignment does not predict incident osteoarthritis: the Framingham osteoarthritis study. *Arthritis Rheum* 56:1212-1218
49. Hunter DJ, Lo GH, Gale D, Grainger AJ, Guermazi A, Conaghan PG (2008) The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score). *Ann Rheum Dis* 67:206-211
50. Iijima H, Aoyama T, Ito A, Yamaguchi S, Nagai M, Tajino J, Zhang X, Kuroki H (2015) Effects of short-term gentle treadmill walking on subchondral bone in a rat model of instability-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 23:1563-1574
51. Imhof H, Sulzbacher I, Grampp S, Czerny C, Youssefzadeh S, Kainberger F (2000) Subchondral bone and cartilage disease: a rediscovered functional unit. *Invest Radiol* 35:581-588
52. Imhoff FB, Fucentese SF, Harrer J, Tischer T (2021) Einfluss von Achsdeformitäten und deren Korrektur auf die Arthroseentstehung und -progression. *Orthopädie* 50:378-386
53. Intema F, Hazewinkel HA, Gouwens D, Bijlsma JW, Weinans H, Lafeber FP, Mastbergen SC (2010) In early OA, thinning of the subchondral plate is directly related to cartilage damage: results from a canine ACLT-meniscectomy model. *Osteoarthritis Cartilage* 18:691-698
54. Jacob HA, Huggler AH, Dietschi C, Schreiber A (1976) Mechanical function of subchondral bone as experimentally determined on the acetabulum of the human pelvis. *J Biomech* 9:625-627
55. Kaab MJ, Gwynn IA, Notzli HP (1998) Collagen fibre arrangement in the tibial plateau articular cartilage of man and other mammalian species. *J Anat* 193:23-34
56. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H (2011) Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 7:33-42
57. Kellgren JH, Lawrence JS (1957) Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 16:494-502

58. Kim C, Nevitt MC, Niu J, Clancy MM, Lane NE, Link TM, Vlad S, Tolstykh I, Jungmann PM, Felson DT, Guermazi A (2015) Association of hip pain with radiographic evidence of hip osteoarthritis: diagnostic test study. *BMJ* 351:59-83
59. Kobayashi K, Mishima H, Hashimoto S, Goomer RS, Harwood FL, Lotz M, Moriya H, Amiel D (2001) Chondrocyte apoptosis and regional differential expression of nitric oxide in the medial meniscus following partial meniscectomy. *J Orthop Res* 19:802-808
60. Lerer DB, Umans HR, Hu MX, Jones MH (2004) The role of meniscal root pathology and radial meniscal tear in medial meniscal extrusion. *Skeletal Radiol* 33:569-574
61. Li X, Yang J, Liu D, Li J, Niu K, Feng S, Yokota H, Zhang P (2016) Knee loading inhibits osteoclast lineage in a mouse model of osteoarthritis. *Sci Rep* 6:24668-24680
62. Little CB, Smith MM, Cake MA, Read RA, Murphy MJ, Barry FP (2010) The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in sheep and goats. *Osteoarthritis Cartilage* 3:80-92
63. Luyten FP, Denti M, Filardo G, Kon E, Engebretsen L (2012) Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20:401-406
64. Madry H, van Dijk CN, Mueller-Gerbl M (2010) The basic science of the subchondral bone. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 18:419-433
65. Madry H, Grun UW, Knutsen G (2011) Cartilage repair and joint preservation: medical and surgical treatment options. *Dtsch Arztebl Int* 108:669-677
66. Madry H, Luyten FP, Facchini A (2012) Biological aspects of early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20:407-422
67. Madry H, Ziegler R, Orth P, Goebel L, Ong MF, Kohn D, Cucchiari M, Pape D (2013) Effect of open wedge high tibial osteotomy on the lateral compartment in sheep. Part I: Analysis of the lateral meniscus. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 21:39-48
68. Madry H, Ziegler R, Pape D, Cucchiari M (2014) Strukturelle Veränderungen im lateralen femorotibialen Kompartiment nach Tibiakopfoosteotomie. *Orthopädie* 43:958-965
69. Madry H, Ochi M, Cucchiari M, Pape D, Seil R (2015) Large animal models in experimental knee sports surgery: focus on clinical translation. *J Exp Orthop* 2(9):1-12
70. Madry H (2016). Arthrose. In *Expertise Knie*. Herausgeber Kohn D. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart-New York. S. 176-177
71. Madry H, Kon E, Condello V, Peretti GM, Steinwachs M, Seil R, Berruto M, Engebretsen L, Filardo G, Angele P (2016) Early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 24:1753-1762
72. Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, Zarins A (1971) Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips. II. Correlation

