

Aus dem
Lehrstuhl für Experimentelle Orthopädie und Arthrosetorschung
Universität des Saarlandes
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Henning Madry

**Die valgisierende Tibiakopffosteotomie
reduziert die Früharthroseentstehung im
medialen Tibiaplateau nach
Innenmeniskusteilresektion**

-

**Eine Untersuchung im translationalen
Schafmodell**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes
2021

Vorgelegt von Jan Reinhard
Geboren am 24. Dezember 1992 in Düsseldorf

Tag der Promotion: 21. September 2021
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger
Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Henning Madry
Prof. Dr. med. Matthias W. Laschke
Univ.-Prof. Dr. med. Andreas B. Imhoff



Für meinen Opa.

Inhalt

1	Zusammenfassung / Abstract	1
2	Einleitung	5
2.1	Thematik	5
2.2	Das femorotibiale Kompartiment	6
2.2.1	Die osteochondrale Einheit	6
2.2.1.1	Der hyaline Gelenkknorpel	7
2.2.1.2	Der subchondrale Knochen	9
2.2.2	Die Menisken	10
2.2.3	Das Konzept der Beinachse	10
2.3	Arthrose und Früharthrose	12
2.3.1	Ursachen der Gonarthrose	12
2.3.1.1	Unikompartimentelle Gonarthrose nach Meniskusläsion	12
2.3.2	Strukturelle Veränderungen der osteochondralen Einheit bei Gonarthrose	13
2.3.2.1	Effekte der Früharthrose auf den hyalinen Gelenkknorpel	13
2.3.2.2	Effekte der Früharthrose auf den subchondralen Knochen	14
2.3.3	Klinische Symptomatik der Gonarthrose	14
2.3.4	Diagnostik der Gonarthrose	14
2.3.5	Therapieoptionen bei unikompartimenteller Gonarthrose	15
2.3.5.1	Konservative Therapiestrategien	15
2.3.5.2	Maßnahmen der technischen Orthopädie zur unikompartimentellen Entlastung	16
2.3.5.3	Kniegelenksnahe Korrekturosteotomie	16
2.3.5.4	Knieendoprothetik	18
3	Hypothesen	19
4	Materialien	20
4.1	Lösungen	20

4.2	Chemikalien	21
4.3	Antikörper	22
4.4	Geräte und Verbrauchsmaterialien	22
4.5	Software	23
5	Methodik	25
5.1	Großtiermodell	26
5.2	Narkose und Operationsverfahren	26
5.3	Postoperative Behandlung	28
5.4	Euthanasie	28
5.5	Klinische Computertomographie	28
5.6	Probenentnahme und Zoneneinteilung	29
5.7	Nativradiologische Untersuchung	31
5.8	Tuschefärbung	31
5.9	Mikro-Computertomographie	34
	5.9.1 Bildakquisition	34
	5.9.2 Regionen von Interesse	35
	5.9.3 Auswertung der Volumina von Interesse	36
5.10	Histologie	37
	5.10.1 Präparation und Entkalker	37
	5.10.2 Paraffinierung	38
	5.10.3 Anfertigung histologischer Schnitte	38
	5.10.4 Histologische Färbungen	38
	5.10.4.1 Hämatoxylin-Eosin-Färbung	38
	5.10.4.2 Masson-Trichrom-Goldner-Färbung	39
	5.10.4.3 Safranin-O-Echtgrün-Färbung	39
	5.10.4.4 Histologische Beurteilung des Arthrosegrades	40
	5.10.5 Immunhistochemie	42
	5.10.5.1 Anti-Typ-II-Kollagen-Immunreaktivität	43
	5.10.6 Biochemische Analysen	44
5.11	Statistische Analysen	44
6	Ergebnisse	45
6.1	Entwicklung der radiologischen Arthrose	45
6.2	Analyse des hyalinen Gelenkknorpels	46

6.2.1	Makroskopische Beurteilung der Effekte auf den hyalinen Gelenkknorpel	46
6.2.2	Mikro-computertomographische Beurteilung der Effekte auf den hyalinen Gelenkknorpel	47
6.2.3	Histologische Beurteilung der Effekte auf den hyalinen Gelenkknorpel	53
6.2.4	Immunhistochemische Beurteilung der Effekte auf den hyalinen Gelenkknorpel	55
6.2.5	Biochemische Beurteilung der Effekte auf den hyalinen Gelenkknorpel	56
6.3	Mikrostrukturelle Analyse des subchondralen Knochens	61
6.3.1	Analyse der subchondralen Knochenplatte	61
6.3.2	Analyse der subartikulären Spongiosa	66
6.4	Multivariate Analyse des hyalinen Gelenkknorpels und des subchondralen Knochens	72
7	Diskussion	73
7.1	Die Innenmeniskusvorderhornresection induziert eine Früharthrose im medialen Tibiaplateau	74
7.1.1	Die Schutzfunktion der Menisken	74
7.1.2	Die experimentelle Arthroseinduktion durch Meniskusteilresection	75
7.2	Die Entstehung dieser Früharthrose findet in einem spezifischen topographischen Muster statt	75
7.2.1	Topographische Arthrosemuster beim Menschen	76
7.3	Die Überlastung des medialen Tibiaplateaus durch eine varisierende Tibiakopfeosteotomie beschleunigt die Entstehung einer Früharthrose	77
7.4	Die Entlastung des medialen Tibiaplateaus durch eine valgierende Tibiakopfeosteotomie verlangsamt die Entstehung einer Früharthrose	78
7.4.1	Die valgierende Tibiakopfeosteotomie und der Effekt auf das kontralaterale Kompartiment	78
7.4.2	Der Einfluss der Tibiakopfeosteotomie auf die Biomechanik des Kniegelenks	79
7.5	Limitationen der Studie	79
7.6	Klinische Relevanz	80
7.7	Zusammenfassung und Ausblick	81

8	Literaturverzeichnis	84
9	Publikationen	95
10	Danksagung	96
11	Lebenslauf	97

Abbildungen

Abb. 1	Mikroskopische Darstellung der osteochondralen Einheit	7
Abb. 2	Transmissions-elektronenmikroskopisches Bild des hyalinen Gelenkknorpels	8
Abb. 3	Schematische Darstellung von Beinachsenfehlstellungen	11
Abb. 4	Bank des Hippokrates	16
Abb. 5	Überblick der Methodik	25
Abb. 6	Schematische Darstellung der Operationsverfahren an der rechten Tibia des Schafes	27
Abb. 7	Computertomographische 3D-Rekonstruktion der Hinterläufe	29
Abb. 8	Schematische Darstellung eines rechten Tibiaplateaus des Schafes	30
Abb. 9	Nativradiologische Untersuchung des rechten Kniegelenks im anterior-posterioren Strahlengang	31
Abb. 10	Makroskopische Darstellung eines rechten medialen Tibiaplateaus nach Fixierung und Tuschefärbung	32
Abb. 11	Meniskusbedecktes rechtes mediales Tibiaplateau und Berechnung des meniskusbedeckten Anteils	33
Abb. 12	Repräsentative Mikro-Computertomographie eines rechten Tibiaplateaus	35
Abb. 13	Exemplarische Präparation eines rechten Tibiaplateaus für die Entkalkung zur histopathologischen Aufarbeitung	37
Abb. 14	Qualitative Darstellung der nativradiologischen Bildgebung im anterior-posterioren Strahlengang sechs Wochen postoperativ	45
Abb. 15	Ergebnisse des radiologischen Bewertungssystems n. Kellgren-Lawrence	46
Abb. 16	Makroskopische Sicht auf das mediale Tibiaplateau nach erfolgter Tuschefärbung	46
Abb. 17	Quantitative Analyse der Arthrosefläche nach Tuschefärbung	47
Abb. 18	Mikro-CT – Ergebnisse der Analyse der kompartimentspezifischen Knorpeldicke	48
Abb. 19	Mikro-CT – Analyse der kompartimentspezifischen Knorpeldicke	48
Abb. 20	Ergebnisse der Arthroseentstehung gemessen mit dem histologischen Bewertungssystem n. Little	53
Abb. 21	Safranin-O- und Masson-Goldner-Färbung des anterioren Tibiaplateaus	54
Abb. 22	Safranin-O- und Masson-Goldner-Färbung des intermediären Tibiaplateaus	54
Abb. 23	Ergebnisse der Arthroseentstehung gemessen mit dem histologischen Bewertungssystem der OARSI n. Pritzker	55

Abb. 24	Ergebnisse der Anti-Typ-II-Kollagen-Immunreaktivität gemessen mit einem semiquantitativen Bewertungssystem	56
Abb. 25	Anti-Typ-II-Kollagen-Immunreaktivität des anterioren und intermediären Tibiaplateaus	56
Abb. 26	Ergebnisse des DNS- und Proteoglykan-Anteils am Gesamtprotein	57
Abb. 27	Mikro-CT – Kompartimentspezifische Analyse der Dicke der subchondralen Knochenplatte	61
Abb. 28	Lineare Regression von Knorpeldicke und Dicke der subchondralen Knochenplatte	61
Abb. 29	Mikro-CT – 3D-Modelle der anterioren subchondralen Knochenplatte	62
Abb. 30	Mikro-CT – 3D-Modelle der Porosität der subchondralen Knochenplatte	62
Abb. 31	Mikro-CT – Analyse der subchondralen Knochenplatte	63
Abb. 32	Mikro-CT – 3D-Modelle der subartikulären Spongiosa	67
Abb. 33	Mikro-CT – Analyse der subartikulären Spongiosa I	67
Abb. 34	Mikro-CT – Analyse der subartikulären Spongiosa II	68
Abb. 35	Multivariate Analyse des hyalinen Gelenkknorpels	72
Abb. 36	Multivariate Analyse des subchondralen Knochens	72

Tabellen

Tab. 1	Verwendete Lösungen	20
Tab. 2	Verwendete Chemikalien	21
Tab. 3	Verwendete Antikörper	22
Tab. 4	Verwendete Geräte und Verbrauchsmaterialien	22
Tab. 5	Verwendete Software	23
Tab. 6	Gruppeneinteilung und Methodik	25
Tab. 7	Modifizierte radiologische Arthroseklassifikation n. Kellgren-Lawrence	31
Tab. 8	Bewertungssystem n. Mankin et al.	40
Tab. 9	Bewertungssystem n. Little et al.	41
Tab. 10	Bewertungssystem der OARSI n. Pritzker et al.	42
Tab. 11	Semiquantitatives Bewertungssystem zur Beurteilung der Immunreaktivität	43
Tab. 12	Versuchsaufbau	45
Tab. 13	Ergebnisse des radiologischen Bewertungssystems n. Kellgren-Lawrence	49
Tab. 14	Quantitative Analyse der Arthrosefläche nach Tuschefärbung	49
Tab. 15	Mikro-CT – Ergebnisse der Analyse der kompartimentspezifischen Knorpeldicke	49
Tab. 16	Mikro-CT – Analyse des hyalinen Knorpels	50
Tab. 17	Ergebnisse der Arthroseentstehung gemessen mit dem histologischen Bewertungssystem n. Little – Gesamtpunktzahl	58
Tab. 18	Ergebnisse der Arthroseentstehung gemessen mit dem histologischen Bewertungssystem n. Little – Anterior (peripher, zentral)	58
Tab. 19	Ergebnisse der Arthroseentstehung gemessen mit dem histologischen Bewertungssystem n. Little – Intermediär (peripher, zentral)	58
Tab. 20	Ergebnisse der Arthroseentstehung gemessen mit dem histologischen Bewertungssystem n. Mankin – Gesamtpunktzahl	59
Tab. 21	Ergebnisse der Arthroseentstehung gemessen mit dem histologischen Bewertungssystem n. Pritzker – Gesamtpunktzahl	59
Tab. 22	Ergebnisse der Anti-Typ-II-Kollagen-Immunreaktivität	60
Tab. 23	Ergebnisse der biochemischen Analysen – DNS/Gesamtprotein-Verhältnis	60
Tab. 24	Ergebnisse der biochemischen Analysen – Proteoglykan/Gesamtprotein-Verhältnis	60
Tab. 25	Mikro-CT – Analyse der subchondralen Knochenplatte	64
Tab. 26	Mikro-CT – Analyse der subartikulären Spongiosa	69

Abkürzungen

°C	Grad Celsius
3D	Dreidimensional, räumlich
a. p.	Anterior-posteriorer Strahlengang
Abb.	Abbildung
ABC	<i>Avidin-biotin-peroxidase complex</i>
ACLT	Durchtrennung des anterioren Kreuzbandes (<i>Anterior cruciate ligament tear</i>)
ad.	addiere
anat.	anatomisch
Ant.	Anterior
BLOKS-Bewertungssystem	<i>Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score</i>
BMD (mg/cm ³)	Mineralisierungsdichte des Knochens (<i>Bone mineral density</i>)
BMI (kg/m ²)	Körpermasseindex (<i>Body mass index</i>)
BML-Bewertungssystem	Knochenmarksödem-Bewertungssystem (<i>Bone marrow lesion score</i>)
BS/BV (1/mm)	Knochenoberfläche/Knochenvolumen-Verhältnis (<i>Bone surface/Bone volume ratio</i>)
BS/TV (1/mm)	Knochenoberflächendichte (<i>Bone surface density</i>)
BV/TV (%)	Knochenvolumenanteil (<i>Relative bone volume density</i>)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CaHA	Calcium Hydroxylapatit
Cart	Knorpel
Cart. Th (mm)	Knorpeldicke (<i>Cartilage thickness</i>)
Cart. Th/Cort. Th	Knorpel-Knochenindex, Knorpel/Knochendicke-Verhältnis
cm	Zentimeter
Conn. Dn	Verbunddichte (<i>Connectivity density</i>)
Cort. Th (mm)	Kortikale Dicke (<i>Cortical thickness</i>)
DA	Grad der Anisotropie (<i>Degree of anisotropy</i>)
DAB-Reagenz	3-3'-Diaminobenzidine
dest.	destilliert
DFO	Distale Femurosteotomie (<i>Distal femur osteotomy</i>)
DMM	Destabilisierung des medialen Meniskus (<i>Destabilization of the medial meniscus</i>)
DNS	Desoxyribonukleinsäure (<i>DNA</i>)
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
<i>et al. [et alii (m.), et aliae (f.)]</i>	und andere
EtOH	Ethanol
FD	fraktale Dimension (<i>Fractal dimension</i>)
g	Gramm
h	Stunde
H	Höhe
HTO	Tibiakopfosteotomie (<i>High tibial osteotomy</i>)

ICRS	<i>International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society</i>
Int. Peri.	Intermediär-peripher (menisksubedeckt)
Int. Zent.	Intermediär-zentral (meniskusunbedeckt)
KAM	Knieadduktionsmoment (<i>Knee adduction moment</i>)
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
L	links
l	Liter
lat.	lateral
LTP	Laterales Tibiaplateau
mA	Milliampere
med.	medial
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MP	Megapixel
ms	Millisekunde
MTP	Mediales Tibiaplateau
MW	Mittelwert (<i>mean</i>)
n	Anzahl
n.	nach
n. d.	nicht datiert
ng	Nanogramm
o. g.	oben genannt
OA	Arthrose (<i>Osteoarthritis</i>)
OARSI	<i>Osteoarthritis Research Society International</i>
<i>P</i>	P-Wert
PBS	Phosphat-gepufferte Salzlösung (<i>Phosphate buffered saline</i>)
PC	<i>Personal Computer</i>
Peri.	peripher
pMMx	Partielle mediale Meniskusresektion (Arthrosegruppe)
Po(cl) (%)	Porenanteil, geschlossene Poren
Po(op) (%)	Porenanteil, offene Poren
Po(tot) (%)	Porenanteil, Gesamtheit
Post	posterior
<i>R</i>	Spannweite (<i>Range</i>)
R	rechts
RNS	Ribonukleinsäure
ROI	Relevanter Bereich (<i>Region of interest</i>)
RT	Raumtemperatur
s	Sekunde
s.	siehe

s. u.	siehe unten
Safranin-O-Färbung	Safranin-O-Echtgrün-Färbung
SD	Standardabweichung (<i>Standard deviation</i>)
SMI	Struktur-Modell-Index (<i>Structure model index</i>)
sog.	sogenannt
Tab.	Tabelle
Tb. N (1/mm)	Anzahl der Trabekel (<i>Trabecular number</i>)
Tb. Pf (1/mm)	Trabekulärer Knochen-Anordnungsfaktor (<i>Trabecular pattern factor</i>)
Tb. Sp (mm)	Trabekelabstand (<i>Trabecular separation</i>)
Tb. Th (mm)	Trabekeldicke (<i>Trabecular thickness</i>)
Tbp	Tibiaplateau
u. g.	Unten genannt
USA	Vereinigte Staaten von Amerika) (<i>United States of America</i>)
v. Chr.	vor Christus
Valgus + pMMx	Partielle mediale Meniskusresektion und Entlastung
Varus + pMMx	Partielle mediale Meniskusresektion und Überlastung
vs.	<i>versus</i> , gegenübergestellt
WORMS-Bewertungssystem	<i>Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score</i>
Zent.	zentral
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer

1 Zusammenfassung / Abstract

Hintergrund. Die sekundäre Kniegelenksarthrose wird häufig durch Innenmeniskusläsionen verursacht und durch eine zusätzliche Varusfehlstellung aggraviert. Die valgisierende Tibiakopfosteotomie ist durch Reduktion der unikompartimentellen Überlastung im Kniegelenk eine etablierte Therapie bei symptomatischer medialer Gonarthrose und varischer Beinachse. Ihr Effekt auf die osteochondralen Veränderungen einer Früharthrose wurde jedoch bis dato in keiner Studie systematisch und hochauflösend untersucht. Das Hauptziel dieser Arbeit war die Analyse des potenziell therapeutischen Effekts einer valgisierenden Tibiakopfosteotomie auf die Früharthroseentstehung im medialen tibialen Kompartiment nach Innenmeniskusvorderhornresection im Großtiermodell.

Hypothesen.

1. Die Innenmeniskusvorderhornresection induziert eine Früharthrose im medialen Tibiaplateau.
2. Die Entstehung dieser Früharthrose findet in einem spezifischen topographischen Muster statt.
3. Die Überlastung des medialen Tibiaplateaus durch eine varisierende Tibiakopfosteotomie beschleunigt die Entstehung einer Früharthrose.
4. Die Entlastung des medialen Tibiaplateaus durch eine valgisierende Tibiakopfosteotomie verlangsamt die Entstehung einer Früharthrose.

Methodik. Zur Arthroseinduktion wurden 24 Schafe einer partiellen Innenmeniskusvorderhornresection am rechten Kniegelenk unterzogen. Zusätzlich erhielten ipsilateral je 8 Tiere eine Tibiakopfosteotomie ohne Veränderung der mechanischen Beinachse (pMMx), 8 eine varisierende, überlastende Tibiakopfosteotomie (Varus + pMMx) und 8 eine valgisierende, entlastende Tibiakopfosteotomie (Valgus + pMMx). Das linke Kniegelenk diente als nicht operierte Kontrolle (Kontrollgruppe). Sechs Wochen postoperativ wurden die Tiere euthanasiert und osteochondrale Veränderungen makroskopisch, radiologisch, mikro-computertomographisch, biochemisch sowie histologisch und immunhistochemisch analysiert.

Ergebnisse. Die wichtigste Erkenntnis dieser Studie im translationalen Großtiermodell ist der bereits zu diesem frühen Zeitpunkt nachweisbare protektive, örtlich umschriebene Effekt der valgisierenden (entlastenden) Tibiakopfosteotomie auf die osteochondrale Einheit des medialen Tibiaplateaus. Dies zeigte sich makroskopisch in den meniskusbedeckten anterioren und intermediären Anteilen des medialen Tibiaplateaus (anterior- und intermediär-peripher) und histopathologisch (anterior-peripher) durch

fehlende statistisch signifikante Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und Valgus + pMMx. Im Gegensatz dazu unterschieden sich Kontrollgruppe und pMMx einerseits und Kontrollgruppe und Varus + pMMx andererseits signifikant voneinander. Die signifikant starke Korrelation zwischen der Dicke der subchondralen Knochenplatte und der Dicke des hyalinen Knorpels in der Kontrollgruppe stellte sich in pMMx abgeschwächt dar und wurde in Valgus + pMMx größtenteils wiederhergestellt. Der Trabekeluntergang, nachgewiesen in der pMMx und Varus + pMMx anhand einer signifikanten Reduktion des Knochenvolumenanteils (BV/TV), der Trabekeldicke (Tb. Th) und der fraktalen Dimension (FD) sowie einer signifikanten Erhöhung des Knochenoberflächen-Knochenvolumenverhältnis (BS/BV) und des Struktur-Modell-Index (SMI), allerdings nicht in der Kontrollgruppe, wurde durch eine medial entlastende Tibiakoposteotomie verhindert. Ein erniedrigter Proteoglykangehalt und ein erhöhter Kollagengehalt in Varus + pMMx kennzeichneten die frühe Form einer gestörten Integrität der extrazellulären Matrix. Nur Varus + pMMx wies eine signifikant gestörte Integrität der subchondralen Knochenplatte auf. Dies manifestierte sich in einer Reduktion des Knochenvolumenanteils (BV/TV) und der Knochenmineraldichte (BMD) sowie in einer Erhöhung des Knochenoberflächen-Knochenvolumenverhältnis (BS/BV) und der Knochenoberflächendichte (BS/TV) in mehreren Zonen des medialen Tibiaplateaus. Die multivariate Analyse offenbarte eine hohe Ähnlichkeit zwischen den Therapiegruppen und bestätigte die sehr frühe Phase einer Arthrose.

Schlussfolgerung. Die reduzierte Belastung des medialen Kompartiments durch eine valgisierende Tibiakoposteotomie wirkt den durch eine Innenmeniskusvorderhornresection induzierten früharthrotischen Veränderungen im medialen tibialen Kompartiment effektiv entgegen.

Klinische Relevanz. Die vorliegende Studie unterstützt den therapeutischen Nutzen einer unikompartimentellen Entlastung durch eine valgisierende Tibiakoposteotomie in einem klinisch relevanten translationalen Großtiermodell.

Abstract

Background. Secondary knee osteoarthritis (OA) is frequently induced by medial meniscal lesions, often aggravated by varus malalignment. Medial opening wedge high tibial osteotomy (HTO) is a clinically widely used therapy for medial compartment OA and varus malalignment of the knee by reducing unicompartmental overload. Thus its effects on osteochondral changes of early OA have never been studied systematically in detail. The main goal of this study was the evaluation of the potential therapeutic effect of open wedge HTO on the pattern of early OA development in the medial osteochondral unit induced by partial medial anterior meniscectomy (pMMx) in a large animal model.

Hypotheses.

1. The partial medial anterior meniscectomy induces early OA in the medial tibial compartment.
2. The OA development takes place in a specific topographic pattern.
3. The overload of the medial compartment, resulting from varus malalignment, accelerates OA development.
4. The reduced load of the medial compartment, resulting from valgus malalignment, decelerates OA development.

Methods. In a translational large animal model, 24 sheep received partial medial anterior meniscectomy on their right knees for OA induction. Additionally, the sheep received HTO ipsilaterally: 8 without axial malalignment (pMMx), 8 resulting in varus (varus + pMMx) and 8 resulting in valgus (valgus + pMMx) malalignment. Left legs served as unoperated controls (control). Sheep were euthanized after 6 weeks and OA changes in the medial tibial plateaus were examined by macroscopy, radiography, micro-CT, biochemistry, histology and immunochemistry.

Results. The most important finding of this large animal study is the protective and localized effect of valgus HTO on the osteochondral unit of the medial tibial compartment. This was verified macroscopically in the anterior and intermediate meniscus covered region of the medial tibial plateau (anterior- and intermediate-peripheral) and histopathological by missing statistical differences between control and valgus + pMMx (anterior-peripheral). In contrast the comparison of control with pMMx and varus + pMMx revealed significant differences. Significant strong correlations of the cartilage and subchondral bone plate thickness in the control group, weakening in pMMx, were largely restored by valgus + pMMx. Valgus + pMMx avoided OA trabecular degeneration observed in the subarticular spongiosa of the pMMx and varus + pMMx groups (significantly decreased BV/TV, Tb. Th, FD, and increased BS/BV, Tb. Pf, and SMI), but not in control. A decreased proteoglycan and increased collagen content in varus +

pMMx indicated early disturbance in the integrity of the extracellular matrix. Only varus + pMMx showed a significantly disturbed integrity of the subchondral bone plate, detected by reduction of BV/TV and BMD as well as increase of BS/BV and BS/TV in many regions of the medial tibial plateau. Multivariate analysis confirmed the very early phase of OA by high similarities between the treatment groups.

Conclusion. Reduced load in the medial compartment resulting from valgus HTO significantly inhibited early OA development resulting from partial medial anterior meniscectomy.

Clinical Relevance. These data provide significant early translational evidence for the causative efficiency of axial re-alignment by valgus HTO.

2 Einleitung

2.1 Thematik

Arthrose, die häufigste Gelenkerkrankung in den Industrienationen, stellt eine wachsende soziale, aber auch wirtschaftliche Belastung für die Bevölkerung dar (Glyn-Jones *et al.*, 2015, Hootman und Helmick, 2006). Gonarthrosen sind für 83% der durch Arthrose verursachten Gesamtlast verantwortlich (Vos *et al.*, 2012).

Die osteochondrale Einheit und die Menisken des Kniegelenks stehen in einem engen funktionellen Zusammenhang. Die klinisch häufigen traumatischen und degenerativen Meniskusrisse führen zu Knorpelschäden, umgekehrt begünstigen Knorpelschäden die Entstehung von Meniskusrissen. Degenerative Meniskusrisse sind ein präarthrotischer Zustand des Kniegelenks. Da die früher häufig durchgeführte partielle Meniskektomie zwar zum Sistieren der Symptome führt, eine Arthroseentstehung allerdings auch akzelerieren kann, wird sie heutzutage nur selten empfohlen (Abram *et al.*, 2020, Katz *et al.*, 2013, Sihvonen *et al.*, 2013). Im Gegensatz dazu ist bei traumatischen Meniskusrissen die Meniskusrekonstruktion das Mittel der Wahl und hat das Ziel, eine Arthroseentstehung zu verhindern (Faucett *et al.*, 2019).

Durch Veränderungen der mechanischen Beinachse wie ein *Genu valgum* oder *Genu varum* wird die unikompartimentelle mechanische Belastung noch verstärkt und kann in einem durch Meniskusteilresektion veränderten Kniegelenkskompartiment eine Arthroseentstehung weiter beschleunigen. Die Korrektur der mechanischen Beinachse durch eine Tibiakopfosteotomie kann die unikompartimentelle Überlastung suffizient reduzieren und ist daher eine ursächliche Therapieoption bei symptomatischer unikompartimenteller femorotibialer Varusgonarthrose (Bonasia *et al.*, 2014, Lobenhoffer, 2014). Patienten mit varischer Beinachse und medialer, unikompartimenteller Gonarthrose, die eine valgusierende Tibiakopfosteotomie erhalten, stellen hierbei im klinischen Alltag das häufigste Krankengut dar. Schreitet die Arthrose jedoch weiter voran, tritt neben Schmerzen eine zunehmende Funktionseinschränkung auf. Der endoprothetische Gelenkersatz stellt dann eine sinnvolle Versorgungsoption dar (Jerosch *et al.*, 2015).

Bislang wurden keine Studien veröffentlicht, die systematisch den Einfluss der mechanischen Beinachse auf eine Früharthroseentstehung nach Meniskusteilresektion im medialen femorotibialen Kompartiment im Großtiermodell untersuchen. Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war die Beurteilung des Effekts einer Änderung der mechanischen Beinachse durch eine Tibiakopfosteotomie auf die Früharthroseentstehung im medialen Tibiaplateau nach Meniskusteilresektion. Im translationalen Schafmodell wurde der Innenmeniskus durch Resektion der medialen

anterioren Meniskuswurzel (*Lig. meniscotibiale anterius*) und des anterioren Meniskusdrittels destabilisiert (pMMx), was zu einer Arthroseentstehung im medialen Kompartiment führt (Arunakul *et al.*, 2013, Cake *et al.*, 2013). Gleichzeitig wurde die Beinachse ipsilateral durch eine Tibiakopfoosteotomie verändert. Nach sechs Wochen postoperativ wurde der Effekt der Beinachsenveränderung auf die Früharthroseentstehung im medialen Tibiaplateau beurteilt. Im Speziellen untersuchten wir die Effekte einer Innenmeniskusteilresektion mit Tibiakopfoosteotomie ohne Veränderung der Beinachse (pMMx), einer Innenmeniskusteilresektion mit varisierender Tibiakopfoosteotomie (Varus + pMMx = Überlastung des medialen femorotibialen Kompartiments) und einer Innenmeniskusteilresektion mit valgisierender Tibiakopfoosteotomie (Valgus + pMMx = Entlastung des medialen femorotibialen Kompartiments). Das operierte, rechte Kniegelenk wurde mit den kontralateralen, nicht operierten, linken Kniegelenken verglichen (Kontrollgruppe).

2.2 Das femorotibiale Kompartiment

Im Kniegelenk artikulieren das distale Femur, die proximale Tibia und die Patella. Das distale Femur bildet mit der Patella das Femoropatellargelenk, mit der proximalen Tibia das Femorotibialgelenk. Letzteres lässt sich in ein mediales und laterales femorotibiales Kompartiment unterteilen. Das mediale femorotibiale Kompartiment setzt sich aus medialem Tibiaplateau und Femurkondylus, jeweils mit hyalinem Knorpelüberzug, und dem Innenmeniskus zusammen, das laterale aus dem lateralen Tibiaplateau und Femurkondylus, jeweils mit hyalinem Knorpelüberzug, und dem Außenmeniskus (Grifka und Krämer, 2013). Die Stabilität des Kniegelenks wird einerseits durch die Konvexität der Femurkondylen und entsprechende Konkavität des Tibiaplateaus sowie den dazwischen liegenden Menisken gewährleistet, andererseits durch den Bandapparat. Während mediales und laterales Kollateralband das Kniegelenk in der Frontalebene stabilisieren, begrenzen das vordere und hintere Kreuzband die Translation und Rotation (Schünke *et al.*, 2018).

2.2.1 Die osteochondrale Einheit

Die Gelenkflächen aller echten Gelenke im menschlichen Körper sind mit hyalinem Knorpel bedeckt. Zusammen mit dem kalzifizierten Knorpel und dem subchondralen Knochen bildet dieser die osteochondrale Einheit (s. Abb. 1) (Goldring und Goldring, 2016).

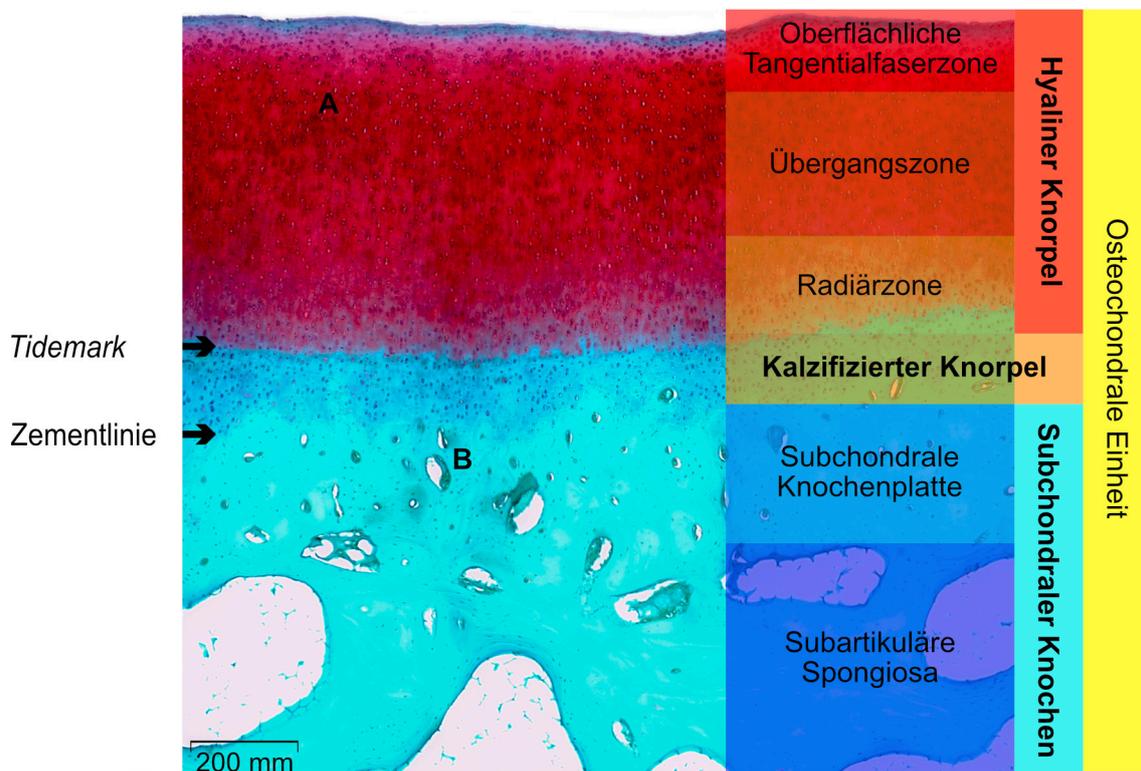


Abb. 1 Mikroskopische Darstellung der osteochondralen Einheit. Safranin-O-gefärbtes Präparat in vierfacher Vergrößerung. A = Chondrozyten. B = Blutgefäß.

Neben ihrer anatomischen Nähe stehen hyaliner Gelenkknorpel und subchondraler Knochen auch als funktionelle Einheit in enger Beziehung (Madry *et al.*, 2010). Zum Beispiel führen Parathormon-induzierte Veränderungen des subchondralen Knochens sekundär zu einer Degeneration des hyalinen Gelenkknorpels (Orth *et al.*, 2014).

2.2.1.1 Der hyaline Gelenkknorpel

Der hyaline Gelenkknorpel gewährleistet ein reibungsfreies Gleiten der Gelenkpartner. Makroskopisch stellt sich hyaliner Knorpel weiß bis bläulich dar, in mikroskopischen Schnitten erscheint er glasig, durchsichtig (Madry und Goebel, 2016). Je nach Lokalisation und Belastung variiert die Knorpeldicke im Menschen zwischen einem und sieben Millimetern. Der hyaline Gelenkknorpel ist avaskulär, alymphatisch und aneural. Der apikale Bereich wird mittels Diffusion aus der Synovialflüssigkeit, einem Dialysat des Blutes, reich an Glukose, Proteinen und Hyaluronsäure, ernährt. Sie wird von den Zellen der Synovialmembran produziert und sezerniert (Madry und Goebel, 2016, Madry *et al.*, 2012). In den basalen Bereichen erfolgt die Versorgung mit Nährstoffen zusätzlich durch Blutgefäße, die bis in den kalzifizierten Knorpel reichen können (Madry *et al.*, 2010).

Hyaliner Knorpel setzt sich aus den rund-ovalen Knorpelzellen (Chondrozyten) und der sie umgebenden extrazellulären Matrix zusammen. Zwei bis sechs Chondrozyten formieren sich zu einer Chondron genannten Zellgruppe. Dieses verfügt über eine große

Elastizität und gewährleistet einen mechanischen Schutz. Umgeben werden die Chondrone vom Knorpelhof, einer eigenen, stark basophilen Matrix. Das Interterritorium bezeichnet die zellfreie extrazelluläre Matrix zwischen den Chondronen (Madry und Goebel, 2016, Niethard *et al.*, 2017). Im Laufe des Wachstumsalters verlieren Chondrozyten ihre Teilungsfähigkeit. Die extrazelluläre Matrix des hyalinen Gelenkknorpels besteht zu 70% aus Wasser sowie aus Kollagenen und Proteoglykanen, welche von den Chondrozyten produziert werden. Während Typ-II-Kollagen für die Form und mechanische Festigkeit des Knorpels verantwortlich ist, sind Proteoglykane stark hydrophil und können Wasser binden. Diese Fähigkeit gewährleistet die Elastizität des Knorpelgewebes (Carballo *et al.*, 2017, Madry und Goebel, 2016, Madry *et al.*, 2012).

Mikroskopisch gliedert sich hyaliner Gelenkknorpel zusammen mit dem kalzifizierten Knorpel in vier Zonen (s. Abb. 1), welche sich in ihrer jeweiligen Zusammensetzung aus Chondrozyten und extrazellulärer Matrix unterscheiden (Carballo *et al.*, 2017, Orth *et al.*, 2015). Apikal liegt die Tangentialfaserzone (Zone 1). Sie kompensiert Druck- und Scherkräfte und reduziert aufgrund ihrer glatten Oberfläche die Reibung zwischen den Gelenkpartnern. Die Tangentialfaserzone zeichnet sich durch wenige, spindelförmig angeordnete Chondrozyten aus. Der Kollagengehalt ist hoch, der Proteoglykangehalt niedrig. Die Kollagenfasern sind horizontal angeordnet und nehmen mit steigender Tiefe eine arkadenförmige Ausrichtung ein. Dem schließt sich die Übergangszone (Zone 2) an. Typisch sind abgerundete Chondrozyten und ein ansteigender Proteoglykangehalt. Die Übergangszone geht in die Radiärzone (Zone 3) über. Bezeichnend ist die säulenförmige Anordnung der Chondrozyten und der höchste Proteoglykangehalt. Die Radiärzone und der kalzifizierte Knorpel werden durch die *Tidemark* getrennt. In histologischen Schnitten ist die *Tidemark* als basophiler Grenzstreifen erkennbar und dient als Referenzpunkt für die histologische Auswertung. Basal liegt die Zone des kalzifizierten Knorpels (Zone 4). Hypertrophierte Chondrozyten, eine kalzifizierte Matrix und senkrecht in den subchondralen Knochen einstrahlende Kollagenfasern sind charakteristisch für diesen Bereich (Carballo *et al.*, 2017, Orth *et al.*, 2015).

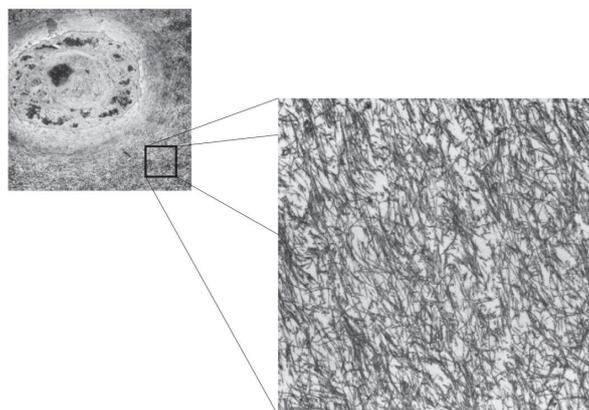


Abb. 2 Transmissions-elektronenmikroskopisches Bild des hyalinen Gelenkknorpels. Darstellung eines Chondrozyten und der ihn umgebenden extrazellulären Matrix mit Detailaufnahme des Kollagennetzwerkes (Bildquelle: Eyre, 2002).

2.2.1.2 Der subchondrale Knochen

Sowohl für die mechanische Unterstützung und Belastbarkeit als auch für den Stoffwechsel des hyalinen Gelenkknorpels ist der subchondrale Knochen von großer Bedeutung (Madry *et al.*, 2010, Orth *et al.*, 2012, Wen *et al.*, 2014). Durch Zug und Druck entstehende Scherkräfte wirken auf den hyalinen Gelenkknorpel und werden auf den subchondralen Knochen übertragen (Madry *et al.* 2010). Dieser setzt sich aus der basal dem kalzifizierten Knorpel anliegenden subchondralen Knochenplatte (*subchondral bone plate*) und der tiefer liegenden subartikulären Spongiosa (*subarticular spongiosa*) zusammen (s. Abb. 1). Die Zementlinie (*cement line*) trennt den kalzifizierten Knorpel vom subchondralen Knochen. Sie ist eine wellenförmig undulierende Platte, die eine feste Verankerung des hyalinen Knorpels mit dem subchondralen Knochen gewährleistet (Madry und Goebel, 2016).

Je nach Belastung und Lokalisation im Gelenk variiert die subchondrale Knochenplatte hinsichtlich ihrer Dicke, Dichte und Zusammensetzung (Madry *et al.*, 2010). Beim Menschen ist sie im Vergleich zum Schaf dünner (Orth *et al.*, 2015). Die subchondrale Knochenplatte setzt sich aus Lamellen parallel angeordneter Kollagenfibrillen zusammen, die nach basal in die Trabekel der subartikulären Spongiosa übergehen (Inoue, 1981, Orth *et al.*, 2015). Über ihre gesamte Fläche sind kleine Poren verteilt, welche eine Verbindung zwischen dem darüber liegenden Knorpel und der darunter liegenden subartikulären Spongiosa darstellen. So reichen Arterien, Venen und Nerven durch die subchondrale Knochenplatte bis an den kalzifizierten Knorpel heran. Während die Poren in einer dünnen subchondralen Knochenplatte Ampullen formen, bilden sie in einer dickeren Platte Kanäle (Madry *et al.*, 2010). Diese Kanäle treten gehäuft in Bereichen auf, die einer hohen mechanischen Belastung ausgesetzt sind. Einen solchen stark beanspruchten Bereich stellt das zentrale Tibiaplateau dar (Madry *et al.*, 2010). Demzufolge wird in stärker beanspruchten Regionen der Knorpel zusätzlich direkt durch in subchondralen Kanälen verlaufende Blutgefäße ernährt. In Bereichen, in denen diese Kanäle nicht ausgebildet sind, erfolgt die Ernährung des Knorpels lediglich über die Synovialflüssigkeit (Pan *et al.*, 2010). Die wichtige Rolle des subchondralen Knochens für den Gelenkknorpel als funktionelle Einheit zeigt sich auch im Rahmen osteochondraler Defekte, wo subchondrale Knochendefekte häufig mit Läsionen des Gelenkknorpels vergesellschaftet sind (Madry *et al.*, 2010, Orth *et al.*, 2014, Wen *et al.*, 2014).

2.2.2 Die Menisken

Die Menisken des Kniegelenks sind halbmondförmige Strukturen, die der Verbesserung der Kongruenz zwischen Femur und Tibia dienen. Durch Umwandlung von axialem Druck in horizontale Zugkräfte erfolgt neben Schockabsorption und Stabilisierung eine gleichmäßigere Verteilung des Gewichts auf das gesamte Gelenk, wodurch Spitzenbelastungen reduziert werden (Goebel *et al.*, 2017, Iijima *et al.*, 2014). Außerdem dienen die Menisken der Stabilität, der Verteilung der Synovia sowie der Propriozeption des Kniegelenks (Brophy *et al.*, 2015, Cake *et al.*, 2013).

Menisken bestehen aus Faserknorpel. Der Innenmeniskus bildet einen Halbkreis, der Außenmeniskus hingegen eine fast kreisförmige C-Form. Im Querschnitt sind die Menisken keilförmig mit kapselnah liegender breiter Basis, die nach zentral verjüngend ausläuft. Über die anterior und posterior gelegenen Meniskuswurzeln (*Ligamenta meniscotibiale anteriores et posteriores*) sind die Menisken auf dem zentralen Tibiaplateau fixiert. Hierbei handelt es sich um kurze Bänder, die an den Meniskushörnern ansetzen. Während der Innenmeniskus fest mit dem Innenband und der Gelenkkapsel verwachsen ist, weist der Außenmeniskus eine höhere Beweglichkeit auf (Fox *et al.*, 2012, Goebel *et al.*, 2017).

