

Aus der Orthopädischen Universitätsklinik mit Poliklinik Tübingen

**Veränderungen des Energieverlustes im Kniegelenk
nach osteochondraler autologer Transplantation in
nativen Schafgelenken**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Trappe, Dominik Maria Nikolaus

2020

Dekan (komm.): Professor Dr. D. Wallwiener

1. Berichterstatter: Professor Dr. N. Wülker

2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Mittag

Tag der Disputation: 25.05.2020

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	7
1.1 Tribologie	8
1.1.1 Tribologie synovialer Gelenke.....	8
1.2 Fokale Knorpeldefekte	10
1.2.1 Epidemiologie	10
1.2.2 Ätiopathogenese.....	10
1.2.3 Klinisches Bild	11
1.2.4 Diagnostik.....	12
1.2.5 Arthroskopische Klassifikation	13
1.2.6 Therapie	15
1.2.6.1 Konservative Therapie	16
1.2.6.2 Operative Therapie	16
1.2.6.2.1 Knochenmarkstimulierende Techniken (KMS)	17
1.2.6.2.2 Autologe Chondrozytentransplantation (ACT).....	17
1.2.6.2.3 Osteochondrale Transplantation (OCT)	18
1.2.6.2.3.1 Definition und geschichtlicher Hintergrund	18
1.2.6.2.3.2 Operative Technik.....	20
1.2.7 Anatomie des ovinen Karpometakarpalgelenkes	23
1.2.8 Anatomie des ovinen Kniegelenkes	23
1.3 Zielsetzung und Fragestellung	24
1.3.1 Hypothesen	29
2 Material und Methoden	30
2.1 Präparate	30
2.2 Vorbereitung der Präparate des Vorversuchs.....	30
2.2.1 Fixierung der Karpometakarpalgelenke	31

2.2.2 Mechanische Testung des Vorversuchs	33
2.3 Vorbereitung der Präparate des Hauptversuchs.....	34
2.3.1 Mechanische Testung des Hauptversuchs	35
2.4 Verwendetes Werkzeug für die osteochondrale Transplantation	37
2.5 Knorpelzustände	38
2.5.1 Knorpelzustand <i>nativ</i>	38
2.5.2 Setzen des Knorpeldefektes	40
2.5.3 Knorpelzustand <i>eben</i> (alternierend).....	41
2.5.4 Knorpelzustand <i>tief</i> (alternierend)	42
2.5.5 Knorpelzustand <i>hoch</i> (alternierend)	43
2.5.6 Knorpelzustand <i>defekt</i>	44
2.6 Studiendesign	45
2.6.1 Randomisierungsschema des Vorversuchs	46
2.6.2 Randomisierungsschema des Hauptversuchs	46
2.7 Statistik	47
3 Ergebnisse	48
3.1 Ergebnisse des Vorversuchs.....	48
3.2 Ergebnisse des Hauptversuchs.....	55
4 Diskussion	65
4.1 Vorversuch.....	65
4.2 Hauptversuch.....	71
4.2.1 Diskussion eigener Untersuchungsergebnisse mit Ergebnissen anderer Forschungsgruppen	72
4.2.2 Vergleich eigener Untersuchungen zu tribologischen Eigenschaften nach osteochondraler Transplantation mit Studien anderer Autoren.....	74
4.3 Limitierungen	80
4.4 Schlussfolgerungen.....	81
5 Zusammenfassung	83
6 Literaturverzeichnis	85

6.1	Abbildungsverzeichnis	94
6.2	Tabellenverzeichnis	95
7	Erklärungen zum Eigenanteil	96
8	Veröffentlichung.....	98
9	Danksagung	99

Abkürzungsverzeichnis

ACT	Autologe Chondrozyten Transplantation
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratzenimeter
Hz	Hertz
J	Joule
KMS	Knochenmarkstimulierende Technik
mg	Milligramm
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Newton
NaCl	Natriumchlorid
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OATS	Osteochondrales Autologes Transplantationssystem
OCT	Osteochondrale Transplantation

1 Einleitung

Knorpel ist aufgrund seiner Dämpfungsfunktion und Reibungseigenschaften zwischen den knöchernen Anteilen eines Gelenkes für die freie Beweglichkeit von Gelenken von großer Bedeutung. Weist die Knorpelschicht Läsionen auf oder ist degenerativ verändert, erhöht sich die Reibung zwischen den Gelenkpartnern und es kommt zur typischen Symptomatik wie Gelenkschmerzen, Gelenkerguss und Bewegungseinschränkungen (Shelton 2013). Knorpeldefekte des Knies kommen relativ häufig vor, wobei die Ätiopathogenese solcher Knorpelschäden am Knie multifaktoriell ist (Hjelle et al. 2002, Rath et al. 2017). Da Gelenkknorpel avaskulär ist und ausschließlich durch Diffusion von der Synovialflüssigkeit ernährt wird und Spontanheilungen nicht zu erwarten sind, sind therapeutische Eingriffe bei Beschwerden oft notwendig (Tamer 2013). Diese reichen von physiotherapeutischen Maßnahmen bis hin zu medikamentösen Behandlungskonzepten oder operativen Maßnahmen wie der osteochondralen Transplantation, bei der kleinere defekte Bereiche eines Gelenkes durch etwa gleich große gesunde Knorpel-Knochen-Zylinder ersetzt werden (Filardo et al. 2014). Für den Erfolg der Transplantation ist jedoch ganz entscheidend, dass das Transplantat optimal implantiert wird (Lane et al. 2009).