- of morphology with biochemical and metabolic data. *J Bone Joint Surg Am* 53:523-537
73. Martinek V (2003) Anatomie und Pathophysiologie des hyalinen Knorpels. *Dtsch Z Sportmed* 54:166-170
  74. Meachim G (1972) Light microscopy of Indian ink preparations of fibrillated cartilage. *Ann Rheum Dis* 31:457-464
  75. Mow VC, Holmes MH, Lai WM (1984) Fluid transport and mechanical properties of articular cartilage: a review. *J Biomech* 17:377-394
  76. Niemeyer P, Stohr A, Kohne M, Hochrein A (2017) Medial opening wedge high tibial osteotomy. *Oper Orthop Traumatol* 29:294-305
  77. O'Driscoll SW (1998) The healing and regeneration of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 80:1795-1812
  78. Olah T, Reinhard J, Gao L, Haberkamp S, Goebel LKH, Cucchiarini M, Madry H (2019) Topographic modeling of early human osteoarthritis in sheep. *Sci Transl Med* 11:508-512
  79. Orth P, Goebel L, Wolfram U, Ong MF, Graber S, Kohn D, Cucchiarini M, Ignatius A, Pape D, Madry H (2012) Effect of subchondral drilling on the microarchitecture of subchondral bone: analysis in a large animal model at 6 months. *Am J Sports Med* 40:828-836
  80. Orth P, Cucchiarini M, Wagenpfeil S, Menger MD, Madry H (2014) PTH [1-34]-induced alterations of the subchondral bone provoke early osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 22:813-821
  81. Osterhoff G, Loffler S, Steinke H, Feja C, Josten C, Hepp P (2011) Comparative anatomical measurements of osseous structures in the ovine and human knee. *Knee* 18:98-103
  82. Ozeki N, Seil R, Krych AJ, Koga H (2021) Surgical treatment of complex meniscus tear and disease: state of the art. *J ISAKOS* 6:35-45
  83. Pache S, Aman ZS, Kennedy M, Nakama GY, Moatshe G, Ziegler C, LaPrade RF (2018) Meniscal Root Tears: Current Concepts Review. *Arch Bone Jt Surg* 6:250-259
  84. Paletta GA, Jr., Manning T, Snell E, Parker R, Bergfeld J (1997) The effect of allograft meniscal replacement on intraarticular contact area and pressures in the human knee. A biomechanical study. *Am J Sports Med* 25:692-698
  85. Papalia R, Del Buono A, Osti L, Denaro V, Maffulli N (2011) Meniscectomy as a risk factor for knee osteoarthritis: a systematic review. *Br Med Bull* 99:89-106
  86. Pape D, Madry H (2013) The preclinical sheep model of high tibial osteotomy relating basic science to the clinics: standards, techniques and pitfalls. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 21:228-236
  87. Pauli C, Grogan SP, Patil S, Otsuki S, Hasegawa A, Koziol J, Lotz MK, D'Lima DD (2011) Macroscopic and histopathologic analysis of human knee menisci in aging and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 19:1132-1141

88. Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, Tirman PF, Miaux Y, White D, Kothari M, Lu Y, Fye K, Zhao S, Genant HK (2004) Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 12:177-190
89. Pritzker KP, Gay S, Jimenez SA, Ostergaard K, Pelletier JP, Revell PA, Salter D, van den Berg WB (2006) Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis Cartilage* 14:13-29
90. Rabenberg M (2013). Arthrose. In Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Herausgeber Robert Koch Institut. RKI, Berlin. S. 105-107
91. Radin EL, Paul IL (1970) Does cartilage compliance reduce skeletal impact loads? The relative force-attenuating properties of articular cartilage, synovial fluid, periarticular soft tissues and bone. *Arthritis Rheum* 13:139-144
92. Radin EL, Paul IL, Lowy M (1970) A comparison of the dynamic force transmitting properties of subchondral bone and articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 52:444-456
93. Radin EL, Rose RM (1986) Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin Orthop Relat Res* 213:34-40
94. Rao AJ, Erickson BJ, Cvetanovich GL, Yanke AB, Bach BR, Jr., Cole BJ (2015) The Meniscus-Deficient Knee: Biomechanics, Evaluation, and Treatment Options. *Orthop J Sports Med* 3(10):2325967115611386
95. Reece DS, Thote T, Lin ASP, Willett NJ, Guldberg RE (2018) Contrast enhanced  $\mu$ CT imaging of early articular changes in a pre-clinical model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 26:118-127
96. Robert Koch Institut (2012). Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010". Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin. S. 105-108
97. Roos H, Lauren M, Adalberth T, Roos EM, Jonsson K, Lohmander LS (1998) Knee osteoarthritis after meniscectomy: prevalence of radiographic changes after twenty-one years, compared with matched controls. *Arthritis Rheum* 41:687-693
98. Rutgers M, Saris DB, Yang KG, Dhert WJ, Creemers LB (2009) Joint injury and osteoarthritis: soluble mediators in the course and treatment of cartilage pathology. *Immunotherapy* 1:435-445
99. Sanchez C, Deberg MA, Piccardi N, Msika P, Reginster JY, Henrotin YE (2005) Subchondral bone osteoblasts induce phenotypic changes in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 13:988-997
100. Scanzello CR, Goldring SR (2012) The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone* 51:249-257
101. Schinhan M, Gruber M, Vavken P, Dorotka R, Samouh L, Chiari C, Gruebl-Barabas R, Nehrer S (2012) Critical-size defect induces unicompartmental osteoarthritis in a stable ovine knee. *J Orthop Res* 30:214-220
102. Schmitz N, Laverty S, Kraus VB, Aigner T (2010) Basic methods in histopathology of joint tissues. *Osteoarthritis Cartilage* 3:113-116

103. Schünke M, Schulte E, Schumacher U (2011) Untere Extremität. In Prometheus - Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. 3. Auflage. Herausgeber: Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart-New York. S. 425
104. Seil R (2016). Meniskusschäden. In Expertise Knie. Herausgeber: Kohn D. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart-New York. S. 186-187
105. Sharma L, Song J, Felson DT, Cahue S, Shamiyeh E, Dunlop DD (2001) The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *JAMA* 286:188-195
106. Sharma L, Kapoor D, Issa S (2006) Epidemiology of osteoarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 18:147-156
107. Sharma L, Song J, Dunlop D, Felson D, Lewis CE, Segal N, Torner J, Cooke TD, Hietpas J, Lynch J, Nevitt M (2010) Varus and valgus alignment and incident and progressive knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 69:1940-1945
108. Shelburne KB, Torry MR, Pandy MG (2006) Contributions of muscles, ligaments, and the ground-reaction force to tibiofemoral joint loading during normal gait. *J Orthop Res* 24:1983-1990
109. Shepherd DE, Seedhom BB (1999) Thickness of human articular cartilage in joints of the lower limb. *Ann Rheum Dis* 58:27-34
110. Shriram D, Yamako G, Chosa E, Lee YHD, Subburaj K (2019) Effects of a valgus unloader brace in the medial meniscectomized knee joint: a biomechanical study. *J Orthop Surg Res* 14:44-56
111. Sniekers YH, Intema F, Lafeber FP, van Osch GJ, van Leeuwen JP, Weinans H, Mastbergen SC (2008) A role for subchondral bone changes in the process of osteoarthritis; a micro-CT study of two canine models. *BMC Musculoskelet Disord* 9:20-25
112. Sophia Fox AJ, Bedi A, Rodeo SA (2009) The basic science of articular cartilage: structure, composition, and function. *Sports Health* 1:461-468
113. Spahn G, Marintschev I, Hofmann G (2015) Gelenkerhaltende, valgusierende hohe Tibiakopf-Umstellungsosteotomie bei Gonarthrose. *Orthopädische und Unfallchirurgische Praxis* 6:324-332
114. Spahn G, Hofmann GO (2016). Risiko und Spontanverlauf von Gelenkknorpelschäden. In Knorpeltherapie. Herausgeber: Fritz J, D Albrecht, P Niemeyer. Walter de Gruyter GmbH, Berlin-Boston. S.19-30
115. Spahn G, Stojanowic I, Biehl M, Klemm H, Hofmann G (2016) Klassifikation von Knorpelschaden und Arthrose. *Orthopädische und Unfallchirurgische Praxis* 9:509-514
116. Steineman BD, LaPrade RF, Santangelo KS, Warner BT, Goodrich LR, Haut Donahue TL (2017) Early Osteoarthritis After Untreated Anterior Meniscal Root Tears: An In Vivo Animal Study. *Orthop J Sports Med* 5(4):2325967117702452
117. Stockwell RA (1971) The interrelationship of cell density and cartilage thickness in mammalian articular cartilage. *J Anat* 109:411-421