Chirurgisch-funktionell wird anhand der Durchblutung, welche von der Meniskusbasis erfolgt, eine kapselnahe rot-rote, eine rot-weiße und eine zentral gelegene weiß-weiße Zone unterschieden. Während in der rot-roten Zone die Nährstoffversorgung durch Gefäße erfolgt, ist diese in der weiß-weißen Zone nur per Diffusion aus der Synovia möglich (Fisseler-Eckhoff und Müller, 2009, Goebel *et al.*, 2017). Anhand der Lagebeziehung zu den Menisken kann eine Unterteilung des Tibiaplateaus in einen peripheren, meniskusbedeckten sowie zentralen, meniskusunbedeckten Anteil erfolgen.

2.2.3 Das Konzept der Beinachse

An der unteren Extremität wird die anatomische von der mechanischen Beinachse unterschieden. Erstere ist durch eine Gerade der Schaftmitte von Femur und Tibia definiert und bildet physiologisch einen nach lateral offenen Winkel von 173° bis 175° (Galla und Lobenhoffer, 2014). Die mechanische Tragachse des Beines (Mikulicz-Linie) verläuft am gestreckten Knie zwischen dem Zentrum des Hüftkopfes und dem des oberen Sprunggelenks. Physiologisch schneidet sie das Kniegelenk 4 ± 2 mm medial der Mitte des Kniegelenks. Die Belastung verteilt sich gleichmäßig auf das mediale und laterale femorotibiale Kompartiment (Galla und Lobenhoffer, 2014, Schnurr und König, 2019).

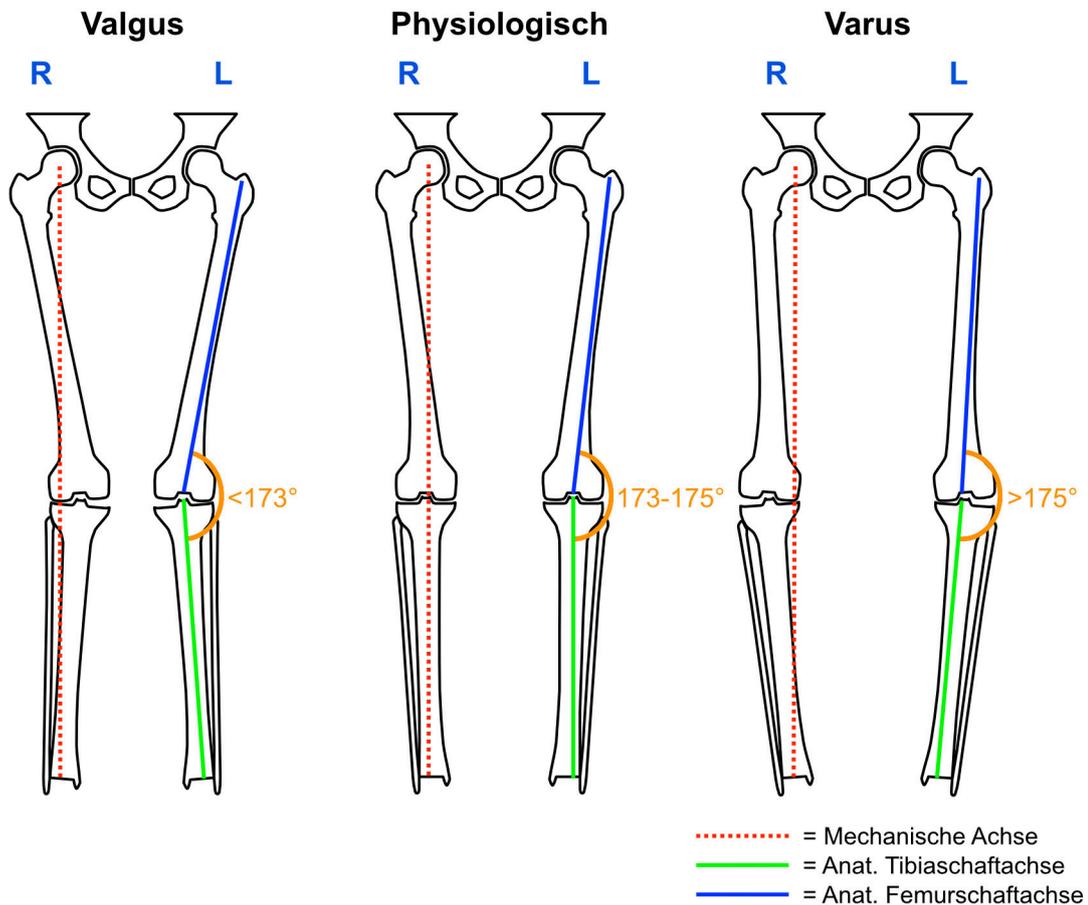


Abb. 3 Schematische Darstellung von Beinachsenfehlstellungen. Bei einer physiologischen, geraden Beinachse schneidet die mechanische Achse das Zentrum des Kniegelenks 4 ± 2 mm medial, die Belastung ist medial und lateral ausgeglichen. Die physiologische anatomische Achse bildet einen nach lateral offenen, Winkel von $173^\circ - 175^\circ$ (orange). Bei einem valgischen Knie läuft die mechanische Achse lateral des Zentrums des Kniegelenks mit konsekutiver Mehrbelastung lateral und Minderbelastung medial. Bei einer varischen Beinachse sind die Verhältnisse umgekehrt mit Verlauf der mechanischen Beinachse medial, vermehrter Belastung des medialen Kompartiments und Minderbelastung lateral.

Beinachsabweichungen mit Veränderungen der mechanischen Achse führen zu pathologischen Mehrbelastungen des gesamten Kniegelenks. Sie stellen einen bedeutenden Risikofaktor für die Entstehung, vor allem aber für das Fortschreiten einer Arthrose im betroffenen Kompartiment dar (Sharma *et al.*, 2010). Neben dem hyalinen Knorpel sind auch der subchondrale Knochen und die Menisken betroffen (Gomoll *et al.*, 2016).

Bei den Beinachsenfehlstellungen unterscheidet man das *Genu varum* vom *Genu valgum* (S. Abb. 2). Ein signifikantes *Genu varum* ist durch eine mehr als 15 mm nach medial verschobene mechanische Tragachse mit erhöhter Belastung des medialen Kompartiments charakterisiert (Galla und Lobenhoffer, 2014). Das signifikante *Genu valgum* zeichnet sich durch eine mehr als 10 mm nach lateral verschobene mechanische Tragachse mit erhöhter Belastung des lateralen Kompartiments aus (Moisio *et al.*, 2011, Staubli und Jacob, 2010). Während beim *Genu varum* primär eine unikompartimentelle Arthrose des mehrbelasteten, medialen femorotibialen Kompartiments entsteht, treten

entsprechende Veränderungen beim *Genu valgum lateral* auf (Galla und Lobenhoffer, 2014, Schnurr und König, 2019).

2.3 Arthrose und Früharthrose

Das Erkrankungsbild der *Arthrosis deformans*, im englischsprachigen Raum *osteoarthritis* genannt, umfasst nicht nur die Degeneration des Knorpelgewebes. Sie stellt eine weitaus vielschichtigeren Erkrankung dar, bei der das gesamte Gelenk mit Synovialmembran, Bandapparat, Menisken und subchondralem Knochen betroffen ist (Kuyinu *et al.*, 2016, Loeser *et al.*, 2012).

Gon- und Coxarthrosen sind Hauptursachen für Schmerzen und körperliche Einschränkung bei älteren Menschen (Heidari, 2011, Iijima *et al.*, 2014). Die Therapie mittels Implantation von Endoprothesen stellt eine hohe finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem dar (Angele *et al.*, 2016). Insbesondere in der frühen Phase der Arthrose könnte das Fortschreiten verlangsamt und klinische Symptome reduziert werden. Die frühzeitige Erkennung und die anschließenden Therapiestrategien sind aus diesen Gründen von immenser Bedeutung (Madry *et al.*, 2016a).

2.3.1 Ursachen der Gonarthrose

Arthrosen entstehen durch ein Missverhältnis aus Belastung und Belastungsfähigkeit eines Gelenks. Man unterscheidet primäre von sekundären Arthrosen. Primäre Arthrosen zeichnen sich durch ein minderwertiges Knorpelgewebe unbekannter Genese aus. Sekundäre Arthrosen können eine Vielzahl von Ursachen haben: Meniskusrisse, vordere und hintere Kreuzbandrisse, Traumen, entzündliche Gelenkprozesse sowie metabolische oder endokrine Erkrankungen (Niethard *et al.*, 2017).

Eine Reihe von Risikofaktoren begünstigt die Ausbildung einer Arthrose. Allgemeine Risikofaktoren sind höheres Alter, Übergewicht sowie eine genetische Komponente (Johnson und Hunter, 2014, Madry *et al.*, 2012). Ferner können alle Prozesse, die zu einer Veränderung der physiologischen Biomechanik des Gelenks führen, wie Beinachsenfehlstellungen, eine Arthrose begünstigen. Besonders in der frühen Phase der Krankheit ist es wichtig, diese Risikofaktoren wenn möglich zu reduzieren, um das Fortschreiten zu verlangsamen (Litwic *et al.*, 2013, Madry *et al.*, 2016b).

2.3.1.1 Unikompartimentelle Gonarthrose nach Meniskusläsion

Paradowski *et al.* untersuchten die klinisch-radiologische Arthroseausprägung 20 bis 30 Jahre nach einer totalen, subtotalen oder partiellen Meniskektomie. Fast dreiviertel aller

Patienten wiesen im operierten Kompartiment eine radiologische Arthrose auf, wobei in den Ergebnissen allerdings nicht die verschiedenen Formen der Meniskusresektion unterschieden wurden (Paradowski *et al.*, 2016). Zum gleichen Resultat kamen auch Petty *et al.*, welche systematisch die Langzeitergebnisse 8 bis 16 Jahre nach einer arthroskopischen Meniskusteilresektion auswerteten. Sie wiesen eine signifikante radiologische Arthrose nach, während die klinische Symptomatik jedoch keine Signifikanz aufwies (Petty und Lubowitz, 2011). Die Autoren folgerten, dass eine partielle Meniskusresektion auf lange Sicht in einer Arthrose resultiert. Limitierend fehlte in beiden Studien eine klinische Kontrollgruppe, welche das Arthroseausmaß bei Meniskusschaden und konservativem therapeutischen Vorgehen mit dem vorliegenden postoperativen Arthroseausmaß verglich.

2.3.2 Strukturelle Veränderungen der osteochondralen Einheit bei Gonarthrose

2.3.2.1 Effekte der Früharthrose auf den hyalinen Gelenkknorpel

In der sehr frühen Phase einer Arthrose reagiert der Knorpel mit einer kompensatorischen hypertrophen Reparatur. Ein verstärkter Wassereinstrom, hervorgerufen durch kleine Läsionen des Knorpelgewebes, verursacht eine Dickenzunahme. Die Chondrozyten reagieren mit einer erhöhten Teilungsrate und formieren sich zu Zellgruppen. Sie produzieren verstärkt Proteoglykane und Typ-II-Kollagen. Dieser anabolen Phase schließt sich eine katabole Phase an, die zu Degeneration des Gewebes führt. Die genaue Ursache für diesen Wechsel ist noch ungeklärt. Während zu Beginn Auffaserungen in der oberflächlichen Zone dominieren, kommt es im Verlauf zum Verlust extrazellulärer Matrix und zur Ausbildung von Rissen. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung verliert der Knorpel an Höhe. Kalzifizierter Knorpel und *Tidemark* weisen bei der Früharthrose noch keine pathologischen Veränderungen auf (Bullough, 2004, Decker *et al.*, 2015, Madry *et al.*, 2012).

Auf zellulärer Ebene resultiert die katabole Phase in einer abnormalen Aktivierung von Oberflächenrezeptoren. Die verminderte Produktion von Oberflächenproteinen wie Lubricin hat eine Reduktion der Synovialflüssigkeit zur Folge, die Reibung zwischen den Gelenkpartnern nimmt zu (Szychlinska *et al.*, 2016). Innerhalb des Knorpelgewebes sinkt der Proteoglykangehalt, Typ-II-Kollagenfasern werden abgetragen und in späteren Phasen freigelegt. Dieser Vorgang ist irreversibel und stellt die entscheidende Stufe in der Arthroseentwicklung dar. Kleine freigewordene Kollagenfragmente aktivieren eine Entzündungskaskade in der Synovialmembran und führen zu Ergussbildung (Glyn-Jones *et al.*, 2015, Madry *et al.*, 2016b).

2.3.2.2 Effekte der Früharthrose auf den subchondralen Knochen

Früharthrose manifestiert sich im Knochen in einer Dickenzunahme der subchondralen Knochenplatte und einer Verdichtung der subartikulären Spongiosa. Im Röntgenbild ist dies als subchondrale Sklerosierung zu erkennen. Die fehlende Kompensation von Druck- und Scherkräften führt zu Osteophytenbildung an den Gelenkrändern (Madry *et al.*, 2010, Niethard *et al.*, 2017) und im Verlauf nimmt die Mineralisierungsdichte des Knochens ab. In späteren Stadien bilden sich subchondrale Zysten und Gefäße sprießen aus dem subchondralen Knochen in den kalzifizierten Knorpel ein (Goldring und Goldring, 2016, Madry *et al.*, 2012). Es kann zu Mikrofrakturen, Mikroknochenödemen und Mikroeinblutungen kommen. Der komplette Verlust des hyalinen und kalzifizierten Knorpels legt letztlich den subchondralen Knochen frei.

2.3.3 Klinische Symptomatik der Gonarthrose

Klinisch treten die Beschwerden in Verbindung mit einer Beinachsenabweichung häufig zunächst in Form von belastungsabhängigen, unikompartimentellen Schmerzen auf, im Verlauf auch in Ruhe oder nachts. Die Schmerzstärke variiert stark, so klagt lediglich ein Viertel der Patienten über Schmerzen (Niethard *et al.*, 2017). Das Fortschreiten der Arthrose geht mit einer zunehmenden Bewegungseinschränkung und der Entwicklung von Kontrakturen einher. Die begleitende Synovialitis manifestiert sich in rezidivierenden intraartikulären Kniegelenksergüssen (König und Schnurr, 2019). In den sehr frühen Stadien einer Arthrose treten die Symptome seltener auf, die Patienten sind häufig schmerzfrei. Eine Korrelation zwischen Arthrosegrad und Schwere der klinischen Symptomatik besteht nicht (Luyten *et al.*, 2012, Madry *et al.*, 2016a).

2.3.4 Diagnostik der Gonarthrose

Die Diagnose der Gonarthrose wird prinzipiell auf Basis der Anamnese, der klinischen Untersuchung und des konventionellen Röntgenbildes gesichert und quantifiziert. Im Standardröntgen hat sich das Kellgren-Lawrence-Bewertungssystem zur Schweregradeinteilung einer Arthrose etabliert (Kohn *et al.*, 2016). Die Beurteilung erfolgt anhand der Gelenkspaltweite, der subchondralen Sklerosierung, den osteophytären Anbauten und der knöchernen Deformierung (s. 5.7). Mit aktuellen kernspintomographischen Sequenzen sind quantitative Aussagen über den Gehalt an extrazellulärer Matrix und Knorpelvolumina möglich, dies ist jedoch hauptsächlich auf klinische Studien beschränkt und die kernspintomographische Untersuchung hat keinen Stellenwert in der klinischen Routinediagnostik einer Arthrose (Glyn-Jones *et al.*, 2015).

Da Symptome seltener und in schwächerer Ausprägung auftreten, gestaltet sich die Diagnose einer Arthrose im frühen Stadium deutlich schwieriger (Glyn-Jones *et al.*,

2015, McCoy, 2015). Die klinische Diagnose einer Früharthrose kann bei Vorliegen der folgenden drei Befunde gestellt werden (Madry *et al.*, 2016a):

- Auftreten von Knieschmerzen von mindestens 10 Tagen Dauer innerhalb eines Jahres
- Kellgren-Lawrence Grad von 0 bis 2 im Standardröntgen (nur Osteophyten)
- Mindestens einem der folgenden Befunde:
 - Einem positiven arthroskopischen Befund: ICRS (*International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society*) Grad 1 bis 4 in zwei Kompartimenten oder ICRS Grad 2 bis 4 in einem Kompartiment.
 - Zwei der folgenden positiven magnetresonanztomographischen Befunde: Knorpelmorphologie: WORMS (*Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score*) Grad 3 bis 6; Knorpel: BLOKS (*Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score*) Grad 2 bis 3; Menisken: BLOKS-Grad 3 bis 4; Knochenmarkveränderungen: WORMS Grad 2 bis 3

Das erste histologische Bewertungssystem einer Arthrose, welches auch heutzutage noch in modifizierter Form verwendet wird, stellten Mankin *et al.* 1971 auf (Rutgers *et al.*, 2010). Heutzutage wird zudem auch das Bewertungssystem der OARSI (*Osteoarthritis Research Society International*) nach Pritzker angewendet. Eine Punktzahl von 0 bis 12 von insgesamt 24 zu erreichenden Punkten repräsentiert hierbei eine Früharthrose (s. 5.10.4.4) (Madry *et al.*, 2016b, Pritzker *et al.*, 2006).

2.3.5 Therapieoptionen bei unikompartimenteller Gonarthrose

Zur Therapie einer unikompartimentellen Gonarthrose stehen primär konservative Therapieverfahren zur Verfügung. Nach Ausschöpfung dieser ist die operative Versorgung möglich.

2.3.5.1 Konservative Therapiestrategien

Die konservativen Therapieoptionen zielen darauf ab, Symptome zu lindern, die Funktion zu erhalten und gegebenenfalls das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen (Teeple *et al.*, 2013). Patientenschulung, Gewichtsreduktion, Anpassung der Belastung, physiotherapeutische Übungsbehandlung und die medikamentöse Therapie aus antiinflammatorischen Medikamenten und Analgetika führen zwar zu einer Verbesserung der Symptome, beeinflussen jedoch nicht den strukturellen Krankheitsverlauf (Indelli und Giuntoli, 2018, Madry und Kohn, 2004).

2.3.5.2 Maßnahmen der technischen Orthopädie zur unikompartimentellen Entlastung

Beim Gehen wird das Kniegelenk hohen Spitzenkräften ausgesetzt. Der Bodenreaktionskraftvektor verläuft in der Gleichgewichtsphase medial des Kniegelenkes (Matziolis und Rohner, 2015). Dies führt zu einer physiologischen Adduktionsbewegung, dem Knie-Adduktionsmoment (*knee adduction moment*, KAM), welches in einer Varusstellung im Kniegelenk resultiert und mit einer erhöhten Belastung des medialen Kompartiments einhergeht (Amis, 2013, Hinman *et al.*, 2014, Shelburne *et al.*, 2005). Diese Überlegungen sind Grundlage für die ergänzende Therapie durch orthopädietechnische Hilfsmittel. Durch Zurichtungen der Laufsohle am Konfektionsschuh kann über eine Außen- bzw. Innenranderhöhung von 3 bis 5 mm eine Verschiebung der Tragachse des Beines und somit eine Entlastung des schmerzhaften Kompartiments erreicht werden (Greitemann und Kokegei, 2017). Derartige Schuzurichtungen führen allerdings lediglich in der Standphase zu einer Entlastung des betroffenen Kompartiments. Entlastungs-Orthesen, sog. *Unloader Braces*, erzielen durch einen Achskorrektureffekt sowohl in der Stand- als auch in der Schwungphase eine unikompartimentelle Entlastung (Hussain *et al.*, 2016, Madry und Kohn, 2004). Sie wirken nach dem 3-Punkt-Druckprinzip und umfassen das Kniegelenk flankierend an Ober- und Unterschenkel.

2.3.5.3 Kniegelenksnahe Korrekturosteotomie

Bereits Hippokrates (460 bis 370 v. Chr.) erkannte das Problem von Achsfehlstellungen. Er entwickelte eine Zugvorrichtung zur Korrektur der Beinachse bei Knochendeformitäten (Smith *et al.*, 2013).



Abb. 4 Bank des Hippokrates (Bildquelle: Smith *et al.*, 2013).

Die erste operative Osteotomie am Kniegelenk führte John Rhea Barton im Jahr 1835 durch. Um 1850 therapierte Bernhard von Langenbeck Rachitis-bedingte Fehlstellungen

und Ankylosen mittels Osteotomien, wobei jedoch gehäuft Infektionen auftraten. Die erste Tibiakopfoosteotomie wird A. L. Brett im Jahre 1934 zugeschrieben (Smith *et al.*, 2013).

Bei geschlossenen Wachstumsfugen und Beinachsenabweichung stellen kniegelenksnahe Korrekturosteotomien eine Therapieoption zur Korrektur der mechanischen Tragachse des Beines dar. Ziel ist, die mechanische Achse so durch das kontralaterale, gesunde Kompartiment zu führen, dass sie in der Nähe des Kniegelenkszentrums die Tibiaplateaulinie schneidet (Fujisawa *et al.*, 1979, Noyes *et al.*, 1993, Pape, 2014). Kniegelenksnahe Korrekturosteotomien werden anhand verschiedener Faktoren beschrieben (Lobenhoffer, 2014, Niemeyer *et al.*, 2017):

- anhand ihrer Lokalisation in Tibiakopfoosteotomien (*High tibial osteotomy, HTO*) und suprakondyläre Femurosteotomien (*Distal femoral osteotomy, DFO*)
- durch die geplante knöcherne Korrektur in eine varisierende oder valgisierende Osteotomie
- abhängig von der verwendeten Technik in eine aufklappende Osteotomie, bei der der Osteotomiespalt graduell geöffnet wird, und in eine zuklappende Osteotomie, bei der der Osteotomiespalt nach Entnahme eines Knochenkeils geschlossen wird

Die Fixierung des Osteotomieergebnisses erfolgt anschließend in der entsprechenden Korrekturposition zumeist mit einem winkelstabilen Plattenfixateur.

Bei der heute verbreiteten Tibiakopfkorrekturosteotomie wird durch Verschiebung der mechanischen Tragachse des Beines die Hauptbelastung von der kranken auf die gesunde kontralaterale Seite verschoben. Bei einem *Genu varum* und gleichzeitiger medialer Gonarthrose erfolgt eine Valgisierung, respektive bei *Genu valgum* und gleichzeitiger lateraler Gonarthrose eine Varisierung. Bei der valgisierenden, medial öffnenden Tibiakopfoosteotomie wird die mechanische Achse so korrigiert, dass sie durch das laterale Kompartiment geführt wird und den 62,5%-Punkt der Tibiaplateaubreite (Fujisawa-Punkt) schneidet (Fujisawa *et al.*, 1979, Galla *et al.*, 2014). Primäres Ziel ist die Schmerzreduktion und der Funktionsgewinn im betroffenen Gelenk. Sekundär soll das Fortschreiten des degenerativen Prozesses aufgehalten und der Einsatz von Endoprothesen hinausgezögert werden (Galla *et al.*, 2014, Gomoll *et al.*, 2016, Staubli und Jacob, 2010). Van Outerens *et al.* zeigten, dass die Tibiakopfoosteotomie bezüglich der Schmerzreduktion den konservativen Therapiestrategien überlegen ist (Van Outerens *et al.*, 2017). So ist die valgisierende Tibiakopfoosteotomie besonders bei jungen oder körperlich aktiven Patienten mit einer medialen unikompartimentellen Gonarthrose und Varusdeformität die Therapie der Wahl.

2.3.5.4 Knieendoprothetik

Als Alternative zu kniegelenkserhaltenden Therapieoptionen bei unikompartimenteller Gonarthrose kann die Implantation einer unikondylären Knieendoprothese, der sog. monokondylären Schlittenprothese, erfolgen. Voraussetzung ist hier, neben der unikompartimentellen medialen oder lateralen femorotibialen Gonarthrose, ein intakter, stabiler Bandapparat. Die Implantation kann aber unabhängig von der mechanischen Achse erfolgen und es ist keine Achskorrektur vorgesehen. Ist hingegen mehr als ein Kompartiment des Kniegelenks von arthrotischen Veränderungen betroffen, stellt bei entsprechenden Beschwerden die bikondyläre Knieendoprothese die letzte Stufe der Therapieeskalation dar (Jerosch *et al.*, 2015).

3 Hypothesen

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss der mechanischen Beinachse auf eine Früharthroseentstehung im medialen Tibiaplateau nach Innenmeniskusvorderhornresektion. Im translationalen Schafmodell wurden sechs Wochen postoperativ folgende Hypothesen überprüft:

- 1. Die Innenmeniskusvorderhornresektion induziert eine Früharthrose im medialen Tibiaplateau.**
- 2. Die Entstehung dieser Früharthrose findet in einem spezifischen topographischen Muster statt.**
- 3. Die Überlastung des medialen Tibiaplateaus durch eine varisierende Tibiakopfoosteotomie beschleunigt die Entstehung einer Früharthrose.**
- 4. Die Entlastung des medialen Tibiaplateaus durch eine valgisierende Tibiakopfoosteotomie verlangsamt die Entstehung einer Früharthrose.**

4 Materialien

4.1 Lösungen

Tab. 1 Verwendete Lösungen

Lösungen	Inhaltsstoffe	Konzentration / Menge / Puffer
ABC-Reagenz (Avidin-Biotin-Peroxidase-Complex)	PBS (<i>Phosphate Buffered Saline</i>)	10 ml
	Lösung A (Avidin)	2 Tropfen
	Lösung B (Biotinylierte-Meerrettich-Peroxidase)	2 Tropfen
Albuminbeschichtung	Albuminfiltrat	50 ml
	Glycerin	50 ml
	Thymol-Kristall	1 Kristall
Albuminfiltrat	Albumin	5,0 g
	NaCl	0,5 ml
	Aqua dest.	100 ml
Blockierungspuffer	BSA (<i>Bovines Serum Albumin, 7,5%</i>)	6 ml
	PBS (<i>Phosphate Buffered Saline</i>)	200 ml
DAB-Lösung (3-3'-Diaminobenzidine)	H ₂ O	5 ml
	Puffer-Stammlösung (pH = 7,5)	2 Tropfen
	DAB-Substratreagenz	4 Tropfen
	H ₂ O ₂	2 Tropfen
Entkalker-Lösung	Natrium-Citrat	100 g
	H ₂ O	ad. 500 ml
	Ameisensäure (90%)	250 ml
	H ₂ O	ad. 250 ml
Eosin-Lösung (0,5%)	Eosin G	5 g
	H ₂ O	ad. 1000 ml
Essigsäurelösung (1%)	Essigsäure (100%)	2 ml
	H ₂ O	ad. 200 ml
EtOH-Essigsäurelösung (Aufbewahrung)	Essigsäure (100%)	2,5 ml
	Ethanol (70%)	ad. 1000 ml
Echtgrün (0,02%)	Fast Green FCF (Echtgrün)	0,2 g
	H ₂ O	ad. 1000 ml
Formalin-Lösung (pH 7,4)	KH ₂ PO ₄	9,07 g
	Na ₂ HPO ₄	11,86 g
	Formalin-Stammlösung	140 ml
	H ₂ O	ad. 1000 ml
Hämatoxylinlösung n. Weigert	Hämatoxylin A n. Weigert	100 ml
	Hämatoxylin B n. Weigert	100 ml
Salzsäure-Lösung	HCl (Salzsäure, 37%)	5,4 ml
	H ₂ O	ad. 200 ml
Papain-Lösung	Papain	5 mg
	PBS (<i>Phosphate Buffered Saline</i>)	ad. 40 ml
PBE (<i>Phosphat Buffered EDTA</i>)	Na ₂ HPO ₄	7,1 g
	EDTA	1,86 g
	H ₂ O	500 ml
Safranin-O-Lösung	Safranin-O	1 g
	H ₂ O	ad. 1000 ml
Trypsin-Lösung (0,1%)	Trypsin-Stammlösung (25%)	200 µl
	H ₂ O	200 ml

Wasserstoff-Peroxid-Lösung (0,3%)	H ₂ O ₂	0,6 ml
	H ₂ O	200 ml

4.2 Chemikalien

Tab. 2 Verwendete Chemikalien

Chemikalie	Hersteller
ABC-Reagenz (Avidin-Biotin-Peroxidase-Reagenz)	Vector (Burlingame, CA, USA)
Albumin-Standard	Thermo Scientific (Rockford, IL, USA)
Ameisensäure (90%)	Fisher Scientific (Hampton, NH, USA)
Aqua dest.	Braun (Melsungen, Deutschland)
Bisbenzimid (Hoechst 33258) - Assay	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
BSA (<i>Bovines Serum Albumin</i>)	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
Chondroitin-6-Sulfat-Natriumsalz	Fluka (Buchs, Schweiz)
D-Cysteinhydrochloridmonohydrat	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
DAB-Reagenz	Vector (Burlingame, CA, USA)
Dimethylmethylenblau (DMMB) - Assay	Serva (Heidelberg, Deutschland)
Echtgrün (<i>Fast Green FCF</i>)	MP Biomedicals (Solon, OH, USA)
Echtgrün (<i>Fast Green</i>) (0,2%) (Goldner III)	Morphisto (Frankfurt am Main, Deutschland)
Eosin G	Roth (Karlsruhe, Deutschland)
Essigsäure (100%)	Apotheke im Universitätsklinikum Saarland (Homburg, Deutschland)
Ethanol (99%)	SAV-Liquid Production (Flintsbach, Deutschland)
Formaldehydlösung (4%)	Fischar (Saarbrücken, Deutschland)
FormalinstammLösung (37%)	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
Hämatoxylinlösung A n. Weigert	Roth (Karlsruhe, Deutschland)
Hämatoxylinlösung B n. Weigert	Roth (Karlsruhe, Deutschland)
Hämatoxylinlösung n. Harris	Roth (Karlsruhe, Deutschland)
Natriumcitrat	Fisher Scientific (Hampton, NH, USA)
Papain	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
PBS (<i>Phosphate Buffered Saline</i>)	Apotheke im Universitätsklinikum Saarland (Homburg, Deutschland)
Phosphormolybdänsäure-Orange-G (Goldner II)	Morphisto (Frankfurt am Main, Deutschland)
Pierce-BCA-Protein-Assay	Thermo Scientific (Rockford, IL, USA)
Roti Histokit II (Eindeckmittel)	Roth (Karlsruhe, Deutschland)
Safranin-O	Roth (Karlsruhe, Deutschland)
Salzsäure (37%)	Apotheke im Universitätsklinikum Saarland (Homburg, Deutschland)
Säurefuchsin-Ponceau-Azophloxin	Morphisto (Frankfurt am Main, Deutschland)
Standard-DNS-Lösung (10 µg/ml, Kalbsthymus)	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
Trypsin EDTA	GE Healthcare (Chicago, IL, USA)
Tusche (Schwarz)	Pelikan (Hannover, Deutschland)
Typ-II-Kollagen Standard	MD Bioproducts (Saint Paul, MN, USA)
Waschpuffer-Konzentrat (10x)	MD Bioproducts (Saint Paul, MN, USA)
Wasserstoff-Peroxid	Apotheke im Universitätsklinikum Saarland (Homburg, Deutschland)

Xylol

Fischar (Saarbrücken, Deutschland)

4.3 Antikörper

Tab. 3 *Verwendete Antikörper*

Bezeichnung	Spezies	Hersteller
Anti-Maus-IgG (biotinyliert)	Ziege	Vector (Burlingame, CA, USA)
Anti-Typ-II-Kollagen	Maus	Acris Antibodies (Hiddenhausen, Deutschland)

4.4 Geräte und Verbrauchsmaterialien

Tab. 4 *Verwendete Geräte und Verbrauchsmaterialien*

Gerät	Hersteller
Abdecktuch Foliodrape (10 cm x 50 cm)	Hartmann (Heidenheim, Deutschland)
Abdecktuch Raucodrape (75 cm x 75 cm)	Lohmann & Rauscher (Rengsdorf, Deutschland)
Abdecktuch Secu-Drape (75 cm x 75 cm)	Sengewald (Rohrdorf-Thansau, Deutschland)
Aluminium-Sprühverband	Selectavet (Weyarn, Deutschland)
Amoxicillin / Clavulansäure	Pfizer (New York City, NY, USA)
Auswertungscomputer Dell Precision T5610	Dell (Round Rock, TX, USA)
Autoklav AMA-240	Astell (Sidcup, Großbritannien)
Bohrmaschine, oszillierende Säge	Stryker (Duisburg, Deutschland)
Canon EOS 700 Spiegelreflexkamera, Standardobjektiv	Canon (Tokio, Japan)
Carprofen	Pfizer (New York City, NY, USA)
Deckgläser (24 mm x 60 mm)	R. Langenbrinck (Emmendingen, Deutschland)
Dekupiersäge	Scheppach (Ichenhausen, Deutschland)
Digitalkamera CC-12 für Mikroskop BX-45	Soft Imaging System (Münster, Deutschland)
Durapore	3M (Saint Paul, MN, USA)
Eppendorf Tube (5 ml)	Eppendorf (Hamburg, Deutschland)
Falcon Tube	Fisher Scientific (Hampton, NH, USA)
Fettstift Liquidblocker	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
Gefrierschrank -20°C	Bosch (Gerlingen-Schillerhöhe, Deutschland)
Gefrierschrank -74°C Platinum 550	Angelantoni Industrie (Massa, Italien)
GENios Spektrophotometer / Fluorometer	Tecan (Männedorf, Schweiz)
Inkubator CB 150 (37°C)	Binder (Tuttlingen, Deutschland)
Isofluran (1,5%)	Baxter (Deerfield, IL, USA)
Kühlplatte EG 1140-C	Leica (Nussloch, Deutschland)
Lab Marker Securline	Aspen Surgical (Caledonia, MI, USA)
Magnetrührer RH Basic 2	IKA (Staufen, Deutschland)
Mausbett, Rattenbett für Mikro-CT	Bruker Skyscan (Kontich, Belgien)
Mikro-CT Skyscan 1776	Bruker Skyscan (Kontich, Belgien)
Mikrofokus-Computertomographie-Röntgenröhre	Hamamatsu (Hamamatso City, Japan)
Mikroskop BX-45, CK-2, Cx-31	Olympus (Hamburg, Deutschland)
Mittelzugbinde Salva Last	Fuhrmann (Much, Deutschland)
Nadelhalter	Aesculap (Tuttlingen, Deutschland)

Nahtmaterial PDS Plus 2-0, Vicryl 2-0, 12-mal 45 cm	Ethicon (Somerville, NJ, USA)
Paraffin-Granulat Paraplast X-tra	Leica (Nussloch, Deutschland)
Paraffinausgießstation EG 1140-H	Leica (Nussloch, Deutschland)
Parafilm	Bemis (Neenah, WI, USA)
Pinsel für Tusche	Pelikan (Hannover, Deutschland)
Pinzette (anatomisch, chirurgisch)	Aesculap (Tuttlingen, Deutschland)
Pipettierhilfe Pipetus-Akku	Hirschmann (Eberstadt, Deutschland)
Plattenschüttler LabNet Orbit LS	Labnet (Woodbridge, NJ, USA)
Propofol (2%)	AstraZeneca (London, Großbritannien)
Reprostativ mit Reproarm RTX	Kaiser Fototechnik (Buchen, Deutschland)
Rotationsmikrotom RM 2135, RM 2235	Leica (Nussloch, Deutschland)
S-Monovette K3-EDTA	Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland)
Siemens Somatom Force (Klinischer Computertomograph)	Siemens (Erlangen, Deutschland)
Skalpellgriff (Gr. 3, 4)	Aesculap (Tuttlingen, Deutschland)
Skalpellklingen (Nr. 15, 24)	Aesculap (Tuttlingen, Deutschland)
Sterile Mullkompressen (10 cm x 10 cm)	Fink & Walter (Merchweiler, Deutschland)
SuperFrost / Super Frost Plus Objektträger	R. Langenbrinck (Emmendingen, Deutschland)
T61	Intervet, Merck Group (Kenilworth, NJ, USA)
Tischzentrifuge Qualitron Mikrozentrifuge	Krackeler Scientific (Albany, NY, USA)
TomoFix medialer Plattenfixateur, Schrauben	DePuy Synthes (Zuchwil, Schweiz)
Toppits Gefrierbeutel	Cofresco (Minden, Deutschland)
Vlieskompressen (10 cm x 10 cm)	Fink & Walter (Merchweiler, Deutschland)
Vortex Reagenzglasmischer 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)
Xylazin (2%)	Bayer HealthCare (Leverkusen, Deutschland)

4.5 Software

Tab. 5 Verwendete Software

Programm	Verwendung	Hersteller
Affinity Designer	Illustrationen, Abbildungen	Serif (Nottingham, Großbritannien)
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-CT Skyscan 1776	Bruker Skyscan (Kontich, Belgien)
CT-Analyzer	Auswertung der Mikro-CT Daten	Bruker Skyscan (Kontich, Belgien)
CT-Vol	3D-Rekonstruktion der Mikro-CT Bilder	Bruker Skyscan (Kontich, Belgien)

CT-Vox	Volumenrendering-Software	Bruker Skyscan (Kontich, Belgien)
DataViewer	Rotation und Betrachten der Mikro-CT-Bilder	Bruker Skyscan (Kontich, Belgien)
GPU Recon Server	Steuerung Verbund Dell PCs für Rekonstruktion	Bruker Skyscan (Kontich, Belgien)
GraphPad PRISM	Statistische Analysen, Box Plots	GraphPad Software (San Diego, CA, USA)
Microsoft Excel	Statistische Analysen und Korrelationen	Microsoft Corporation (Redmond, WA, USA)
NRecon	Rekonstruktion der Mikro-CT Bilder	Bruker Skyscan (Kontich, Belgien)
PAST	Multivariate Analysen	Hammer & Harper (Universität Oslo, Norwegen)
Sigma Plot	Korrelationsanalysen	SYSTAT Software (San Jose, CA, USA)
XLSTAT	Statistische Analysen und Korrelationen	Addinsoft (Paris, Frankreich)

5 Methodik

Tab. 6 Gruppeneinteilung und Methodik

	Kontrolle		Therapie	
	Kontrolle	pMMx	Varus + pMMx	Valgus + pMMx
Seite	L	R	R	R
Kniegelenke	n = 24	n = 8	n = 8	n = 8
Meniskusteilresektion	Nein	Ja	Ja	Ja
Tibiakopfosteotomie	Nein	Ja	Ja	Ja
Operative Therapie	Nein	Nein	Ja	Ja

OP



Versuchsdauer: 6 Wochen, Vollbelastung unmittelbar postoperativ

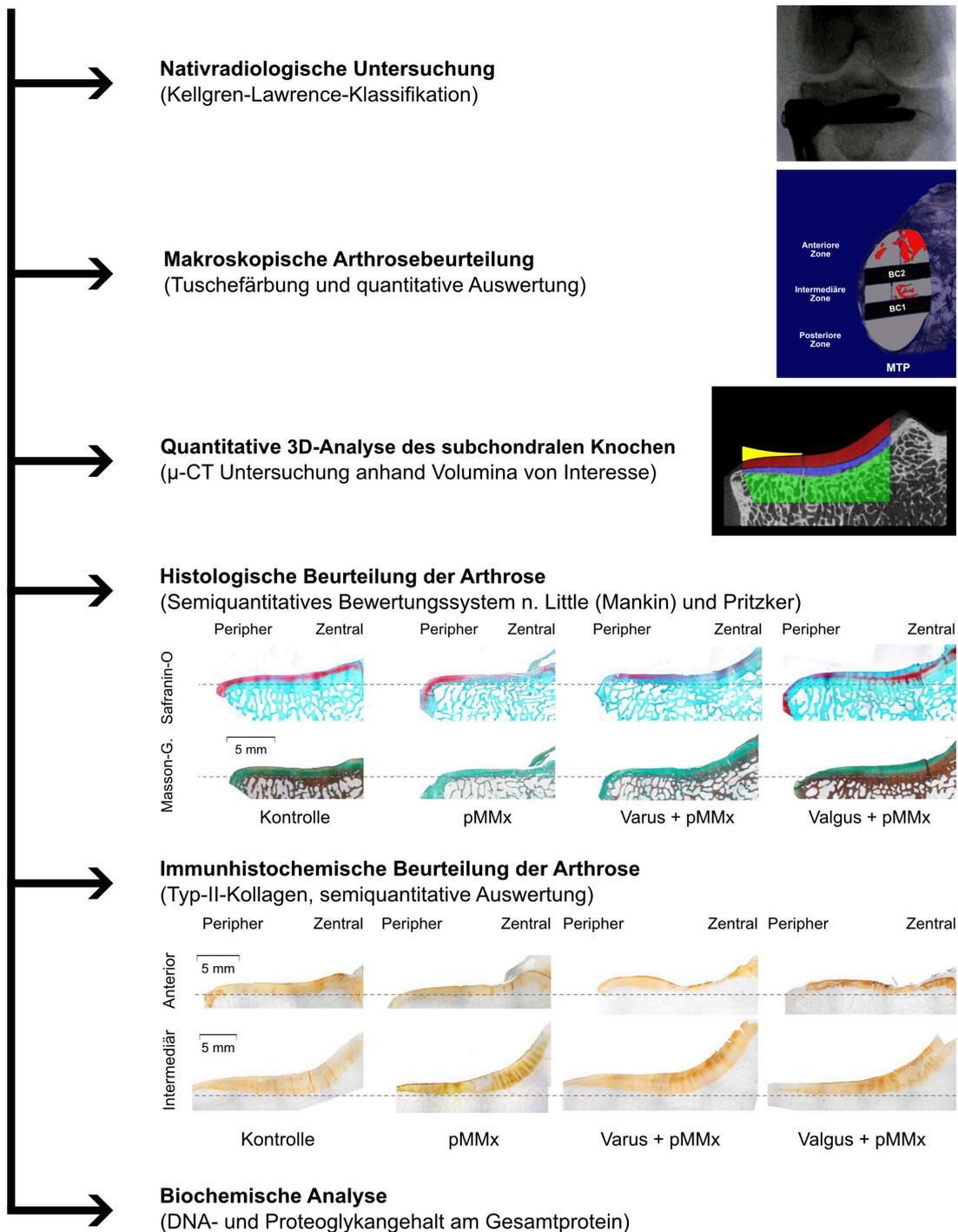


Abb. 5 Überblick der Methodik.

5.1 Großtiermodell

Die Versuche fanden mit Genehmigung des saarländischen Landesamtes für Verbraucherschutz (Versuchsvorhaben Nr. 43 / 2015) statt. Nach sonografischem Trächtigkeitsausschluss wurden 24 gesunde, weibliche Merinoschafe (Alter: 12 - 20 Monate, Körpergewicht: 70 kg \pm 20 kg) von einem akkreditierten Zuchtbetrieb für Versuchstiere (Barbara Schleich, St. Georg-Straße 9, 85649 Kirchstockach) bezogen. Die Wahl der Probengröße von acht Tieren pro Gruppe beruht auf einer Studie von Orth *et al.*, die die Probengröße bei experimentellen Knorpeltherapieverfahren im Tiermodell untersuchten (Orth *et al.*, 2013). Die Schafe wurden nach einem standardisierten Ernährungsplan gefüttert und erhielten Wasser zur freien Verfügung. Eine kontinuierliche veterinärmedizinische Überwachung war während des gesamten Versuchszeitraums gewährleistet.