In wieweit unterschiedliche Transplantathöhen bei der osteochondralen Transplantation im Kniegelenk den Energieverlust beeinflussen, ist bisher nicht an komplexen Gelenken mit natürlichem Bewegungsumfang untersucht worden. Oft ist es dem Operateur nicht möglich, das Transplantat exakt plan einzubringen, sodass das Transplantat entweder zu hoch oder zu tief eingebracht werden muss (Lane et al. 2009). Es ist zudem wichtig zu klären, welche Transplantathöhe mit dem geringsten Energieverlust einhergeht und aus biomechanischen Gesichtspunkten präferiert werden sollte (Lane et al. 2009). Ein entscheidender Parameter für den Erfolg einer osteochondralen autologen Transplantation ist der Energieverlust durch Reibung.

1.1 Tribologie

Die Wissenschaft, die sich mit der „Reibung“ befasst, ist die Tribologie (griechisch: τρίβειν = reiben; λόγος = Lehre). Die Tribologie befasst sich mit den Gebieten Reibung, Schmierung und Verschleiß sowie der Entwicklung von reibungsärmeren Technologien und dem Verschleißschutz. Mit geeigneten tribologischen Messverfahren kann Knorpelgewebe hinsichtlich seiner Reibungseigenschaften untersucht und beurteilt werden (Dowson 2012).

1.1.1 Tribologie synovialer Gelenke

Echte Gelenke werden von einer zweischichtigen Gelenkkapsel umgeben, bei der die innere Schicht, die sogenannte Membrana synovialis, die Synovialflüssigkeit bildet. Die äußere Schicht wird Membrana fibrosa genannt. Bei einem echten Gelenk ist zwischen den korrespondierenden Gelenkflächen ein Gelenkspalt vorhanden. Die Gelenkflächen sind von einer Knorpelschicht überzogen (Decker et al. 2014).

Die Synovialflüssigkeit spielt dabei eine erhebliche Rolle für die Reibeigenschaften der Gelenkoberfläche eines „echten Gelenkes“.

Synovialflüssigkeit ist eine visköse Flüssigkeit, die schmierende, metabolische und regulatorische Funktionen innerhalb synovialer Gelenke hat.

Synovialflüssigkeit enthält Schmierstoff-Moleküle, wie z.B. Proteoglycan-4 (Lubricin) und als wichtigstes Muzin (Schleimstoff) Hyaluron. Die Synovialflüssigkeit ist ein Dialysat des Blutplasmas mit zahlreichen Plasmaproteinen und Enzymen, die den synovialen Gelenkraum auskleiden und bilden, hierzu zählen auch die Chondrozyten und Synoviozyten (Hui et al. 2012).

Die Synovialflüssigkeit echter Gelenke sorgt hauptsächlich für die Reduktion der Reibung des Gelenkknorpels während der Bewegung (Tamer 2013).

Außerdem dient sie der Ernährung des Knorpels. Die Synovialflüssigkeit hat

üblicherweise ein Volumen von 1 ml in einem gesunden menschlichen Kniegelenk (Ropes et al. 1940).

Die sehr niedrigen Reibungseigenschaften der Knorpeloberfläche echter Gelenke und die Aufrechterhaltung dieser Eigenschaften finden in der Forschung ein breites Interesse (Teepie et al. 2008).

Es sind mehrere Ersatzstoffe der Synovialflüssigkeit mit unterschiedlichen rheologischen und tribologischen Eigenschaften bekannt, die die Reibeigenschaften der Synovialflüssigkeit imitieren sollen; es zeigen sich in Simulationen jedoch technische Limitierungen hinsichtlich der Replizierbarkeit von Synovialflüssigkeit (Reinders et al. 2015).

Ein besonderes Interesse gilt zudem den Reibeigenschaften und dem Verhalten der Synovialflüssigkeit bei pathologischen Prozessen wie z.B. fokalen Knorpeldefekten (Krebs et al. 2017).

1.2 Fokale Knorpeldefekte

1.2.1 Epidemiologie

Aufgrund der gestiegenen Lebenserwartung und der damit einhergehenden Alterung der Gesellschaft, sowie der Veränderung von Lebensgewohnheiten mit Bewegungsmangel und einer Zunahme des Anteils übergewichtiger Menschen nimmt die Anzahl von arthrotischen Gelenkveränderungen stetig zu (Inoue et al. 2011).

Fokale Knorpeldefekte des Knies kommen relativ häufig vor. So ließen sich bei 1000 Arthroscopien des Kniegelenkes in über 61% der Fälle Knorpel-Knochen- oder reine Knorpeldefekte finden, davon in 19% fokale Defekte. Die durchschnittliche Defektgröße betrug 2,1 cm². Die meisten fokalen Knorpelschäden finden sich dabei in einem eher jüngeren Patientenkollektiv im Alter von 20-40 Jahren. Am häufigsten ist der mediale Femurkondylus von fokalen Knorpeldefekten betroffen, gefolgt von der lateralen, proximalen Tibia und der Patella (Hjelle et al. 2002).

1.2.2 Ätiopathogenese

Die Ätiopathogenese der Knorpelschäden am Kniegelenk ist multifaktoriell (Rath et al. 2017). Knorpelschäden am Kniegelenk können in fokale und degenerative Läsionen unterteilt werden. Fokale Läsionen sind meist traumatisch bedingt und eher scharf von der Umgebung abgrenzbar, Sport und körperliche Aktivitäten, sowie Unfälle sind dabei die häufigsten Aktivitäten, die in Zusammenhang mit Knorpelschäden stehen. Ursächlich können außerdem eine Osteochondrosis dissecans oder Osteonekrosen sein. Degenerative Läsionen hingegen sind nicht klar umschrieben und entstehen häufig sekundär durch Bandinstabilitäten mit oder ohne Meniskusschäden, sowie durch

bestehende Achsfehlstellungen des Kniegelenkes oder durch rezidivierende Arthritiden (Falah et al. 2010).