118. Strecker W, Keppler P (2002) Analyse und Korrektur von Beindeformitäten Teil 1: Analyse. *Unfallchirurgie* 9:811-829
119. Taljanovic MS, Graham AR, Benjamin JB, Gmitro AF, Krupinski EA, Schwartz SA, Hunter TB, Resnick DL (2008) Bone marrow edema pattern in advanced hip osteoarthritis: quantitative assessment with magnetic resonance imaging and correlation with clinical examination, radiographic findings, and histopathology. *Skeletal Radiol* 37:423-431
120. Tanamas S, Hanna FS, Cicuttini FM, Wluka AE, Berry P, Urquhart DM (2009) Does knee malalignment increase the risk of development and progression of knee osteoarthritis? A systematic review. *Arthritis Rheum* 61:459-467
121. Taylor WR, Ehrig RM, Heller MO, Schell H, Seebeck P, Duda GN (2006) Tibio-femoral joint contact forces in sheep. *J Biomech* 39:791-798
122. Taylor WR, Poeplau BM, König C, Ehrig RM, Zachow S, Duda GN, Heller MO (2011) The medial-lateral force distribution in the ovine stifle joint during walking. *J Orthop Res* 29:567-571
123. Valdes AM, Ravipati S, Pousinis P, Menni C, Mangino M, Abhishek A, Chapman V, Barrett DA, Doherty M (2018) Omega-6 oxylipins generated by soluble epoxide hydrolase are associated with knee osteoarthritis. *J Lipid Res* 59:1763-1770
124. van den Berg WB (2011) Osteoarthritis year 2010 in review: pathomechanisms. *Osteoarthritis Cartilage* 19:338-341
125. van Heerwaarden R, Najfeld M, Brinkman M, Seil R, Madry H, Pape D (2013) Wedge volume and osteotomy surface depend on surgical technique for distal femoral osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 21:206-212
126. Vandekerckhove PTK, Matlovich N, Teeter MG, MacDonald SJ, Howard JL, Lanting BA (2017) The relationship between constitutional alignment and varus osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 25:2873-2879
127. Veronesi F, Vandenbulcke F, Ashmore K, Di Matteo B, Nicoli Aldini N, Martini L, Fini M, Kon E (2020) Menisectomy-induced osteoarthritis in the sheep model for the investigation of therapeutic strategies: a systematic review. *Int Orthop* 44:779-793
128. Waszczykowski M, Fabis-Strobin A, Bednarski I, Narbutt J, Fabis J (2022) Serum and synovial fluid concentrations of interleukin-18 and interleukin-20 in patients with osteoarthritis of the knee and their correlation with other markers of inflammation and turnover of joint cartilage. *Arch Med Sci* 18:448-458
129. Watson JN, Wilson KJ, LaPrade CM, Kennedy NI, Campbell KJ, Hutchinson MR, Wijdicks CA, LaPrade RF (2015) Iatrogenic injury of the anterior meniscal root attachments following anterior cruciate ligament reconstruction tunnel reaming. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 23:2360-2366
130. Wu J, Pan Y, Yu Y, Yang Q, Liu Q, Liu Y, Zhong J, Fu L, Cai H, Liu C, Li G (2023) Axial Compressive Loading Attenuates Early Osteoarthritis by Reducing Subchondral Bone Remodeling. *Am J Sports Med* 51:1752-1764
131. Yasuda T, Poole AR (2002) A fibronectin fragment induces type II collagen degradation by collagenase through an interleukin-1-mediated pathway. *Arthritis Rheum* 46:138-148