5.2 Narkose und Operationsverfahren

Sowohl die Operationen als auch die Tötung der Versuchstiere fanden im Institut für Klinisch-Experimentelle Chirurgie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Menger) am Universitätsklinikum des Saarlandes unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. Henning Madry statt. Nach einer 12-stündigen Fastenzeit wurde den Tieren intravenös Xylazin (2%, 0,05 mg/kg KG), Propofol (2%, 20 ml) und Carprofen (1,4 mg/kg KG) verabreicht. Anschließend wurden die Schafe endotracheal intubiert und die Narkose durch Inhalation von Isofluran (1,5%) und intravenöser Gabe von Propofol (6-12 mg/kg KG/h) aufrechterhalten. Alle Operationen wurden durch Univ.-Prof. Dr. med. Henning Madry und Prof. Dr. med. Dietrich Pape am rechten Kniegelenk der Schafe durchgeführt, das linke Kniegelenk diente als nichtoperierte Kontrolle (Kontrollgruppe).

Bei allen Schafen wurde am rechten Kniegelenk als Äquivalent einer funktionellen Menishektomie das anteriore Drittel des medialen Meniskus inklusive der medialen anterioren Meniskuswurzel reseziert. Konsekutiv erhielten die Schafe einseitig am gleichen Bein eine Tibiakopfosteotomie:

- 8 Schafe erhielten eine Tibiakopfosteotomie ohne Änderung der mechanischen Beinachse (pMMx = Arthroseguppe)
- 8 Schafe erhielten eine varisierende, schließende Tibiakopfosteotomie (Varus + pMMx = Überlastung des medialen Tibiaplateaus, Korrekturwinkel 4,5°)
- 8 Schafe erhielten eine valgusierende, öffnende Tibiakopfosteotomie (Valgus + pMMx = Entlastung des medialen Tibiaplateaus, Korrekturwinkel 4,5°)

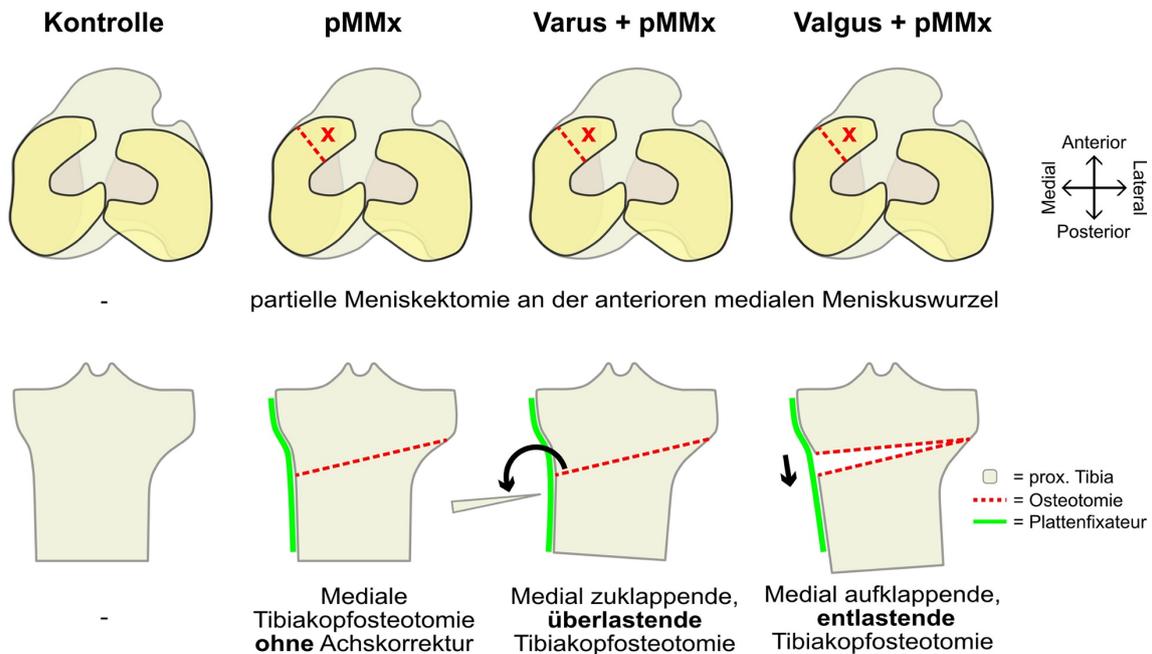


Abb. 6 Schematische Darstellung der Operationsverfahren an der rechten Tibia des Schafes. In der oberen Reihe Aufsicht auf ein rechtes Tibiaplateau mit Darstellung der partiellen Meniskusresektion zur Destabilisierung des Innenmeniskus, die gelben Flächen entsprechen der physiologischen Lage der Menisken. Die untere Reihe zeigt eine rechte Tibia und verdeutlicht die Änderung der mechanischen Achse durch eine Tibiakopfosteotomie. Während bei der medial zuklappenden, überlastenden Tibiakopfosteotomie ein Keil entfernt wird, wird der Osteotomiespalt bei der medial aufklappenden, entlastenden Tibiakopfosteotomie graduell aufgedehnt.

Nach Rasur, sterilem Abwaschen und Abdecken des rechten Kniegelenks erfolgte über einen medialen, parapatellaren Hautschnitt eine Miniarthrotomie ohne Luxation der Patella. Nach Identifikation der vorderen Meniskuswurzel wurde das *Ligamentum meniscotibiale anterius mediale* ansatznah mit einem Skalpell (Gr. 15) vollständig durchtrennt und das anteriore Drittel des medialen Meniskus unter Schonung des Innenbandes reseziert. Nach ausgiebiger Spülung des Gelenks erfolgte der Verschluss der Kapsel und die Erweiterung des Hautschnitts nach distal. Nach Lösung der oberflächlichen Fasern des Innenbandes erfolgte die Darstellung des medialen Tibiakopfes. Die Osteotomieebene wurde definiert und die horizontale Osteotomie mit einer oszillierenden Säge durchgeführt. Der Sägeschnitt betrug in mediolateraler Ausdehnung zwei Drittel der Breite des Tibiaplateaus. Lateral wurde eine Knochenbrücke („hinge“, ca. 5 mm breit) zur Stabilisierung der Osteotomie belassen. Die ventral ansteigende Osteotomie wurde dorsal der Insertion der Patellarsehne an der *Tuberositas tibiae* in einem Winkel von 120° zur horizontalen Osteotomie durchgeführt (Pape und Madry, 2013).

In der Arthrosegruppe (pMMx) erfolgte nach der Osteotomie eine graduelle Aufdehnung des Osteotomiespalt bis zu einer Keilbasishöhe von 4 mm. Die anschließende bikortikale Plattenosteosynthese mit einem winkelstabilen Implantat (TomoFix medialer Plattenfixateur) erfolgte dann nach Wiederklicken des Osteotomiespalt und Wiederherstellung der ursprünglichen Beinachse. Das Ziel war eine identische

Operationstechnik, um die Vergleichbarkeit mit den beiden Therapiegruppen nicht durch eine unterschiedliche Primärstabilität bei reiner Osteotomie ohne Alterierung des Osteotomiespalts auszuschließen. In der Entlastungsgruppe (Valgus + pMMx) wurde der horizontale Osteotomiespalt unter Sicht bis zu einer Keilbasishöhe von 4 mm, entsprechend einem Korrekturwinkel von $4,5^\circ$, langsam aufgespreizt, um eine Fraktur der Gegenkortikalis zu verhindern. Abschließend erfolgte die Sicherung der Korrektur durch o. g. Implantatsystem (Pape und Madry, 2013). Für die varisierende Osteotomie der Überlastungsgruppe (Varus + pMMx) wurde an gleicher Lokalisation ein Keil mit einer Keilbasishöhe von 4 mm entnommen und nach graduellem Schließen ein TomoFix Plattenfixateur implantiert.

Nach Spülung des Situs erfolgte der schichtweise Wundverschluss mit Verschluss der Kapsel und des Retinaculums bzw. der Sehne des *M. quadriceps femoris* mit resorbierbaren Einzelknopfnähten der Stärke USP 2-0. Es folgte die Subkutannaht in invertierender Einzelknopftechnik und der endgültige Wundverschluss mit Wundklammern. Abschließend wurde die Wunde mit Braunol desinfiziert und ein Aluminium-Sprühverband aufgebracht.

5.3 Postoperative Behandlung

Intraoperativ und am ersten postoperativen Tag wurde jedem Tier Carprofen (4 mg/kg KG) verabreicht sowie eine Antibiotikaprophylaxe mit Amoxicillin / Clavulansäure (30 mg/kg KG) durchgeführt. Die Tiere durften postoperativ sofort vollbelasten und verbrachten sechs Wochen in den Außenställen des Instituts für Klinisch-Experimentelle Chirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes.

5.4 Euthanasie

Die Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung wurde wie oben beschrieben durchgeführt. Durch intravenöse Injektion von Tetracainhydrochlorid, Mebezoniumiodid und Embutramid (T61) wurden die Tiere durch Auslösen eines Herzstillstands euthanasiert.

5.5 Klinische Computertomographie

Je ein Hinterlauf der Versuchsgruppen (Kontrolle, pMMx, Varus + pMMx, Valgus + pMMx) wurde zunächst als Ganzes belassen und nach Implantatentfernung (pMMx, Varus + pMMx, Valgus + pMMx) in einem klinischen Computertomographen gescannt. Die akquirierten Bilder wurden zur Darstellung der Veränderung der mechanischen Beinachse durch die Tibiakopfosteotomie genutzt.

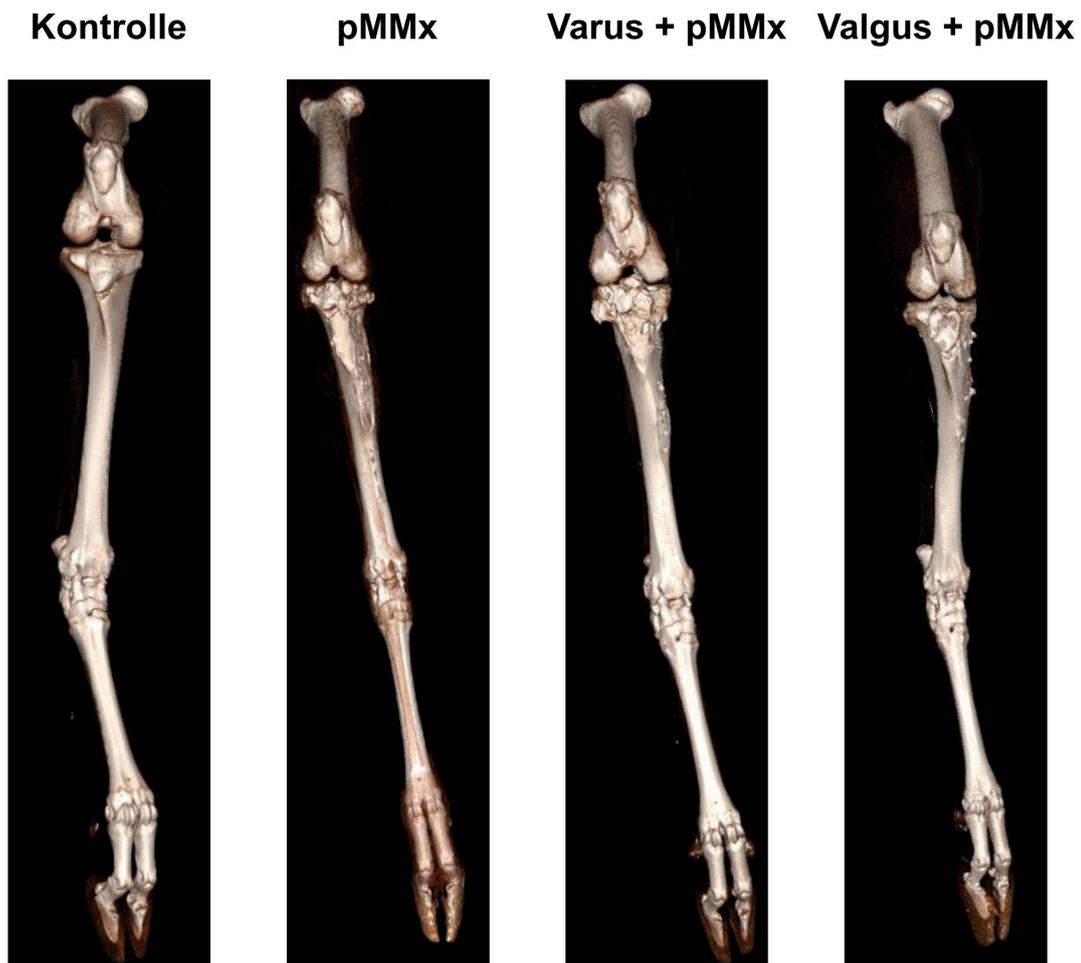


Abb. 7 Computertomographische 3D-Rekonstruktion der Hinterläufe. Koronare Aufnahme mit einem klinischen Computertomographen nach Euthanasie und Implantatentfernung.

5.6 Probenentnahme und Zoneneinteilung

Nach Tötung der Versuchstiere erfolgte die en bloc-Resektion des Kniegelenks mit kniegelenksumgreifender Muskulatur, nach diaphysärer Absetzung im mittleren Drittel von Femur und Tibia. Zur Bestimmung des anatomischen femorotibialen Winkels wurden standardisierte Röntgenbilder im anterior-posterioren Strahlengang angefertigt.

Daran anschließend erfolgte nach medialer Arthrotomie die standardisierte Entnahme der Menisken, des distalen Femurs, der Synovialmembran, der Patella sowie der proximalen Tibia. Nach Fotodokumentation erfolgte die vollständige Implantatentfernung der medialen Tibiakopfplatten und eine transmetaphysäre Osteotomie des Tibiaplateaus 2 cm unterhalb des medialen Gelenkniveaus. Die Proben wurden dann umgehend nativ bei -80°C bis zur weiteren Verwendung asserviert.

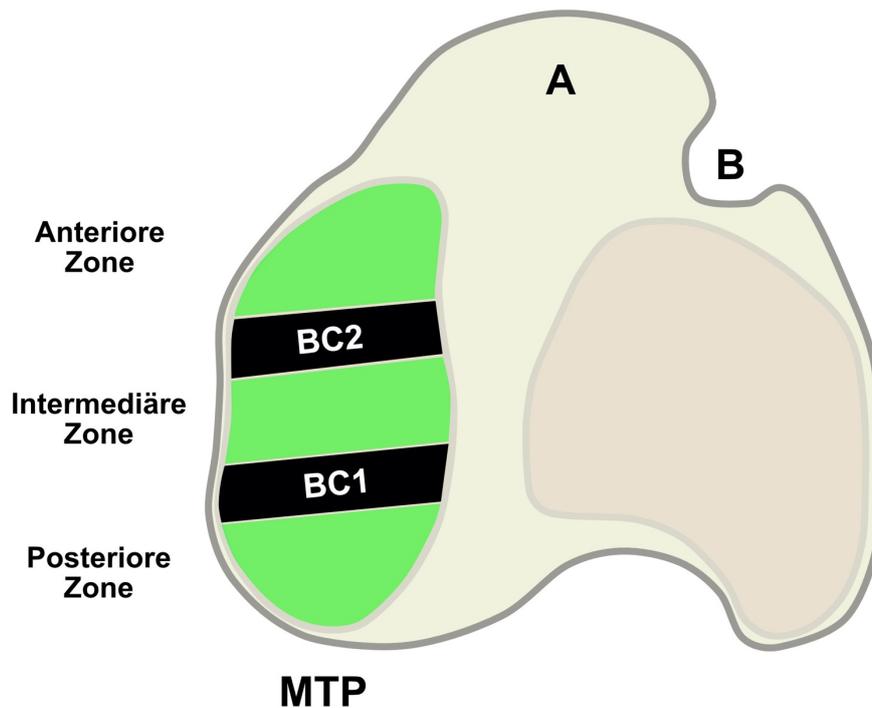


Abb. 8 Schematische Darstellung eines rechten Tibiaplateaus des Schafes. Die grünen Flächen entsprechen den Auswertungsbereichen (anteriore, intermediäre, posteriore Zone), die schwarzen Flächen den Entnahmestellen (BC1, BC2, je 4 mm breit). A ist die Tuberositas tibiae, B der Sulcus der Sehne des Musculus extensor digitorum longus. MTP = mediales Tibiaplateau.

Für das in dieser Arbeit untersuchte mediale Tibiaplateau wurden die Proben wie folgt asserviert: Mit einem 20 mm breiten Flachmeißel erfolgte von posterior nach anterior die Gliederung in fünf Zonen: Ausgehend von der ventralen Begrenzung der medialen posterioren Meniskuswurzel wurde eine 4 mm breite Zone BC1 definiert. Der gesamte dahinterliegende Bereich wurde als posteriore Zone definiert. Ventral der Zone BC1 wurde die 4 mm breite intermediäre Zone und daran fortsetzend die Zone BC2 abgegrenzt. Der gesamte davor liegende Bereich wurde als anteriore Zone bezeichnet. Die osteochondralen Proben der anterioren, intermediären und posterioren Zone wurden für die weiteren Analysen in dieser Arbeit genutzt. Für die Histologie wurde lediglich das anteriore und intermediäre Kompartiment untersucht, da die zu erwartenden Veränderungen bei Innenmeniskusvorderhornresektion ihren Schwerpunkt in diesen Bereichen haben. Der Gelenkknorpel der Zonen BC1 und BC2 wurde umgehend entnommen und einem Kooperationspartner (Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Andrea Vortkamp, Zentrum für Medizinische Biotechnologie (ZMB), Universität Duisburg-Essen) zur Untersuchung von RNS-Expressionsmustern überlassen. Diese Analysen sind nicht Bestandteil dieser Arbeit. Für die biochemischen Analysen wurde der Gelenkknorpel der antero-intermediären Zone (BC2) verwendet. Nach Entnahme wurden die Proben sofort in flüssigem Stickstoff überführt und bis zur weiteren Verwendung bei -80°C gelagert.

5.7 Nativradiologische Untersuchung

An den standardisierten a. p. Röntgenaufnahmen der Kniegelenke wurde die anatomische femorotibiale Achse bestimmt. Auf Grundlage der radiologischen Arthroseklassifikation nach Kellgren-Lawrence wurden die Bilder von zwei verblindeten Untersuchern (Lars Goebel, Jan Reinhard) befundet (Kellgren und Lawrence, 1956, Luyten *et al.*, 2012). Die radiologische Arthroseausprägung wird in Abhängigkeit der Charakteristika osteophytäre Anbauten, Verschmälerung des Gelenkspalts, subchondraler Sklerosierung und Deformierung der Knochenenden in vier Grade eingeteilt.

Tab. 7 Modifizierte radiologische Arthroseklassifikation n. Kellgren-Lawrence

Osteophyten	Gelenkspalt	Sklerosierung	Deformierung	Grad
Keine	Unverändert	Keine	Keine	0
Möglich	Fraglich verschmälert	Keine	Keine	1
Eindeutig	Möglich verschmälert	Keine	Keine	2
Mäßig groß, multiple	Eindeutig verschmälert	Etwas	Möglich	3
Groß, multiple	Aufgehoben	Schwer	Eindeutig	4

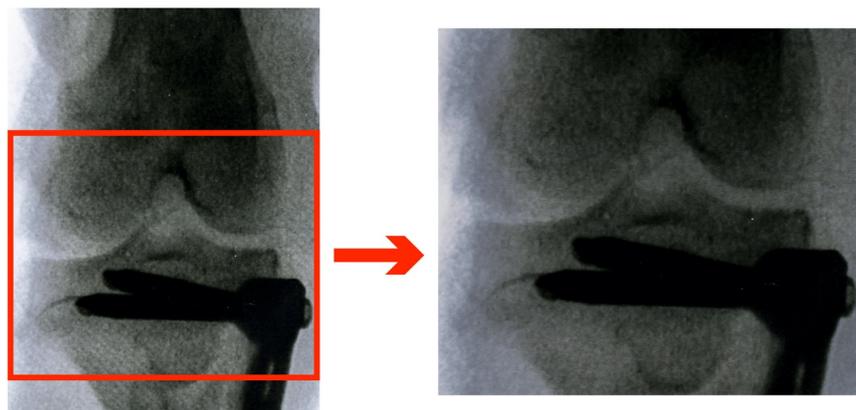


Abb. 9 Nativradiologische Untersuchung des rechten Kniegelenks im anterior-posterioren Strahlengang. Das rechte Bild zeigt eine vergrößerte Darstellung des rot umrandeten Bereiches.

5.8 Tuschefärbung

Vor der Tuschefärbung wurden die Proben für 48 h in einer Formaldehydlösung (4%) fixiert und anschließend in eine Ethanol-Essigsäurelösung zur weiteren Lagerung überführt.

Durch Aufbringen von Tusche (*India Ink*) auf den hyalinen Gelenkknorpel wurde die Ausdehnung der Arthrose auf dem Tibiaplateau makroskopisch quantifiziert. Nach vorsichtigem Benetzen der Tibiaplateaus mit schwarzer Tusche für 30 s wurde diese mit einer feuchten Vlieskompressen unter Vermeidung von Druck wieder abgetupft. Das Verfahren beruht auf der Tuscheansammlung in arthrotisch veränderten Bereichen mit angerauter Oberflächenstruktur bzw. Defektbereichen. Nach dem Abtupfen verbleibt die

Tusche lediglich in arthrotisch veränderten Bereichen, von intaktem Knorpel lässt sie sich rückstandslos entfernen (Schmitz *et al.*, 2010). Die Tibiaplateaus wurden auf einer Fotostation mit einer Spiegelreflexkamera im Abstand von 50 cm und bei standardisierten Beleuchtungsverhältnissen fotografiert. Die Auswertung der Färbungen erfolgte durch drei verblindete Untersucher (Svea Schroeder, Melina Berlin, Jan Reinhard) mit der Software *CellSens*.

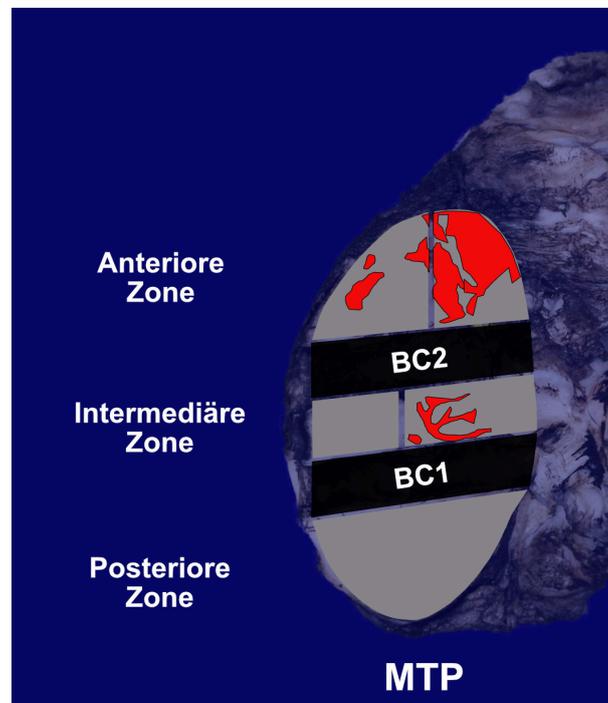


Abb. 10 Makroskopische Darstellung eines rechten medialen Tibiaplateaus nach Fixierung und Tuschefärbung. Zoneneinteilung in anterior-peripher und -zentral, intermediär-peripher und -zentral sowie posterior. Graue Flächen stellen Bereiche ohne Arthrose dar, rote Flächen verdeutlichen den Arthrosenachweis mittels Tuschefärbung. Schwarze Flächen repräsentieren die Knorpel-Entnahmezonen (BC1, BC2, je 4 mm breit), MTP = mediales Tibiaplateau.

Durch Abgleich mit den klinischen Bildern mit *in situ* befindlichen Menisken zum Zeitpunkt der Tötung konnte für die intermediäre Zone eine Einteilung in einen peripheren, meniskusbedeckten und zentralen, meniskusunbedeckten Anteil erfolgen. Dazu wurde das Verhältnis der Fläche von meniskusbedecktem Anteil zur Gesamtbreite des medialen Tibiaplateaus bestimmt. Der mittlere prozentuale Anteil der peripheren, meniskusbedeckten Fläche in der intermediären Zone betrug $\approx 39,7\%$. Zum Ausschluss von Messungenauigkeiten, redundanter Verwendung von Daten und unter Beachtung der interindividuellen Unterschiede wurde ein Sicherheitsintervall von $\pm 5\%$ angenommen, sodass standardisiert eine Unterteilung in einen peripheren Bereich zwischen $0\% - 34,7\%$, und einen zentralen Teil zwischen $44,7\% - 100\%$ angenommen wurde. In der anterioren Zone erfolgte die Unterteilung durch arithmetisches Mitteln in eine mediale periphere ($0\% - 45\%$ der medio-lateralen Breite des medialen Tibiaplateaus) und laterale zentrale Zone ($55\% - 100\%$) mit kongruentem Sicherheitsintervall. Die posteriore Zone wurde unverändert übernommen.

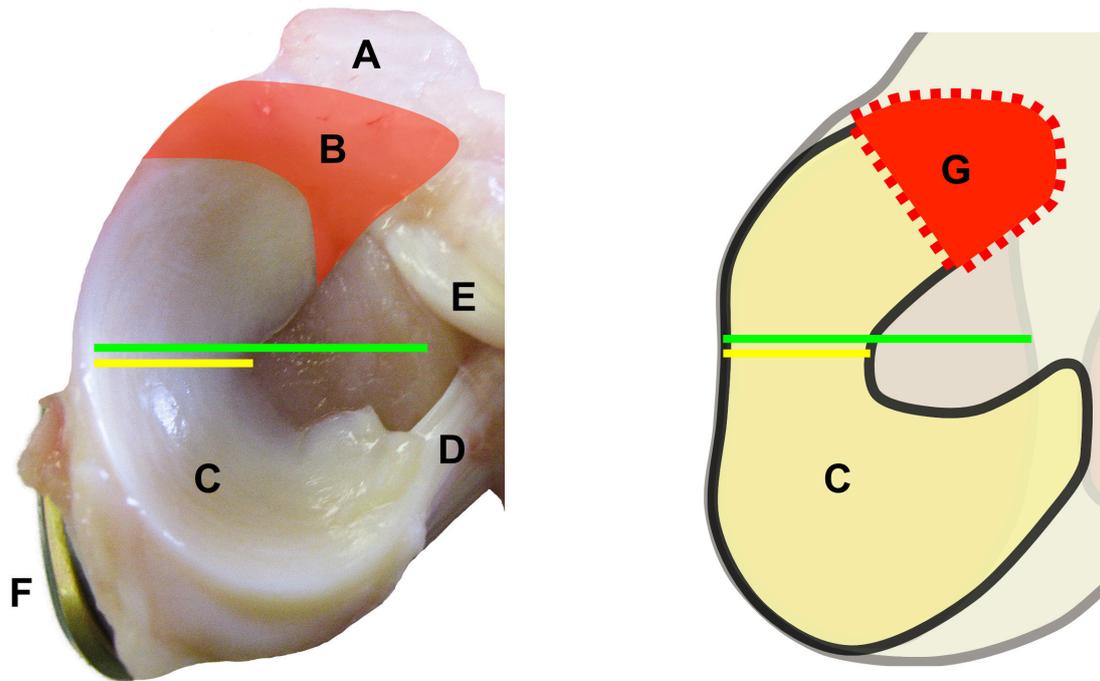


Abb. 11 Meniskusbedecktes rechtes mediales Tibiaplateau und Berechnung des meniskusbedeckten Anteils. Die Abbildung links zeigt ein meniskusbedecktes rechtes mediales Tibiaplateau. Die rote Einfärbung (B) verdeutlicht Narbengewebe im Bereich der ehemaligen anterioren medialen Meniskuswurzel. Die grüne Linie repräsentiert die Breite des medialen Tibiaplateaus, die gelbe Linie die Breite des medialen Meniskus. Corpus adiposum infrapatellare (A), medialer Meniskus (C), posteriore Meniskuswurzel (D), Ansatz des vorderen Kreuzbandes (E) und Implantatmaterial in situ (F). Rechts schematische Darstellung meniskusbedecktes rechtes mediales Tibiaplateau. Die rote Fläche (G) verdeutlicht die Innenmeniskusvorderhornresection.

In den fünf definierten Zonen wurden die mit Tusche hervorgehobenen Arthrosebereiche mittels Software separat quantifiziert und sowohl zur Gesamtfläche der jeweiligen Zone als auch als Mittelwert aller fünf Zonen ins Verhältnis gesetzt.

5.9 Mikro-Computertomographie

5.9.1 Bildakquisition

Die Untersuchung der Tibiaplateauproben erfolgte in einem Skyscan 1776 *in vivo*-Mikro-Computertomographen, der eine maximale Auflösung von 9 μm erreicht. Aufgrund der Abmessungen der Tibiaplateaus wurde ein Karbonrattenbett als Probenhalter verwendet. Zum Schutz vor Austrocknung wurden die Proben in Plastiktüten luftdicht verpackt und mit Klebeband gegen Verrutschen gesichert.

Die Bedienung des Mikro-Computertomographen erfolgte mit der vom Hersteller zur Verfügung gestellten *Control Software for Skyscan 1776*. Für die Akquisition von 16 bit-Durchleuchtungsbildern wurde zur Härtung der Röntgenstrahlen ein 0,5 mm dicker Kupfer / Aluminium-Filter (Cu+Al-Filter) verwendet. Für die Anodenspannung wurden 90 kV gewählt, entsprechend wurde die Stromstärke systemseitig auf ca. 276 mA angepasst. Die räumliche Auflösung betrug 18 μm in allen Ebenen. Eine 180°-Rotation wurde ausgewählt, mit Anfertigung von einem Durchleuchtungsbild pro 0,4° Kamerarotationsversatz (*Rotation Step* = 0,40°), entsprechend 450 Durchleuchtungsbildern pro Scan. Die Durchleuchtungsdauer betrug pro Bild 270 ms. Um robustere Rohdatensätze zu erhalten und das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis zu verbessern, wurden von jeder Kameraposition drei Bilder angefertigt und ein Mittelwert aus diesen Bildern generiert (*Averaging Frames* = 3). Um eine Quantifizierung der Knochenmineraldichte zu ermöglichen, wurden zwei Phantome mit definierter Dichte (250 mg CaHA/cm³ bzw. 750 mg CaHA/cm³) zusammen mit den Proben gescannt.

Die Bildrekonstruktion für die Berechnung von dreidimensionalen CT-Datensätzen erfolgte mit der Software *NRecon* nach einem modifizierten Feldkamp *cone-beam* Algorithmus (Feldkamp *et al.*, 1989). Die Durchleuchtungsbilder wurden für eine optimierte Rekonstruktion nach einem standardisierten Protokoll in der Software *NRecon* nachbearbeitet: Kantenglättung (*Smoothing* = 2), Fehlausrichtungskorrektur (*Misalignment correction* = 1), Ringartefaktkorrektur (*Ring artifacts reduction* = 10), und Strahlaufhärtung (*Beam hardening* = 30%). Für die Rotation der Datensätze zur Generierung standardisierter koronarer Rekonstruktionen wurde die Software *DataViewer* genutzt (Olah *et al.*, 2018).

5.9.2 Regionen von Interesse

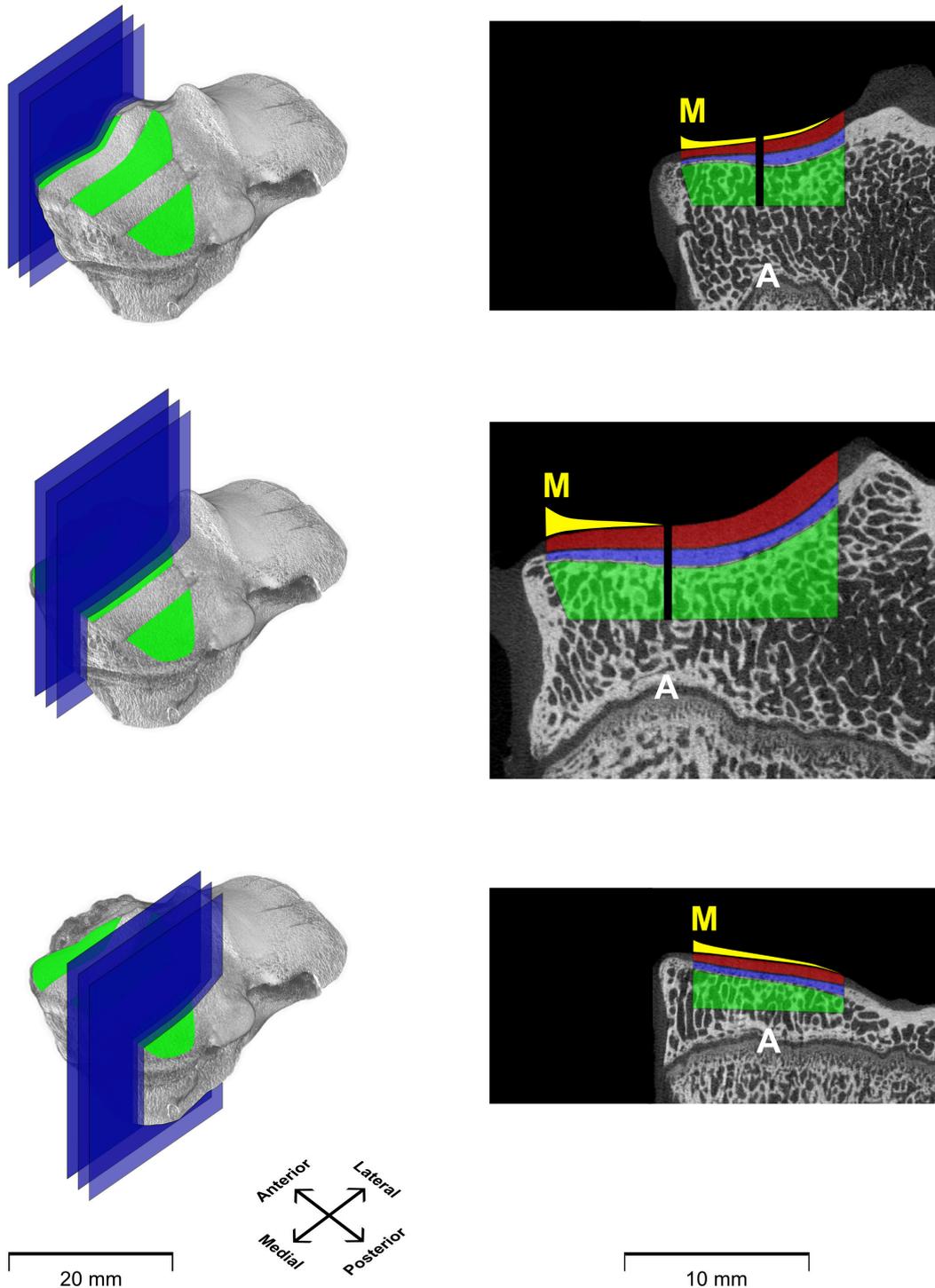


Abb. 12 Repräsentative Mikro-Computertomographie eines rechten Tibiaplateaus. Die linke Spalte zeigt die dreidimensionale Darstellung eines rechten Tibiaplateaus mit den Volumina von Interesse (VOIs) im anterioren, intermediären und posterioren Tibiaplateau (linkes oberes, mittleres bzw. unteres Bild). Blaue Rechtecke als Darstellung der koronaren Bildrekonstruktionen in der rechten Spalte. Grüne Flächen anterior-posteriore Ausdehnung der Auswertungsbereiche für die Regionen- bzw. Volumina von Interesse (ROI / VOI). Die rechte Spalte stellt die koronare Bildrekonstruktion eines rechten medialen Tibiaplateaus mit exemplarisch eingezeichneten ROIs des anterioren, intermediären und posterioren Bereichs (rechtes oberes, mittleres bzw. unteres Bild) dar. Pro Bereich wurden im Durchschnitt 200 Bilder ausgewertet und ROIs eingezeichnet. Durch kumulative Auswertung der ROIs konnten VOIs gebildet werden. Im Bereich des anterioren Tibiaplateaus erfolgte eine Unterteilung der ROIs / VOIs in anterior-zentral und anterior-peripher. Korrespondierend zur makroskopischen Auswertung erfolgte für den anterioren und intermediären Anteil anhand der Lage des Meniskus eine Unterteilung in peripher und zentral. Die gelbe Fläche repräsentiert den Meniskus, die rote Fläche stellt die ROI des Gelenkknorpels dar, die blaue Fläche die ROI der subchondralen Knochenplatte, die grüne Fläche die ROI der subartikulären Spongiosa. A bezeichnet die Wachstumsfuge, M den Meniskus.

Die Datensätze mit den koronaren Rekonstruktionen der Tibiaplateaus bestanden im Durchschnitt aus 2800 Bildern. Es erfolgte in anterior-posteriorer Ausdehnung identisch zur makroskopischen Auswertung eine Unterteilung in eine anteriore, intermediäre und posteriore Zone. Jede Zone bestand dabei im Durchschnitt aus 200 Bildern. Die Zonen der Entnahmestellen des Gelenkknorpels für die biochemischen Untersuchungen konnten anhand des fehlenden Gelenkknorpels in allen Fällen sicher identifiziert werden und wurden für die weiteren Analysen ausgeschlossen (s. Kapitel 5.6). Analog zur makroskopischen Auswertung wurden die anteriore und intermediäre Zone anhand der Lage des Meniskus in eine periphere und zentrale Zone unterteilt. (s. Kapitel 5.8).

In den fünf definierten Zonen jedes medialen Tibiaplateaus wurden mit der Software *CTAnalyzer* Regionen von Interesse (*Regions of interest, ROI*) eingezeichnet. ROIs wurden separat für die subchondrale Knochenplatte, die subartikuläre Spongiosa und den Knorpel eingezeichnet. Die subartikuläre Spongiosa wurde basal der subchondralen Knochenplatte mit einer definierten Höhe von 3 mm eingezeichnet. Die laterale Begrenzung der ROIs wurde 1 mm vor Beginn der *Regio intercondylaris* festgelegt, medial erfolgte die Abgrenzung 1 mm lateral einer gedachten Tangente der inneren Kortikalisbegrenzung des Tibiakopfes. Bei der Auswertung wurden, um Messfehler zu vermeiden, die Wachstumsfuge, kortikaler Knochen oder Sklerosesäume um die Schraubenkanäle des Plattenfixateurs kategorisch von der Berechnung ausgeschlossen. Durch Zusammenfügen aller ROIs konnten auf Basis der 3D-Datensätze Volumina von Interesse (*Volumes of interest, VOI*) für o. g. Bereiche berechnet werden. Zusätzlich erfolgte eine visuelle Beurteilung der koronaren Rekonstruktionen auf die Ausbildung von Osteophyten.

5.9.3 Auswertung der Volumina von Interesse

Die Auswertung der VOIs erfolgte ebenfalls mit der Software *CTAnalyzer*. Dazu wurden binäre Bilder (1 Bit Farbtiefe) aus den CT-Datensätzen generiert. Um den Knochen möglichst genau abzubilden wurden die Grenzwerte der Graustufen zur Auswertung auf 0 - 88 und 89 - 255 gesetzt. Insgesamt wurden für 48 mediale Tibiaplateaus 720 VOIs definiert.

Für jede VOI wurden folgende Parameter bestimmt: Die Knochenmineraldichte (*Bone mineral density, BMD, mg/cm³*), der Anteil des Knochenvolumens (*Percent bone volume, BV/TV, %*), das Verhältnis von Knochenoberfläche zu Knochenvolumen (*Bone surface/volume ratio, BS/BV, 1/mm*) und die Knochenoberflächendichte (*Bone surface density, BS/TV, 1/mm*). Für die subchondrale Knochenplatte und den Knorpel wurde außerdem der gesamte Porenanteil (*Total porosity, Po(tot), %*) und differenziert der Anteil der geschlossenen (*Closed porosity, Po(cl), %*) und der offenen Poren (*Open*

porosity, $Po(op)$, %) bestimmt. Ergänzend wurde die Dicke der subchondralen Knochenplatte (*Cortical thickness*, Cort. Th, mm) und die Dicke des Gelenkknorpels (*Cartilage thickness*, Cart.Th, mm) mithilfe der Funktion *measure* manuell bestimmt. Dazu wurden pro ROI je neun Messungen an standardisierten Lokalisationen durchgeführt und der Mittelwert gebildet. In jeder Zone wurde das 15. erste, das mittlere und das 15. letzte Bild ausgewählt. Die Messpunkte lagen jeweils zentral sowie 1 mm vom medialen bzw. lateralen Rand der eingezeichneten ROI entfernt. Die Dicke wurde dann senkrecht zu einer gedachten Tangente durch die osteochondrale Grenzschicht gemessen. Insgesamt wurden 864 einzelne Messungen durchgeführt. Zusätzlich wurde der Quotient aus Knorpeldicke und Dicke der subchondralen Knochenplatte (Cart. Th/Cort. Th) gebildet. Ausschließlich für die subartikuläre Spongiosa wurden zusätzlich die Trabekeldicke (*Trabecular thickness*, Tb. Th, mm), der Trabekelabstand (*Trabecular separation*, Tb. Sp, mm), der trabekuläre Knochen-Anordnungsfaktor (*Trabecular pattern factor*, Tb. Pf), die Anzahl der Trabekel (*Trabecular number*, Tb. N, 1/mm), der Struktur-Modell-Index (*Structure model index*, SMI), der Grad der Anisotropie (*Degree of anisotropy*, DA) und die fraktale Dimension (*Fractal dimension*, FD) bestimmt.

5.10 Histologie

Die histologische Evaluation osteochondraler Proben stellt zum aktuellen Zeitpunkt unverändert den Goldstandard in der Beurteilung der Arthrose dar (Glasson *et al.*, 2010).

5.10.1 Präparation und Entkalker

Die medialen Tibiaplateaus wurden mit einer Dekupiersäge analog der makroskopischen (s. Kapitel 5.6) und mikro-computertomographischen Analyse (s. Kapitel 5.9) in eine anteriore, eine intermediäre und eine posteriore Probe unterteilt.