In fast der Hälfte der Fälle (Häufigkeit 40-50%) einer osteochondralen Läsion im Bereich der femoralen Kondylen ist eine Patellaluxation ursächlich (Boden et al. 1997).

Die Osteochondrosis dissecans tritt in der Mehrzahl der Fälle (Häufigkeit 85%) im lateralen Anteil der medialen Femurkondyle auf. Es wird angenommen, dass wiederholte mechanische Belastungen mit einhergehenden Mikrotraumata ätiologisch die größte Rolle spielen und bei 60% der Patienten nachgewiesen werden können (Bianchi et al. 1999).

Die Osteonekrose hat sowohl primäre als auch sekundäre Ursachen. Hierzu zählen z.B. idiopathische Ursachen, sowie Steroidtherapien oder Alkoholismus (Patel et al. 1998).

1.2.3 Klinisches Bild

In vielen Fällen können lokalisierte Knorpeldefekte über einen längeren Zeitraum unbemerkt bleiben, da hyaliner Knorpel nicht neural innerviert ist und erst durch eine inflammatorische Antwort Beschwerden entstehen können (Alford und Cole 2005b). Erst bei Auftreten von Symptomen wie Schmerzen oder Schwellungen in dem betroffenen Gelenk oder Gelenkergüssen muss neben knöchernen Ursachen und Meniskuspathologien an einen Knorpelschaden gedacht werden.

In der klinischen Untersuchung können bei solchen Patienten Druckschmerzen über dem Kniegelenk ausgelöst werden, ein intraartikulärer Gelenkerguss kann palpirt werden und teilweise können Krepitationen bei der Untersuchung des Kniegelenkes auffallen.

Hierbei ist zu beachten, dass die klinische Ausprägung der Beschwerden nicht mit dem tatsächlichen Knorpelschaden korrelieren muss. Gerade die Gelenkflächen der unteren Extremität sind besonderen Belastungen ausgesetzt, aufgrund derer es im Verlauf des Lebens zu Knorpelschäden vor

allem in den Hauptbelastungszonen und damit auch zu Schmerzen kommen kann (Shelton 2013).

Die Behandlung von Knorpelschäden am Kniegelenk bleibt auch in der gegenwärtigen Zeit noch eine Herausforderung, da eine Heilung bisher nicht erzielt werden konnte (Makris et al. 2015). Auch wenn es heutzutage gute Therapieformen zur Linderung der Beschwerden gibt, so kann defektes Knorpel-Gewebe nicht durch neues Knorpel-Gewebe mit denselben biomechanischen Eigenschaften hinsichtlich Haltbarkeit und Funktionalität ersetzt werden (Ozmeric et al. 2014).

1.2.4 Diagnostik

Als diagnostische Maßnahmen kommen neben der klinischen Untersuchung im Behandlungsverlauf auch bildgebende Verfahren wie z.B. Röntgen und MRT oder die diagnostische Arthroskopie zum Einsatz.

Die klinische Untersuchung mit Inspektion, Palpation und Funktionsprüfung ist dabei der Beginn jeder diagnostischen Maßnahme. Hier sollten vor allen Dingen Fehlstellungen erkannt werden, sowie Bandinstabilitäten überprüft werden. Eine Untersuchung auf Meniskusläsionen und mechanische Probleme im Sinne von Bewegungseinschränkungen müssen ebenfalls stattfinden (Browne und Branch 2000). Häufig lässt sich anhand der klinischen Untersuchung und Schilderung der Beschwerden jedoch nicht die genaue Ursache finden.

Mit einer nativen Röntgen-Untersuchung als erste bildgebende Diagnostik lassen sich je nach Ätiologie der Beschwerden verschiedene Befunde erheben. Die klassischen Arthrosezeichen wie Gelenkspaltverschmälerung, subchondrale Sklerosierung, osteophytäre Anbauten und zystische Veränderungen lassen sich mittels Röntgen-Untersuchung gut darstellen und sind für die Primärdiagnostik zunächst ausreichend. Ebenfalls kann hiermit eine Osteochondrosis dissecans mit oder ohne Dissekat zur Darstellung kommen. Jedoch können gravierende Knorpelschäden mit einem kompletten Verlust der

Knorpelschicht in der Röntgenuntersuchung auch verborgen bleiben (Browne und Branch 2000).

Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) lassen sich Knorpelläsionen, Knochenstrukturen mit oder ohne begleitende Knochenmarködeme, sowie Läsionen der Menisken oder Bandstrukturen des Kniegelenkes feststellen (Falah et al. 2010). Die MRT bildet den Hauptpfeiler der bildgebenden Untersuchungen des Kniegelenkes und bietet dank neuester Entwicklungen (Artefaktreduktion, Tumordarstellung, Knorpelbeteiligung) eine noch breitere Anwendung in der Beurteilung des Kniegelenkes (Nacey et al. 2017).

Auch wenn das MRT sehr gute Ergebnisse in der Darstellung von Weichteilgeweben wie z.B. Knorpel liefert, so kann dieses Verfahren keine definitive Aussage hinsichtlich Veränderungen des Gelenkknorpels machen und wird bezüglich seiner Aussagekraft teils angezweifelt, sodass die Arthroskopie weiterhin als der Goldstandard zur Beurteilung der Gelenkoberfläche gilt und die akkurateste Technik bleibt um Knorpelschäden zu diagnostizieren und zu klassifizieren (Browne und Branch 2000).

1.2.5 Arthroskopische Klassifikation

Im klinischen Alltag hat sich die arthroskopische Klassifikation nach Outerbridge bewährt (Slattery und Kweon 2018).