132. Zhang B, Qian H, Wu H, Yang X (2023) Unicompartmental knee arthroplasty versus high tibial osteotomy for medial knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 31(1):10225536231162828
133. Zhang X, Deng XH, Song Z, Croen B, Carballo CB, Album Z, Zhang Y, Bhandari R, Rodeo SA (2020) Matrix Metalloproteinase Inhibition With Doxycycline Affects the Progression of Posttraumatic Osteoarthritis After Anterior Cruciate Ligament Rupture: Evaluation in a New Nonsurgical Murine ACL Rupture Model. *Am J Sports Med* 48:143-152
134. Zhen G, Wen C, Jia X, Li Y, Crane JL, Mears SC, Askin FB, Frassica FJ, Chang W, Yao J, Carrino JA, Cosgarea A, Artemov D, Chen Q, Zhao Z, Zhou X, Riley L, Sponseller P, Wan M, Lu WW, Cao X (2013) Inhibition of TGF-beta signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis. *Nat Med* 19:704-712
135. Ziegler R, Goebel L, Cucchiarini M, Pape D, Madry H (2014) Effect of open wedge high tibial osteotomy on the lateral tibiofemoral compartment in sheep. Part II: standard and overcorrection do not cause articular cartilage degeneration. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 22:1666-1677

## 9 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde am Lehrstuhl für experimentelle Orthopädie und Arthrosecforschung unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Henning Madry am Universitätsklinikum des Saarlandes erstellt. Ich möchte mich herzlich bei allen Mitarbeitenden für die stets freundliche Zusammenarbeit und Unterstützung bedanken. Mein besonderer Dank gilt:

Meinem Doktorvater, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Henning Madry, für die Planung des Studienaufbaus, die Organisation und Durchführung der Operation der Schafe, die Unterstützung bei jeglichen Fragen zur Interpretation der Studienergebnisse sowie für die Korrektur meines Manuskriptes.

Herrn Prof. Dr. med. Dietrich Pape für die tatkräftige Unterstützung bei den Operationen.

Herrn Dr. med. Lars Goebel, meinem fachlichen Betreuer, der mir bei der Durchführung aller Experimente mit Rat und Tat zur Seite stand und mir stets mit seiner Erfahrung eine große Hilfe war und meine Arbeit über einen langen Zeitraum mit konstruktiven Anregungen begleitet hat.

Herrn Dr. rer. nat. Tamás Oláh für die umfangreiche Unterstützung bei der statistischen Datenanalyse sowie Inspirationen zur graphischen Darstellung der Ergebnisse.

Frau Gertrud Schmidt und Frau Susanne Speicher-Mentges für die freundliche Beantwortung aller Fragen zu Laborverfahren und die kompetente Unterstützung bei jeglichen Laborarbeiten.

Herrn Jan Reinhard für die umfangreiche Unterstützung sowie zahlreiche Tipps zur schriftlichen Verfassung der Dissertationsarbeit.

Frau Melina Berlin, Frau Svea Schröder, Frau Nina Spoor, Frau Juliane Glomm, Herrn Ahmed Abuseedo sowie Herrn Jan Reinhard und Herrn Tamás Oláh für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung zahlreicher Experimente, die ohne euch niemals mit so viel Spaß verbunden gewesen wären.

Meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere meinen Eltern Annette und Peter Egger sowie Bettina Bobinger, Barbara Bay und Nina Spoor, die mich immer wieder motiviert haben und in jeder Phase der Entstehung dieser Arbeit unterstützt haben.

Meinem Partner, Mick Steckeler, der mich stets auf verständnisvolle Art unterstützt hat und mich insbesondere in der Endphase motiviert hat, die Arbeit neben der Belastung im Klinikalltag, fertig zu stellen.

Vielen Dank

## **10 Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