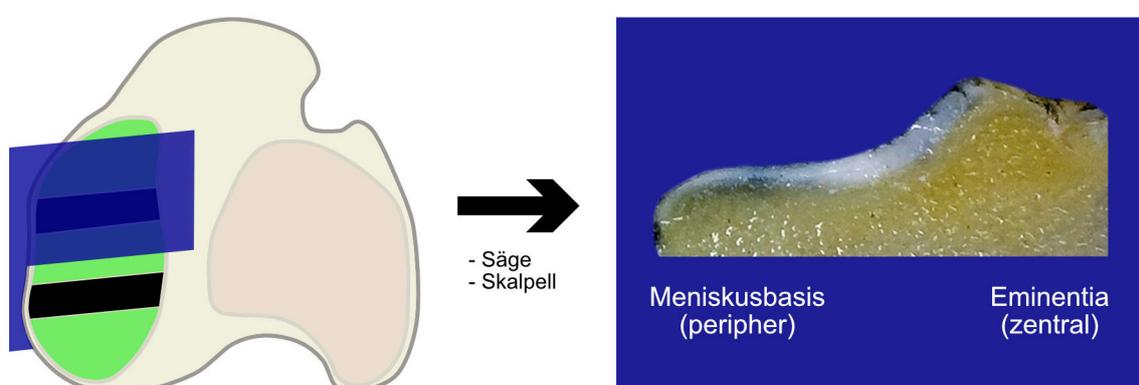


Abb. 13 Exemplarische Präparation eines rechten Tibiaplateaus für die Entkalkung zur histopathologischen Aufarbeitung. Das linke Bild zeigt die schematische Aufsicht eines rechten Tibiaplateaus mit blauer Fläche als Orientierung der Schnittebene zur Erzeugung der Proben. Das rechte Bild zeigt exemplarisch eine entkalkte, koronar geschnittene Probe.

Die Proben wurden für drei Wochen in eine Entkalkerlösung überführt und die Konsistenz der Proben täglich beurteilt. Die Entkalkerlösung wurde wöchentlich, bzw. bei Ausfällen des gelösten Hydroxylapatit als Zeichen einer gesättigten Lösung früher, ausgetauscht. Nach drei Wochen Entkalkung hatten die Proben eine schwammartige Konsistenz, sodass mit einem Skalpell der Feinzuschnitt der Proben erfolgen konnte. Anschließend wurden die Proben für weitere zwei Wochen nach o. g. Schema entkalkt.

5.10.2 Paraffinierung

Nach dem Entkalken wurden die Proben in einer aufsteigenden Ethanolreihe dehydriert (70% EtOH, 1,5 h; 80% EtOH, 1,5 h; 2-mal 95% EtOH, 1,25 h; 2-mal 100% EtOH, 1,25 h; 2-mal Xylol, 0,5 h). Nach 1,5 h in einem Xylol-Paraffin-Gemisch (Verhältnis 1:1) wurden sie über Nacht in flüssigem Paraffin gelagert. Am nächsten Tag wurde das Paraffin zweimal gewechselt (2-mal frisches Paraffin, 2 h) und die Proben mithilfe einer Paraffinausgießstation eingebettet.

5.10.3 Anfertigung histologischer Schnitte

Mit einem Rotationsmikrotom wurden aus den Proben-Paraffin-Blöcken 5 µm dicke Schnitte angefertigt. Diese wurden in ein Wasserbad (24°C) und anschließend auf einen Objektträger überführt und über Nacht in einem Wärmeschrank bei 60°C getrocknet. Von jeder Probe wurden 42 Schnitte angefertigt. 30 Schnitte wurden auf mit Albumin beschichtete Objektträger (SuperFrost) und 12 Schnitte auf unbeschichtete Objektträger (SuperFrostPlus) übertragen.

5.10.4 Histologische Färbungen

Die albuminbeschichteten Objektträger wurden für konventionelle Färbungen verwendet. Für die Immunhistologie wurden unbeschichtete Objektträger verwendet. Die beiden korrespondierenden Schnitte des rechten und linken Tibiaplateaus wurden stets zusammen gefärbt. Pro Bereich wurden folgende Färbungen erstellt: 10 Schnitte mit Safranin-O-Echtgrün-Färbung (im Folgenden als Safranin-O-Färbung bezeichnet), 2 Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung, 2 Schnitte mit Masson-Trichrom-Goldner-Färbung, 2 Schnitte mit einer Antikörperfärbung gegen Typ-II-Kollagen.

5.10.4.1 Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung gehört zu den histologischen Standardfärbungen, es handelt sich nicht um eine knorpelspezifische Färbung. Hämatoxylin färbt in seiner

basischen Form Hämalaun alle basophilen Strukturen blau (Zellkerne, DNS). Der Farbstoff Eosin färbt azidophile Strukturen rot (Proteine, Kollagen).

Die Schnitte wurden entparaffiniert (Xylol, 2-mal 5 min) und daraufhin in einer absteigenden Ethanolreihe (2-mal 99%, 2-mal 95%, 1-mal 80%; je 2,5 min) hydriert. Nach Färbung in Hämatoxylin n. Harris (10 min) wurden die Proben in Leitungswasser gereinigt, für 10 s in Salzsäure (1%) getaucht, in warmem Leitungswasser gebläut (60°C, 4 min), erneut in Hämatoxylin n. Harris (2,5 min) gefärbt und in Eosinlösung (1,5 min) überführt. Nach Reinigung in Leitungswasser erfolgte die Dehydrierung in einer aufsteigenden Ethanolreihe (1-mal 80%, 2-mal 95%, 2-mal 99%; je 1 min), die Überführung in Xylol (2-mal 5 min) und die Benetzung mit Roti-Histokitt II sowie das Eindecken mit einem Deckglas.

5.10.4.2 Masson-Trichrom-Goldner-Färbung

Die Masson-Trichrom-Goldner-Färbung gehört zu den klassischen histologischen Färbungen aus drei Farbstoffen (Trichrom: Ponceau-Säurefuchsin, Orange G, Echtgrün). Zellkerne erscheinen braun-schwarz, Bindegewebe grün, Zellplasma rot und mineralisierter Knochen leuchtend grün.

Die Schnitte wurden wie zuvor beschrieben entparaffiniert und hydriert sowie nach Färbung dehydriert und eingedeckt (s. Abschnitt 5.10.4.1). Die Proben wurden zuerst in Hämatoxylin n. Weigert (15 min) gefärbt, in Aqua dest. (15 s) und unter fließendem Leitungswasser gereinigt (8 min), dann in Ponceau-Säurefuchsin gebadet (4 min) und in Essigsäure (1%, 30 s) überführt. Anschließend erfolgte die Färbung mit Orange-G und die erneute Überführung in Essigsäure (1%, 30 s). Nach abschließender Färbung in Echtgrün (6 min) erfolgte wiederum ein Eintauchen in Essigsäure (1%, 2 min) und die Reinigung unter laufendem Leitungswasser (1 min).

5.10.4.3 Safranin-O-Echtgrün-Färbung

Die Safranin-O-Färbung ist eine klassische Knorpelfärbung (Mankin *et al.*, 1971). Proteoglykane färben sich rot-orange an, die Färbeintensität korreliert direkt mit dem Proteoglykangehalt. Zellkerne stellen sich violett-schwarz dar, Kollagene erscheinen grün.

Die Schnitte wurden wie zuvor beschrieben entparaffiniert und hydriert sowie nach Färbung dehydriert und eingedeckt (s. Abschnitt 5.10.4.1). Nach Färbung in Hämatoxylin n. Weigert (10 min) wurden die Schnitte in Leitungswasser gereinigt, in Echtgrün-Lösung

(5 min) überführt, in Essigsäure (1%, 10 s) getaucht, in Safranin-O (10 min) gebadet und erneut in Leitungswasser gereinigt.

5.10.4.4 Histologische Beurteilung des Arthrosegrades

Zur Quantifizierung des histologischen Grades der Arthrose wurde das Bewertungssystem nach Mankin, das modifizierte Mankin-Bewertungssystem nach Little und das OARSI-Bewertungssystem nach Pritzker verwendet.

Histologisches Bewertungssystem nach Mankin (Mankin *et al.*, 1971)

Mankin *et al.* entwickelten 1971 ein semiquantitatives Bewertungssystem zur histologischen Beurteilung des Schweregrades von Arthrose. Das Bewertungssystem umfasst vier Bewertungskriterien: Die Struktur des Knorpels, die Zellpopulation (Chondrozyten), die Färbeintensität von Safranin-O und die Integrität der *Tidemark*. Es können 0 (hyaliner Knorpel ohne Zeichen einer Arthrose) bis 14 Punkte (Arthrose mit vollständiger Zerstörung des Gelenkknorpels bis zur kalzifizierten Zone) erreicht werden.

Tab. 8 Bewertungssystem n. Mankin *et al.*

Bewertungskriterium	Histologisches Kennzeichen	Punkte
I. Struktur Knorpel	Normal	0
	Oberflächen-Unregelmäßigkeiten	1
	Pannus und Oberflächen-Unregelmäßigkeiten	2
	Fissuren in der Übergangszone	3
	Fissuren bis in die tiefe Zone	4
	Fissuren bis in den kalzifizierten Knorpel	5
II. Chondrozyten	Normal	0
	Diffuse Hyperzellularität	1
	Zellklone	2
	Hypozellularität	3
III. Safranin-O-Anfärbbarkeit	Normal	0
	Leicht reduzierte Anfärbbarkeit	1
	Mäßig reduzierte Anfärbbarkeit	2
	Stark reduzierte Anfärbbarkeit	3
	Keine Anfärbbarkeit	4
	Totale Desorganisation	5
IV. <i>Tidemark</i>	Intakt	0
	Von Gefäßen durchbrochen, dupliziert	1

Histologisches Bewertungssystem nach Little (Little *et al.*, 2010)

Little *et al.* modifizierten 2010 das Mankin-Bewertungssystem. Das neue semiquantitative System setzt sich aus den folgenden fünf Kriterien zusammen: Die Struktur des Knorpels, die Chondrozytendichte, das Vorhandensein von Zellklonen, die

Anfärbarkeit des Gelenkknorpels und die Beurteilung der *Tidemark*. Im Gegensatz zur Originalpublikation von Little *et al.* wurde anstatt Toluidinblau Safranin-O verwendet. In jedem Kriterium erzielte Punktzahlen werden addiert. Während 0 Punkte einen intakten Knorpel darstellen, repräsentiert die Maximalpunktzahl 25 eine Arthrose mit vollständiger Zerstörung des Gelenkknorpels bis zum subchondralen Knochen.

Tab. 9 Bewertungssystem n. Little *et al.*

Bewertungskriterium	Histologisches Kennzeichen	Punkte
I. Struktur Knorpel (schlechtester Bereich)	Normal	0
	Leichte Oberflächen-Unregelmäßigkeiten (Oberfläche kaum unterbrochen)	1
	Mäßige Oberflächen-Unregelmäßigkeiten (Oberfläche angeraut)	2
	Massive Oberflächen-Unregelmäßigkeiten (Unterbrechungen, Risse / Fibrillationen < 10% Tiefe)	3
	Fissuren bis zur Übergangszone (Transitionalzone, 1/3 Tiefe)	4
	Fissuren bis zur Radiärzone (2/3 Tiefe)	5
	Fissuren bis zum kalzifizierten Knorpel (vollständige Tiefe)	6
	Erosionen oder massive Fibrillationen bis zur mittleren Zone (1/3 Tiefe)	7
	Erosionen oder massive Fibrillationen bis zur tiefen Zone (2/3 Tiefe)	8
	Erosionen oder massive Fibrillationen bis zur kalzifizierten Zone (vollständige Tiefe)	9
Erosionen oder massive Fibrillationen bis zum subchondralen Knochen	10	
II. Chondrozytendichte (gesamter Bereich, bis auf kalzifizierten Knorpel)	Normal	0
	Erhöht oder leicht erniedrigt	1
	Mäßig erniedrigt	2
	Massiv erniedrigt	3
	Keine Zellen	4
III. Zellklone (gesamter Bereich)	Normal	0
	Einzelne Dubletten	1
	Viele Dubletten	2
	Dubletten und Tripletten	3
	Vielfache Zellnester oder keine Zellen in diesem Bereich	4
IV. Safranin-O-Anfärbarkeit (schlechtester Bereich)	Normal	0
	Verringerte Anfärbarkeit bis zur mittleren Zone (1/3 Tiefe)	1
	Verringerte Anfärbarkeit bis zur tiefen Zone (2/3 Tiefe)	2
	Verringerte Anfärbarkeit bis zum kalzifizierten Knorpel (vollständige Tiefe)	3
	Keine Anfärbarkeit	4
V. <i>Tidemark</i> / kalzifizierter Knorpel / subchondraler Knochen (schlechtester Bereich)	Intakte subchondrale Knochenplatte + einzelne <i>Tidemark</i>	0
	Intakte subchondrale Knochenplatte + doppelte <i>Tidemark</i>	1
	Blutgefäße durchbrechen subchondrale Knochenplatte bis zum kalzifizierten Knorpel	2
	Blutgefäße durchbrechen die <i>Tidemark</i>	3

Histologisches Bewertungssystem der OARSI nach Pritzker (Pritzker *et al.*, 2006)

Das semiquantitative Bewertungssystem der OARSI nach Pritzker setzt sich aus sechs Graden und vier Stadien zusammen. Die Grade repräsentieren das vertikale, die Stadien das horizontale Arthroseausmaß. Die in beiden Kriterien erzielten Punkte werden miteinander multipliziert, sodass ein Punktwert von minimal 0 und maximal 24 Punkten erreicht werden kann.

Tab. 10 Bewertungssystem der OARSI n. Pritzker *et al.*

Vertikales Arthroseausmaß

Schweregrad	Histologisches Kennzeichen	Punkte
Grad 0	Oberfläche intakt – Knorpel intakt	0
Grad 1	Oberfläche intakt – Proliferation, hypertrophe Zellen	1
	Oberfläche intakt – Zelltod	1,5
Grad 2	Oberfläche unterbrochen	2
	Verlust Matrix der oberflächlichen Zone	2,5
Grad 3	Einfache Fissuren	3
	Komplexe / verzweigte Fissuren	3,5
Grad 4	Erosionen in oberflächlicher Zone	4
	Erosionen in oberflächlicher und mittlerer Zone	4,5
Grad 5	Knorpelglätze – Knochenoberfläche intakt	5
	Knorpelglätze – Oberfläche mit Reparaturgewebe	5,5
Grad 6	Deformierter subchondraler Knochen mit randständigen Osteophyten	6
	Deformierter subchondraler Knochen mit randständigen und zentralen Osteophyten	6,5

Horizontales Arthroseausmaß

Stadium	Arthrose im Verhältnis zur Gesamtfläche	Punkte
Stadium 0	Keine Arthroseaktivität sichtbar	0
Stadium 1	< 10% arthrotisch verändert	1
Stadium 2	10 – 25% arthrotisch verändert	2
Stadium 3	25 – 50% arthrotisch verändert	3
Stadium 4	> 50% arthrotisch verändert	4

5.10.5 Immunhistochemie

Die Immunhistochemie bedient sich des Nachweises von Zielstrukturen mithilfe spezifisch markierter Antikörper. Die Methode beruht auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion und erlaubt die semiquantitative Messung dieser Zielstrukturen.

5.10.5.1 Anti-Typ-II-Kollagen-Immunreaktivität

Diese immunhistochemische Färbung dient dem Nachweis der Typ-II-Kollagen-Immunreaktivität, dem häufigsten Kollagentyp in Knorpelgewebe (Eyre, 2002, Glyn-Jones *et al.*, 2015, Lüllmann-Rauch und Asan, 2019).

Die Schnitte wurden, wie zuvor beschrieben, entparaffiniert und hydriert sowie nach Antikörperreaktion dehydriert und eingedeckt (s. Abschnitt 5.10.4.1). Nach Hydrierung wurden die Objektträger in Leitungswasser gewaschen (2-mal 1 min) und in H₂O₂-Lösung (0,0018%, 30 min) bei Raumtemperatur getränkt. Die Objektträger wurden dann in PBS (2-mal 5 min) gewaschen und in eine Trypsin-Lösung (0,1%, 10 min) bei 37°C überführt. Anschließend erfolgte erneut ein PBS-Bad (2-mal 5 min) und die Objektträger wurden in den Bockierpuffer (30 min) bei Raumtemperatur überführt. Nach Entnahme der Objektträger aus dem Bockierpuffer wurde die primäre Antikörperlösung (200 µl / Objektträger) aufgetragen und über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Proben wurden dann erneut in PBS (2-mal 5 min) gewaschen, die sekundäre Antikörperlösung (200 µl / Objektträger) aufgetragen und 1 h bei Raumtemperatur inkubiert. Es folgte ein PBS-Bad (3-mal 5 min) und die Inkubation mit ABC-Reagenz (30 min) bei Raumtemperatur. Nach erneuter Waschung in PBS (3-mal 5 min) wurde DAB-Lösung bei Raumtemperatur (7 min) auf die Objektträger aufgetragen. Abschließend erfolgte ein PBS-Bad (3-mal 5 min) und das Auswaschen mit Leitungswasser (1-mal 1 min).

Semiquantitative Auswertung Anti-Typ-II-Kollagen-Immunreaktivität

Zur Beurteilung der Immunreaktivität von Typ-II-Kollagen wurde ein semiquantitatives Bewertungssystem (Ziegler *et al.*, 2014) angewendet. Dabei wurde jeweils die Immunreaktivität der rechten, operierten mit der linken, unoperierten Seite desselben Tieres als Referenz verglichen. Die Punkteskala reicht von 0 (keine Immunreaktivität) bis 3 (stärkere Immunreaktivität im Vergleich zur unoperierten, linken Seite). Pro Region wurde je ein Objektträger von einem verblindeten Beobachter ausgewertet (Jan Reinhard).

Tab. 11 Semiquantitives Bewertungssystem zur Beurteilung der Immunreaktivität

Immunreaktivität im Vergleich zum Kontrollgewebe	Punkte
Keine Immunreaktivität	0
Schwächere Immunreaktivität	1
Gleiche Immunreaktivität	2
Stärkere Immunreaktivität	3

5.10.6 Biochemische Analysen

Knorpelproben wurden wie oben beschrieben aus der antero-intermediären Region (BC 2) gewonnen (s. 5.6). Die Proben wurden in Papain chemisch verdaut. Anschließend wurde der DNS-Gehalt mittels Hoechst 33258-Assay, der Proteoglykangehalt mittels Bindung an Dimethylmethylblau-Assay (DMMB) und der Gesamtproteingehalt mittels Pierce-BCA-Protein-Assay bestimmt (Morscheid *et al.*, 2019, Venkatesan *et al.*, 2018). Alle Messungen wurden mit einem GENios Spektrometer / Fluorometer durchgeführt.

5.11 Statistische Analysen

Normalverteilung und Varianzgleichheit wurden mit dem *Shapiro-Wilk-Normality-Test* und dem *f-Test* untersucht. Zum Vergleich statistischer Signifikanz bei Normalverteilung zwischen Kontrollgruppe, pMMx, Varus + pMMx und Valgus + pMMx wurde der *One way analysis of variance* (ANOVA)-Test und anschließend der *Tukey-Test* für paarweise multiple Vergleiche angewendet, alternativ der *Kruskal-Wallis-One Way-ANOVA*, gefolgt von *Dunns-Test* für alle paarweisen multiplen Vergleiche. Zur Bestimmung der Korrelation zwischen Dicke des hyalinen Knorpels und Dicke der subchondralen Knochenplatte wurde der *Korrelationskoeffizient nach Pearson* berechnet.

Die multivariate Analyse wurde mit allen verfügbaren Knochenparametern (subchondrale Knochenplatte: BMD, BV/TV, BS/BV, BS/TV, gesamt, offene und geschlossene Poren und Dicke. Subartikuläre Spongiosa: BMD, BV/TV, BS/BV, BS/TV, Tb. Th, Tb. Sp, Tb. N, Tb. Pf, SMI, DA, FD, Conn. Dn) und Knorpelparametern (semiquantitative histologische und immunhistochemische Bewertungssysteme, Knorpeldicke, Makroskopie, Biochemie) der Unterregionen durchgeführt (Olah *et al.*, 2019). Alle Berechnungen erfolgten mit *Prism* (Version 6.01), *SigmaPlot* (Version 12.0) oder *Past* (Version 3.16). $P < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben ($mean \pm SD$). Boxplots zeigen die individuellen Werte (Punkte), den Mittelwert (+), die minimalen und maximalen Werte (*whiskers*), sowie die 75. und 25. Perzentile (Obere und untere Begrenzung der Box). * steht für einen P -Wert $< 0,05$, ** für einen P -Wert $< 0,01$.

6 Ergebnisse

Die Operationszeit von Hautschnitt bis Wundverschluss betrug pro Tier durchschnittlich 45 min [Mittelwert (MW)], die Spannweite (R) 28 min. Bei keinem der 24 Versuchstiere traten intraoperative Komplikationen oder Narkosezwischenfälle auf. Der postoperative Verlauf gestaltete sich regelhaft, ohne Infektionen oder sonstige Komplikationen. Unmittelbar nach der Operation war den Versuchstieren die Vollbelastung des operierten Hinterlaufs möglich. Nach ca. zwei Wochen war die Wundheilung bei allen Versuchstieren abgeschlossen. Kein Versuchstier wurde von der Studie ausgeschlossen.

Tab. 12 Versuchsaufbau

	Kontrollgruppen		Therapiegruppen	
	Kontrolle	pMMx (Arthrose)	Varus + pMMx (Überlastung + Arthrose)	Valgus + pMMx (Entlastung + Arthrose)
Kniesgelenke (Anzahl)	n = 24	n = 8	n = 8	n = 8
Lokalisation (Seite)	Links	Rechts	Rechts	Rechts
Operative Therapie	Nein	Ja	Ja	Ja
Meniskusteilresektion	Nein	Ja	Ja	Ja
Tibiakopfosteotomie	Nein	Ohne Achskorrektur	Medial schließend	Medial öffnend
Operative Veränderung des femorotibialen Winkels	Nein	± 0°	4,5° Varus	4,5° Valgus

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Kontroll- und Therapiegruppen miteinander verglichen und differenziert für den hyalinen Knorpel und den subchondralen Knochen dargestellt.

6.1 Entwicklung der radiologischen Arthrose

Sechs Wochen nach Innenmeniskusteilresektion (pMMx) wies das mediale und laterale Tibiaplateau nach dem radiologischen Bewertungssystem nach Kellgren-Lawrence in allen vier Gruppen eine leichte Früharthrose auf. Zwischen den vier Gruppen ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

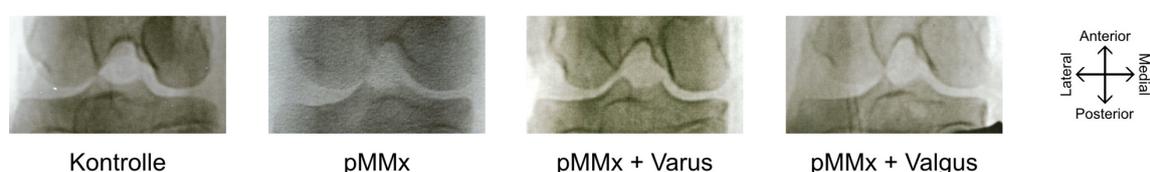


Abb. 14 Qualitative Darstellung der nativradiologischen Bildgebung im anterior-posterioren Strahlengang sechs Wochen postoperativ.

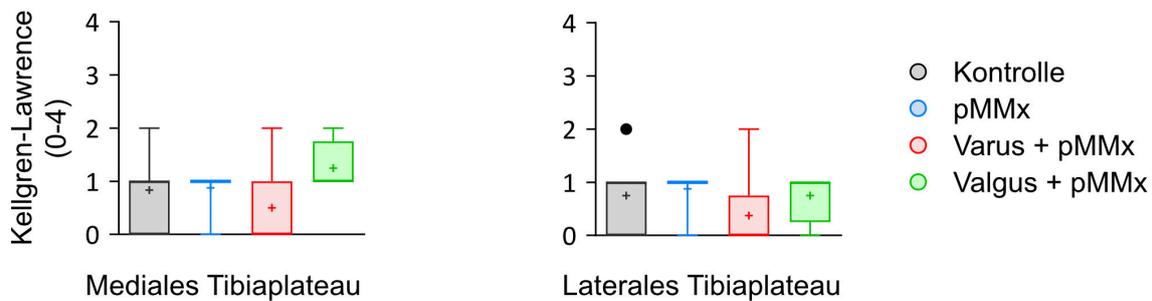


Abb. 15 Ergebnisse des radiologischen Bewertungssystems n. Kellgren-Lawrence.

6.2 Analyse des hyalinen Gelenkknorpels

Die Beurteilung erfolgte makroskopisch mittels Tuschefärbung, bildgebend mit dem Mikro-Computertomographen sowie histologisch (Safranin-O-Färbung) und immunhistochemisch (Typ-II-Kollagen) anhand semiquantitativer Bewertungssysteme (Little, Mankin, Pritzker, Orth).

6.2.1 Makroskopische Beurteilung der Effekte auf den hyalinen Gelenkknorpel

Die makroskopische Beurteilung des gesamten medialen Tibiaplateaus offenbarte in pMMx und Varus + pMMx im Vergleich zur Kontrolle das signifikant größte Arthroseausmaß. Valgus + pMMx wies hingegen vergleichbare Werte wie die Kontrolle auf.

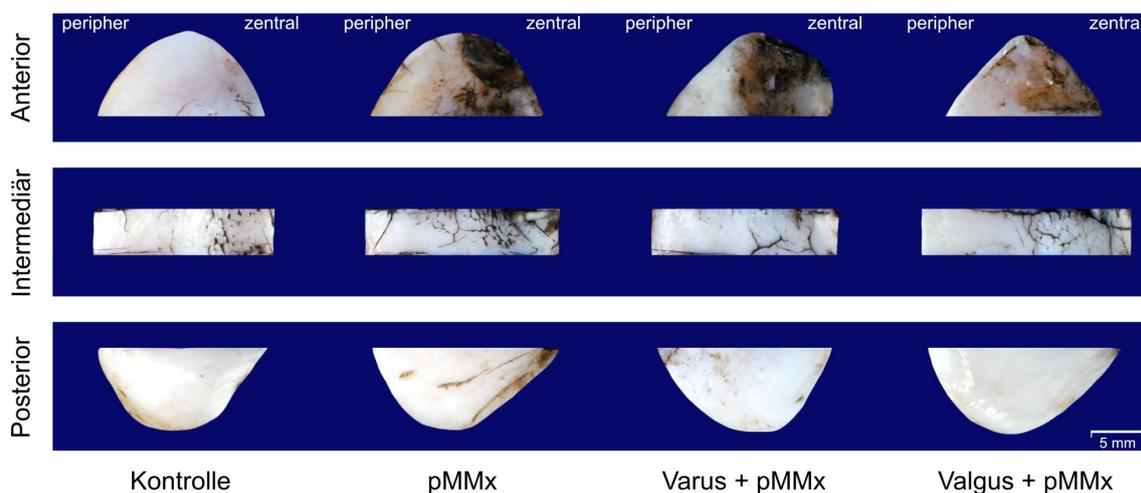


Abb. 16 Makroskopische Sicht auf das mediale Tibiaplateau nach erfolgter Tuschefärbung.

pMMx und Varus + pMMx wiesen in beiden anterioren Bereichen die ausgeprägtesten arthrotischen Veränderungen auf, signifikant größer als in der Kontrolle. Das Arthroseausmaß in Valgus + pMMx war anterior-peripher vergleichbar mit der Kontrollgruppe, während die Veränderungen anterior-zentral signifikant ausgeprägter waren, tendenziell geringer als in pMMx und Varus + pMMx.

Insgesamt zeigte sich anterior-zentral direkt unter der Innenmeniskusvorderhornteilresektion in allen Behandlungsgruppen die schwerwiegendste Arthrose. Die Arthrose entsteht folglich direkt unter dem induzierten Defekt. Intermediär-peripher wies Valgus + pMMx signifikant weniger Arthrose auf als Kontrolle, pMMx und Varus + pMMx. Intermediär-zentral zeigte pMMx das größte Arthroseausmaß, signifikant größer als Kontrolle und Valgus + pMMx, welche um vergleichbare Werte rangierten. Posterior wies Varus + pMMx die ausgeprägteste Arthrose auf. Die Arthroseentwicklung in den anderen Gruppen wies ähnliche Werte auf.

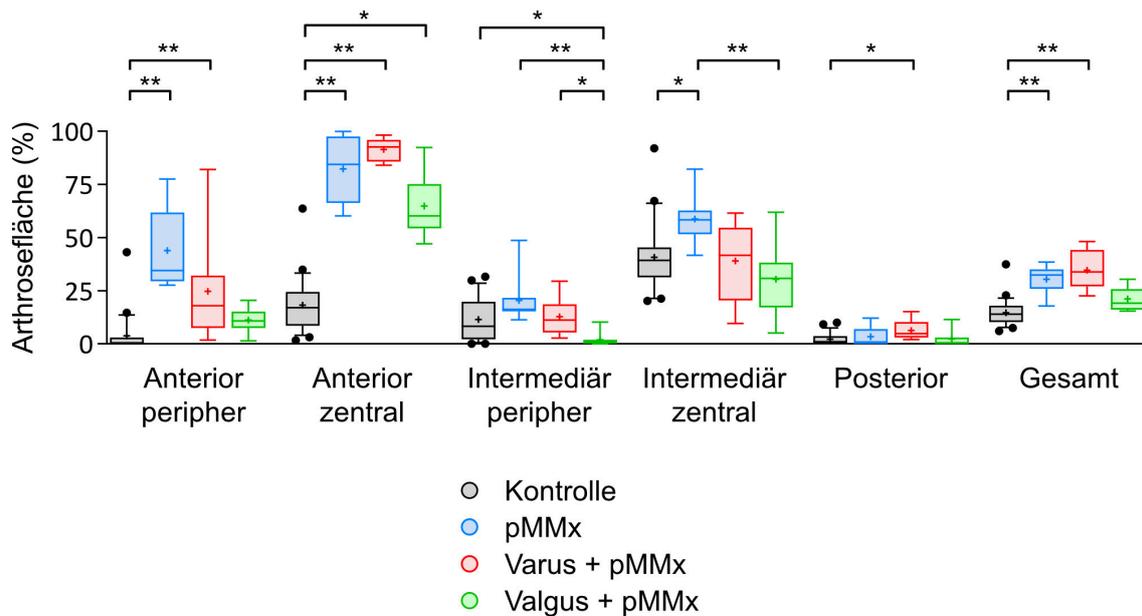


Abb. 17 Quantitative Analyse der Arthrosefläche nach Tuschefärbung.

6.2.2 Mikro-computertomographische Beurteilung der Effekte auf den hyalinen Gelenkknorpel

Die kompartimentspezifische, mikro-computertomographische Untersuchung des hyalinen Gelenkknorpels wies innerhalb der beiden Graustufenfenster (0 – 88, 89 – 255) keine signifikanten Differenzen zwischen den vier Gruppen auf. Gleiches galt für die kompartimentspezifische Untersuchung der Knorpeldicke. Die kompartimentspezifische Knorpeldicke ist von der Lage der Menisken abhängig, mit dickerem Knorpel in den meniskusunbedeckten, zentralen Kompartimenten.

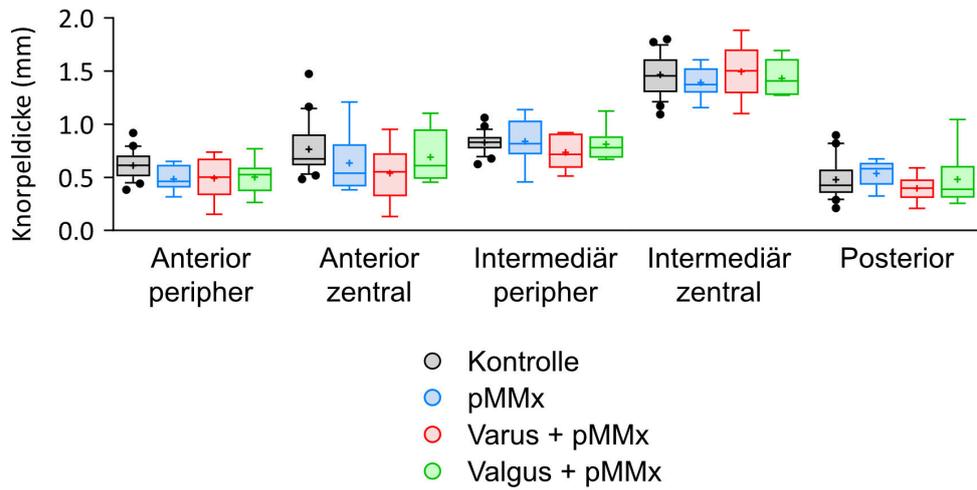


Abb. 18 Mikro-CT – Ergebnisse der Analyse der kompartimentspezifischen Knorpeldicke.

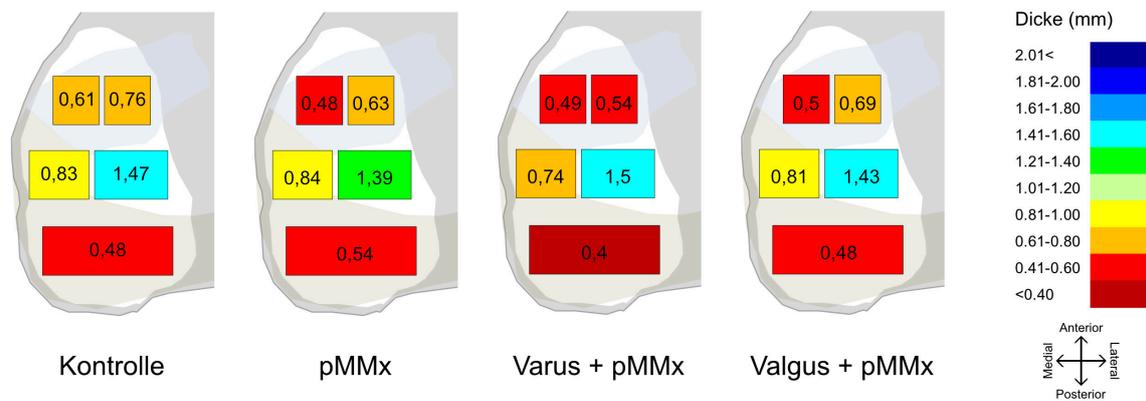


Abb. 19 Mikro-CT – Analyse der kompartimentspezifischen Knorpeldicke. Mittelwerte der Knorpeldicke in Millimetern (mm).

Tab. 13 Ergebnisse des radiologischen Bewertungssystems n. Kellgren-Lawrence

Kompartiment	Kontrolle	pMMx	Varus+pMMx	Valgus+pMMx	Kontrolle vs. pMMx	Kontrolle vs. Varus+pMMx	Kontrolle vs. Valgus+pMMx	pMMx vs. Varus+pMMx	pMMx vs. Valgus+pMMx	Valgus+pMMx vs. Varus+pMMx
					MW ± SD					
MTP	0,83 ± 0,76	0,88 ± 0,35	0,5 ± 0,76	1,25 ± 0,46	> 0.999	> 0.999	0.687	> 0.999	> 0.999	0.132
LTP	0,75 ± 0,53	0,88 ± 0,35	0,38 ± 0,74	0,75 ± 0,46	> 0.999	0.345	> 0.999	0.223	> 0.999	0.657

Die Beurteilung der radiologischen Kriterien erfolgte separat für das mediale und laterale Tibiaplateau. MTP = med. Tibiaplateau, LTP = lat. Tibiaplateau.

Tab. 14 Quantitative Analyse der Arthrosefläche nach Tuschefärbung

Zone	Kontrolle	pMMx	Varus+pMMx	Valgus+pMMx	Kontrolle vs. pMMx	Kontrolle vs. Varus+pMMx	Kontrolle vs. Valgus+pMMx	pMMx vs. Varus+pMMx	pMMx vs. Valgus+pMMx	Valgus+pMMx vs. Varus+pMMx
					MW ± SD				P-Wert	
Ant. Peri.	3,8 ± 9,23	43,94 ± 18,81	24,7 ± 25,51	11,2 ± 5,82	< 0.0001	0.007	0.103	> 0.999	0.226	> 0.999
Ant. Zent.	18,25 ± 13,25	82,3 ± 15,21	91,52 ± 5,25	64,85 ± 15,1	< 0.001	< 0.0001	0.015	> 0.999	> 0.999	0.625
Int. Peri.	11,51 ± 9,96	20,47 ± 11,83	12,8 ± 8,78	1,98 ± 3,43	0.466	> 0.999	0.025	> 0.999	0.001	0.044
Int. Zent.	40,69 ± 16,39	58,79 ± 11,62	39,03 ± 18,61	30,37 ± 17,01	0.046	> 0.999	0.970	0.193	0.005	> 0.999
Post.	2,14 ± 2,91	3,32 ± 4,54	6,35 ± 4,62	2,27 ± 3,94	> 0.999	0.035	> 0.999	0.318	> 0.999	0.059
Gesamt	14,64 ± 6,49	30,43 ± 6,62	34,64 ± 9,17	21,09 ± 5,46	0.001	< 0.0001	0.252	> 0.999	0.775	0.297

Ant. = Anterior, Int. = Intermediär, Post. = Posterior, Peri. = Peripher, Zent. = Zentral.

Tab. 15 Mikro-CT – Ergebnisse der Analyse der kompartimentspezifischen Knorpeldicke

Zone	Kontrolle	pMMx	Varus+pMMx	Valgus+pMMx	Kontrolle vs. pMMx	Kontrolle vs. Varus+pMMx	Kontrolle vs. Valgus+pMMx	pMMx vs. Varus+pMMx	pMMx vs. Valgus+pMMx	Valgus+pMMx vs. Varus+pMMx
					MW ± SD				P-Wert	
Ant. Peri.	0,61 ± 0,13	0,48 ± 0,12	0,49 ± 0,2	0,5 ± 0,16	0.172	0.211	0.278	> 0.999	0.996	> 0.999
Ant. Zent.	2,42 ± 2,4	0,46 ± 0,52	5,49 ± 4,14	0,24 ± 0,17	0.671	0.303	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999
Int. Peri.	0,83 ± 0,09	0,84 ± 0,21	0,74 ± 0,17	0,81 ± 0,15	0.998	0.393	0.994	0.477	0.984	0.696
Int. Zent.	1,47 ± 0,19	1,39 ± 0,15	1,5 ± 0,25	1,43 ± 0,17	0.789	0.982	0.971	0.713	0.978	0.91
Post.	0,48 ± 0,18	0,54 ± 0,12	0,4 ± 0,12	0,48 ± 0,26	> 0.999	> 0.999	> 0.999	0.38	0.859	> 0.999

Ant. = Anterior, Int. = Intermediär, Post. = Posterior, Peri. = Peripher, Zent. = Zentral.