Hiernach werden Läsionen anhand ihrer Lage, Größe, Form und der Tiefe der Läsion in 4 Kategorien eingeteilt. Die Tiefe der Läsion wird in mild, moderat oder schwerwiegend mit Einbruch in den subchondralen Knochen eingeteilt (Browne und Branch 2000).

Outerbridge Klassifikation:

Grad 0: Normaler Gelenkknorpel

Grad 1: Leichte Knorpelerweichung und -verdickung

Grad 2: Oberflächliche Rissbildung, Länge <1,7 cm

Grad 3: Tiefe Rissbildung, bis zum subchondralen Knochen reichend

Grad 4: Freiliegender subchondraler Knochen

1.2.6 Therapie

Gelenkknorpel besitzt physiologischerweise nicht die Möglichkeit, sich selbst zu regenerieren. Ein Schaden des Knorpels führt häufig von der Gelenkoberfläche ausgehend auch zu Schäden des subchondralen Knochens. Dies kann zu degenerativen Prozessen wie der Arthrose führen (Jiang et al. 2016).

Dabei ist die Entstehung einer Arthrose nicht nur mechanischer Natur, sondern wird ebenso durch metabolische Störungen gefördert (de Sousa et al. 2017) und betrifft nicht allein den Knorpel, sondern als inflammatorisches Geschehen das gesamte Gelenk inklusive des subchondralen Knochens und der Synovia (Glyn-Jones et al. 2015).

Die Therapieoptionen osteochondraler oder chondraler Läsionen sind vielfältig und reichen von konservativen bis hin zu arthroskopischen oder offenen operativen Maßnahmen. Die Therapie richtet sich hierbei nach unterschiedlichen Faktoren wie dem Aktivitätsniveau des Patienten, seines Alters, der Ursache der Beschwerden, sowie der Beschaffenheit der Läsion selbst (Browne und Branch 2000).

Die Wahl der optimalen Behandlung stellt den chirurgisch tätigen Orthopäden dabei häufig vor eine große Herausforderung (Gunes et al. 2006).

Nur wenige Knorpelläsionen eignen sich überhaupt für eine operative Wiederherstellung des Knorpels, da das arthrotisch veränderte Kniegelenk per se eine Kontraindikation für eine operative Versorgung mittels chondraler und osteochondraler Therapiemöglichkeiten darstellt. Die operativen Maßnahmen zielen vor allem auf eine Wiederherstellung fokaler Läsionen ab. Eine genaue Beurteilung der Defektmorphologie und des Gelenkzustandes sind notwendig um die richtige Indikation zur Wiederherstellung fokaler Läsionen zu stellen (Angele et al. 2016).

Die Behandlung chondraler Läsionen zielt darauf ab, durch eine Linderung der Beschwerden wie Schmerzen, Gelenkergüssen und Bewegungseinschränkungen eine Verbesserung der Gelenkfunktion zu erreichen bzw. Einschränkungen zu reduzieren und einen frühzeitigen Gelenkersatz hinauszuzögern oder zu verhindern (Jackson et al. 2001).

1.2.6.1 Konservative Therapie

Derzeit existiert keine pharmakologische, konservative oder operative Therapie, die eine Heilung eines bereits geschädigten Gelenkknorpels bewirken kann (Fickert et al. 2014).

Die konservative Therapie kann nicht die Ursache der Beschwerden beheben, sondern versucht Beschwerden zu lindern und das Ausmaß der Erkrankung zu begrenzen (da Cunha Cavalcanti et al. 2012). Die konservative Therapieform kommt dann zum Einsatz, wenn operative Maßnahmen nicht oder noch nicht indiziert sind.

Für die Behandlung von Patienten stehen verschiedene konservative Maßnahmen zur Verfügung: Dies ist zum einen die medikamentöse Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Analgetika. Darüber hinaus können intraartikuläre Injektionen mit einem Lokalanästhetikum und Kortikoid, sowie Ersatzstoffe der Synovialflüssigkeit, wie z.B. Hyaluronsäure, verabreicht werden.

Eine weitere Behandlungsoption ist die Physiotherapie mit manueller und physikalischer Therapie, sowie die temporäre Ruhigstellung und Stabilisierung mittels Orthesen. Auch Gewichtsabnahme und Umstellung der Verhaltens- und Ernährungsgewohnheiten spielen in einem solchen Behandlungskonzept eine wichtige Rolle (Simon und Jackson 2018).

Sollten konservative Therapiemaßnahmen zu keiner Besserung der Beschwerden führen, kann die Indikation zu einer operativen Therapie gestellt werden.

1.2.6.2 Operative Therapie

Durch die Einführung der Arthroskopie entwickelten sich schnell neue diagnostische und therapeutische Methoden, die ein detailliertes Studium pathologischer Veränderungen des Gelenkknorpels erlaubten (Widuchowski et al. 2007).

Im Laufe der Jahre wurden verschiedenste operative Techniken wie knochenmarkstimulierende Verfahren, die autologe Chondrozytentransplantation sowie die autologe osteochondrale Transplantation entwickelt und angewendet. Diese Techniken sind mittlerweile etablierte operative Behandlungsmethoden im Bereich des Kniegelenkes (Fickert et al. 2014).

1.2.6.2.1 Knochenmarkstimulierende Techniken (KMS)

Als knochenmarkstimulierende Therapiemöglichkeiten (KMS) finden sich die Mikrofrakturierung, die Pridiebohrung oder die Abrasionsarthroplastik. Diese sind primär bei symptomatischen, fokalen Gelenkknorpeldefekten indiziert (Kaul et al. 2012).

Dabei wird der subchondrale Knochen perforiert, was zu einer Einblutung und damit Einwanderung von Stammzellen des Knochenmarks in den Defekt und zur Bildung eines Reparaturgewebes mit Auffüllung des Defektes führen kann.

Durch die oben genannten knochenmarkstimulierenden Verfahren wird überwiegend die Bildung von Faserknorpel induziert (Niemeyer et al. 2016a).

Bisher wurden vor allem Methoden entwickelt, die auf eine Wiederherstellung des Knorpels abzielten, eine Studie von Madry et al. betont jedoch die Wichtigkeit einer Wiederherstellung des subchondralen Knochens, da dieser für ein gutes klinisches Ergebnis bei einer chondralen Läsionen eine ebenso wichtige Rolle zu spielen scheint (Madry et al. 2010).

1.2.6.2.2 Autologe Chondrozytentransplantation (ACT)

Therapien chondraler Defekte, wie die autologe Chondrozytentransplantation (ACT), werden seit über 20 Jahren angewendet (Jiang et al. 2016).

Die autologe Chondrozytentransplantation ist in Deutschland derzeit die gebräuchlichste Technik zur Wiederherstellung fokaler Knorpeldefekte, gefolgt

von knochenmarkstimulierenden Verfahren und der osteochondralen Transplantation. Dabei wird die autologe Chondrozytentransplantation im Vergleich zur knochenmarkstimulierenden Technik und der osteochondralen Transplantation auch bei größeren Defekten angewendet, zudem überwiegend bei Defekten an der Patella (Niemeyer et al. 2016b).

Die ACT kommt typischerweise erst nach erfolglosem arthroskopischem Débridement zur Anwendung. Die Operation wird zweizeitig durchgeführt. In einem ersten Schritt wird der Defekt arthroskopisch bezüglich seiner Größe und Tiefe evaluiert und eine chondrale Biopsie entnommen. Die Chondrozyten werden nun mindestens 6 Wochen kultiviert und in einer offenen Operation nach Präparation des Defektbettes eingebracht (Cole et al. 2009).

Hierbei wird bei der Originaltechnik (1. Generation) der ACT die Zellsuspension nach vorheriger Abdeckung des chondralen Defektes durch einen autologen Periostlappen unterspritzt. In der 2. Generation erfolgt die Abdeckung durch eine Kollagenmembran und in der 3. Generation werden zellbesiedelte Bio- bzw. Trägermaterialien verwendet. Die meisten Autoren befürworten postoperativ eine sechswöchige Teilbelastung mit anschließender Wiederaufbelastung des betroffenen Gelenkes (Niemeyer et al. 2016a).

1.2.6.2.3 Osteochondrale Transplantation (OCT)

1.2.6.2.3.1 Definition und geschichtlicher Hintergrund

Diese operative Therapieform wird in unserer Studie zur Messung der Reibungsenergie herangezogen und soll daher näher erläutert werden.

Die autologe Knorpel-Knochen-Transplantation, oder auch osteochondrale Transplantation (OCT), wird vor allem bei Patienten mit kleinen bis mittleren Knorpeldefekten (2-5 cm²) angewendet (Filardo et al. 2014).

Indikationen für den Einsatz dieser Methode sind Knorpel-Knochen-Läsionen in der Hauptbelastungszone des Kniegelenkes, lokale Gelenkknorpelschäden sowie Osteochondrosis dissecans Herde (Li et al. 2016, Accadbled et al. 2018).

Bei einer generalisierten Gonarthrose findet die Methode keine Verwendung (Angele et al. 2016).

Zudem zeigten Studien, dass die osteochondrale Transplantation eher für ein jüngeres Patientenkollektiv geeignet ist. So hatten Patienten über 40 Jahre häufiger einen schlechteren Verlauf als jüngere Patienten (Solheim et al. 2013, da Cunha Cavalcanti et al. 2012).

Die autologe osteochondrale Transplantation, die auch als osteochondrales autologes Transplantationssystem (OATS) bezeichnet wird, stellt eine Behandlungsmethode dar, bei welcher einer oder mehrere hyaline Knorpel-Knochen-Zylinder aus einem unbelasteten Kniegelenksbereich in eine Defektzone mit tiefem Knorpelschaden einzeln oder mosaikartig in Pressfit-Technik eingebracht werden (Angele et al. 2016).

So zeigt die autologe Knorpel-Knochen-Transplantation bessere Ergebnisse als die Mikrofrakturierung, wie oben erwähnt vor allem bei jungen, aktiven Menschen, wohingegen die autologe Chondrozytentransplantation im Vergleich zur osteochondralen Transplantation keine eindeutigen Unterschiede zeigte. Zudem führt die osteochondrale Transplantation zu einer guten ossären Integration mit intaktem hyalinem Knorpel, einzig der Raum zwischen Transplantat und umgebenden Knorpel wird mit minderwertigem Faserknorpel gefüllt (Goyal et al. 2014).

Die autologe osteochondrale Transplantation ist daher derzeit die gebräuchlichste Wiederherstellungstechnik kleinerer fokaler Knorpeldefekte in der klinischen Anwendung (Cognault et al. 2015).

In einer Langzeit-Studie von Szerb et al. 2005 erfolgte eine Evaluation des klinischen Outcomes nach Mosaikplastik mittels klinischer Scores. Zudem wurde die Qualität der osteochondralen Zylinder mittels verschiedener Verfahren (Bildgebung, Arthroskopie, histologische Untersuchung) an einem großen Patientenkollektiv von 831 Patienten untersucht.

In dieser Studie zeigte ein hoher Prozentsatz der Patienten sehr gute Ergebnisse (92% bei Transplantation an der Femurkondyle) und nur ein sehr geringer Prozentsatz von 3% der Patienten wies nach Mosaikplastik Probleme im Bereich der Spender-Zonen auf. 83% der nachuntersuchten Patienten

zeigten nach abgeschlossener Behandlung kongruente Gelenkoberflächen mit einer Defektfüllung der Spenderzone durch Faserknorpel und einen intakten hyalinen Knorpel des transplantierten osteochondralen Zylinders (Szerb et al. 2005).