Tab. 16 Mikro-CT – Analyse des hyalinen Knorpels

Zone	Parameter	Einheit	Kontrolle	pMMx	Varus+pMMx	Valgus+pMMx	Kontrolle vs. pMMx	Kontrolle vs. Varus+pMMx	Kontrolle vs. Valgus+pMMx	pMMx vs. Varus+pMMx	pMMx vs. Valgus+pMMx	Valgus+pMMx vs. Varus+pMMx
			MW ± SD				P-Wert					
Ant. 0 - 88	BMD (mg/cm ³)	-24,65 ± 48,58	-22,44 ± 40,13	-14,93 ± 48,61	-32,71 ± 47,7	0.990	0.942	0.915	0.953	0.922	0.835	
	Cart. Th(mm)	0,63 ± 0,16	0,59 ± 0,25	0,63 ± 0,17	0,72 ± 0,17	0.914	> 0.999	0.423	0.938	0.520	0.619	
	BV/TV (%)	97,5 ± 2,25	96,38 ± 2,28	97,44 ± 2,68	97,02 ± 3,24	0.532	0.996	> 0.999	0.655	0.835	> 0.999	
	BS/BV (1/mm)	6,07 ± 1,87	7,42 ± 2,35	6,44 ± 2,49	6,07 ± 3,52	0.424	> 0.999	0.899	0.835	0.720	0.989	
	BS/TV (1/mm)	5,89 ± 1,73	7,11 ± 2,1	6,23 ± 2,26	5,8 ± 3,18	0.398	> 0.999	0.899	0.835	0.655	0.997	
	Tb. Th (mm)	0,52 ± 0,18	0,42 ± 0,2	0,5 ± 0,25	0,66 ± 0,41	0.450	0.998	0.964	0.997	0.883	0.883	
	Po(cl) (%)	0,26 ± 0,29	0,33 ± 0,3	0,59 ± 0,84	0,58 ± 0,79	0.809	0.915	0.899	0.997	> 0.999	0.997	
	Po(op) (%)	2,25 ± 2,04	3,3 ± 2,12	1,99 ± 1,91	2,43 ± 2,54	0.424	0.986	0.996	0.521	0.835	> 0.999	
Po(tot) (%)	2,5 ± 2,25	3,62 ± 2,28	2,56 ± 2,68	2,98 ± 3,24	0.532	0.996	> 0.999	0.655	0.835	> 0.999		
Ant. 89 - 255	BMD (mg/cm ³)	283,37 ± 35,96	293,36 ± 17,23	275,72 ± 35,71	292,18 ± 34,87	0.601	0.954	0.915	0.334	> 0.999	0.655	
	Cart. Th(mm)	0,63 ± 0,16	0,59 ± 0,25	0,63 ± 0,17	0,72 ± 0,17	0.914	> 0.999	0.423	0.938	0.520	0.619	
	BV/TV (%)	2,38 ± 2,2	3,42 ± 2,22	2,44 ± 2,61	2,86 ± 3,16	0.559	0.996	> 0.999	0.655	0.883	> 0.999	
	BS/BV (1/mm)	99,54 ± 24,86	95,73 ± 15,33	99,52 ± 7,9	101,36 ± 19,76	> 0.999	0.862	0.842	0.780	0.922	0.720	
	BS/TV (1/mm)	1,99 ± 1,55	3,03 ± 1,66	2,34 ± 2,42	2,61 ± 2,78	0.477	0.998	0.996	0.655	0.780	> 0.999	
	Tb. Th (mm)	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0	0,05 ± 0,01	0.998	0.942	0.774	0.922	0.953	> 0.999	
	Po(cl) (%)	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0.940	0.994	0.986	0.993	0.868	0.967	
	Po(op) (%)	97,62 ± 2,2	96,58 ± 2,22	97,56 ± 2,61	97,14 ± 3,16	0.559	0.996	> 0.999	0.655	0.883	> 0.999	
Po(tot) (%)	97,62 ± 2,2	96,58 ± 2,22	97,56 ± 2,61	97,14 ± 3,16	0.559	0.996	> 0.999	0.655	0.883	> 0.999		
Int. Peri 0 - 88	BMD (mg/cm ³)	5,92 ± 36,81	6,85 ± 34,35	12,08 ± 36,72	3,23 ± 31,32	> 0.999	0.980	> 0.999	0.997	0.953	0.780	
	Cart. Th(mm)	0,83 ± 0,1	0,84 ± 0,21	0,75 ± 0,16	0,81 ± 0,14	0.990	0.796	0.796	0.780	0.904	0.922	
	BV/TV (%)	96,85 ± 3,57	93,97 ± 5,43	95,01 ± 4,97	96,01 ± 3,74	0.424	0.899	0.980	0.953	0.835	0.989	
	BS/BV (1/mm)	5,79 ± 2,62	8,01 ± 4,52	8,49 ± 5,01	6,97 ± 3,46	0.532	0.559	0.899	> 0.999	0.953	0.975	
	BS/TV (1/mm)	5,52 ± 2,21	7,31 ± 3,67	7,85 ± 4,23	6,58 ± 3,02	0.504	0.559	0.899	> 0.999	0.953	0.953	
	Tb. Th (mm)	0,52 ± 0,22	0,43 ± 0,31	0,43 ± 0,28	0,51 ± 0,29	0.615	0.697	0.996	> 0.999	0.953	0.883	
	Po(cl) (%)	0,52 ± 0,59	1,06 ± 0,9	0,85 ± 0,83	0,73 ± 0,87	0.532	0.797	0.994	0.989	0.953	0.953	
	Po(op) (%)	2,66 ± 3,08	5,05 ± 4,82	4,21 ± 4,28	3,3 ± 3,01	0.424	0.881	0.972	0.975	0.835	0.989	
Po(tot) (%)	3,15 ± 3,57	6,03 ± 5,43	4,99 ± 4,97	3,99 ± 3,74	0.424	0.899	0.980	0.953	0.835	0.989		
Int. Peri. 89 - 255	BMD (mg/cm ³)	256,98 ± 20	269,29 ± 9,1	256,54 ± 17,14	261,2 ± 27,85	0.056	0.990	0.964	0.232	0.780	0.997	
	Cart. Th(mm)	0,83 ± 0,1	0,84 ± 0,21	0,75 ± 0,16	0,81 ± 0,14	0.990	0.796	0.796	0.780	0.904	0.922	
	BV/TV (%)	3,05 ± 3,53	5,88 ± 5,36	4,84 ± 4,87	3,85 ± 3,65	0.424	0.881	0.972	0.953	0.835	0.989	
	BS/BV (1/mm)	109,04 ± 37,02	94,12 ± 16,94	102,52 ± 26,56	103,2 ± 26,98	0.929	> 0.999	> 0.999	0.922	0.953	> 0.999	
	BS/TV (1/mm)	2,45 ± 2,53	4,89 ± 3,96	4,3 ± 4,29	3,39 ± 3,23	0.260	0.881	0.964	0.975	0.780	0.989	

	Tb. Th (mm)	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0.954	> 0.999	> 0.999	0.975	0.883	> 0.999
	Po(cl) (%)	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0.148	0.619	0.896	0.121	0.888	0.462
	Po(op) (%)	96,95 ± 3,53	94,12 ± 5,36	95,17 ± 4,87	96,15 ± 3,65	0.424	0.881	0.972	0.953	0.835	0.989
	Po(tot) (%)	96,95 ± 3,53	94,12 ± 5,36	95,17 ± 4,87	96,15 ± 3,65	0.424	0.881	0.972	0.953	0.835	0.989
Int. Zent.	BMD (mg/cm³)	1,77 ± 37,86	11,8 ± 20,44	17,98 ± 24,37	0,88 ± 28,48	0.964	0.532	> 0.999	0.780	0.922	0.655
0 - 88	Cart. Th(mm)	1,47 ± 0,19	1,4 ± 0,15	1,5 ± 0,25	1,43 ± 0,17	0.761	0.994	0.976	0.835	0.997	0.883
	BV/TV (%)	96,91 ± 2,49	96,16 ± 2,78	96,14 ± 2,47	96,96 ± 2,6	0.915	0.881	> 0.999	0.989	0.883	0.953
	BS/BV (1/mm)	4,36 ± 1,89	4,93 ± 2,05	5,43 ± 2,89	4,72 ± 2,48	0.842	0.862	0.994	> 0.999	0.975	0.922
	BS/TV (1/mm)	4,18 ± 1,69	4,69 ± 1,79	5,16 ± 2,62	4,53 ± 2,23	0.862	0.862	0.990	> 0.999	0.975	0.883
	Tb. Th (mm)	0,62 ± 0,35	0,53 ± 0,32	0,5 ± 0,31	0,71 ± 0,44	0.915	0.820	0.980	0.997	0.922	0.720
	Po(cl) (%)	0,76 ± 0,77	1,02 ± 0,84	1,03 ± 0,88	0,74 ± 0,89	0.797	0.881	0.954	> 0.999	0.655	0.780
	Po(op) (%)	2,36 ± 1,87	2,87 ± 2,09	2,87 ± 1,77	2,33 ± 1,81	0.881	0.820	> 0.999	0.997	0.835	0.975
	Po(tot) (%)	3,09 ± 2,49	3,84 ± 2,78	3,86 ± 2,47	3,04 ± 2,6	0.915	0.881	> 0.999	0.989	0.883	0.953
Int. Zent.	BMD (mg/cm³)	271,37 ± 23,84	267,82 ± 11,87	259,26 ± 11,87	267,56 ± 26,98	> 0.999	0.559	0.881	0.720	0.835	0.953
89 - 255	Cart. Th(mm)	1,47 ± 0,19	1,4 ± 0,15	1,5 ± 0,25	1,43 ± 0,17	0.761	0.994	0.976	0.835	0.997	0.883
	BV/TV (%)	3 ± 2,47	3,74 ± 2,76	3,75 ± 2,42	2,94 ± 2,55	0.915	0.862	0.998	0.989	0.883	0.953
	BS/BV (1/mm)	90,9 ± 16,9	88,52 ± 6,18	89,67 ± 14,17	90,65 ± 10,55	0.986	> 0.999	0.994	0.953	0.997	> 0.999
	BS/TV (1/mm)	2,47 ± 1,82	3,2 ± 2,13	3,29 ± 2,27	2,61 ± 2,29	0.842	0.929	0.996	> 0.999	0.720	0.883
	Tb. Th (mm)	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0	0.980	0.964	> 0.999	0.953	> 0.999	> 0.999
	Po(cl) (%)	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0.994	0.534	0.997	0.725	> 0.999	0.835
	Po(op) (%)	97 ± 2,47	96,26 ± 2,76	96,25 ± 2,42	97,06 ± 2,55	0.915	0.862	0.998	0.989	0.883	0.953
	Po(tot) (%)	97 ± 2,47	96,26 ± 2,76	96,25 ± 2,42	97,06 ± 2,55	0.915	0.862	0.998	0.989	0.883	0.953
Post.	BMD (mg/cm³)	18,27 ± 32,1	16,67 ± 30,8	14,85 ± 21,23	3,86 ± 23,43	0.996	0.929	0.670	0.997	0.835	0.655
0 - 88	Cart. Th(mm)	0,48 ± 0,18	0,54 ± 0,13	0,39 ± 0,12	0,48 ± 0,26	0.489	0.761	0.964	0.189	0.620	0.989
	BV/TV (%)	95,11 ± 3,24	94,28 ± 5,62	96,95 ± 2,15	96,82 ± 2,4	> 0.999	0.504	0.670	0.975	0.883	0.989
	BS/BV (1/mm)	10,04 ± 3,51	9,54 ± 4,98	10,4 ± 2,98	9,27 ± 2,21	0.797	0.899	0.994	0.883	0.922	0.883
	BS/TV (1/mm)	9,48 ± 3,07	8,76 ± 4,01	10,04 ± 2,68	8,96 ± 2,07	0.723	0.881	> 0.999	0.780	0.922	0.835
	Tb. Th (mm)	0,31 ± 0,1	0,36 ± 0,17	0,29 ± 0,1	0,34 ± 0,11	0.862	0.915	0.820	0.922	0.989	0.655
	Po(cl) (%)	0,4 ± 0,38	0,57 ± 0,72	0,36 ± 0,34	0,39 ± 0,71	> 0.999	0.998	0.723	> 0.999	0.780	0.780
	Po(op) (%)	4,52 ± 3,02	5,2 ± 5,15	2,71 ± 1,96	2,81 ± 2,04	> 0.999	0.424	0.559	0.922	0.835	> 0.999
	Po(tot) (%)	4,89 ± 3,24	5,72 ± 5,62	3,05 ± 2,15	3,18 ± 2,4	> 0.999	0.504	0.670	0.975	0.883	0.989
Post.	BMD (mg/cm³)	263,31 ± 18,01	270 ± 13,88	255,82 ± 18,74	263,33 ± 25,24	0.424	0.490	0.994	0.232	0.835	0.922
89 - 255	Cart. Th(mm)	0,48 ± 0,18	0,54 ± 0,13	0,39 ± 0,12	0,48 ± 0,26	0.489	0.761	0.964	0.189	0.620	0.989
	BV/TV (%)	4,62 ± 3,17	5,49 ± 5,51	2,81 ± 2,05	2,98 ± 2,31	> 0.999	0.477	0.697	0.922	0.883	0.989
	BS/BV (1/mm)	102,23 ± 27,7	92,89 ± 17,04	108,52 ± 12,77	103,78 ± 15,17	0.972	0.559	0.899	0.153	0.720	0.835
	BS/TV (1/mm)	4,08 ± 2,43	4,54 ± 4,22	2,95 ± 1,87	2,87 ± 2,1	> 0.999	0.615	0.615	0.997	0.922	0.989

	Tb. Th (mm)	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0.915	0.670	0.996	0.280	0.780	0.750
	Po(cl) (%)	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0.949	0.417	0.417	0.749	0.749	0.655
	Po(op) (%)	95,38 ± 3,17	94,51 ± 5,51	97,19 ± 2,05	97,03 ± 2,31	> 0.999	0.477	0.697	0.922	0.883	0.989
	Po(tot) (%)	95,38 ± 3,17	94,51 ± 5,51	97,19 ± 2,05	97,03 ± 2,31	> 0.999	0.477	0.697	0.922	0.883	0.989
Gesamt	BMD (mg/cm ³)	0,33 ± 34,92	3,22 ± 28,26	7,49 ± 30,74	-6,18 ± 31,55	0.990	0.990	0.980	0.989	0.922	0.780
0 - 88	Cart. Th(mm)	0,85 ± 0,09	0,84 ± 0,1	0,82 ± 0,14	0,86 ± 0,07	> 0.999	0.749	0.954	0.989	> 0.999	0.780
	BV/TV (%)	96,59 ± 2,54	95,2 ± 3,79	96,39 ± 2,82	96,7 ± 2,67	0.842	> 0.999	> 0.999	0.922	0.780	0.997
	BS/BV (1/mm)	6,57 ± 2,06	7,47 ± 3,08	7,69 ± 2,86	6,76 ± 2,35	0.996	0.774	0.996	0.997	0.989	0.835
	BS/TV (1/mm)	6,27 ± 1,77	6,97 ± 2,52	7,32 ± 2,49	6,47 ± 2,07	0.998	0.723	> 0.999	0.975	0.989	0.835
	Tb. Th (mm)	0,49 ± 0,18	0,44 ± 0,21	0,43 ± 0,21	0,55 ± 0,28	0.820	0.749	0.929	0.997	0.655	0.720
	Po(cl) (%)	0,48 ± 0,43	0,75 ± 0,64	0,71 ± 0,66	0,61 ± 0,72	0.797	0.915	0.980	> 0.999	0.922	0.922
	Po(op) (%)	2,95 ± 2,18	4,11 ± 3,32	2,95 ± 2,24	2,72 ± 2,06	0.842	> 0.999	> 0.999	0.953	0.883	0.989
	Po(tot) (%)	3,41 ± 2,54	4,8 ± 3,79	3,62 ± 2,82	3,3 ± 2,67	0.842	> 0.999	> 0.999	0.922	0.780	0.997
Gesamt	BMD (mg/cm ³)	268,76 ± 19,85	275,12 ± 10,75	261,83 ± 10,7	271,07 ± 24,46	0.325	0.842	> 0.999	0.096	0.780	0.975
89 - 255	Cart. Th(mm)	0,85 ± 0,09	0,84 ± 0,1	0,82 ± 0,14	0,86 ± 0,07	> 0.999	0.749	0.954	0.989	> 0.999	0.780
	BV/TV (%)	3,26 ± 2,5	4,63 ± 3,73	3,46 ± 2,75	3,16 ± 2,6	0.820	> 0.999	> 0.999	0.883	0.780	0.997
	BS/BV (1/mm)	100,43 ± 20,61	92,82 ± 10,17	100,06 ± 11,65	99,75 ± 16,26	0.820	> 0.999	> 0.999	0.780	0.953	0.975
	BS/TV (1/mm)	2,75 ± 1,83	3,91 ± 2,8	3,22 ± 2,51	2,87 ± 2,35	0.820	> 0.999	0.996	0.883	0.720	0.953
	Tb. Th (mm)	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0.948	0.986	0.994	0.588	0.922	0.997
	Po(cl) (%)	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0.928	0.967	0.982	> 0.999	0.987	> 0.999
	Po(op) (%)	96,74 ± 2,5	95,37 ± 3,73	96,54 ± 2,75	96,84 ± 2,6	0.820	> 0.999	> 0.999	0.883	0.780	0.997
	Po(tot) (%)	96,74 ± 2,5	95,37 ± 3,73	96,54 ± 2,75	96,84 ± 2,6	0.820	> 0.999	> 0.999	0.883	0.780	0.997

Ant. = Anterior, Int. = Intermediär, Post. = Posterior, Peri. = Peripher, Zent. = Zentral, 0 - 88 = Graustufen 0 - 88, 89 - 255 = Graustufen 89 - 255, BMD = Mineralisierungsdichte des Knochens, Cart. Th = Knorpeldicke, BV/TV = Knochenvolumenanteil, BS/BV = Knochenoberfläche/Knochenvolumen, BS/TV = Knochenoberflächendichte, Tb. Th = Trabekeldicke, Po(cl) = Anteil geschlossene Poren, Po(op) = Anteil offene Poren, Po(tot) = Anteil Gesamtporen.

6.2.3 Histologische Beurteilung der Effekte auf den hyalinen Gelenkknorpel

Semiquantitatives Bewertungssystem nach Little

Analog zur Tuschefärbung wies die anteriore Region die schwerste Arthrose auf. Anterior-peripher und -zentral offenbarten pMMx, Varus + pMMx und Valgus + pMMx signifikant schwerere Arthrose als die Kontrollgruppe. Pannusgewebe ließ sich lediglich in den drei operierten Gruppen nachweisen. Zwischen pMMx und den beiden Therapiegruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Im intermediären Kompartiment bestanden zwischen den vier Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

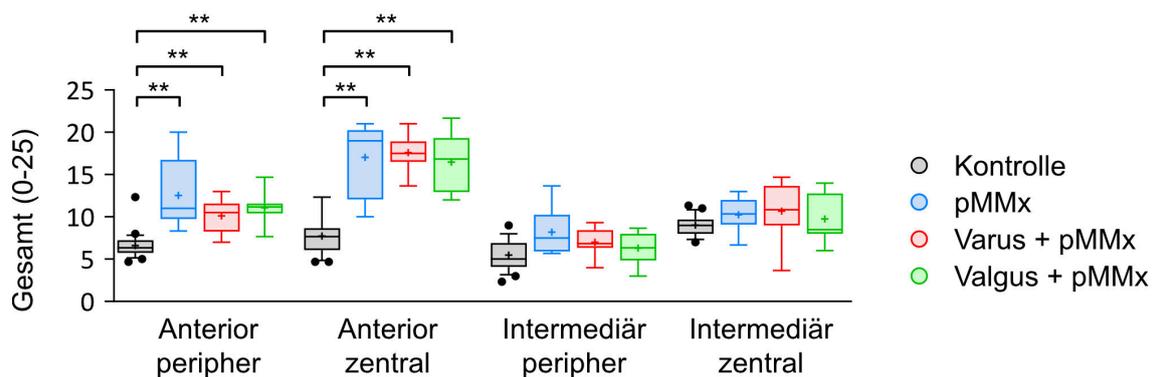


Abb. 20 Ergebnisse der Arthroseentstehung gemessen mit dem histologischen Bewertungssystem n. Little.

Zur besseren Übersicht ist die differenzierte histologische Auswertung in anterior und intermediär gegliedert.

Analyse der anterioren Zone

In beiden anterioren Kompartimenten wies pMMx im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant schwerwiegendere strukturelle Veränderungen sowie eine reduzierte Chondrozytendichte auf. Das anterior-zentrale Kompartiment stellte sich in pMMx signifikant schwächer angefärbt dar.

Varus + pMMx erzielte im Parameter Struktur peripher und zentral ebenfalls signifikant höhere Punktzahlen als die Kontrollgruppe. Verglichen mit der Kontrollgruppe wies der anterior-zentrale Bereich eine reduzierte Chondrozytendichte und eine verminderte Anfärbbarkeit auf. Die *Tidemark* stellte sich peripher signifikant stärker verändert dar als in der Kontrolle. Zwischen Varus + pMMx und pMMx ließen sich im anterioren Bereich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Valgus + pMMx wies im Vergleich zur Kontrollgruppe in beiden anterioren Kompartimenten sowohl signifikant schwerere strukturelle Veränderungen als auch eine reduzierte Chondrozytendichte auf. Die Anfärbbarkeit stellte sich im peripheren

Kompartiment verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant reduziert dar. Zwischen Valgus + pMMx und pMMx zeigten sich im anterioren Kompartiment keine signifikanten Unterschiede.

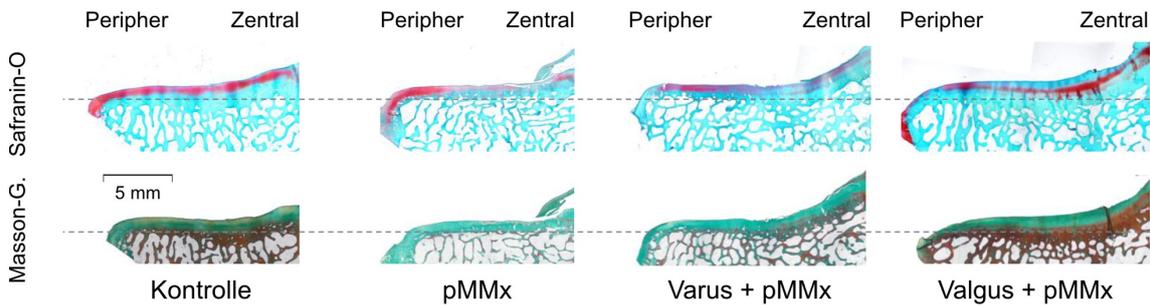


Abb. 21 Safranin-O- und Masson-Goldner-Färbung des anterioren Tibiaplateaus. Repräsentative Schnitte des anterioren Kompartiments der vier Gruppen. Obere Reihe Safranin-O, untere Reihe Masson-Goldner gefärbt. Die gestrichelte Linie verdeutlicht die Zementlinie und vergleichbare Ausrichtung der Proben.

Analyse der intermediären Zone

Die Parameter Struktur, Chondrozytdichte und Zellklone wiesen im intermediären Kompartiment keine signifikanten Differenzen auf. Der periphere Anteil war tendenziell geringeren strukturellen Veränderungen ausgesetzt und offenbarte eine höhere Chondrozytdichte als der meniskusunbedeckte, zentrale.

Peripher wies pMMx, verglichen mit der Kontrollgruppe, eine signifikant reduzierte Anfärbbarkeit auf. Zentral stellte sich die Anfärbbarkeit in Varus + pMMx im Vergleich zur Kontrolle signifikant reduziert dar. Varus + pMMx und Valgus + pMMx zeigten zentral eine stärker arthrotisch veränderte *Tidemark* als die Kontrollgruppe.

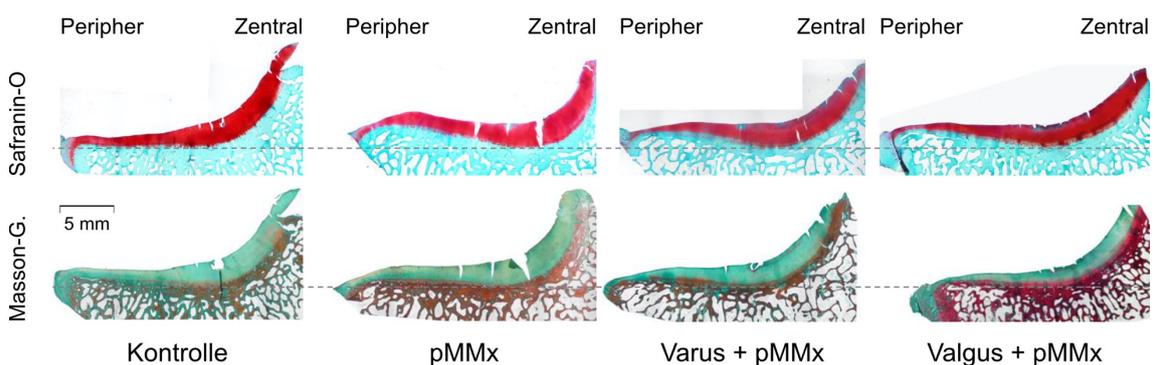


Abb. 22 Safranin-O- und Masson-Goldner-Färbung des intermediären Tibiaplateaus. Repräsentative Schnitte des intermediären Kompartiments der vier Gruppen. Obere Reihe Safranin-O, untere Reihe Masson-Goldner gefärbt. Die gestrichelte Linie verdeutlicht die Zementlinie und vergleichbare Ausrichtung der Proben.

Semiquantitative Bewertungssysteme nach Mankin und der OARSI nach Pritzker

Das Bewertungssystem nach Mankin lieferte vergleichbare Ergebnisse wie Little. Im Bewertungssystem der OARSI nach Pritzker stellte sich ebenfalls das anteriore Kompartiment am stärksten arthrotisch verändert dar. Anterior-peripher wiesen pMMx und Varus + pMMx signifikant mehr Fissuren und Zellverbände sowie eine reduzierte Anfärbbarkeit auf, dies resultierte in signifikant höheren OARSI-Werten als die Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu rangierte Valgus + pMMx um vergleichbare Werte wie die Kontrollgruppe. Anterior-zentral wiesen pMMx, Varus + pMMx und Valgus + pMMx signifikant mehr arthrotische Veränderungen als die Kontrollgruppe auf, innerhalb der drei Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Im intermediären Kompartiment ließen sich analog zum Bewertungssystem nach Little keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

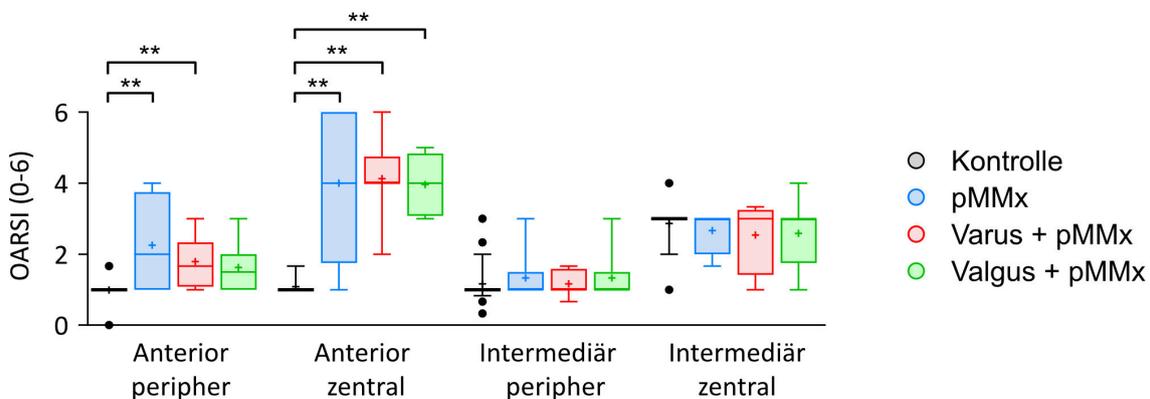


Abb. 23 Ergebnisse der Arthroseentstehung gemessen mit dem histologischen Bewertungssystem der OARSI n. Pritzker.

6.2.4 Immunhistochemische Beurteilung der Effekte auf den hyalinen Gelenkknorpel

Die Untersuchung der Immunreaktivität offenbarte signifikante Unterschiede in beiden anterioren Bereichen. Anterior-peripher war die Immunreaktion in pMMx signifikant schwächer ausgeprägt als in Varus + pMMx. Im anterior-zentralen Kompartiment wies pMMx die signifikant niedrigste Immunreaktion auf, während sich Varus + pMMx und Valgus + pMMx nicht signifikant von der Kontrollgruppe unterschieden.

In beiden intermediären Anteilen des Tibiaplateaus ließen sich keine signifikanten Differenzen bezüglich der Immunreaktivität nachweisen.

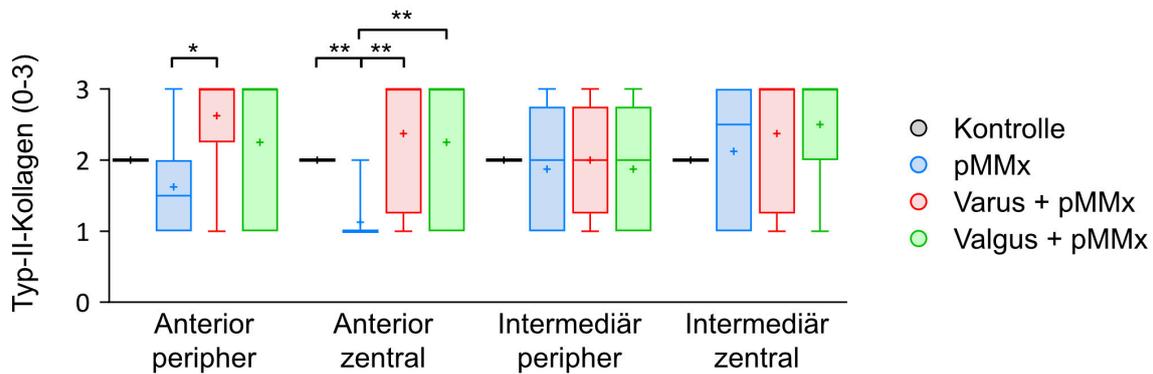


Abb. 24 Ergebnisse der Anti-Typ-II-Kollagen-Immunreaktivität gemessen mit einem semiquantitativen Bewertungssystem.

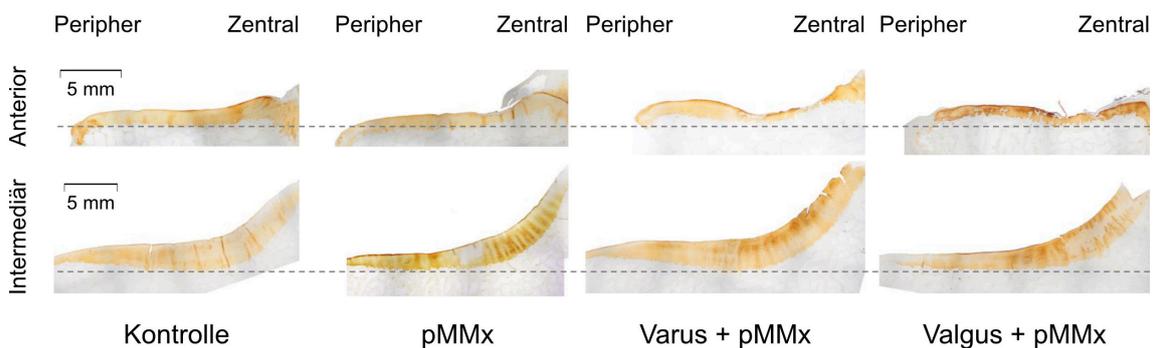


Abb. 25 Anti-Typ-II-Kollagen-Immunreaktivität des anterioren und intermediären Tibiaplateaus. Repräsentative Schnitte der vier Gruppen nach immunhistochemischer Färbung. Die gestrichelte Linie verdeutlicht die Zementlinie und vergleichbare Ausrichtung der Proben.

6.2.5 Biochemische Beurteilung der Effekte auf den hyalinen Gelenkknorpel

Die biochemische Analyse der antero-intermediären Region, zwischen dem anterioren und intermediären Anteil des Tibiaplateaus gelegen, wies lediglich im zentralen Bereich signifikante Unterschiede auf. Der DNS-Anteil am Gesamtprotein stellte sich in pMMx im Vergleich zu Valgus + pMMx signifikant erhöht dar, was auf eine erhöhte Zellteilung in der pMMx-Gruppe schließen lässt. Im Gegensatz dazu war der Proteoglykananteil in Varus + pMMx und Valgus + pMMx im Vergleich zur Kontrolle und pMMx signifikant reduziert.

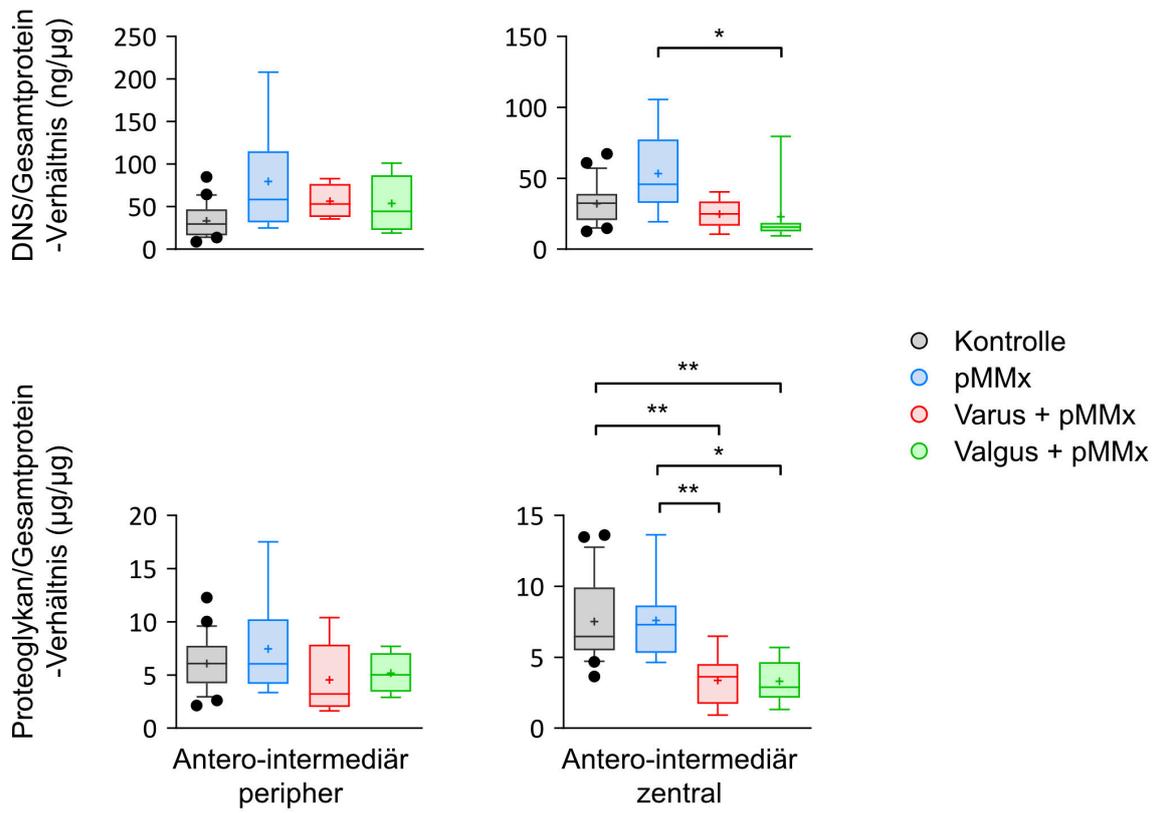


Abb. 26 Ergebnisse des DNS- und Proteoglykan-Anteils am Gesamtprotein.

Tab. 17 Ergebnisse der Arthroseentstehung gemessen mit dem histologischen Bewertungssystem n. Little – Gesamtpunktzahl

Zone		Kontrolle	pMMx	Varus+ pMMx	Valgus+ pMMx	Kontrolle vs. pMMx	Kontrolle vs. Varus+pMMx	Kontrolle vs. Valgus+pMMx	pMMx vs. Varus+pMMx	pMMx vs. Valgus+pMMx	Valgus+pMMx vs. Varus+pMMx
		MW ± SD				P-Wert					
Anterior	Peri.	6,6 ± 1,5	12,5 ± 4,3	10,1 ± 2	11,1 ± 1,9	< 0.001	0.004	0.001	> 0.999	> 0.999	> 0.999
	Zent.	7,7 ± 2,2	17 ± 4,4	17,6 ± 2,2	16,5 ± 3,4	< 0.001	< 0.001	0.001	> 0.999	> 0.999	> 0.999
Intermediär	Peri.	5,5 ± 1,7	8,2 ± 2,8	7 ± 1,7	6,3 ± 1,9	0.051	0.307	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999
	Zent.	9 ± 1,2	10,3 ± 2	10,7 ± 3,5	9,8 ± 2,9	0.564	0.257	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999

Peri. = Peripher, Zent. = Zentral.

Tab. 18 Ergebnisse der Arthroseentstehung gemessen mit dem histologischen Bewertungssystem n. Little – Anterior (peripher, zentral)

Parameter	Zone	Kontrolle	pMMx	Varus+ pMMx	Valgus+ pMMx	Kontrolle vs. pMMx	Kontrolle vs. Varus+pMMx	Kontrolle vs. Valgus+pMMx	pMMx vs. Varus+pMMx	pMMx vs. Valgus+pMMx	Valgus+pMMx vs. Varus+pMMx
		MW ± SD				P-Wert					
Struktur	Peri.	0,1 ± 0,2	3 ± 3,2	1,4 ± 0,9	1,6 ± 1,3	0.001	0.002	0.002	> 0.999	> 0.999	> 0.999
	Zent.	0,5 ± 0,6	6,6 ± 4	7,3 ± 2,1	6,8 ± 2	0.001	< 0.001	0.001	> 0.999	> 0.999	> 0.999
Chondro- zyten	Peri.	0,4 ± 0,6	1,4 ± 0,5	1,1 ± 0,5	1,4 ± 0,5	0.004	0.061	0.002	> 0.999	> 0.999	> 0.999
	Zent.	1 ± 0,3	2,1 ± 0,6	2 ± 0,6	2,2 ± 0,7	0.001	0.002	0.001	> 0.999	> 0.999	> 0.999
Zellklone	Peri.	2,1 ± 0,8	2,6 ± 1	2,9 ± 0,9	2,4 ± 1	> 0.999	0.261	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999
	Zent.	1,7 ± 0,9	1,6 ± 1	1,6 ± 0,7	1,8 ± 1,3	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999
Safranin-O	Peri.	1,5 ± 1,3	2,8 ± 1,3	1,8 ± 1,4	3 ± 0,7	0.113	> 0.999	0.039	0.803	> 0.999	0.427
	Zent.	1,9 ± 1,2	3,8 ± 0,4	3,8 ± 0,3	3,1 ± 0,8	< 0.001	< 0.001	0.330	> 0.999	0.555	0.524
Tidemark	Peri.	2,5 ± 0,4	2,8 ± 0,4	3 ± 0,1	2,7 ± 0,5	0.253	0.038	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999
	Zent.	2,6 ± 0,5	2,9 ± 0,2	2,9 ± 0,2	2,7 ± 0,5	0.482	0.179	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999

Peri. = Peripher, Zent. = Zentral.

Tab. 19 Ergebnisse der Arthroseentstehung gemessen mit dem histologischen Bewertungssystem n. Little – Intermediär (peripher, zentral)

Parameter	Zone	Kontrolle	pMMx	Varus+ pMMx	Valgus+ pMMx	Kontrolle vs. pMMx	Kontrolle vs. Varus+pMMx	Kontrolle vs. Valgus+pMMx	pMMx vs. Varus+pMMx	pMMx vs. Valgus+pMMx	Valgus+pMMx vs. Varus+pMMx
		MW ± SD				P-Wert					
Struktur	Peri.	0,6 ± 0,6	1,3 ± 1,6	0,6 ± 1	0,3 ± 0,4	> 0.999	> 0.999	> 0.999	0.986	0.711	> 0.999
	Zent.	4,1 ± 0,8	4 ± 1	3,8 ± 2	3,8 ± 1,5	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999
Chondro- zyten	Peri.	0,4 ± 0,5	0,7 ± 0,7	0,7 ± 0,4	0,6 ± 0,5	> 0.999	0.854	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999
	Zent.	1 ± 0,1	1,4 ± 0,5	1,3 ± 0,5	1,4 ± 0,5	0.060	0.908	0.215	> 0.999	> 0.999	> 0.999
Zellklone	Peri.	1,7 ± 1,1	2,4 ± 0,7	2,3 ± 1	2,4 ± 0,9	0.464	0.685	0.685	> 0.999	> 0.999	> 0.999

	Zent.	0,9 ± 0,7	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,7	1,2 ± 0,8	0.979	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999
Safranin-O	Peri.	0,1 ± 0,3	1 ± 1,1	0,4 ± 0,6	0,4 ± 0,7	0.015	0.976	> 0.999	> 0.999	0.436	> 0.999
	Zent.	0,8 ± 0,5	1,5 ± 0,6	1,7 ± 0,9	1,1 ± 0,8	0.082	0.027	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999
Tidemark	Peri.	2,7 ± 0,4	2,9 ± 0,2	3 ± 0	2,6 ± 0,4	> 0.999	0.138	> 0.999	> 0.999	0.761	0.090
	Zent.	2,1 ± 0,2	2,2 ± 0,2	2,8 ± 0,2	2,3 ± 0,4	> 0.999	< 0.0001	0.692	0.043	> 0.999	0.122

Peri. = Peripher, Zent. = Zentral.

Tab. 20 Ergebnisse der Arthroseentstehung gemessen mit dem histologischen Bewertungssystem n. Mankin – Gesamtpunktzahl

Parameter	Zone	Kontrolle	pMMx	Varus+pMMx	Valgus+pMMx	MW ± SD	Kontrolle	Kontrolle	Kontrolle	pMMx	pMMx	Valgus+pMMx
							vs.	vs.	vs.	vs.	vs.	vs.
							P-Wert					
Anterior	Peri.	3,4 ± 1,8	8,1 ± 2,3	6,6 ± 1,8	7,8 ± 1,6		< 0.001	0.016	< 0.001	> 0.999	> 0.999	> 0.999
Anterior	Zent.	5,3 ± 1,5	11,1 ± 1,9	11,1 ± 1,3	10,6 ± 1,6		< 0.0001	< 0.001	0.001	> 0.999	> 0.999	> 0.999
Intermediär	Peri.	2,4 ± 0,9	4,3 ± 2,8	3,1 ± 0,9	2,9 ± 1,3		0.252	0.582	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999
Intermediär	Zent.	6,6 ± 1,1	7,6 ± 2,1	7,7 ± 2,9	6,9 ± 2,8		0.872	0.689	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999

Peri. = Peripher, Zent. = Zentral.

Tab. 21 Ergebnisse der Arthroseentstehung gemessen mit dem histologischen Bewertungssystem n. Pritzker – Gesamtpunktzahl

Parameter	Zone	Kontrolle	pMMx	Varus+pMMx	Valgus+pMMx	MW ± SD	Kontrolle	Kontrolle	Kontrolle	pMMx	pMMx	Valgus+pMMx
							vs.	vs.	vs.	vs.	vs.	vs.
							P-Wert					
Anterior	Peri.	1 ± 0,3	2,3 ± 1,3	1,8 ± 0,7	1,6 ± 0,7		0.004	0.005	0.101	> 0.999	> 0.999	> 0.999
Anterior	Zent.	1,1 ± 0,2	4 ± 2,1	4,1 ± 1,1	4 ± 0,8		0.001	< 0.0001	< 0.001	> 0.999	> 0.999	> 0.999
Intermediär	Peri.	1,2 ± 0,5	1,3 ± 0,7	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,7		> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999
Intermediär	Zent.	2,9 ± 0,5	2,7 ± 0,6	2,5 ± 1	2,6 ± 1		> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999

Peri. = Peripher, Zent. = Zentral.

Tab. 22 Ergebnisse der Anti-Typ-II-Kollagen-Immunreaktivität

Parameter	Zone	Kontrolle	pMMx	Varus+ pMMx	Valgus+ pMMx	Kontrolle vs. pMMx	Kontrolle vs. Varus+pMMx	Kontrolle vs. Valgus+pMMx	pMMx vs. Varus+pMMx	pMMx vs. Valgus+pMMx	Valgus+pMMx vs. Varus+pMMx
		MW ± SD				P-Wert					
Anterior	Peri.	2 ± 0	1,6 ± 0,7	2,6 ± 0,7	2,3 ± 1	> 0.999	0.070	> 0.999	0.011	0.287	> 0.999
Anterior	Zent.	2 ± 0	1,1 ± 0,4	2,4 ± 0,9	2,3 ± 1	0.008	> 0.999	> 0.999	0.002	0.006	> 0.999
Intermediär	Peri.	2 ± 0	1,9 ± 0,8	2 ± 0,8	1,9 ± 0,8	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999	> 0.999
Intermediär	Zent.	2 ± 0	2,1 ± 1	2,4 ± 0,9	2,5 ± 0,8	> 0.999	0.467	0.173	> 0.999	> 0.999	> 0.999

Peri. = Peripher, Zent. = Zentral.

Tab. 23 Ergebnisse der biochemischen Analysen – DNS/Gesamtprotein-Verhältnis

Zone		Kontrolle	pMMx	Varus+ pMMx	Valgus+ pMMx	Kontrolle vs. pMMx	Kontrolle vs. Varus+pMMx	Kontrolle vs. Valgus+pMMx	pMMx vs. Varus+pMMx	pMMx vs. Valgus+pMMx	Valgus+pMMx vs. Varus+pMMx
		MW ± SD				P-Wert					
Ant-Int	Peri.	33,1 ± 19,8	19,8 ± 79,6	79,6 ± 61,9	61,9 ± 56,3	0,054	0,066	0,391	>0.999	>0.999	>0.999
Ant-Int	Zent.	32,2 ± 14,5	14,5 ± 53,4	53,4 ± 28,7	28,7 ± 24,8	0,366	>0.999	0,12	0,14	0,004	>0.999

Ant-Int = Antero-intermediär, Peri. = Peripher, Zent. = Zentral.

Tab. 24 Ergebnisse der biochemischen Analysen – Proteoglykan/Gesamtprotein-Verhältnis

Zone		Kontrolle	pMMx	Varus+ pMMx	Valgus+ pMMx	Kontrolle vs. pMMx	Kontrolle vs. Varus+pMMx	Kontrolle vs. Valgus+pMMx	pMMx vs. Varus+pMMx	pMMx vs. Valgus+pMMx	Valgus+pMMx vs. Varus+pMMx
		MW ± SD				P-Wert					
Ant-Int	Peri.	6,1 ± 2,5	2,5 ± 7,4	7,4 ± 4,8	4,8 ± 4,5	>0.999	0,424	>0.999	0,445	>0.999	>0.999
Ant-Int	Zent.	7,5 ± 2,9	2,9 ± 7,6	7,6 ± 2,9	2,9 ± 3,4	>0.999	0,002	0,002	0,014	0,011	>0.999

Ant-Int = Antero-intermediär, Peri. = Peripher, Zent. = Zentral.

6.3 Mikrostrukturelle Analyse des subchondralen Knochens

Das Hauptaugenmerk der Beurteilung des subchondralen Knochens lag in der Analyse seiner Mikrostruktur durch mikro-computertomographische Untersuchungen. Die Ergebnisse werden separat für die beiden Bestandteile des subchondralen Knochens betrachtet.

6.3.1 Analyse der subchondralen Knochenplatte

Die Analyse der Dicke der subchondralen Knochenplatte zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion in Valgus + pMMx intermediär-peripher und in Varus + pMMx in der Gesamtheit sowie in der kompartimentspezifischen Untersuchung intermediär-zentral.