Der autologe Transfer von osteochondralen Blöcken aus dem dorsalen Femurkondylus in weiter ventral gelegene Defekte in der Hauptbelastungszone des Kondylus wurde bereits in den 60er Jahren beschrieben, fand jedoch klinisch zunächst keine weite Verbreitung (Wagner 1972).

1991 wurde das Verfahren erstmalig von Dr. Laszlo Hangody beschrieben, im Februar 1992 dann nach vorangegangenen präklinischen experimentellen Studien erstmals im klinischen Alltag angewendet (Berta et al. 2015).

Erst mit der Entwicklung besserer Instrumentarien fand die Technik eine breite Anwendung und konnte schließlich 1993 auch arthroskopisch durchgeführt werden (Matsusue et al. 1993).

1.2.6.2.3.2 Operative Technik

Die autologe osteochondrale Transplantation findet derzeit überwiegend am Knie- und am oberen Sprunggelenk Anwendung (Hangody et al. 2001).

Bei 3. - 4. gradigen Knorpelschäden mit einer Größe von maximal 3 – 5 cm² wird nach Ausmessung der Defektgröße arthroskopisch oder in offener Technik mit einem Rundmeißel ein Spenderzylinder aus dem Trochlearand in der nicht belasteten Zone entnommen (siehe Abb. 1, linke Seite).

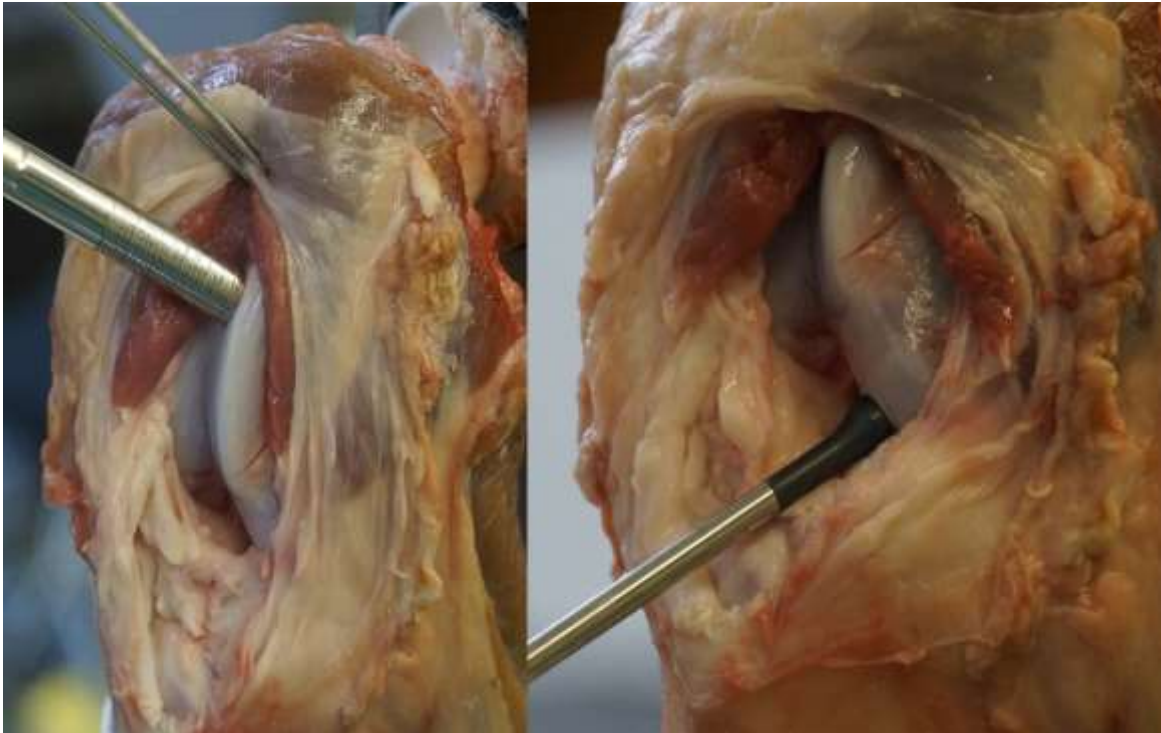


Abbildung 1: Technik der osteochondralen Transplantation mit Entnahme eines Spenderzylinders (linke Bildseite) und Einbringung des Zylinders in das Empfängerloch (rechte Bildseite)

Hierbei ist bei der Entnahme des Knochenzylinders auf eine Übereinstimmung der Oberflächenkrümmung von Spender- und Empfängerregion zu achten. Dabei kann durch einen unterschiedlichen Einschlagwinkel die Oberflächenausrichtung der des Empfängerlochs angepasst werden. Mit einem etwas kleineren Empfängermeißel wird das Empfängerloch im Bereich des Knorpeldefektes geschaffen und nach Überprüfung der Tiefe des Loches der Zylinder in Pressfit-Technik mit einem Kunststoffstößel eingebracht (siehe Abb. 1, rechte Seite). Dabei wird der Knorpel zusammen mit einem darunter liegenden Knochenabschnitt verpflanzt, da Knorpelgewebe ohne festen biologischen Kontakt nicht den Beanspruchungen eines Gelenkes standhält. Hierbei sind die korrekte Positionierung des Transplantates mit einer möglichst in einer Ebene liegenden Knorpeloberfläche in Verbindung mit intrinsischer Stabilität für eine gute ossäre Integration und ein Überleben des Gelenkknorpels wichtige Voraussetzungen für ein gutes klinisches Ergebnis (Kock et al. 2011).