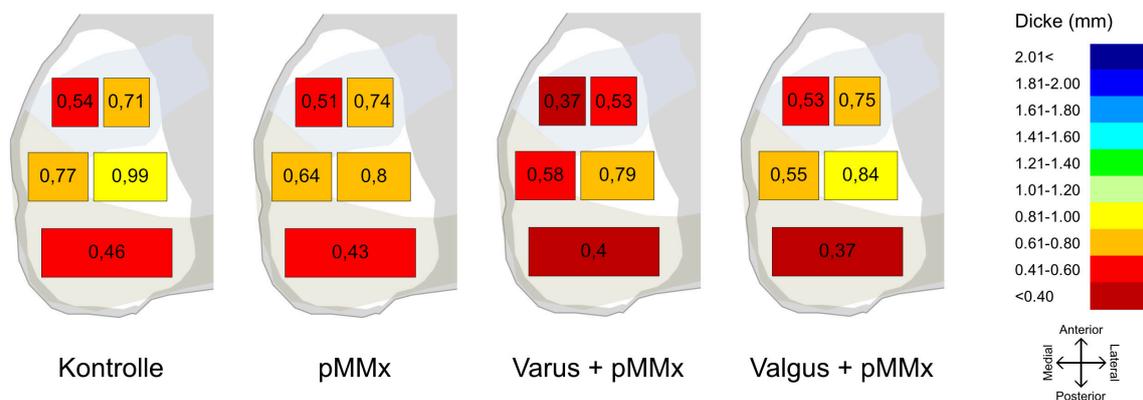


Abb. 27 Mikro-CT – Kompartimentspezifische Analyse der Dicke der subchondralen Knochenplatte. Mittelwerte der Dicke der subchondralen Knochenplatte in Millimetern (mm).

Die Korrelationsanalyse nach Pearson für die Knorpeldicke und die Dicke der subchondralen Knochenplatte offenbarte die stärkste positive Korrelation in der Kontrollgruppe. In pMMx war die Korrelation abgeschwächt und erholte sich zu einer moderat positiven Korrelation in Valgus + pMMx.

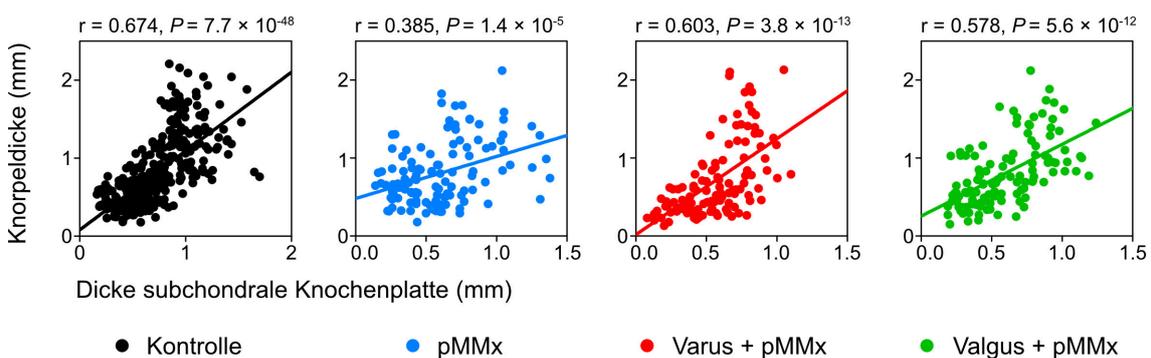


Abb. 28 Lineare Regression von Knorpeldicke und Dicke der subchondralen Knochenplatte.

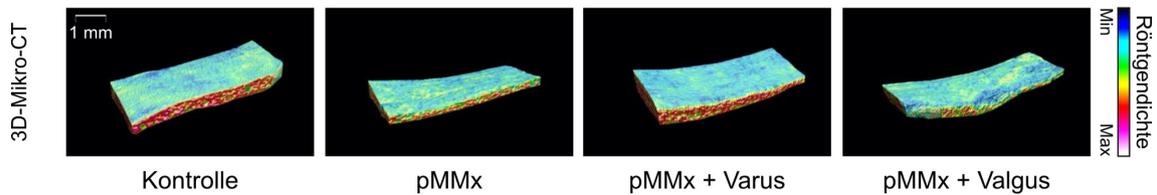


Abb. 29 Mikro-CT – 3D-Modelle der anterioren subchondralen Knochenplatte. Repräsentative, 3D-rekonstruierte, mikro-computertomographische Modelle der subchondralen Knochenplatte des anterioren Tibiaplateaus.

In der mikro-computertomographischen Analyse der subchondralen Knochenplatte unterschied sich kein Parameter der pMMx-Gruppe signifikant von der Kontrollgruppe.

In Varus + pMMx war die Knochenmineraldichte (BMD) im posterioren Tibiaplateau im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigt. Gleiches galt für den Knochenvolumenanteil (BV/TV), der sich im Vergleich zur Kontrollgruppe in vier von fünf Anteilen des medialen Tibiaplateaus signifikant reduziert darstellte. Anterior- und intermediär-zentral war der Knochenvolumenanteil auch im Vergleich zu pMMx signifikant erniedrigt. Das Knochenoberflächen-Knochenvolumenverhältnis (BS/BV) sowie die Knochenoberflächendichte (BS/TV) wiesen intermediär-zentral in Varus + pMMx signifikant höhere Werte als die Kontrollgruppe auf.

Abgesehen von der intermediär-peripher reduzierten Dicke der subchondralen Knochenplatte in Valgus + pMMx, offenbarte der Vergleich von Valgus + pMMx und der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede in der subchondralen Knochenplatte. Im Vergleich mit pMMx besaß Valgus + pMMx in der Gesamtheit sowie in beiden anterioren Anteilen des Tibiaplateaus signifikant weniger geschlossene Poren. Die intermediär-periphere Region, welche durch Reste des medialen Meniskus geschützt ist, wies zu diesem frühen Zeitpunkt bis auf die signifikant dünnere Knochenplatte in Valgus + pMMx im Vergleich mit der Kontrollgruppe keine arthrotischen Veränderungen auf.

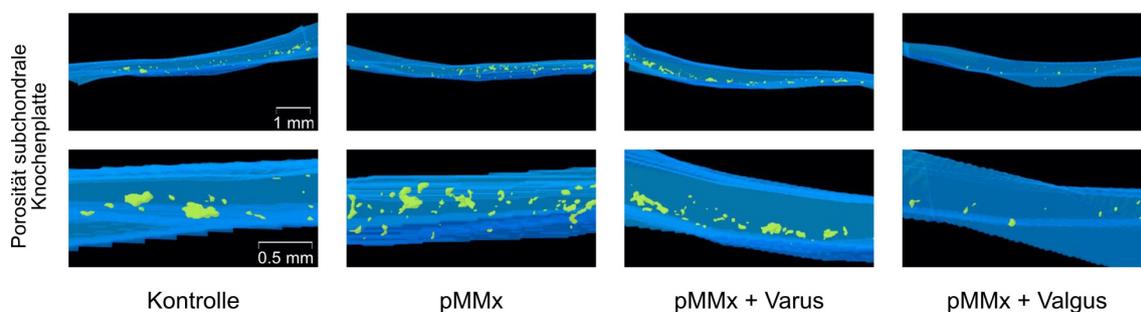


Abb. 30 Mikro-CT – 3D-Modelle der Porosität der subchondralen Knochenplatte. Repräsentative, bildmorphologische Verdeutlichung der Verteilung geschlossener Poren in der subchondralen Knochenplatte im anterioren (obere Reihe) und intermediären (untere Reihe) Tibiaplateau. Blau = Subchondrale Knochenplatte. Grün = Geschlossene Poren.

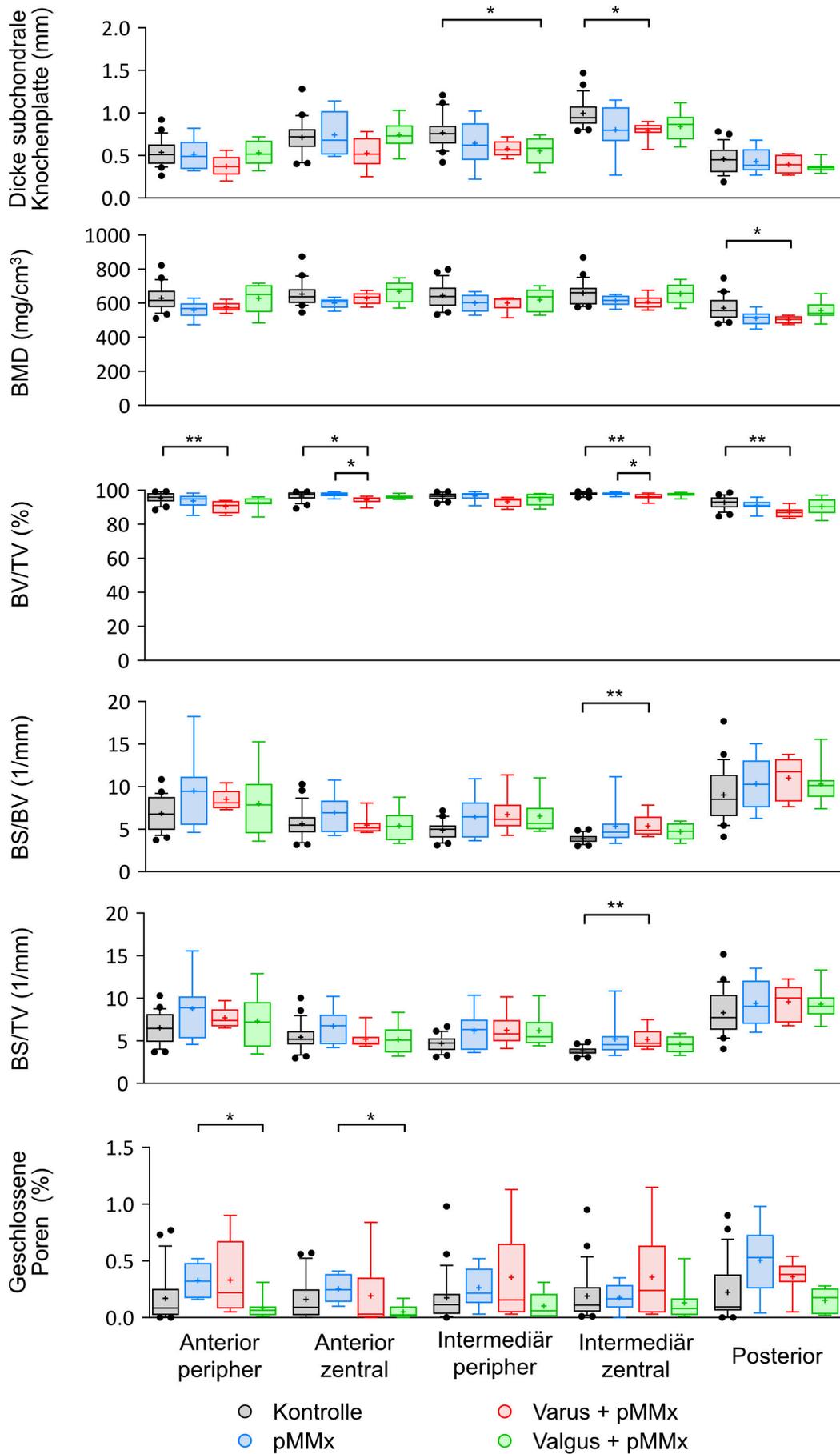


Abb. 31 Mikro-CT – Analyse der subchondralen Knochenplatte. BMD = Mineralisierungsdichte des Knochens,, BV/TV = Knochenvolumenanteil, BS/BV = Knochenoberfläche/Knochenvolumen, BS/TV = Knochenoberflächendichte.

Tab. 25 Mikro-CT – Analyse der subchondralen Knochenplatte

Zone	Parameter	Einheit	Kontrolle	pMMx	Varus+pMMx	Valgus+pMMx	Kontrolle	Kontrolle	Kontrolle	pMMx	pMMx	Valgus+pMMx
							vs. pMMx	vs. Varus+pMMx	vs. Valgus+pMMx	vs. Varus+pMMx	vs. Valgus+pMMx	vs. Varus+pMMx
MW ± SD						P-Wert						
Ant. Peri.	BMD	(mg/cm ³)	630,07 ± 73,49	560,13 ± 49,78	577,99 ± 27,94	628,6 ± 85,37	0,065	0,242	> 0,999	0,951	0,189	0,441
	Cort. Th	(mm)	0,54 ± 0,15	0,51 ± 0,17	0,37 ± 0,11	0,53 ± 0,14	0,981	0,055	> 0,999	0,269	0,995	0,174
	BV/TV	(%)	95,58 ± 3,13	93,67 ± 4,29	90,37 ± 3,71	92,43 ± 3,66	0,548	0,004	0,142	0,253	0,896	0,645
	BS/BV	(1/mm)	6,85 ± 1,96	9,5 ± 4,32	8,51 ± 1,16	8,02 ± 3,81	0,098	0,455	0,724	0,888	0,703	0,984
	BS/TV	(1/mm)	6,52 ± 1,8	8,75 ± 3,53	7,69 ± 1,15	7,3 ± 3,15	0,106	0,612	0,847	0,804	0,605	0,987
	Po(cl)	(%)	0,17 ± 0,22	0,33 ± 0,15	0,33 ± 0,34	0,08 ± 0,1	0,056	0,510	> 0,999	> 0,999	0,032	0,229
	Po(op)	(%)	4,26 ± 3,11	6,03 ± 4,26	9,32 ± 3,88	7,49 ± 3,59	> 0,999	0,010	0,154	0,519	> 0,999	> 0,999
	Po(tot)	(%)	4,42 ± 3,13	6,33 ± 4,29	9,63 ± 3,71	7,57 ± 3,66	0,548	0,004	0,142	0,253	0,896	0,645
Ant. Zent.	BMD	(mg/cm ³)	654,13 ± 71,9	600,5 ± 28,4	628,75 ± 35,24	669,22 ± 65,29	0,202	> 0,999	> 0,999	> 0,999	0,115	> 0,999
	Cort. Th	(mm)	0,71 ± 0,2	0,74 ± 0,24	0,53 ± 0,17	0,75 ± 0,16	0,984	0,149	0,979	0,178	> 0,999	0,17
	BV/TV	(%)	96,55 ± 2,64	97,5 ± 1,42	94,39 ± 2,27	96,06 ± 1,16	> 0,999	0,048	> 0,999	0,028	0,481	> 0,999
	BS/BV	(1/mm)	5,63 ± 1,75	6,93 ± 2,24	5,48 ± 1,12	5,38 ± 1,82	0,903	> 0,999	> 0,999	0,868	0,853	> 0,999
	BS/TV	(1/mm)	5,42 ± 1,63	6,72 ± 2,08	5,18 ± 1,11	5,16 ± 1,7	0,809	> 0,999	> 0,999	0,617	0,676	> 0,999
	Po(cl)	(%)	0,16 ± 0,18	0,25 ± 0,13	0,19 ± 0,3	0,05 ± 0,06	0,352	> 0,999	0,868	0,261	0,036	> 0,999
	Po(op)	(%)	3,3 ± 2,62	2,25 ± 1,53	5,42 ± 2,38	3,89 ± 1,14	> 0,999	0,068	0,914	0,025	0,294	> 0,999
	Po(tot)	(%)	3,45 ± 2,64	2,5 ± 1,42	5,61 ± 2,27	3,94 ± 1,16	> 0,999	0,048	> 0,999	0,028	0,481	> 0,999
Int. Peri.	BMD	(mg/cm ³)	644,42 ± 73,82	600,5 ± 51,92	600,18 ± 42,27	619,28 ± 66,32	0,672	0,445	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999
	Cort. Th	(mm)	0,77 ± 0,19	0,64 ± 0,25	0,58 ± 0,09	0,55 ± 0,15	0,379	0,08	0,036	0,901	0,768	0,992
	BV/TV	(%)	96,33 ± 2,01	96,56 ± 2,69	93,3 ± 2,77	94,75 ± 3,54	> 0,999	0,062	> 0,999	0,103	> 0,999	> 0,999
	BS/BV	(1/mm)	4,87 ± 1,03	6,42 ± 2,49	6,72 ± 2,23	6,52 ± 2,09	0,537	0,065	0,141	> 0,999	> 0,999	> 0,999
	BS/TV	(1/mm)	4,68 ± 0,93	6,15 ± 2,26	6,24 ± 1,94	6,17 ± 1,96	0,115	0,086	0,108	> 0,999	> 0,999	> 0,999
	Po(cl)	(%)	0,17 ± 0,22	0,26 ± 0,18	0,35 ± 0,4	0,1 ± 0,12	0,790	> 0,999	> 0,999	> 0,999	0,255	0,547
	Po(op)	(%)	3,51 ± 1,94	3,19 ± 2,67	6,37 ± 2,68	5,15 ± 3,55	> 0,999	0,072	> 0,999	0,064	0,950	> 0,999
	Po(tot)	(%)	3,67 ± 2,01	3,44 ± 2,69	6,7 ± 2,77	5,25 ± 3,54	> 0,999	0,062	> 0,999	0,103	> 0,999	> 0,999
Int. Zent.	BMD	(mg/cm ³)	659,05 ± 70,1	615,27 ± 30,6	609,03 ± 38,23	655,33 ± 59,28	0,606	0,326	> 0,999	> 0,999	0,859	0,539
	Cort. Th	(mm)	0,99 ± 0,16	0,8 ± 0,26	0,79 ± 0,09	0,84 ± 0,16	0,265	0,02	0,369	> 0,999	> 0,999	> 0,999
	BV/TV	(%)	97,79 ± 1,08	97,93 ± 0,94	96,1 ± 1,88	97,37 ± 1,23	0,994	0,009	0,835	0,027	0,807	0,193
	BS/BV	(1/mm)	3,88 ± 0,5	5,34 ± 2,49	5,36 ± 1,31	4,7 ± 0,97	0,112	0,004	0,198	> 0,999	> 0,999	> 0,999
	BS/TV	(1/mm)	3,79 ± 0,47	5,22 ± 2,4	5,14 ± 1,21	4,58 ± 0,96	0,104	0,005	0,205	> 0,999	> 0,999	> 0,999
	Po(cl)	(%)	0,19 ± 0,22	0,18 ± 0,12	0,36 ± 0,39	0,13 ± 0,17	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	0,732
	Po(op)	(%)	2,02 ± 0,98	1,9 ± 0,91	3,55 ± 1,9	2,51 ± 1,17	0,995	0,016	0,753	0,041	0,743	0,313
	Po(tot)	(%)	2,21 ± 1,08	2,07 ± 0,94	3,9 ± 1,88	2,63 ± 1,23	0,994	0,009	0,835	0,027	0,807	0,193

Post.	BMD	(mg/cm ³)	571,74 ± 69,08	511,2 ± 41,87	502,95 ± 21,26	556,69 ± 55	0,063	0,027	0,919	0,992	0,402	0,258
	Cort. Th	(mm)	0,46 ± 0,15	0,43 ± 0,14	0,4 ± 0,1	0,37 ± 0,06	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999
	BV/TV	(%)	92,75 ± 3,81	91,09 ± 3,28	87,15 ± 2,93	90,39 ± 4,87	0,708	0,004	0,433	0,177	0,983	0,332
	BS/BV	(1/mm)	9,01 ± 3,13	10,34 ± 3,01	11 ± 2,42	10,31 ± 2,4	0,676	0,347	0,690	0,969	> 0,999	0,965
	BS/TV	(1/mm)	8,29 ± 2,68	9,39 ± 2,67	9,58 ± 2,12	9,28 ± 1,97	0,202	0,782	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999
	Po(cl)	(%)	0,22 ± 0,26	0,51 ± 0,31	0,36 ± 0,15	0,15 ± 0,11	0,065	0,302	> 0,999	> 0,999	0,089	0,303
	Po(op)	(%)	7,04 ± 3,74	8,45 ± 3,26	12,54 ± 2,93	9,47 ± 4,86	0,796	0,005	0,397	0,145	0,947	0,371
	Po(tot)	(%)	7,25 ± 3,81	8,91 ± 3,28	12,85 ± 2,93	9,61 ± 4,87	0,708	0,004	0,433	0,177	0,983	0,332
Gesamt	BMD	(mg/cm ³)	631,54 ± 64,81	577,52 ± 32,04	583,78 ± 26,37	625,83 ± 61,93	0,095	0,166	0,994	0,996	0,315	0,437
	Cort. Th	(mm)	0,69 ± 0,14	0,63 ± 0,18	0,53 ± 0,09	0,61 ± 0,11	0,634	0,039	0,435	0,572	0,993	0,734
	BV/TV	(%)	95,8 ± 1,95	95,35 ± 1,92	92,26 ± 2,12	94,2 ± 2,32	0,947	0,001	0,232	0,02	0,675	0,241
	BS/BV	(1/mm)	6,05 ± 1,32	7,7 ± 2,45	7,41 ± 1,08	6,99 ± 2,07	0,081	0,194	0,51	0,985	0,82	0,955
	BS/TV	(1/mm)	5,74 ± 1,18	7,25 ± 2,19	6,77 ± 1,05	6,5 ± 1,8	0,076	0,336	0,596	0,917	0,745	0,983
	Po(cl)	(%)	0,18 ± 0,16	0,3 ± 0,06	0,32 ± 0,26	0,1 ± 0,09	0,053	0,646	>0,999	>0,999	0,011	0,13
	Po(op)	(%)	4,03 ± 1,92	4,36 ± 1,9	7,44 ± 2,21	5,7 ± 2,28	0,977	< 0,001	0,193	0,02	0,554	0,33
	Po(tot)	(%)	4,2 ± 1,95	4,65 ± 1,92	7,74 ± 2,12	5,8 ± 2,32	0,947	< 0,001	0,232	0,02	0,675	0,241

Ant. = Anterior, Int. = Intermediär, Post. = Posterior, Peri. = Peripher, Zent. = Zentral, BMD = Mineralisierungsdichte des Knochens, BV/TV = Knochenvolumenanteil, BS/BV = Knochenoberfläche/Knochenvolumen, BS/TV = Knochenoberflächendichte, Po(cl) = Anteil geschlossene Poren Po(op) = Anteil offene Poren, Po(tot) = Anteil Gesamtporen.

6.3.2 Analyse der subartikulären Spongiosa

Der Vergleich zwischen Kontrollgruppe und pMMx offenbarte signifikante Unterschiede mit stärkster Ausprägung in der anterioren Region. Die Knochenmineraldichte (BMD) stellte sich im posterioren Anteil des medialen Tibiaplateaus reduziert dar, gleiches galt für den Knochenvolumenanteil (BV/TV) in vier von fünf Regionen, die Trabekeldicke (Tb. Th) in beiden anterioren Zonen sowie die fraktale Dimension (FD) im zentral-anterioren Bereich. Das Verhältnis aus Knochenoberfläche zu Knochenvolumen (BS/BV) war in beiden anterioren Bereichen signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Intermediär-peripher wies pMMx im Vergleich mit der Kontrolle einen signifikant höheren Grad der Anisotropie (DA) auf.

Varus + pMMx wies vergleichbare Veränderungen wie pMMx auf, wobei der Schwerpunkt insgesamt weiter nach posterior verschoben war. So stellten sich die Knochenmineraldichte (BMD) des posterioren Tibiaplateaus, der Knochenvolumenanteil (BV/TV) in beiden intermediären Regionen sowie im posterioren Tibiaplateau und die Trabekeldicke (Tb. Th) anterior und intermediär-peripher sowie posterior im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigt dar. In beiden intermediären Regionen sowie posterior war das Knochenoberflächen-Knochenvolumenverhältnis (BS/BV) und intermediär-peripher der trabekuläre Knochen-Anordnungsfaktor (Tb.Pf) sowie der Grad der Anisotropie (DA) signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Die fraktale Dimension (FD) der anterior-zentralen Region erzielte in Varus + pMMx signifikant höhere Werte als in der pMMx.

Im Gegensatz zu den anderen beiden Gruppen wies Valgus + pMMx deutlich mehr Ähnlichkeiten mit der Kontrollgruppe auf. Verglichen mit dieser stellte sich lediglich die Knochenmineraldichte (BMD) der posterioren Region signifikant erniedrigt, und der Grad der Anisotropie (DA) in der intermediär-zentralen Region signifikant erhöht dar. Im Unterschied zu pMMx und Varus + pMMx unterschied sich Valgus + pMMx nicht von der Kontrollgruppe bezüglich der Parameter Knochenvolumenanteil (BV/TV), Knochenoberflächen-Knochenvolumenverhältnis (BS/BV), trabekulärer Knochen-Anordnungsfaktor (Tb.Pf), Struktur-Modell-Index (SMI), Trabekeldicke (Tb. Th) und fraktaler Dimension (FD). Valgus + pMMx wies ein signifikant niedrigeres Knochenoberflächen-Knochenvolumenverhältnis (BS/BV) und eine erhöhte fraktale Dimension (FD) als pMMx auf, die Parameter unterschieden sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe.

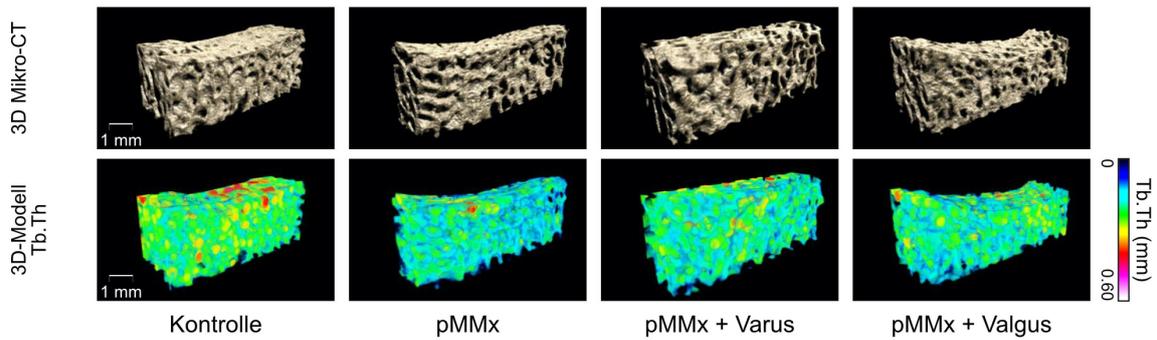


Abb. 32 Mikro-CT – 3D-Modelle der subartikulären Spongiosa. Obere Reihe: 3D-rekonstruierte mikrocomputertomographische Modelle der subartikulären Spongiosa. Untere Reihe: Farbkodierte 3D-Modelle der Trabekeldicke im anterioren Tibiaplateau.

Keine der Therapiegruppen unterschied sich signifikant von der Kontrollgruppe bezogen auf die Knochenoberflächendichte (BS/TV), die Anzahl der Trabekel (Tb. N), den Trabekelabstand (Tb. Sp) und die Verbunddichte (Conn. Dn).

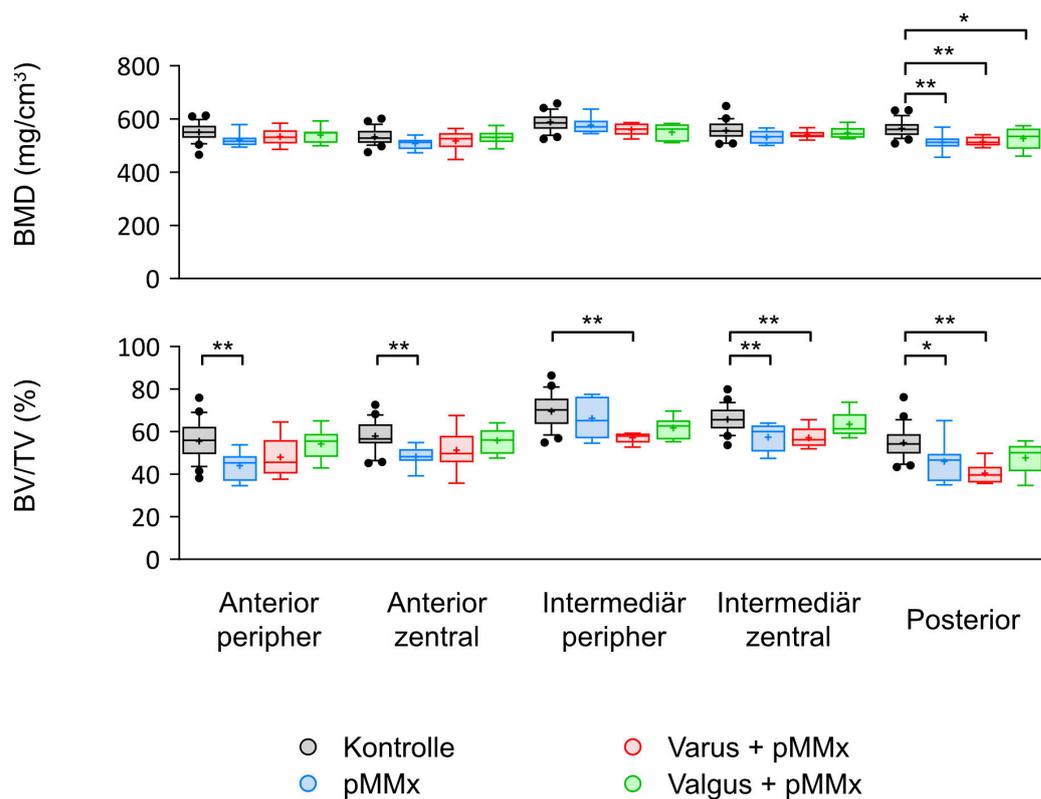


Abb. 33 Mikro-CT – Analyse der subartikulären Spongiosa I. BMD = Mineralisierungsdichte des Knochens, BV/TV = Knochenvolumenanteil.

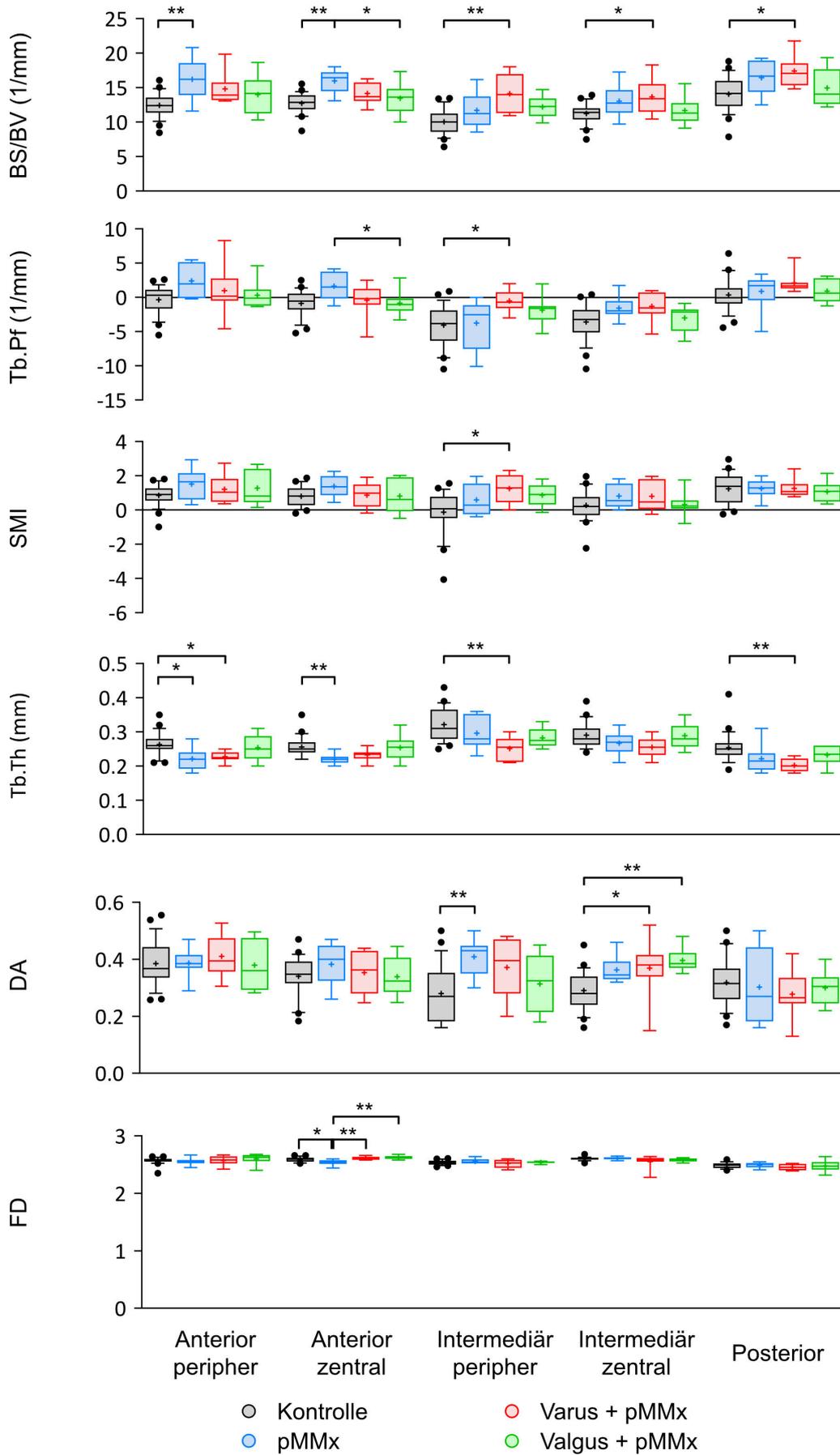


Abb. 34 Mikro-CT – Analyse der subartikulären Spongiosa II. BS/BV = Knochenoberfläche/Knochenvolumen, Tb. Pf. = Trabekulärer Knochen-Anordnungsfaktor, SMI = Struktur-Modell-Index, Tb. Th. = Trabekeldicke, DA = Grad der Anisotropie, FD = Fraktale Dimension.

Tab. 26 Mikro-CT – Analyse der subartikulären Spongiosa

Zone	Parameter	Einheit	Kontrolle	pMMx	Varus+pMMx	Valgus+pMMx	Kontrolle	Kontrolle	Kontrolle	pMMx	pMMx	Valgus+pMMx
							vs. pMMx	vs. Varus+pMMx	vs. Valgus+pMMx	vs. Varus+pMMx	vs. Valgus+pMMx	vs. Varus+pMMx
MW ± SD						P-Wert						
Ant. Peri.	BMD	(mg/cm ³)	550,69 ± 34,38	521,88 ± 26,7	533,71 ± 32,14	539,71 ± 30,31	0,143	0,575	0,838	0,883	0,689	0,982
	BV/TV	(%)	55,59 ± 8,97	44,04 ± 6,61	48,01 ± 9,3	54,28 ± 7,04	0,008	0,137	0,981	0,780	0,085	0,451
	BS/BV	(1/mm)	12,42 ± 1,72	16,21 ± 2,97	14,8 ± 2,28	13,98 ± 2,89	0,006	0,114	> 0,999	> 0,999	0,697	> 0,999
	BS/TV	(1/mm)	6,8 ± 0,83	7 ± 0,8	7,05 ± 1,42	7,47 ± 1,17	0,961	0,924	0,365	> 0,999	0,782	0,839
	Tb. Pf	(1/mm)	-0,34 ± 2,06	2,41 ± 2,5	0,97 ± 3,7	0,31 ± 1,96	0,176	> 0,999	> 0,999	> 0,999	0,437	> 0,999
	SMI		0,85 ± 0,64	1,52 ± 0,91	1,21 ± 0,83	1,29 ± 1,02	0,180	0,688	0,546	0,861	0,932	0,998
	Tb. Th	(mm)	0,26 ± 0,03	0,22 ± 0,03	0,23 ± 0,02	0,25 ± 0,04	0,010	0,036	0,876	0,978	0,177	0,348
	Tb. N	(1/mm)	2,11 ± 0,23	2,02 ± 0,16	2,09 ± 0,36	2,14 ± 0,13	0,801	0,998	0,985	0,931	0,735	0,974
	Tb. Sp	(mm)	0,27 ± 0,07	0,29 ± 0,06	0,29 ± 0,1	0,24 ± 0,07	0,876	0,948	0,796	0,998	0,530	0,636
	DA		0,39 ± 0,08	0,38 ± 0,05	0,41 ± 0,07	0,38 ± 0,09	> 0,999	0,840	0,998	0,918	0,998	0,840
	FD		2,57 ± 0,06	2,56 ± 0,06	2,57 ± 0,08	2,6 ± 0,09	> 0,999	> 0,999	0,647	> 0,999	0,208	> 0,999
Conn.Dn		17,61 ± 10,92	17,2 ± 7,94	21,33 ± 19,45	27,79 ± 24,13	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	
Ant. Zent.	BMD	(mg/cm ³)	532,95 ± 29,8	508,5 ± 22,28	518,06 ± 36,67	530,42 ± 26,69	0,193	0,607	0,997	0,916	0,454	0,836
	BV/TV	(%)	57,99 ± 7,02	48,22 ± 4,69	51,27 ± 9,62	55,79 ± 6,16	0,008	0,108	0,871	0,823	0,156	0,582
	BS/BV	(1/mm)	12,73 ± 1,51	15,96 ± 1,68	14,14 ± 1,59	13,47 ± 2,33	< 0,001	0,194	0,712	0,159	0,028	0,862
	BS/TV	(1/mm)	7,31 ± 0,68	7,64 ± 0,59	7,16 ± 1,02	7,44 ± 1,06	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999
	Tb. Pf	(1/mm)	-0,86 ± 1,9	1,65 ± 2,03	-0,4 ± 2,48	-0,84 ± 1,79	0,019	0,944	> 0,999	0,187	0,077	0,972
	SMI		0,8 ± 0,58	1,38 ± 0,67	0,87 ± 0,72	0,82 ± 0,98	0,191	0,995	> 0,999	0,467	0,372	0,998
	Tb. Th	(mm)	0,26 ± 0,03	0,22 ± 0,02	0,23 ± 0,02	0,25 ± 0,04	0,004	0,266	> 0,999	> 0,999	0,062	0,893
	Tb. N	(1/mm)	2,26 ± 0,19	2,21 ± 0,16	2,18 ± 0,28	2,21 ± 0,18	0,925	0,728	0,910	0,986	> 0,999	0,990
	Tb. Sp	(mm)	0,23 ± 0,05	0,26 ± 0,04	0,26 ± 0,09	0,24 ± 0,06	0,760	0,503	0,985	0,986	0,955	0,825
	DA		0,34 ± 0,07	0,38 ± 0,07	0,35 ± 0,08	0,34 ± 0,07	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999
	FD		2,59 ± 0,04	2,54 ± 0,05	2,62 ± 0,03	2,62 ± 0,03	0,011	0,393	0,159	0,002	< 0,001	0,971
Conn.Dn		21,86 ± 10,85	20,3 ± 7,06	21 ± 12,59	24,96 ± 17,32	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	
Int. Peri.	BMD	(mg/cm ³)	588,11 ± 35,06	577,25 ± 30,06	560,23 ± 22,06	550,75 ± 31,75	> 0,999	0,305	0,114	> 0,999	> 0,999	> 0,999
	BV/TV	(%)	69,58 ± 7,97	66,35 ± 9,2	57,12 ± 2,45	61,75 ± 5,06	0,692	0,001	0,050	0,063	0,581	0,575
	BS/BV	(1/mm)	10,04 ± 1,83	11,72 ± 2,54	14,13 ± 3	12,2 ± 1,57	0,239	< 0,001	0,081	0,127	0,970	0,288
	BS/TV	(1/mm)	6,89 ± 0,92	7,65 ± 1,26	8,08 ± 1,79	7,52 ± 1,04	> 0,999	0,562	0,869	> 0,999	> 0,999	> 0,999
	Tb. Pf	(1/mm)	-4,07 ± 3	-3,77 ± 3,75	-0,52 ± 1,56	-1,87 ± 2,08	0,994	0,019	0,240	0,115	0,540	0,778
	SMI		-0,12 ± 1,29	0,59 ± 0,95	1,25 ± 0,84	0,86 ± 0,65	> 0,999	0,024	0,248	0,859	> 0,999	> 0,999
	Tb. Th	(mm)	0,32 ± 0,05	0,3 ± 0,05	0,25 ± 0,03	0,28 ± 0,03	0,489	0,001	0,135	0,169	0,918	0,471
Tb. N	(1/mm)	2,18 ± 0,19	2,25 ± 0,25	2,29 ± 0,32	2,2 ± 0,19	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	

	Tb. Sp (mm)	0,2 ± 0,05	0,19 ± 0,08	0,23 ± 0,08	0,22 ± 0,06	0,981	0,745	0,825	0,670	0,743	0,999
	DA	0,28 ± 0,1	0,41 ± 0,06	0,37 ± 0,1	0,31 ± 0,1	0,009	0,099	0,821	0,855	0,196	0,616
	FD	2,54 ± 0,04	2,56 ± 0,04	2,52 ± 0,07	2,54 ± 0,02	0,612	0,811	0,999	0,322	0,809	0,837
	Conn.Dn	27,5 ± 17,95	40,62 ± 24,37	36,85 ± 27,07	30,35 ± 20,08	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999
Int. Zent.	BMD (mg/cm ³)	556,99 ± 35,29	531,46 ± 24,32	540,78 ± 14,54	548,41 ± 21,61	0,156	0,531	0,889	0,919	0,655	0,953
	BV/TV (%)	65,82 ± 6,03	57,48 ± 6,44	57,17 ± 4,8	63,49 ± 5,84	0,006	0,004	0,769	> 0,999	0,189	0,154
	BS/BV (1/mm)	11,25 ± 1,5	13,04 ± 2,33	13,66 ± 2,59	11,67 ± 2,02	0,120	0,019	0,950	0,919	0,494	0,183
	BS/TV (1/mm)	7,35 ± 0,84	7,42 ± 1,1	7,79 ± 1,53	7,36 ± 1,06	0,998	0,739	> 0,999	0,898	0,999	0,843
	Tb. Pf (1/mm)	-3,59 ± 2,6	-1,57 ± 1,69	-1,32 ± 2,09	-2,98 ± 1,94	0,153	0,088	0,915	0,996	0,613	0,477
	SMI	0,27 ± 0,89	0,81 ± 0,69	0,8 ± 0,87	0,32 ± 0,71	0,391	0,420	0,999	> 0,999	0,637	0,663
	Tb. Th (mm)	0,29 ± 0,03	0,27 ± 0,03	0,25 ± 0,03	0,29 ± 0,04	0,372	0,071	0,999	0,886	0,609	0,218
	Tb. N (1/mm)	2,29 ± 0,21	2,16 ± 0,24	2,27 ± 0,31	2,21 ± 0,19	0,534	0,998	0,844	0,774	0,972	0,953
	Tb. Sp (mm)	0,2 ± 0,05	0,24 ± 0,06	0,24 ± 0,07	0,22 ± 0,06	0,578	0,604	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999
	DA	0,29 ± 0,07	0,36 ± 0,05	0,37 ± 0,11	0,4 ± 0,04	0,070	0,042	0,003	0,998	0,766	0,858
	FD	2,6 ± 0,03	2,61 ± 0,03	2,55 ± 0,11	2,58 ± 0,03	> 0,999	> 0,999	0,507	0,588	0,306	> 0,999
	Conn.Dn	31,57 ± 15,45	29,41 ± 17,14	28,77 ± 16,76	28,57 ± 19,4	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999
Post.	BMD (mg/cm ³)	563,76 ± 30,79	512,51 ± 32,64	514,53 ± 17,67	527,55 ± 41,19	0,001	0,002	0,034	0,999	0,774	0,840
	BV/TV (%)	54,75 ± 7,64	46,08 ± 9,66	40,47 ± 4,99	47,79 ± 7,29	0,037	< 0,001	0,128	0,460	0,969	0,232
	BS/BV (1/mm)	14,05 ± 2,5	16,43 ± 2,54	17,39 ± 2,26	14,94 ± 2,66	0,107	0,011	0,822	0,869	0,634	0,219
	BS/TV (1/mm)	7,59 ± 1,19	7,42 ± 1,12	7,05 ± 1,37	7,04 ± 1,13	> 0,999	0,516	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999
	Tb. Pf (1/mm)	0,35 ± 2,39	0,89 ± 2,71	2,1 ± 1,54	0,9 ± 1,76	> 0,999	0,215	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999
	SMI	1,24 ± 0,89	1,25 ± 0,54	1,26 ± 0,53	1,06 ± 0,6	> 0,999	> 0,999	0,943	> 0,999	0,960	0,952
	Tb. Th (mm)	0,25 ± 0,04	0,22 ± 0,04	0,2 ± 0,02	0,23 ± 0,03	0,104	0,002	> 0,999	> 0,999	> 0,999	0,235
	Tb. N (1/mm)	2,18 ± 0,24	2,1 ± 0,24	2,02 ± 0,29	2,06 ± 0,26	0,849	0,428	0,648	0,935	0,991	0,991
	Tb. Sp (mm)	0,27 ± 0,07	0,3 ± 0,09	0,35 ± 0,09	0,32 ± 0,08	0,712	0,061	0,355	0,606	0,961	0,876
	DA	0,32 ± 0,09	0,3 ± 0,13	0,28 ± 0,08	0,3 ± 0,06	0,976	0,697	0,962	0,946	> 0,9999	0,960
	FD	2,49 ± 0,05	2,49 ± 0,05	2,46 ± 0,06	2,48 ± 0,1	0,990	0,583	0,984	0,573	0,948	0,876
	Conn.Dn	26,84 ± 18,71	24,66 ± 14,7	18,98 ± 12,73	18,14 ± 12,65	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999
Gesamt	BMD (mg/cm ³)	558,5 ± 28,1	530,32 ± 23,11	533,46 ± 21,21	539,37 ± 24,42	0,049	0,096	0,279	0,995	0,896	0,968
	BV/TV (%)	60,75 ± 6,16	52,43 ± 5,95	50,81 ± 5,35	56,62 ± 4,43	0,028	0,003	0,9	> 0,999	> 0,999	0,539
	BS/BV (1/mm)	12,1 ± 1,43	14,67 ± 2	14,82 ± 1,8	13,25 ± 1,83	0,003	0,001	0,337	0,998	0,333	0,247
	BS/TV (1/mm)	7,19 ± 0,75	7,43 ± 0,91	7,43 ± 1,32	7,36 ± 0,97	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999
	Tb. Pf (1/mm)	-1,7 ± 1,86	-0,08 ± 1,53	0,16 ± 1,86	-0,9 ± 1,21	0,111	0,052	0,663	0,992	0,778	0,61
	SMI	0,61 ± 0,63	1,11 ± 0,55	1,08 ± 0,63	0,87 ± 0,66	0,21	0,264	0,732	> 0,999	0,864	0,908
	Tb. Th (mm)	0,28 ± 0,03	0,24 ± 0,03	0,23 ± 0,02	0,26 ± 0,03	0,03	0,003	0,671	0,89	0,486	0,154
	Tb. N (1/mm)	2,2 ± 0,18	2,15 ± 0,2	2,17 ± 0,3	2,16 ± 0,16	0,913	0,982	0,963	0,996	0,999	> 0,999

Tb. Sp (mm)	0,23 ± 0,04	0,25 ± 0,06	0,27 ± 0,08	0,25 ± 0,06	0,832	0,387	0,903	0,926	0,999	0,876
DA	0,32 ± 0,06	0,37 ± 0,04	0,36 ± 0,06	0,35 ± 0,04	0,177	0,443	0,722	0,966	0,835	0,982
FD	2,56 ± 0,02	2,55 ± 0,03	2,54 ± 0,04	2,56 ± 0,04	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999
Conn.Dn	25,08 ± 13,05	26,44 ± 13,67	25,39 ± 15,92	25,96 ± 16,1	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999

Ant. = Anterior, Int. = Intermediär, Post. = Posterior, Peri. = Peripher, Zent. = Zentral, BMD = Mineralisierungsdichte des Knochens, BV/TV = Knochenvolumenanteil, BS/BV = Knochenoberfläche/Knochenvolumen, BS/TV = Knochenoberflächendichte, Tb. Pf. = Trabekulärer Knochen-Anordnungsfaktor, SMI = Struktur-Modell-Index, Tb. Th. = Trabekeldicke, Tb. N. = Anzahl der Trabekel, Tb Sp. = Trabekelabstand, DA = Grad der Anisotropie, FD = Fraktale Dimension, Conn. Dn. = Verbunddichte.

6.4 Multivariate Analyse des hyalinen Gelenkknorpels und des subchondralen Knochens

Um Zusammenhänge zwischen den Gruppen aufzudecken, wurden multivariate Analysen des hyalinen Gelenkknorpels und des subchondralen Knochens durchgeführt.

Die Analyse des hyalinen Gelenkknorpels zeigte, dass sich die Kontrollgruppe deutlich von den drei anderen Gruppen unterschied. PMMx, Varus + pMMx und Valgus + pMMx wiesen hingegen ausgeprägte Überlappungen auf.

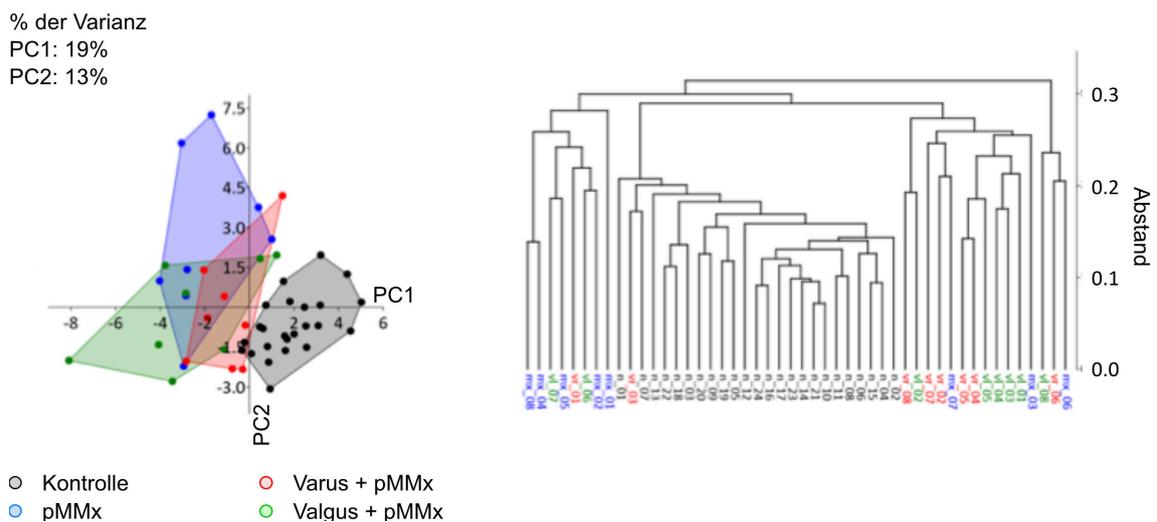


Abb. 35 Multivariate Analyse des hyalinen Gelenkknorpels.

Die Analyse des subchondralen Knochens zeigte eine größere Ähnlichkeit zwischen den vier Gruppen als die des hyalinen Gelenkknorpels, alle Gruppen wiesen eine ausgeprägte Überlappung auf.

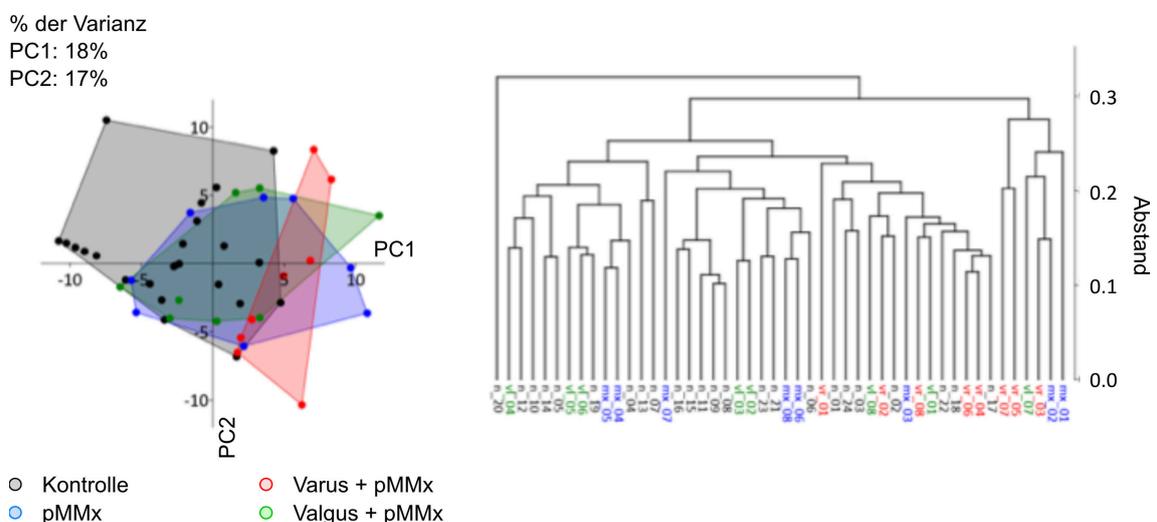


Abb. 36 Multivariate Analyse des subchondralen Knochens.

7 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit im translationalen Schafmodell war die Analyse des Effekts einer Veränderung der mechanischen Beinachse auf die Früharthroseentstehung im medialen tibialen Kompartiment, sechs Wochen nach Innenmeniskusvorderhornresektion. Speziell untersuchten wir den möglichen Einfluss einer (pathologischen) Varusfehlstellung und den potenziell therapeutischen Effekt einer valgusierenden (entlastenden) Tibiakopfeosteomie auf die Früharthroseentstehung im medialen Tibiaplateau.

Die Daten belegen erstens, dass die Innenmeniskusvorderhornresektion die Entstehung einer Früharthrose im medialen Tibiaplateau sowohl im hyalinen Knorpel als auch im subchondralen Knochen auf makroskopischer und struktureller Ebene induziert. Zweitens wiesen wir ein spezifisches topographisches Muster der Früharthroseentstehung mit einem Fokus auf dem anterioren Tibiaplateau nach. Die schwerste Arthroseausprägung wies der anterior-zentrale Bereich auf, direkt unterhalb des resezierten Meniskusanteils. Drittens beschleunigt die vermehrte Belastung des medialen Tibiaplateaus nach varisierender Tibiakopfeosteomie die Entstehung einer Früharthrose. Speziell manifestierte sich dies in einem höheren strukturellen Schweregrad der Arthrose und in einem reduzierten Proteoglykangehalt (antero-intermediär zentral) sowie in signifikanten mikrostrukturellen arthrotischen Veränderungen der subchondralen Knochenplatte und der subartikulären Spongiosa. Die Integrität der subchondralen Knochenplatte war nach medial überlastender Tibiakopfeosteomie signifikant gestört. Als wichtigste Erkenntnis dieser Studie war viertens bereits zu diesem frühen Zeitpunkt der schützende, örtlich umschriebene Effekt der entlastenden Tibiakopfeosteomie auf die lokale Arthroseentstehung nachweisbar. Dies zeigte sich makroskopisch in den meniskusbedeckten anterioren und intermediären Anteilen des medialen Tibiaplateaus (anterior- und intermediär-peripher) und histopathologisch (anterior-peripher) durch fehlende statistisch signifikante Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und medial entlastender Tibiakopfeosteomie. Im Gegensatz dazu unterschied sich die Kontrollgruppe signifikant von der Arthrosegruppe und der medial überlastenden Tibiakopfeosteomie. Gleichzeitig wies die Dicke der subchondralen Knochenplatte zwischen Kontrollgruppe und Arthrosegruppe signifikante Unterschiede auf. Demzufolge gehen die beschriebenen mikrostrukturellen Veränderungen der subartikulären Spongiosa in der frühen Phase der Arthrose der bekannten Dickenzunahme der subchondralen Knochenplatte voraus. Die medial entlastende Tibiakopfeosteomie verhinderte den Trabekeluntergang in der subartikulären Spongiosa. Dies zeigte sich in der Arthrosegruppe und der medial überlastenden Tibiakopfeosteomie durch signifikante Reduktion des Knochenvolumenanteils, der Trabekeldicke und der fraktalen Dimension sowie der

signifikanten Erhöhung des Knochenoberflächen-Knochenvolumenverhältnis und des Struktur-Modell-Index, aber nicht in der Kontrollgruppe. Diese Daten unterstützen den klinischen Nutzen der valgusierenden Tibiakopffosteotomie bei symptomatischer unikompartimenteller Varusgonarthrose.

7.1 Die Innenmeniskusvorderhornteilresektion induziert eine Früharthrose im medialen Tibiaplateau

Bereits sechs Wochen postoperativ sind im medialen Tibiaplateau signifikante arthrotische Veränderungen nachweisbar. Die Arthrosegruppe (pMMx) wies in der Analyse der Tuschefärbung im gesamten Tibiaplateau sowie anterior-peripher, anterior-zentral und intermediär-zentral ein signifikant größeres Arthroseausmaß als die Kontrolle auf. Histologisch zeigte die Arthrosegruppe in beiden anterioren Anteilen des medialen Tibiaplateaus eine signifikant ausgeprägtere Arthrose, besonders Struktur und Chondrozytendichte fielen hier ins Gewicht. Die Anfärbbarkeit stellte sich anterior-zentral und intermediär-peripher reduziert dar. Immunhistochemisch wies die Arthrosegruppe im anterior-zentralen Tibiaplateau einen signifikant reduzierten Typ-II-Kollagengehalt auf. In der Untersuchung des subchondralen Knochens fanden sich zwischen Kontrolle und Arthrosegruppe signifikante Unterschiede in der subartikulären Spongiosa des anterioren Anteils des medialen Tibiaplateaus. Die Reduktion von Knochenmineraldichte, Knochenvolumenanteil, Trabekeldicke und fraktaler Dimension, sowie ein erhöhtes Knochenoberflächen-Knochenvolumenverhältnis kennzeichnen den Trabekelverlust in der Frühphase der Arthrose. Die subchondrale Knochenplatte wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf, folglich scheinen die früharthrotischen Veränderungen im subchondralen Knochen primär in der subartikulären Spongiosa stattzufinden.

7.1.1 Die Schutzfunktion der Menisken

Madry *et al.* wiesen im Schafmodell das Vorhandensein von Spontanarthrosen allein im zentralen, meniskusunbedeckten Bereich nach (Madry *et al.*, 2014). Folglich erfüllen die Menisken für den peripheren Anteil des Tibiaplateaus eine Schutzfunktion. Der dünnere ovine hyaline Knorpel und die dünnere subchondrale Knochenplatte in der meniskusbedeckten Zone unterstützen diese Hypothese (Ziegler *et al.*, 2014). Gleiches gilt auch für den Menschen: Der Knorpel des peripheren, meniskusbedeckten Anteils stellt sich 50% dünner dar als der zentrale, meniskusunbedeckte Anteil (Goebel *et al.*, 2017). Auch die vorliegenden Daten zeigen in allen vier Gruppen ausgeprägtere pathologische Veränderungen im meniskusunbedeckten Anteil des medialen Tibiaplateaus als im durch den Meniskus geschützten, peripheren Bereich. In diesem Zusammenhang stellt die Ausbildung eines Pannus, der im anterioren Tibiaplateau der

drei Therapiegruppen von der *Eminentia* nach peripher wächst, einen frustranen Kompensationsmechanismus der Mehrbelastung dar (Kohn *et al.*, 1992).

7.1.2 Die experimentelle Arthroseinduktion durch Meniskusteilresektion

Die experimentelle Arthroseinduktion durch Meniskusteilresektion ist ein etabliertes Verfahren in der experimentellen Orthopädie (Arunakul *et al.*, 2013, Culley *et al.*, 2015). Die reduzierte Schutzfunktion des Innenmeniskus resultiert in einer chronisch erhöhten punktuellen Belastung im medialen femorotibialen Kompartiment, die in einer medialen Gonarthrose gipfelt (Glasson *et al.*, 2007, Lorenz und Grassel, 2014). Man unterscheidet die Resektion der vorderen sowie hinteren Meniskuswurzel, die Meniskusteilresektion und die vollständige Meniskusresektion. Während die vollständige Meniskusresektion mit einer höheren Invasivität und einer sehr schweren Arthroseentwicklung einhergeht, kann die Resektion der hinteren Meniskuswurzel aufgrund der notwendigen Lösung des Innenbandes zu einer Instabilität führen und das Ergebnis verzerren (Arunakul *et al.*, 2013, Lorenz und Grassel, 2014). Die Resektion der vorderen Meniskuswurzel zur Destabilisierung des Innenmeniskus hat sich in der experimentellen Orthopädie als Goldstandard durchgesetzt und ihre Effektivität und Reproduzierbarkeit wurde in vielen Kleintiermodellen bestätigt (Arunakul *et al.*, 2013, Culley *et al.*, 2015, Glasson *et al.*, 2007). Die durchtrennte Wurzel stellt das funktionelle Korrelat einer totalen Meniskektomie dar, heilt nicht spontan und die erhöhte Spitzenbelastung führt innerhalb kurzer Zeit zur Ausbildung einer moderaten Arthrose (Arunakul *et al.*, 2013, Cake *et al.*, 2013, Nha *et al.*, 2013). Die Vorteile dieser Methode liegen in der fehlenden Destabilisierung des Gelenks und der damit einhergehenden Minimierung von Störfaktoren sowie in der geringeren Invasivität (Arunakul *et al.*, 2013, Lorenz und Grassel, 2014). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen diese Erkenntnis und belegen die Effektivität im Großtiermodell: Die Arthrosegruppe wies im medialen Tibiaplateau makro-, mikroskopisch und mikro-computertomographisch eine signifikant ausgeprägtere Arthrose als die Kontrolle auf. In diesem Zusammenhang zeigten wir, dass die Arthroseentwicklung ihren Ursprung genau unter dem Ort der Innenmeniskusvorderhornresektion hat. Diese Daten unterstützen indirekt den Nutzen meniskuserhaltender Therapiestrategien bei traumatischen Meniskusläsionen.

7.2 Die Entstehung dieser Früharthrose findet in einem spezifischen topographischen Muster statt

Wie bereits in einer früheren Studie beschrieben (Olah *et al.*, 2019), wiesen wir nach, dass die Arthroseentstehung ihren Ursprung direkt unter dem Ort der Innenmeniskusvorderhornresektion hat. Makro- und mikroskopisch zeigte sich eine ausgeprägte Präferenz des anterior-zentralen Tibiaplateaus. In der Tuschefärbung

fanden sich zusätzlich im intermediär-zentralen Anteil des Tibiaplateaus signifikant stärkere arthrotische Veränderungen. Immunhistochemisch war der Typ-II-Kollagengehalt anterior-zentral signifikant reduziert. Pannusgewebe ließ sich ausschließlich im anterioren Anteil des Tibiaplateaus feststellen und die subartikuläre Spongiosa der Arthrosegruppe wies mikro-computertomographisch vor allem im anterioren Tibiaplateau signifikante Veränderungen auf.

Orth *et al.* zeigten, dass die Mikro-Computertomographie eine verlässliche Methode zur Beurteilung der Mikroarchitektur des subchondralen Knochens im präklinischen Großtiermodell darstellt (Orth *et al.*, 2012). Die mikro-computertomographische Auswertung verdeutlicht die Relevanz der kompartimentspezifischen Untersuchung. Während sich in der Gesamtheit der subartikulären Spongiosa weniger signifikante Unterschiede fanden, ließen sich diese vor allem im anterioren Anteil des medialen Tibiaplateaus nachweisen. Aktuelle Studien vermuten, dass Veränderungen im subchondralen Knochen denen im hyalinen Knorpel vorausgehen (Steineman *et al.*, 2017, Zamli *et al.*, 2016). Im Gegensatz dazu offenbaren die vorliegenden Daten eine ausgeprägte Arthrose im Gelenkknorpel, während die subchondrale Knochenplatte keine signifikanten Unterschiede aufwies.

Im Gegensatz zu den signifikanten histologischen und mikro-computertomographischen Veränderungen ließen sich in der Auswertung der radiologischen Untersuchung mit dem Kellgren-Lawrence-Bewertungssystem sechs Wochen postoperativ keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen. Dies verdeutlicht die Unzulänglichkeit des Standardröntgenbildes als alleiniges Diagnoseinstrument einer Früharthrose (Madry *et al.*, 2016b). Fortgeschrittene Arthrostadien können hingegen anhand radiologischer Charakteristika wie subchondraler Sklerosierung, Gelenkspaltverschmälerung, subchondralen Knochenzysten und Osteophyten sicher diagnostiziert werden (Li *et al.*, 2013, Martel-Pelletier *et al.*, 2016). Im subchondralen Knochen scheint sich Früharthrose zunächst lokal in der subartikulären Spongiosa zu manifestieren, um sich anschließend globaler auszubreiten (Olah *et al.*, 2019).

7.2.1 Topographische Arthrosemuster beim Menschen

Pauli *et al.* erkannten, dass sich pathologische Meniskusveränderungen im Menschen am häufigsten im Meniskushinterhorn manifestieren, das Meniskusvorderhorn war seltener betroffen (Pauli *et al.*, 2011). Eine Ursache ist die zugrundeliegende Biomechanik des Kniegelenks: Bei Beugung im Kniegelenk rollen die Femurkondylen auf dem Tibiaplateau nach dorsal, was zu einer erhöhten Belastung der posterioren Region führt. Während in Streckung 50% des Gewichts auf die Meniskushinterhörner übertragen werden, steigt dieser Anteil bei 90° Beugung auf 85% an (Fox *et al.*, 2012).

Intakte Menisken können diese Spitzenbelastung in Beugung gut kompensieren, nach einer Innenmeniskusteilresektion wird das Gewicht jedoch nicht mehr gleichmäßig auf das gesamte femorotibiale Kompartiment verteilt, es resultiert eine signifikant erhöhte Spitzenbelastung.

Zusammenfassend führt eine Innenmeniskusvorderhornteilresektion zu einer signifikanten Arthroseentwicklung mit dem Schwerpunkt in der Region, welche direkt unterhalb der Meniskusvorderhornteilresektion, dem medialen anterior-zentralen Anteil des Tibiaplateaus liegt. Durch die reduzierte Schutzfunktion des Meniskus vergrößert sich die direkte Kontaktfläche zwischen den Gelenkpartnern, die erhöhte Spitzenbelastung resultiert in einer (zunächst lokalen) Arthrose.

7.3 Die Überlastung des medialen Tibiaplateaus durch eine varisierende Tibiakopfosteotomie beschleunigt die Entstehung einer Früharthrose

Die Auswertung der Tuschefärbung und der Histologie offenbarte nach varisierender Tibiakopfosteotomie im Vergleich zur Kontrolle eine signifikant fortgeschrittenere Arthrose. Verglichen mit der Arthrosegruppe stellte sich die *Tidemark* intermediär-zentral signifikant stärker verändert dar. Immunhistochemisch wies die medial überlastende Tibiakopfosteotomie anterior-zentral, direkt unter der Innenmeniskusvorderhornteilresektion, einen signifikant höheren Typ-II-Kollagen-Gehalt als die Arthrosegruppe auf. Der Proteoglykangehalt war antero-intermediär zentral reduziert. Mikro-computertomographisch zeigten sich vergleichbare Parameter wie in der Arthrosegruppe, insgesamt jedoch ausgeprägter im intermediären Anteil des medialen Tibiaplateaus. Die medial überlastende Tibiakopfosteotomie wies als einzige aller vier Gruppen in der subchondralen Knochenplatte eine reduzierte Knochenmineraldichte und einen reduzierten Knochenvolumenanteil auf, während das Knochenoberflächen-Knochenvolumenverhältnis erhöht war. In der subartikulären Spongiosa zeigten sich vergleichbare Parameter wie in der Arthrosegruppe, das Trabekelvolumen war reduziert, mit dünnerer und weniger geordneter trabekulärer Struktur. Die Veränderungen repräsentieren das Korrelat einer beginnenden Degeneration durch die erhöhte Belastung des medialen Tibiaplateaus. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen mit der Hypothese vom frühen Trabekelverlust und der Abnahme der Trabekeldicke, gefolgt von der kompensatorischen Zunahme der Trabekeldicke und Verdichtung des subchondralen Knochens überein (Chen *et al.*, 2018). Die subchondrale Knochenplatte wies im intermediär-peripheren Anteil des Tibiaplateaus keine signifikanten arthrotischen Veränderungen auf. Dies lässt vermuten, dass die protektive Funktion des Meniskus im intermediären Kompartiment auch sechs Wochen nach einer Innenmeniskusvorderhornteilresektion noch erhalten bleibt.

7.4 Die Entlastung des medialen Tibiaplateaus durch eine valgierende Tibiakopfeosteotomie verlangsamt die Entstehung einer Früharthrose

Die reduzierte mechanische Belastung des medialen Tibiaplateaus resultierte in fast allen Kompartimenten in einer signifikanten Reduktion des makroskopischen Arthroseausmaßes. Der Typ-II-Kollagengehalt war anterior in beiden Kompartimenten erhöht, während der DNS- und Proteoglykangehalt anterior-zentral reduziert war. Mikrocomputertomographisch zeigte sich eine reduzierte Anzahl geschlossener Poren in der subchondralen Knochenplatte in beiden anterioren Anteilen des medialen Tibiaplateaus. Die Wechselbeziehung zwischen Knorpeldicke und Dicke der subchondralen Knochenplatte wurde wiederhergestellt und der Trabekeluntergang in der subartikulären Spongiosa wurde aufgehalten. Intermediär-peripher zeigte sich, verglichen mit der Kontrollgruppe, eine dünnere subchondrale Knochenplatte. Dies stimmt mit den Erkenntnissen von Li *et al.* überein. Sie fanden heraus, dass sich die subchondrale Knochenplatte im Frühstadium einer Arthrose zunächst ausdünnert und erst im späten Stadium an Dicke zunimmt (Li *et al.*, 2013). Im Gegensatz zur Arthrosegruppe und der medial überlastenden Tibiakopfeosteotomie glichen sich die Parameter Knochenvolumenanteil, Knochenoberflächen-Knochenvolumenverhältnis, trabekulärer Knochenanordnungsfaktor, Struktur-Modell-Index, Trabekeldicke und fraktale Dimension in der mikro-computertomographischen Untersuchung den Werten der Kontrollgruppe an.

7.4.1 Die valgierende Tibiakopfeosteotomie und der Effekt auf das kontralaterale Kompartiment

Bei einer valgierenden Tibiakopfeosteotomie wird das mediale femorotibiale Kompartiment entlastet, gleichzeitig wird das laterale Tibiaplateau einem konsekutiv erhöhten Spitzendruck ausgesetzt. Ziegler *et al.* untersuchten im Schafmodell die Folgen des erhöhten Spitzendrucks im intakten, nicht arthrotisch veränderten lateralen Kompartiment sechs Monate nach einer medial öffnenden Tibiakopfeosteotomie. Sie wiesen nach, dass die erhöhte Belastung weder in der lateralen osteochondralen Einheit, noch im Außenmeniskus zu arthrotischen Veränderungen führt (Madry *et al.*, 2013, Ziegler *et al.*, 2014, Ziegler *et al.*, 2015). Vor einer valgierenden Korrektur der mechanischen Beinachse ist die Sicherstellung der Intaktheit des lateralen Kompartiments von entscheidender Bedeutung, da das Fortschreiten einer Arthrose begünstigt wird (Hofmann *et al.*, 2009, Madry *et al.*, 2014). Neue Studien zeigen, dass Patienten mit einem lateralen Scheibenmeniskus nach einer medial entlastenden Tibiakopfeosteotomie einem erhöhten Risiko für eine Meniskusdegeneration sowie einer Arthrose im lateralen Kompartiment ausgesetzt sind (Kwon *et al.*, 2015, Prakash *et al.*, 2018). Die medial öffnende Tibiakopfeosteotomie führte im Außenmeniskus fünf Jahre

postoperativ zwar nicht zu morphologischen Veränderungen, jedoch zeigten sich in der magnetresonanztomographischen Untersuchung auch hier progressive degenerative Veränderungen (Bick *et al.*, 2019).

7.4.2 Der Einfluss der Tibiakopfosteotomie auf die Biomechanik des Kniegelenks

Das individuelle Knie-Adduktionsmoment (S. 2.3.4.2) ist ein verlässliches Maß zum Abschätzen der medialen Kniebelastung und eignet sich als Prädiktor des Behandlungserfolges einer Tibiakopfosteotomie. So geht ein hohes Knie-Adduktionsmoment mit einem schlechterem postoperativen Ergebnis einher als eine geringere Adduktionsbewegung (Hinman *et al.*, 2014, Prodromos *et al.*, 1985).

Herman *et al.* untersuchten die Auswirkungen einer valgusierenden Tibiakopfosteotomie bei Patienten mit medialer Gonarthrose und Insuffizienz des vorderen Kreuzbandes. Letztere resultiert in einer veränderten Biomechanik und kann auf lange Sicht eine Arthrose bedingen. Während Bandinsuffizienzen lange Zeit als Kontraindikation für eine Tibiakopfosteotomie gewertet wurden, erreicht die biplanare Tibiakopfosteotomie eine hohe Stabilität, bei gleichzeitig reduzierter Belastung des medialen Kompartiments (Dean *et al.*, 2016). Bei Patienten mit symptomatischer Insuffizienz des vorderen Kreuzbandes und medialer Gonarthrose stellte sich die valgusierende Tibiakopfosteotomie als effektive Therapie heraus (Herman und Giffin, 2016). Lee *et al.* erforschten die Veränderung der Knie- und Sprunggelenkstellung nach einer Tibiakopfosteotomie. Sie zeigten, dass eine Veränderung des Winkels des proximalen Tibiaplateaus mit einer veränderten Stellung im Sprunggelenk einhergeht, wobei das klinische Ergebnis hiervon nicht beeinflusst wird (Lee *et al.*, 2015). Die Genauigkeit der Achskorrektur kann möglicherweise durch computergesteuerte Navigationstechniken erhöht werden (Van den Bempt *et al.*, 2016).

7.5 Limitationen der Studie

In der vorliegenden Studie wurde immer nur das rechte Kniegelenk operiert, während der Mittelwert aller linken Kniegelenke als Kontrollgruppe diente. Aus Gründen des Tierschutzes wurde auf eine Kontrollgruppe sowie eine weitere Therapiegruppe, die lediglich einer Arthrotomie unterzogen werden sollte, verzichtet. Eine mögliche schmerzbedingte postoperative Entlastung lässt sich bei Vierbeinern trotz suffizienter Analgesie nicht komplett vermeiden. Bagi *et al.* zeigten im Rattenmodell, dass Vierbeiner zur Entlastung eines Hinterlaufs das Gewicht verstärkt auf die vorderen Läufe verlagern. Dem Zweibeiner hingegen bietet sich als Entlastungsmöglichkeit lediglich die Überlastung des kontralateralen Beins (Bagi *et al.*, 2015). Eine weitere Limitation ist die

Durchführung der Innenmeniskusvorderhornteilresektion zur Arthroseinduktion, da klinische Untersuchungen zeigen, dass Schäden des Innenmeniskus typischerweise das Hinterhorn und nicht das Vorderhorn betreffen (Pauli *et al.*, 2011). Eine chirurgische Arthroseinduktion mittels Innenmeniskushinterhornteilresektion geht allerdings mit einer Lösung des Innenbandes einher, die erhöhte Instabilität würde die Ergebnisse verzerren. Zudem wiesen Oláh *et al.* die hohe strukturelle Ähnlichkeit des anterioren und posterioren Anteils des Tibiaplateaus nach (Olah *et al.*, 2019). Klinische (Mucha *et al.*, 2015) und *ex vivo* Studien (Van Thiel *et al.*, 2011) beweisen zudem, dass eine Tibiakopfosteotomie nicht zur einer Veränderung der intraartikulären Belastung führt. In der Histologie wurde lediglich das anteriore und intermediäre Kompartiment untersucht, da die zu erwartenden Veränderungen bei Innenmeniskusvorderhornteilresektion ihren Schwerpunkt in diesen Bereichen haben. Die Stärke der vorliegenden Studie liegt in der detaillierten strukturellen Analyse mit einer Vielzahl an robusten Bewertungssystemen, die den Bogen von der makroskopischen bis zur mikrostrukturellen Analyse spannen.

7.6 Klinische Relevanz

Tiermodelle leisten einen immensen Beitrag zu unserem heutigen Wissenstand über die Pathophysiologie der Arthrose (McCoy, 2015). Aufgrund der einfacheren und kostengünstigeren Haltung werden häufig Kleintiermodelle wie Mäuse oder Ratten verwendet (Teeple *et al.*, 2013). In Anbetracht der anatomischen Unterschiede eignen sie sich jedoch vor allem zur Erforschung der Pathogenese oder dienen einer ersten Auslese im Zuge therapeutischer Studien (Kuyinu *et al.*, 2016). Großtiermodelle wie das Schafmodell sind deutlich kostenintensiver und setzen einen erfahrenen Operateur voraus (Pape und Madry, 2013). Der größte Vorteil liegt jedoch in der vergleichbaren Anatomie, die es ermöglicht, die Ergebnisse direkt auf den Menschen zu übertragen (Veronesi *et al.*, 2020). Das Tibiaplateau des Schafes ähnelt mit geringen anatomischen Unterschieden einem verkleinerten menschlichen Tibiaplateau. Im Gegensatz zum ovalen Tibiaplateau des Menschen weist es eine eher dreieckige Form auf. Dem liegen eine markante *Tuberositas tibiae* und eine stärker ausgeprägte Dorsalneigung (*tibial slope*) des Tibiaplateaus zu Grunde (Osterhoff *et al.*, 2011). Für die Untersuchung von Spontanarthrosen ist es daher deutlich besser geeignet als das kleinerer Tiere (Kuyinu *et al.*, 2016, Orth *et al.*, 2012). So ist die durchschnittliche Knorpeldicke einer Maus siebenzig Mal dünner als die des Menschen und weist gleichzeitig einen dickeren kalzifizierten Knorpel auf (McCoy, 2015). Im Vergleich zum Menschen weist das Schaf eine dickere subchondrale Knochenplatte auf (Orth *et al.*, 2015). Die vorliegenden Daten unterstreichen die große Bedeutung und Notwendigkeit von (Groß-)Tierversuchen. Arthrose kann zu einem sehr frühen Zeitpunkt diagnostiziert und untersucht werden, mit den gängigen klinischen Diagnoseverfahren ist das nur selten möglich (Glyn-Jones *et al.*, 2015).

Hervorzuheben ist die entscheidende Rolle der Menisken und die daraus resultierende Notwendigkeit meniskuserhaltender Therapiestrategien. Läsionen der medialen Meniskuswurzel stellen eine häufige Verletzung des Kniegelenks dar und können zu einer beschleunigten Arthroseentwicklung führen, diese kann im totalen endoprothetischen Kniegelenksersatz gipfeln (Faucett *et al.*, 2019). Eine Metaanalyse verglich verschiedene Therapiestrategien bezüglich der Arthroseentwicklung zehn Jahre nach medialer Meniskusläsion miteinander. Eine Meniskektomie führte in 99%, die konservative Behandlung in 95% und die Meniskusreparatur in 53% der Fälle zu einer Arthroseentwicklung im medialen Kompartiment (Faucett *et al.*, 2019). Eine Studie, die sich mit Patienten nach traumatischer Meniskusläsion befasste, verglich Arztkonsultationen bei symptomatischer Gonarthrose. Nach Meniskusteilresektion betrug der Anteil 17%, nach Meniskusreparatur 10% und im Vergleich dazu 2% in der Allgemeinbevölkerung (Persson *et al.*, 2018). Folglich ist das Arthroserisiko nach Meniskektomie 40% höher als bei meniskuserhaltenden Therapiestrategien. Trotzdem ist die Meniskusteilresektion häufig die empfohlene Therapie bei Meniskusläsionen und stellt eine der am häufigsten durchgeführten orthopädischen Operationen dar (Beaufils und Pujol, 2017). Die gewonnenen Daten verdeutlichen die essenzielle protektive Funktion des Meniskus und zielen darauf ab, meniskuserhaltende Therapiestrategien als Therapie der ersten Wahl bei traumatischen Meniskusläsionen zu etablieren. Weitere Forschung und Belege sind notwendig, um verschiedene Patientenkollektive zu unterscheiden und vorteilhafte Therapiestrategien zu etablieren (Monk *et al.*, 2017).

7.7 Zusammenfassung und Ausblick

Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen, dass bereits sechs Wochen nach funktioneller Meniskusresektion eine Arthrose mit Schwerpunkt im anterioren Anteil des medialen Tibiaplateaus entsteht. In Kombination mit einer medial überlastenden Tibiakopfosteotomie ist die so entstehende Arthrose bereits zu diesem frühen Zeitpunkt signifikant stärker ausgeprägt. Als wichtigste Erkenntnis zeigt sich der Therapiegewinn einer medial entlastenden Tibiakopfosteotomie, die in einer schwächer ausgeprägten Arthrose resultierte.

Für die richtige Therapie scheint eine klare Trennung von individuellen Patientenpopulationen von großer Bedeutung zu sein. Es können drei Gruppen unterschieden werden (Luyten *et al.*, 2012, Madry *et al.*, 2016b): Patienten mit isoliertem Band-, Meniskus- oder Knorpelschaden bei intaktem restlichen Kniegelenk, Patienten mit Früharthrose, die im Gelenk verschiedene frühe Pathologien aufweisen, und Patienten mit manifester Arthrose. Die Tibiakopfosteotomie eignet sich vor allem für körperlich aktive Patienten (Cao *et al.*, 2018). Der optimale Patient für eine medial öffnende Tibiakopfosteotomie weist eine knöcherne Deformität des distalen Femurs oder

der proximalen Tibia auf, hat ein intaktes kontralaterales Kompartiment, ist körperlich aktiv und hat kein ausgeprägtes Streck- oder Beugedefizit ($<10^\circ$) (Jeon *et al.*, 2017, Lobenhoffer und Agneskirchner, 2020). Neue Studien zeigen, dass die Faktoren Alter, BMI, Arthrosegrad im betroffenen Kompartiment oder auch die sagittale Instabilität keinen Einfluss auf das postoperative Ergebnis haben und empfehlen die achskorrigierende Osteotomie bei Patienten mit Beinachsenfehlstellung und entsprechender klinischer Symptomatik im überlasteten Kompartiment (Lobenhoffer und Agneskirchner, 2020). Als Alternative zur Umstellungsosteotomie wird häufig der unikondyläre Gelenkersatz angeführt. Abgesehen von der notwendigen Intaktheit des kontralateralen Kompartiments unterscheidet sich das Patientenkollektiv jedoch grundlegend. Patienten, die für eine Schlittenprothese in Frage kommen, haben keine Beinachsenfehlstellung, sondern eine isolierte intraartikuläre Problematik, sind über 50 Jahre alt und weisen einen intakten Bandapparat auf (Lobenhoffer und Agneskirchner, 2020). Im Vergleich zur primären Totalendoprothese wird von Kritikern gelegentlich die schnellere Abnutzung und der erhöhte Revisionsaufwand des unikompartimentellen Gelenkersatzes angeführt, obwohl die Studienlage bezüglich der postoperativen Ergebnisse nach Wechsel auf eine Totalendoprothese nicht eindeutig ist (Chakrabarty *et al.*, 1998, Levine *et al.*, 1996, Vasso *et al.*, 2017). Vorteile des unikompartimentellen Kniegelenkersatzes gegenüber der Totalendoprothese sind der erhaltene Bandapparat und die lediglich geringfügig veränderte Biomechanik des Kniegelenks (Bert, 2005).

Allein in der Bundesrepublik Deutschland wurden im Jahr 2016 168.772 Kniegelenksendoprothesenerstimplantationen durchgeführt, mit einem zu erwartenden Anstieg von 45% im Jahr 2040 (Rupp *et al.*, 2020). Dies verdeutlicht die Notwendigkeit der Etablierung gelenkserhaltender Therapieoptionen. Entscheidend ist die rechtzeitige Diagnose, da in dieser kritischen Phase eine präventive Therapie noch möglich und erfolgsversprechend erscheint (Madry *et al.*, 2016b). Wie die vorliegenden Daten zeigen, ist die klassische Röntgenuntersuchung zur Diagnose einer Arthrose in dieser sehr frühen Phase nicht geeignet. Mikro-computertomographische Untersuchungen des subchondralen Knochens, wie in der vorliegenden Arbeit angewendet, sind für Patienten allerdings klinisch bis dato nicht durchführbar. Es bleibt abzuwarten, inwieweit Verbesserungen der derzeitigen klinischen Computertomographen es erlauben, mit vergleichbarer Auflösung solide Daten über derartige mikrostrukturelle Veränderungen zu erheben. Für die Untersuchung des hyalinen Gelenkknorpels ist das Arthro-CT hier bereits klinisch etabliert. Die Kernspintomographie hat sich in der nicht-invasiven Untersuchung des hyalinen Knorpels primär etabliert und stellt eine Säule in den Diagnosekriterien der Früharthrose dar (S. 2.3.2). Zur Detektion arthrotischer Veränderungen in der Mikrostruktur des subchondralen Knochens eignet sich die Kernspintomographie hingegen nur bedingt (Li *et al.*, 2016). Zum aktuellen Zeitpunkt ist die klassische Röntgenuntersuchung weiterhin der Goldstandard in der

Arthrodiagnostik. Dennoch ist weitere Forschung bezüglich neuer sensitiverer bildgebender Verfahren speziell zur Früharthrodiagnostik notwendig (Braun und Gold, 2012). Biochemische Marker sind in der modernen Medizin für die Diagnostik und Vorhersage des Krankheitsverlaufs von wachsender Bedeutung. Diese Biomarker sollen Arthrose bereits in frühen Stadien erkennen, da arthrotische Veränderungen bereits lange Zeit vor der klinischen und radiologischen Manifestation bestehen (Nguyen *et al.*, 2017). Bis heute wurde allerdings kein Biomarker gefunden, der zuverlässig und gelenkspezifisch Früharthrose anzeigt oder in der Lage ist, den Krankheitsverlauf vorherzusagen (Budd *et al.*, 2018).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verdeutlichen die essenzielle Rolle der Menisken, da sie das Gewicht gleichmäßig verteilen und Spitzenbelastungen reduzieren. Mit einem Meniskusschaden geht ein erhöhtes Risiko einher, eine Arthrose zu entwickeln. Wir zeigten, dass der Bereich direkt unter der Innenmeniskusvorderhornresection die stärksten pathologischen Veränderungen aufweist. Dies hebt die entscheidende Rolle der meniskuserhaltenden orthopädischen Chirurgie bei traumatischen Meniskusschädigungen (im Gegensatz zu den primär konservativ zu behandelnden degenerativen Meniskuläsionen) hervor. Die operative Meniskektomie im Schafmodell geht dementsprechend mit einem sechsfach erhöhten Risiko einher, eine Arthrose zu entwickeln (Coke *et al.*, 2013). Die Daten verdeutlichen die entscheidende, schützende Funktion der Menisken sowie die daraus resultierende Notwendigkeit der Etablierung meniskuserhaltender Therapiestrategien als zielführende Therapie bei traumatischen Meniskusrissen.