Es können je nach Defektgröße ein oder mehrere Zylinder transferiert werden. Bei der Verwendung mehrerer osteochondraler Zylinder zur Deckung des Defektes spricht man aufgrund des Erscheinungsbildes von einer Mosaikplastik. Die gleichmäßige Oberflächenkrümmung sowie die richtige Länge des Transplantates sind insofern besonders zu beachten, um eine gleichmäßige Druckverteilung zu erzielen und somit einen beschleunigten Knorpelabrieb und die frühzeitige Entstehung einer Arthrose zu verhindern.

Ein Hauptproblem autologer osteochondraler Transplantate ist die unzureichende Übereinstimmung der Zylinderknorpeloberfläche mit dem umgebenden Knorpel, da der Zylinder aus einem anderen Knorpelbereich entnommen wird (da Cunha Cavalcanti et al. 2012).

Die Herstellung der Kongruenz der Transplantate ist ein wesentlicher Bestandteil der operativen Prozedur. Eine Erhebung des Transplantates über 1 mm wird kaum toleriert (McCoy und Miniaci 2012). Durch Unebenheiten zwischen der Knorpeloberfläche des Transplantates und des umgebenden Knorpels kommt es zu einer Erhöhung des Kontaktdruckes zwischen den Gelenkpartnern und damit zu schlechteren klinischen Ergebnissen (Kunz et al. 2009).

Darüber hinaus wird das klinische Ergebnis auch durch Faktoren wie Alter, Größe der Läsion, begleitende chirurgische Interventionen und die Lokalisation beeinflusst. Hierbei scheinen vor allem Defekte an der medialen Femurkondyle ein schlechteres klinisches Outcome als an der lateralen Femurkondyle zu haben. Dabei gilt, dass je älter der Patient ist und je größer die Läsion, desto schlechter ist das klinische Ergebnis (Emre et al. 2013).

Der Vorteil der autologen osteochondralen Transplantation gegenüber den knochenmarkstimulierenden Verfahren ist die Wiederherstellung der Gelenkfläche mit biologisch vollwertigem, hyalinem Knorpel mit knöcherner Verankerung (Pareek et al. 2016).

Ein weiterer Vorteil ist die gute Verfügbarkeit von Transplantaten aus dem eigenen Gelenk, sodass auch keine Infektionsgefahr für den Patienten besteht (Alford und Cole 2005a).

Diese Methode (OCT) eignet sich zudem gut, um im biomechanischen Modell unter möglichst naturnahen Bedingungen am ganzen Gelenk verschiedene Transplantathöhen zu erzeugen und ein Versagen des Transplantates zu simulieren und anschließend die Veränderung der Reibung zu messen (Bobrowitsch et al. 2014).

In unserer Versuchsreihe wurde dieses in vitro an Kniegelenken des Schafes durchgeführt und geprüft. In einer vorausgehenden Untersuchung zur Bestimmung eines geeigneten Ersatzstoffes der Synovialflüssigkeit wurde eine Testung an Karpometakarpalgelenken des Schafes vorgenommen. Die besonderen anatomischen Verhältnisse der Schafsgelenke werden im nächsten Abschnitt genauer erläutert.

1.2.7 Anatomie des ovinen Karpometakarpalgelenkes

Die Auswahl des Karpometakarpalgelenkes (lateinisch: *Articulatio carpometacarpalis*) des Schafes erfolgte für diese Studie aufgrund der Planarität der Gelenkfläche, welche für den angewandten Versuchsaufbau nach bisher publizierten Untersuchungen geeignet scheint (Walter et al. 2013). Das Karpus des Schafes setzt sich aus sechs Knochen zusammen. Dabei bilden 4 Karpalknochen die proximale Reihe und 2 die distale Reihe. Es handelt sich hierbei um ein straffes Gelenk. Das Karpometakarpalgelenk (Handgelenk) des Schafes ist von einer Synovialmembran umgeben.

1.2.8 Anatomie des ovinen Kniegelenkes

Der makroskopische Aufbau des Kniegelenks (*Articulatio genus*) weist bei den meisten Säugetieren ähnliche morphologische Charakteristiken auf, wie einen

bikondylären, nockenförmigen distalen Anteil des Femurs, intraartikuläre Ligamente, Menisken und asymmetrische Kollateralbänder (Dye 1987). Die knöchernen Gelenkflächen werden von Femur, Tibia und Patella gebildet, dabei werden drei unterschiedliche artikulierende Gelenkflächen unterschieden: Die *Articulatio femorotibialis medialis et lateralis*, sowie die *Articulatio femoropatellaris*. Zwischen den *Articulationes femorotibiales* befinden sich je ein Meniskus aus Kollagenfaser, die im Kniegelenk entstehende Zugkräfte aufnehmen. Zudem setzt sich das Gelenk aus einer Gelenkkapsel, sowie den *Ligamenti collaterale tibiale et fibulare* und den *Ligamenti cruciati anterius et posterius* zusammen.

Abgesehen von den Gemeinsamkeiten des Aufbaus des Kniegelenkes bei Säugetieren existiert kein ideales Tiermodell für das menschliche Knie (Dye 1987).

Aufgrund der guten Verfügbarkeit als Fleischereiabfall wurde daher in dieser Studie das Kniegelenk und Karpometakarpalgelenk des Schafes gewählt.