Ob die Arthroseentstehung und -progression im medialen Tibiaplateau durch die untersuchten Maßnahmen auch langfristig hinauszögert werden, ist Gegenstand weiterer Studien.

8 Literaturverzeichnis

Abram, S. G. F., Hopewell, S., Monk, A. P., Bayliss, L. E., Beard, D. J. & Price, A. J. (2020). Arthroscopic partial meniscectomy for meniscal tears of the knee: a systematic review and meta-analysis. **Br J Sports Med**, 54(11), S. 652-663.

Amis, A. A. (2013). Biomechanics of high tibial osteotomy. **Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc**, 21(1), S. 197-205.

Angele, P., Madry, H. & Kon, E. (2016). Early OA: point of no return or a chance for regenerative approaches. **Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc**, 24(6), S. 1741-1742.

Arunakul, M., Tochigi, Y., Goetz, J. E., Diestelmeier, B. W., Heiner, A. D., Rudert, J., Fredericks, D. C., Brown, T. D. & McKinley, T. O. (2013). Replication of chronic abnormal cartilage loading by medial meniscus destabilization for modeling osteoarthritis in the rabbit knee in vivo. **J Orthop Res**, 31(10), S. 1555-1560.

Bagi, C. M., Zakur, D. E., Berryman, E., Andresen, C. J. & Wilkie, D. (2015). Correlation between μ CT imaging, histology and functional capacity of the osteoarthritic knee in the rat model of osteoarthritis. **J Transl Med**, 13, S. 276.

Beaufils, P. & Pujol, N. (2017). Management of traumatic meniscal tear and degenerative meniscal lesions. Save the meniscus. **Orthop Traumatol Surg Res**, 103(8), S. 237-244.

Bert, J. M. (2005). Unicompartmental knee replacement. **Orthop Clin North Am**, 36(4), S. 513-522.

Bick, F., Iffland, Y., Zimmermann, E., Welsch, F., Hoffmann, R. & Stein, T. (2019). The medial open-wedge osteotomy generates progressive intrameniscal integrity changes in the lateral knee compartment: a prospective MR-assessment after valgic osteotomy in the varus gonarthritic knee. **Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc**, 27(4), S. 1339-1346.

Bonasia, D. E., Dettoni, F., Sito, G., Blonna, D., Marmotti, A., Bruzzone, M., Castoldi, F. & Rossi, R. (2014). Medial opening wedge high tibial osteotomy for medial compartment overload/arthritis in the varus knee: prognostic factors. **Am J Sports Med**, 42(3), S. 690-698.

Braun, H. J. & Gold, G. E. (2012). Diagnosis of osteoarthritis: imaging. **Bone**, 51(2), S. 278-288.

Brophy, R. H., Gefen, A. M., Matava, M. J., Wright, R. W. & Smith, M. V. (2015). Understanding of Meniscus Injury and Expectations of Meniscus Surgery in Patients Presenting for Orthopaedic Care. **Arthroscopy**, 31(12), S. 2295-2300.

Budd, E., Nalesso, G. & Mobasheri, A. (2018). Extracellular genomic biomarkers of osteoarthritis. **Expert Rev Mol Diagn**, 18(1), S. 55-74.

Bullough, P. G. (2004). The role of joint architecture in the etiology of arthritis. **Osteoarthritis Cartilage**, 12, S. 2-9.

- Cake, M. A., Read, R. A., Corfield, G., Daniel, A., Burkhardt, D., Smith, M. M. & Little, C. B. (2013). Comparison of gait and pathology outcomes of three meniscal procedures for induction of knee osteoarthritis in sheep. **Osteoarthritis Cartilage**, 21(1), S. 226-236.
- Cao, Z., Mai, X., Wang, J., Feng, E. & Huang, Y. (2018). Unicompartmental Knee Arthroplasty vs High Tibial Osteotomy for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Arthroplasty**, 33(3), S. 952-959.
- Carballo, C. B., Nakagawa, Y., Sekiya, I. & Rodeo, S. A. (2017). Basic Science of Articular Cartilage. **Clin Sports Med**, 36(3), S. 413-425.
- Chakrabarty, G., Newman, J. H. & Ackroyd, C. E. (1998). Revision of unicompartmental arthroplasty of the knee. Clinical and technical considerations. **J Arthroplasty**, 13(2), S. 191-196.
- Chen, Y., Hu, Y., Yu, Y. E., Zhang, X., Watts, T., Zhou, B., Wang, J., Wang, T., Zhao, W., Chiu, K. Y., Leung, F. K., Cao, X., Macaulay, W., Nishiyama, K. K., Shane, E., Lu, W. W. & Guo, X. E. (2018). Subchondral Trabecular Rod Loss and Plate Thickening in the Development of Osteoarthritis. **J Bone Miner Res**, 33(2), S. 316-327.
- Culley, K. L., Dragomir, C. L., Chang, J., Wondimu, E. B., Coico, J., Plumb, D. A., Otero, M. & Goldring, M. B. (2015). Mouse Models of Osteoarthritis: Surgical Model of Posttraumatic Osteoarthritis Induced by Destabilization of the Medial Meniscus. In: **Osteoporosis and Osteoarthritis**. S. 143-173. Herausgeber: Westendorf, J. J. & van Wijnen, A. J. Springer Verlag, New York.
- Dean, C. S., Liechti, D. J., Chahla, J., Moatshe, G. & LaPrade, R. F. (2016). Clinical Outcomes of High Tibial Osteotomy for Knee Instability: A Systematic Review. **Orthop J Sports Med**, 4.
- Decker, R. S., Koyama, E. & Pacifici, M. (2015). Articular Cartilage: Structural and Developmental Intricacies and Questions. **Curr Osteoporos Rep**, 13(6), S. 407-414.
- Eyre, D. (2002). Collagen of articular cartilage. **Arthritis Res**, 4(1), S. 30-35.
- Faucett, S. C., Geisler, B. P., Chahla, J., Krych, A. J., Kurzweil, P. R., Garner, A. M., Liu, S., LaPrade, R. F. & Pietzsch, J. B. (2019). Meniscus Root Repair vs Meniscectomy or Nonoperative Management to Prevent Knee Osteoarthritis After Medial Meniscus Root Tears: Clinical and Economic Effectiveness. **Am J Sports Med**, 47(3), S. 762-769.
- Feldkamp, L. A., Goldstein, S. A., Parfitt, A. M., Jasion, G. & Kleerekoper, M. (1989). The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. **J Bone Miner Res**, 4(1), S. 3-11.
- Fisseler-Eckhoff, A. & Muller, K. M. (2009). Histopathologische Meniskusdiagnostik. **Orthopäde**, 38(6), S. 539-545.
- Fox, A. J., Bedi, A. & Rodeo, S. A. (2012). The basic science of human knee menisci: structure, composition, and function. **Sports Health**, 4(4), S. 340-351.
- Fujisawa, Y., Masuhara, K. & Shiomi, S. (1979). The effect of high tibial osteotomy on osteoarthritis of the knee. An arthroscopic study of 54 knee joints. **Orthop Clin North Am**, 10(3), S. 585-608.

Galla, M. & Lobenhoffer, P. (2014). Physiologische Achsenverhältnisse des Beines und die Auswirkung von Fehlstellungen. In: **Kniegelenknahe Osteotomien**. 2. Auflage. Kapitel 3, S. 34-38. Herausgeber: Lobenhoffer, P., van Heerwaarden, R. & Agneskirchner, J. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart - New York.

Galla, M., Lobenhoffer, P. & Staubli, A. E. (2014). Valgisierende öffnende hohe Tibiaosteotomie mit Plattenfixateur. In: **Kniegelenknahe Osteotomien**. 2. Auflage. Kapitel 11, S. 116-130. Herausgeber: Lobenhoffer, P., van Heerwaarden, R. & Agneskirchner, J. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart - New York.

Glasson, S. S., Blanchet, T. J. & Morris, E. A. (2007). The surgical destabilization of the medial meniscus (DMM) model of osteoarthritis in the 129/SvEv mouse. **Osteoarthritis Cartilage**, 15(9), S. 1061-1069.

Glasson, S. S., Chambers, M. G., Van Den Berg, W. B. & Little, C. B. (2010). The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the mouse. **Osteoarthritis Cartilage**, 18(3), S. 17-23.

Glyn-Jones, S., Palmer, A. J., Agricola, R., Price, A. J., Vincent, T. L., Weinans, H. & Carr, A. J. (2015). Osteoarthritis. **Lancet**, 386, S. 376-387.

Goebel, L., Reinhard, J. & Madry, H. (2017). Die Meniskusläsion – ein präarthrotischer Zustand des Kniegelenks. **Orthopäde**, 46(10), S. 822-830.

Goldring, S. R. & Goldring, M. B. (2016). Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function and cartilage-bone crosstalk. **Nat Rev Rheumatol**, 12(11), S. 632-644.

Gomoll, A. H., Angele, P., Condello, V., Madonna, V., Madry, H., Randelli, P., Shabshin, N., Verdonk, P. & Verdonk, R. (2016). Load distribution in early osteoarthritis. **Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc**, 24(6), S. 1815-1825.

Greitemann, B. & Kokegei, D. (2017). Knieorthesen. In: **Technische Orthopädie**. 4. Auflage. Kapitel 5.1.7, S. 79-87. Herausgeber: Greitemann, B. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart - New York.

Grifka, J. & Krämer, J. (2013). Kniegelenk. In: **Orthopädie Unfallchirurgie**. 9. Auflage. Kapitel 11, S. 328-358. Herausgeber: Grifka, J. & Krämer, J. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg.

Heidari, B. (2011). Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. **Caspian J Intern Med**, 2(2), S. 205-212.

Herman, B. V. & Giffin, J. R. (2016). High tibial osteotomy in the ACL-deficient knee with medial compartment osteoarthritis. **J Orthop Traumatol**, 17(3), S. 277-285.

Hinman, R. S., Wrigley, T. V., Metcalf, B. R., Hunter, D. J., Campbell, P., Paterson, K., Staples, M. P. & Bennell, K. L. (2014). Unloading shoes for osteoarthritis of the knee: protocol for the SHARK randomised controlled trial. **BMC Musculoskelet Disord**, 15(1), S. 48.

Hofmann, S., Lobenhoffer, P., Staubli, A. & Van Heerwaarden, R. (2009). Osteotomien am Kniegelenk bei Monokompartmentarthrose. **Orthopäde**, 38(8), S. 755-770.

- Hootman, J. M. & Helmick, C. G. (2006). Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations. **Arthritis Rheum**, 54(1), S. 226-229.
- Hussain, S. M., Neilly, D. W., Baliga, S., Patil, S. & Meek, R. (2016). Knee osteoarthritis: a review of management options. **Scott Med J**, 61(1), S. 7-16.
- Iijima, H., Aoyama, T., Ito, A., Tajino, J., Nagai, M., Zhang, X., Yamaguchi, S., Akiyama, H. & Kuroki, H. (2014). Destabilization of the medial meniscus leads to subchondral bone defects and site-specific cartilage degeneration in an experimental rat model. **Osteoarthritis Cartilage**, 22(7), S. 1036-1043.
- Indelli, P. F. & Giuntoli, M. (2018). Early osteoarthritis of the knee: from conservative to surgical management. **Ann Transl Med**, 6(20), S. 398.
- Inoue, H. (1981). Alterations in the collagen framework of osteoarthritic cartilage and subchondral bone. **Int Orthop**, 5(1), S. 47-52.
- Jeon, Y. S., Ahn, C. H. & Kim, M. K. (2017). Comparison of HTO with articular cartilage surgery and UKA in unicompartmental OA. **J Orthop Surg (Hong Kong)**, 25(1).
- Jerosch, J., Heisel, J. & Tibesku, C. O. (2015). Bikompartimentelle Knieendoprothesen. In: **Knieendoprothetik**. 2. Auflage. Kapitel 4.3, S. 81-83. Herausgeber: Jerosch, J., Heisel, J. & Tibesku, C. O. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg.
- Johnson, V. L. & Hunter, D. J. (2014). The epidemiology of osteoarthritis. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, 28(1), S. 5-15.
- Katz, J. N., Brophy, R. H., Chaisson, C. E., de Chaves, L., Cole, B. J., Dahm, D. L., Donnell-Fink, L. A., Guermazi, A., Haas, A. K., Jones, M. H., Levy, B. A., Mandl, L. A., Martin, S. D., Marx, R. G., Miniaci, A., Matava, M. J., Palmisano, J., Reinke, E. K., Richardson, B. E., Rome, B. N., Safran-Norton, C. E., Skoniecki, D. J., Solomon, D. H., Smith, M. V., Spindler, K. P., Stuart, M. J., Wright, J., Wright, R. W. & Losina, E. (2013). Surgery versus physical therapy for a meniscal tear and osteoarthritis. **N Engl J Med**, 368(18), S. 1675-1684.
- Kellgren, J. H. & Lawrence, J. S. (1956). Radiological assessment of Osteo-arthrosis. **Ann Rheum Dis**, 16, S. 494-502.
- Kohn, D., Wirth, C. J., Reiss, G., Plitz, W., Maschek, H., Erhardt, W. & Wulker, N. (1992). Medial meniscus replacement by a tendon autograft. Experiments in sheep. **J Bone Joint Surg Br**, 74(6), S. 910-917.
- Kohn, M. D., Sassoon, A. A. & Fernando, N. D. (2016). Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. **Clin Orthop Relat Res**, 474(8), S. 1886-1893.
- König, D. P. & Schnurr, C. (2019). Gonarthrose. In: **Orthopädie und Unfallchirurgie essentials**. 3. Auflage. Kapitel 9.2.9, S. 618-623. Herausgeber: Ruchholtz, S. & Wirtz, D. C. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart - New York.
- Kuyinu, E. L., Narayanan, G., Nair, L. S. & Laurencin, C. T. (2016). Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes. **J Orthop Surg Res**, 11, S. 19.

Kwon, S. K., Moon, H. K., Choi, C. J., Park, S. H., Lee, J. J., Kim, Y. C., Park, Y. S. & Koh, Y. G. (2015). Accelerated degeneration of the discoid lateral meniscus after medial opening wedge high tibial osteotomy. **Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc**, 23(1), S. 97-103.

Lee, K. M., Chang, C. B., Park, M. S., Kang, S. B., Kim, T. K. & Chung, C. Y. (2015). Changes of knee joint and ankle joint orientations after high tibial osteotomy. **Osteoarthritis Cartilage**, 23(2), S. 232-238.

Levine, W. N., Ozuna, R. M., Scott, R. D. & Thornhill, T. S. (1996). Conversion of failed modern unicompartmental arthroplasty to total knee arthroplasty. **J Arthroplasty**, 11(7), S. 797-801.

Li, G., Yin, J., Gao, J., Cheng, T. S., Pavlos, N. J., Zhang, C. & Zheng, M. H. (2013). Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes. **Arthritis Res Ther**, 15(6), S. 223.

Li, Q., Amano, K., Link, T. M. & Ma, C. B. (2016). Advanced Imaging in Osteoarthritis. **Sports Health**, 8(5), S. 418-428.

Little, C. B., Smith, M. M., Calk, M. A., Read, R. A., Murphy, M. J. & Barry, F. P. (2010). The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in sheep and goats. **Osteoarthritis Cartilage**, 18(3), S. 80-92.

Litwic, A., Edwards, M. H., Dennison, E. M. & Cooper, C. (2013). Epidemiology and burden of osteoarthritis. **Br Med Bull**, 105, S. 185-199.

Lobenhoffer, P. (2014). Indikation zur knienahen Osteotomie, Differenzialindikation zur unikondylären Prothese und zur Totalprothese. In: **Knienahere Osteotomien**. 2. Auflage. Kapitel 9, S. 97-101. Herausgeber: Lobenhoffer, P., van Heerwaarden, R. & Agneskirchner, J. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart - New York.

Lobenhoffer, P. & Agneskirchner, J. (2020). Differenzialindikationen für Osteotomie und Schlittenprothese. **Arthroscopie Gelenkchirurgie**, 33(4), S. 267-274.

Loeser, R. F., Goldring, S. R., Scanzello, C. R. & Goldring, M. B. (2012). Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. **Arthritis Rheum**, 64(6), S. 1697-1707.

Lorenz, J. & Grässel, S. (2014). Experimental Osteoarthritis Models in Mice. In: **Mouse Genetics: Methods and Protocols**. S. 401-419. Herausgeber: Singh, S. R. & Coppola, V. Springer Verlag, New York.

Lüllmann-Rauch, R. & Asan, E. (2019). Knorpelgewebe. In: **Taschenlehrbuch Histologie**. 6. Auflage. Kapitel 8.3, S. 174-181. Herausgeber: Lüllmann-Rauch, R. & Asan, E. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart - New York.

Luyten, F. P., Denti, M., Filardo, G., Kon, E. & Engebretsen, L. (2012). Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. **Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc**, 20(3), S. 401-406.

Madry, H. & Goebel, L. (2016). Anatomie und Biomechanik des Gelenkknorpels. In: **Knorpeltherapie: Praxisleitfaden der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU**. Kapitel 1, S. 1-8. Herausgeber: Fritz, J., Albrecht, D. & Niemeyer, P. Walter de Gruyter GmbH, Berlin - Boston.

- Madry, H., Goebel, L. & Angele, P. (2016a). Neue Erkenntnisse zur Früharthrose. **Orthopädische Nachrichten: DKOU 2016 Spezial**, 10, S. 17.
- Madry, H. & Kohn, D. (2004). Konservative Therapie der Kniegelenkarthrose. **Unfallchirurg**, 107(8), S. 689-699.
- Madry, H., Kon, E., Condello, V., Peretti, G. M., Steinwachs, M., Seil, R., Berruto, M., Engebretsen, L., Filardo, G. & Angele, P. (2016b). Early osteoarthritis of the knee. **Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc**, 24(6), S. 1753-1762.
- Madry, H., Luyten, F. P. & Facchini, A. (2012). Biological aspects of early osteoarthritis. **Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc**, 20(3), S. 407-422.
- Madry, H., van Dijk, C. N. & Mueller-Gerbl, M. (2010). The basic science of the subchondral bone. **Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc**, 18(4), S. 419-433.
- Madry, H., Ziegler, R., Orth, P., Goebel, L., Ong, M. F., 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(1), S. 39-48.
- Madry, H., Ziegler, R., Pape, D. & Cucchiari, M. (2014). Strukturelle Veränderungen im lateralen femorotibialen Kompartiment nach Tibiakopffosteotomie. **Orthopäde**, 43(11), S. 958-965.
- Mankin, H. J., 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(3), S. 523-537.
- Martel-Pelletier, J., Barr, A. J., Cicuttini, F. M., Conaghan, P. G., Cooper, C., Goldring, M. B., Goldring, S. R., Jones, G., Teichtahl, A. J. & Pelletier, J. P. (2016). Osteoarthritis. **Nat Rev Dis Primers**, 2, S. 1-18.
- Matziolis, G. & Rohner, E. (2015). Die mediale Gonarthrose. **Z Orthop Unfall**, 153(5), S. 553-564.
- McCoy, A. M. (2015). Animal Models of Osteoarthritis: Comparisons and Key Considerations. **Vet Pathol**, 52(5), S. 803-818.
- Moisio, K., Chang, A., Eckstein, F., Chmiel, J. S., Wirth, W., Almagor, O., Prasad, P., Cahue, S., Kothari, A. & Sharma, L. (2011). Varus-valgus alignment: reduced risk of subsequent cartilage loss in the less loaded compartment. **Arthritis Rheum**, 63(4), S. 1002-1009.
- Monk, P., Garfield Roberts, P., Palmer, A. J., Bayliss, L., Mafi, R., Beard, D., Hopewell, S. & Price, A. (2017). The Urgent Need for Evidence in Arthroscopic Meniscal Surgery. **Am J Sports Med**, 45(4), S. 965-973.
- Morscheid, S., Rey-Rico, A., Schmitt, G., Madry, H., Cucchiari, M. & Venkatesan, J. K. (2019). Therapeutic Effects of rAAV-Mediated Concomitant Gene Transfer and Overexpression of TGF-beta and IGF-I on the Chondrogenesis of Human Bone-Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. **Int J Mol Sci**, 20(10).

Mucha, A., Dordevic, M., Hirschmann, A., Rasch, H., Amsler, F., Arnold, M. P. & Hirschmann, M. T. (2015). Effect of high tibial osteotomy on joint loading in symptomatic patients with varus aligned knees: a study using SPECT/CT. **Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc**, 23(8), S. 2315-2323.

Nguyen, L. T., Sharma, A. R., Chakraborty, C., Saibaba, B., Ahn, M. E. & Lee, S. S. (2017). Review of Prospects of Biological Fluid Biomarkers in Osteoarthritis. **Int J Mol Sci**, 18(3).

Nha, K. W., Lee, Y. S., Hwang, D. H., Kwon, J. H., Chae, D. J., Park, Y. J. & Kim, J. I. (2013). Second-look arthroscopic findings after open-wedge high tibia osteotomy focusing on the posterior root tears of the medial meniscus. **Arthroscopy**, 29(2), S. 226-231.

Niemeyer, P., Stohr, A., Kohne, M. & Hochrein, A. (2017). Valgisierende Tibiakopfosteotomie in öffnender Technik. **Oper Orthop Traumatol**, 29(4), S. 294-305.

Niethard, F. U., Pfeil, J. & Biberthaler, P. (2017). Degenerative Gelenkerkrankungen. In: **Duale Reihe – Orthopädie und Unfallchirurgie**. 8. Auflage. Kapitel 4.3, S. 181-186. Herausgeber: Niethard, F. U., Pfeil, J. & Biberthaler, P. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart - New York.

Noyes, F. R., Barber, S. D. & Simon, R. (1993). High tibial osteotomy and ligament reconstruction in varus angulated, anterior cruciate ligament-deficient knees. A two- to seven-year follow-up study. **Am J Sports Med**, 21(1), S. 2-12.

Olah, T., Reinhard, J., Gao, L., Goebel, L. K. H. & Madry, H. (2018). Reliable landmarks for precise topographical analyses of pathological structural changes of the ovine tibial plateau in 2-D and 3-D subspaces. **Sci Rep**, 8(1), S. 75.

Olah, T., Reinhard, J., Gao, L., Haberkamp, S., Goebel, L. K. H., Cucchiari, M. & Madry, H. (2019). Topographic modeling of early human osteoarthritis in sheep. **Sci Transl Med**, 11(508).

Orth, P., Cucchiari, M., Wagenpfeil, S., Menger, M. D. & Madry, H. (2014). PTH [1-34]-induced alterations of the subchondral bone provoke early osteoarthritis. **Osteoarthritis Cartilage**, 22(6), S. 813-821.

Orth, P., Goebel, L., Wolfram, U., Ong, M. F., Graber, S., Kohn, D., Cucchiari, 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(4), S. 828-836.

Orth, P., Peifer, C., Goebel, L., Cucchiari, M. & Madry, H. (2015). Comprehensive analysis of translational osteochondral repair: focus on the histological assessment. **Prog Histochem Cytochem**, 50(3), S. 19-36.

Orth, P., Zurakowski, D., Alini, M., Cucchiari, M. & Madry, H. (2013). Reduction of sample size requirements by bilateral versus unilateral research designs in animal models for cartilage tissue engineering. **Tissue Eng Part C Methods**, 19(11), S. 885-891.

- Osterhoff, G., Löffler, S., Steinke, H., Feja, C., Josten, C. & Hepp, P. (2011). Comparative anatomical measurements of osseous structures in the ovine and human knee. **Knee**, 18(2), S. 98-103.
- Pape, D. (2014). Präoperative radiologische Planung von Osteotomien. In: **Kniegelenknahe Osteotomien**. 2. Auflage. Kapitel 5, S. 53-65. Herausgeber: Lobenhoffer, P., van Heerwaarden, R. & Agneskirchner, J. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart - New York.
- 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(1), S. 228-236.
- Paradowski, P. T., Lohmander, L. S. & Englund, M. (2016). Osteoarthritis of the knee after meniscal resection: long term radiographic evaluation of disease progression. **Osteoarthritis Cartilage**, 24(5), S. 794-800.
- Pauli, C., Grogan, S. P., Patil, S., Otsuki, S., Hasegawa, A., Koziol, J., Lotz, M. K. & D'Lima, D. D. (2011). Macroscopic and histopathologic analysis of human knee menisci in aging and osteoarthritis. **Osteoarthritis Cartilage**, 19(9), S. 1132-1141.
- Persson, F., Turkiewicz, A., Bergkvist, D., Neuman, P. & Englund, M. (2018). The risk of symptomatic knee osteoarthritis after arthroscopic meniscus repair vs partial meniscectomy vs the general population. **Osteoarthritis Cartilage**, 26(2), S. 195-201.
- Petty, C. A. & Lubowitz, J. H. (2011). Does arthroscopic partial meniscectomy result in knee osteoarthritis? A systematic review with a minimum of 8 years' follow-up. **Arthroscopy**, 27(3), S. 419-424.
- Prakash, J., Song, E. K., Lim, H. A., Shin, Y. J., Jin, C. & Seon, J. K. (2018). High tibial osteotomy accelerates lateral compartment osteoarthritis in discoid meniscus patients. **Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc**, 26(6), S. 1845-1850.
- Pritzker, K. P., Gay, S., Jimenez, S. A., Ostergaard, K., Pelletier, J. P., Revell, P. A., Salter, D. & van den Berg, W. B. (2006). Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. **Osteoarthritis Cartilage**, 14(1), S. 13-29.
- Prodromos, C. C., Andriacchi, T. P. & Galante, J. O. (1985). A relationship between gait and clinical changes following high tibial osteotomy. **J Bone Joint Surg Am**, 67(8), S. 1188-1194.
- Rupp, M., Lau, E., Kurtz, S. M. & Alt, V. (2020). Projections of Primary TKA and THA in Germany From 2016 Through 2040. **Clin Orthop Relat Res**, 478(7), S. 1622-1633.
- Rutgers, M., van Pelt, M. J., Dhert, W. J., Creemers, L. B. & Saris, D. B. (2010). Evaluation of histological scoring systems for tissue-engineered, repaired and osteoarthritic cartilage. **Osteoarthritis Cartilage**, 18(1), S. 12-23.
- Schmitz, N., Laverty, S., Kraus, V. B. & Aigner, T. (2010). Basic methods in histopathology of joint tissues. **Osteoarthritis Cartilage**, 18(3), S. 113-116.
- Schnurr, C. & König, D. P. (2019). Achsenfehlstellungen Knie. In: **Orthopädie und Unfallchirurgie essentials**. 3. Auflage. Kapitel 9.2.8, S. 611-617. Herausgeber: Ruchholtz, S. & Wirtz, D. C. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart - New York.

Schünke, M., Schulte, E. & Schumacher, U. (2018). Untere Extremität. In: **Prometheus - Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem**. 5. Auflage. Kapitel D, S. 410-528. Herausgeber: Schünke, M., Schulte, E. & Schumacher, U. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart - New York.

Sharma, L., Song, J., Dunlop, D., Felson, D., Lewis, C. E., Segal, N., Torner, J., Cooke, T. D., Hietpas, J., Lynch, J. & Nevitt, M. (2010). Varus and valgus alignment and incident and progressive knee osteoarthritis. **Ann Rheum Dis**, 69(11), S. 1940-1945.

Shelburne, K. B., Torry, M. R. & Pandy, M. G. (2005). Muscle, ligament, and joint-contact forces at the knee during walking. **Med Sci Sports Exerc**, 37(11), S. 1948-1956.

Sihvonen, R., Paavola, M., Malmivaara, A., Itala, A., Joukainen, A., Nurmi, H., Kalske, J., Jarvinen, T. L. & Finnish Degenerative Meniscal Lesion Study, G. (2013). Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. **N Engl J Med**, 369(26), S. 2515-2524.

Smith, J. O., Wilson, A. J. & Thomas, N. P. (2013). Osteotomy around the knee: evolution, principles and results. **Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc**, 21(1), S. 3-22.

Staubli, A. E. & Jacob, H. A. (2010). Evolution of open-wedge high-tibial osteotomy: experience with a special angular stable device for internal fixation without interposition material. **Int Orthop**, 34(2), S. 167-172.

Steineman, B. D., LaPrade, R. F., Santangelo, K. S., Warner, B. T., Goodrich, L. R. & Haut Donahue, T. L. (2017). Early Osteoarthritis After Untreated Anterior Meniscal Root Tears: An In Vivo Animal Study. **Orthop J Sports Med**, 5(4).

Szychlińska, M. A., Leonardi, R., Al-Qahtani, M., Mobasheri, A. & Musumeci, G. (2016). Altered joint tribology in osteoarthritis: Reduced lubricin synthesis due to the inflammatory process. New horizons for therapeutic approaches. **Ann Phys Rehabil Med**, 59(3), S. 149-156.

Teeple, E., Jay, G. D., Elsaid, K. A. & Fleming, B. C. (2013). Animal models of osteoarthritis: challenges of model selection and analysis. **AAPS J**, 15(2), S. 438-446.

Van den Bempt, M., Van Genechten, W., Claes, T. & Claes, S. (2016). How accurately does high tibial osteotomy correct the mechanical axis of an arthritic varus knee? A systematic review. **Knee**, 23(6), S. 925-935.

Van Outeren, M. V., Waarsing, J. H., Brouwer, R. W., Verhaar, J. A. N., Reijman, M. & Bierma-Zeinstra, S. M. A. (2017). Is a high tibial osteotomy (HTO) superior to non-surgical treatment in patients with varus malaligned medial knee osteoarthritis (OA)? A propensity matched study using 2 randomized controlled trial (RCT) datasets. **Osteoarthritis Cartilage**, 25(12), S. 1988-1993.

Van Thiel, G. S., Frank, R. M., Gupta, A., Ghodadra, N., Shewman, E. F., Wang, V. M., Bach, B. R., Verma, N. N., Cole, B. J. & Provencher, M. T. (2011). Biomechanical evaluation of a high tibial osteotomy with a meniscal transplant. **J Knee Surg**, 24(1), S. 45-53.

Vasso, M., Corona, K., D'Apolito, R., Mazzitelli, G. & Panni, A. S. (2017). Unicompartmental Knee Arthroplasty: Modes of Failure and Conversion to Total Knee Arthroplasty. *Joints*, 5(1), S. 44-50.

Venkatesan, J. K., Gardner, O., Rey-Rico, A., Eglin, D., Alini, M., Stoddart, M. J., Cucchiari, M. & Madry, H. (2018). Improved Chondrogenic Differentiation of rAAV SOX9-Modified Human MSCs Seeded in Fibrin-Polyurethane Scaffolds in a Hydrodynamic Environment. *Int J Mol Sci*, 19(9).

Veronesi, F., Vandenbulcke, F., Ashmore, K., Di Matteo, B., Nicoli Aldini, N., Martini, L., Fini, M. & Kon, E. (2020). Meniscectomy-induced osteoarthritis in the sheep model for the investigation of therapeutic strategies: a systematic review. *Int Orthop*, 44(4), S. 779-793.

Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J. A., Abdalla, S., Aboyans, V., Abraham, J., Ackerman, I., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Ali, M. K., Alvarado, M., Anderson, H. R., Anderson, L. M., Andrews, K. G., Atkinson, C., Baddour, L. M., Bahalim, A. N., Barker-Collo, S., Barrero, L. H., Bartels, D. H., Basáñez, M. G., Baxter, A., Bell, M. L., Benjamin, E. J., Bennett, D., Bernabé, E., Bhalla, K., Bhandari, B., Bikbov, B., Bin Abdulhak, A., Birbeck, G., Black, J. A., Blencowe, H., Blore, J. D., Blyth, F., Bolliger, I., Bonaventure, A., Boufous, S., Bourne, R., Boussinesq, M., Braithwaite, T., Brayne, C., Bridgett, L., Brooker, S., Brooks, P., Brugha, T. S., Bryan-Hancock, C., Bucello, C., Buchbinder, R., Buckle, G., Budke, C. M., Burch, M., Burney, P., Burstein, R., Calabria, B., Campbell, B., Canter, C. E., Carabin, H., Carapetis, J., Carmona, L., Cella, C., Charlson, F., Chen, H., Cheng, A. T., Chou, D., Chugh, S. S., Coffeng, L. E., Colan, S. D., Colquhoun, S., Colson, K. E., Condon, J., Connor, M. D., Cooper, L. T., Corriere, M., Cortinovis, M., de Vaccaro, K. C., Couser, W., Cowie, B. C., Criqui, M. H., Cross, M., Dabhadkar, K. C., Dahiya, M., Dahodwala, N., Damsere-Derry, J., Danaei, G., Davis, A., De Leo, D., Degenhardt, L., Dellavalle, R., Delossantos, A., Denenberg, J., Derrett, S., Des Jarlais, D. C., Dharmaratne, S. D., Dherani, M., Diaz-Torne, C., Dolk, H., Dorsey, E. R., Driscoll, T., Duber, H., Ebel, B., Edmond, K., Elbaz, A., Ali, S. E., Erskine, H., Erwin, P. J., Espindola, P., Ewoigbokhan, S. E., Farzadfar, F., Feigin, V., Felson, D. T., Ferrari, A., Ferri, C. P., Fèvre, E. M., Finucane, M. M., Flaxman, S., Flood, L., Foreman, K., Forouzanfar, M. H., Fowkes, F. G., Franklin, R., Fransen, M., Freeman, M. K., Gabbe, B. J., Gabriel, S. E., Gakidou, E., Ganatra, H. A., Garcia, B., Gaspari, F., Gillum, R. F., Gmel, G., Gosselin, R., Grainger, R., Groeger, J., Guillemin, F., Gunnell, D., Gupta, R., Haagsma, J., Hagan, H., Halasa, Y. A., Hall, W., Haring, D., Haro, J. M., Harrison, J. E., Havmoeller, R., Hay, R. J., Higashi, H., Hill, C., Hoen, B., Hoffman, H., Hotez, P. J., Hoy, D., Huang, J. J., Ibeanusi, S. E., Jacobsen, K. H., James, S. L., Jarvis, D., Jasrasaria, R., Jayaraman, S., Johns, N., Jonas, J. B., Karthikeyan, G., Kassebaum, N., Kawakami, N., Keren, A., Khoo, J. P., King, C. H., Knowlton, L. M., Kobusingye, O., Koranteng, A., Krishnamurthi, R., Lalloo, R., Laslett, L. L., Lathlean, T., Leasher, J. L., Lee, Y. Y., Leigh, J., Lim, S. S., Limb, E., Lin, J. K., Lipnick, M., Lipshultz, S. E., Liu, W., Loane, M., Ohno, S. L., Lyons, R., Ma, J., Mabweijano, J., MacIntyre, M. F., Malekzadeh, R., Mallinger, L., Manivannan, S., Marcenes, W., March, L., Margolis, D. J., Marks, G. B., Marks, R., Matsumori, A., Matzopoulos, R., Mayosi, B. M., McAnulty, J. H., McDermott, M. M., McGill, N., McGrath, J., Medina-Mora, M. E., Meltzer, M., Mensah, G. A., Merriman, T. R., Meyer, A. C., Miglioli, V., Miller, M., Miller, T. R., Mitchell, P. B., Mocumbi, A. O., Moffitt, T. E., Mokdad, A. A., Monasta, L., Montico, M., Moradi-Lakeh, M., Moran, A., Morawska, L., Mori, R., Murdoch, M. E., Mwaniki, M. K., Naidoo, K., Nair, M. N., Naldi, L., Narayan, K. M., Nelson, P. K., Nelson, R. G., Nevitt, M. C., Newton, C. R., Nolte, S., Norman, P., Norman, R., O'Donnell, M., O'Hanlon, S., Olives, C., Omer, S. B., Ortblad, K., Osborne, R., Ozgediz, D., Page, A., Pahari, B., Pandian, J. D., Rivero, A. P., Patten, S. B., Pearce, N., Padilla, R. P., Perez-Ruiz, F., Perico, N., Pesudovs, K., Phillips, D., Phillips, M. R., Pierce, K., Pion, S., Polanczyk, G. V., Polinder, S., Pope, C. A., 3rd, Popova, S., Porrini, E., Pourmalek, F., Prince, M., Pullan, R. L., Ramaiah, K. D., Ranganathan, D., Razavi, H., Regan, M., Rehm, J. T., Rein, D. B., Remuzzi, G., Richardson, K., Rivara, F. P.,

Roberts, T., Robinson, C., De Leòn, F. R., Ronfani, L., Room, R., Rosenfeld, L. C., Rushton, L., Sacco, R. L., Saha, S., Sampson, U., Sanchez-Riera, L., Sanman, E., Schwebel, D. C., Scott, J. G., Segui-Gomez, M., Shahraz, S., Shepard, D. S., Shin, H., Shivakoti, R., Singh, D., Singh, G. M., Singh, J. A., Singleton, J., Sleet, D. A., Sliwa, K., Smith, E., Smith, J. L., Stapelberg, N. J., Steer, A., Steiner, T., Stolk, W. A., Stovner, L. J., Sudfeld, C., Syed, S., Tamburlini, G., Tavakkoli, M., Taylor, H. R., Taylor, J. A., Taylor, W. J., Thomas, B., Thomson, W. M., Thurston, G. D., Tleyjeh, I. M., Tonelli, M., Towbin, J. A., Truelsen, T., Tsilimbaris, M. K., Ubeda, C., Undurraga, E. A., van der Werf, M. J., van Os, J., Vavilala, M. S., Venketasubramanian, N., Wang, M., Wang, W., Watt, K., Weatherall, D. J., Weinstock, M. A., Weintraub, R., Weisskopf, M. G., Weissman, M. M., White, R. A., Whiteford, H., Wiersma, S. T., Wilkinson, J. D., Williams, H. C., Williams, S. R., Witt, E., Wolfe, F., Woolf, A. D., Wulf, S., Yeh, P. H., Zaidi, A. K., Zheng, Z. J., Zonies, D., Lopez, A. D., Murray, C. J., AlMazroa, M. A. & Memish, Z. A. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, 380(9859), S. 2163-2196.

Wen, C., Lu, W. W. & Chiu, K. Y. (2014). Importance of subchondral bone in the pathogenesis and management of osteoarthritis from bench to bed. **J Orthop Translat**, 2(1), S. 16-25.

Zamli, Z., Robson Brown, K. & Sharif, M. (2016). Subchondral Bone Plate Changes More Rapidly than Trabecular Bone in Osteoarthritis. **Int J Mol Sci**, 17(9).

Ziegler, R., Goebel, L., Cucchiari, 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(7), S. 1666-1677.

Ziegler, R., Goebel, L., Seidel, R., Cucchiari, M., Pape, D. & Madry, H. (2015). Effect of open wedge high tibial osteotomy on the lateral tibiofemoral compartment in sheep. Part III: analysis of the microstructure of the subchondral bone and correlations with the articular cartilage and meniscus. **Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc**, 23(9), S. 2704-2714.

9 Publikationen

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits publiziert:

Publikationen:

1. Olah, T., Reinhard, J., Gao, L., Haberkamp, S., Goebel, L. K. H., Cucchiarini, M. & Madry, H. (2019). Topographic modeling of early human osteoarthritis in sheep. **Sci Transl Med**, 11(508). Impact-Faktor (2019): 16,304.
2. Olah, T., Reinhard, J., Gao, L., Goebel, L. K. H. & Madry, H. (2018). Reliable landmarks for precise topographical analyses of pathological structural changes of the ovine tibial plateau in 2-D and 3-D subspaces. **Sci Rep**, 8(1), S. 75. Impact-Faktor (2018): 4,011.
3. Goebel, L., Reinhard, J. & Madry, H. (2017). Die Meniskusläsion – ein präarthrotischer Zustand des Kniegelenks. **Orthopäde**, 46(10), S. 822-830. Impact-Faktor (2017): 0,757.

Posterpräsentationen:

1. Temporal Priority Of Cartilaginous Changes Over Subchondral Trabecular Deterioration - Multivariate Analysis In A Large Animal Model Of Osteoarthritis. Olah, T., Reinhard, J., Gao, L., Goebel, L. K. H., Pape, D., Schmitt G., Speicher-Mentges, S., Cucchiarini M., Madry, H. (2019).
Posterpräsentation auf dem *Orthopaedic Research Society Annual Meeting 2019* in der Kategorie *Cartilage and Synovium - Disease and Treatment*, Februar 2019.
2. Topographical Analysis Of Early Osteoarthritis In A Large Animal Model After Partial Anterior Medial Meniscectomy. Oláh, T., Gao, L., Goebel, L. K. H., Reinhard, J., Tao, K., Pape, D., Cucchiarini M., Madry, H. (2018).
Posterpräsentation auf dem *Orthopaedic Research Society Annual Meeting 2018* in der Kategorie *Cartilage and Synovium - Osteochondral Unit*, März 2018.

10 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von 2015 bis 2020 am Lehrstuhl für experimentelle Orthopädie und Arthroseforschung der Universität des Saarlandes erstellt. Ich möchte mich bei allen Mitarbeitern für die produktive und freundschaftliche Zusammenarbeit bedanken. Im Speziellen gilt mein herzlicher Dank:

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Henning Madry, meinem Doktorvater, für die intensive fachliche aber auch freundschaftliche Betreuung meines Promotionsverfahrens, die Planung und Organisation der durchgeführten Studien, die Durchführung der Operationen, die ausführliche und schnelle Korrektur meiner Arbeit und nicht zuletzt für die zeitintensiven Diskussionen, die für mich von großem Wert waren.

Herrn Prof. Dr. med. Dietrich Pape, für die Durchführung der Operationen.

Frau Prof. Dr. rer. nat. Magali Madry für die freundschaftliche und motivierende Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit.

Herrn Dr. med. Lars Goebel, für die kompetente Begleitung meiner Promotion, die ständige Ansprechbarkeit und die Weitergabe seiner wissenschaftlichen und klinischen Erfahrung die für mich eine große Hilfe darstellte.

Herrn Dr. rer. nat. Tamas Oláh für die stets schnellen und wertvollen Hilfestellungen sowie seine große Erfahrung in Bezug auf wissenschaftliches Arbeiten und die Weitergabe dieser, insbesondere der statistischen Auswertung und Erstellung von Grafiken.

Frau Gertrud Schmitt und Frau Susanne Speicher-Mentges für die kompetente und motivierende Unterstützung meiner Promotion und die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre im Labor.

Melina Berlin und Svea Schroeder für die gute und freundschaftliche Zusammenarbeit.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Michael Menger und Herrn Prof. Dr. med. Matthias Laschke, sowie dem gesamten Team der Experimentellen Chirurgie für die Unterstützung bei den Tierversuchen.

Besonders möchte ich mich bei meiner Familie und meiner Partnerin Edith Vandieken für das aufgebrachte Verständnis, sowie die uneingeschränkte Unterstützung und Motivation in Bezug auf die Anfertigung meiner Promotionsarbeit bedanken.

11 Lebenslauf

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