1.3 Zielsetzung und Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollen biomechanische Untersuchungen an Schafsgelenken zur osteochondralen Transplantation durchgeführt werden. Bereits kleine Unebenheiten bei der osteochondralen Implantation werden kaum toleriert und führen zu einer Erhöhung des Kontaktdruckes zwischen den Gelenkpartnern. Hierdurch verschlechtert sich zudem die chondrale und subchondrale Integration des Transplantates und diese Phänomene sind vergesellschaftet mit einem schlechteren klinischen Outcome (McCoy und Miniaci 2012, Kock et al. 2011, Kunz et al. 2009, Madry et al. 2010). Aufgrund der genannten Ausführungen ist ersichtlich, welchen Stellenwert eine korrekte Implantation des Transplantates hat und dass der klinische Verlauf unmittelbar mit dieser Tatsache verknüpft ist.

Die korrekte Implantation des Transplantates gestaltet sich mitunter jedoch schwierig oder ist dem Operateur schlichtweg nicht möglich. Ein zu tief

ingesunkenes oder überstehendes Transplantat ist dabei häufig nur schwer zu korrigieren.

Diese Komplikationen können jedoch durch eine zunehmende Erfahrung des Operateurs („learning curve“) und einen Wechsel von einem arthroskopischen zu einem offenen Operationsverfahren verringert werden (Bös und Ellermann 2003).

Die relative Ungenauigkeit bei der Entnahme und Einbringung des Transplantats bezüglich der Oberflächenbeschaffenheit und damit auch der Kongruenz mit der umgebenden Knorpeloberfläche in der Defektzone stellt nach wie vor ein Problem der angewandten Methode dar (Lane et al. 2009). Sun J et al. untersuchten 2013 den Einfluss osteochondraler Unebenheiten nach Mosaikplastik auf die osteochondrale Einheilung im Ziegenmodell. Dabei zeigte sich, dass bei Unebenheiten, die geringer als die Knorpeldicke waren, ein lebhafter Remodellierungsprozess stattfindet. Bei Unebenheiten, die größer als die Knorpeldicke waren, zeigte sich keine befriedigende Einheilung (Sun et al. 2013).

Auch in einer Studie von Lane et al. 2009 wird die Bedeutung der ebenen Implantation deutlich: Eine über dem Niveau liegende Implantation, die mit einem deutlichen Anstieg des Reibungskoeffizienten einhergeht und eine Einheilung des Knorpels stört oder sogar verhindert, ist um jeden Preis zu vermeiden, um eine Schädigung der Gelenkflächen zu verhindern (Lane et al. 2009).

So gibt es diesbezüglich eine Studie von Di Benedetto et al. 2012 am Kadavermodell, die die Freihand-Technik einer computerassistierten Navigation gegenüberstellt. Hier konnte gezeigt werden, dass mit dieser Methode eine permanente Visualisierung des Winkels der Empfängerzone, die Höhe des Spender- und Empfängertransplantates und des Winkels bei der Einbringung des Transplantates in der Empfängerzone erfolgen kann. Um eine klinische Effektivität zu beweisen werden jedoch weitere klinische Studien empfohlen (Di Benedetto et al. 2012).

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es zu ermitteln, bei welcher Konfiguration des Transplantates bessere Ergebnisse bezüglich der Reibung der Gelenkoberflächen auftreten.

Intraoperativ ist, wie bereits erwähnt, eine häufige Komplikation die inkongruente Knorpeloberfläche, da das Transplantat zu hoch oder zu tief eingesetzt wurde (Alford und Cole 2005a). In unserer Studie soll nun ermittelt werden, welche Konfiguration mit der höchsten Reibung bzw. dem höchsten Energieverlust einhergeht und somit wahrscheinlich auch das schlechteste klinische Outcome aufweist.

Zusätzlich untersuchten wir einen weiteren Zustand *defekt*, hierbei wurde der Knorpel entfernt, sodass lediglich ein knöcherner Zylinder transplantiert wurde. Dabei wird angenommen, dass durch eine zu hohe Implantation sekundär im Langzeitverlauf ein Knorpelschaden des Transplantates auftritt, welcher mutmaßlich mit einer deutlich höheren dissipativen Energie bzw. korrelierenden Reibung einhergeht (Walter et al. 2020).

Eingebrachte osteochondrale Transplantate des Kniegelenkes zeigten in einer Studie nach 9 Jahren im MRT weiterhin erhöhte T2-Signale, die möglicherweise auf eine vorzeitige Degeneration hindeuten und zumindest mit einem schlechteren klinischen Verlauf vergesellschaftet sind (Jungmann et al. 2015).

Bisherige Studien verwendeten zur biomechanischen Beurteilung von Gelenken die Druckverteilung bzw. den sogenannten Reibungskoeffizienten, meist mit konstanter Belastung und Bewegungsgeschwindigkeit des Gelenkes (Lane et al. 2009). Da sich aber während Gelenkbewegungen die axialen Belastungen und auch die Flexionsgeschwindigkeiten ändern, galt es eine Methode zu entwickeln, die das physiologische Bewegungsmuster eines Gelenkes repräsentieren kann (Taylor et al. 2006).

Das Grundprinzip, die Reibung mittels der dissipativen Energie zu quantifizieren, wurde durch Walter et al. 2013 an der orthopädischen Universitätsklinik Tübingen an ovinen Karpometakarpalgelenken entwickelt.

Hier hat sich diese Messmethode als guter und zuverlässiger Parameter erwiesen (Walter et al. 2013).

In den vorangegangenen Studien, die die Reibung bei osteochondralen Defekten untersuchten, war der Versuchsaufbau aufgrund der flachen Gelenkflächen eingeschränkt, sodass diese Studie darauf aufbauend den Versuch am Kniegelenk des Schafes durchführt.

Dieses besitzt im Vergleich zum Handgelenk eine deutlich komplexere Oberfläche sowie ein komplexeres Bewegungsmuster mit Gleit- und Rollvorgängen und erscheint daher, mit der Zielsetzung die Ergebnisse auf das menschliche Knie zu übertragen, besser geeignet.

Der Vorteil der in dieser Untersuchung verwendeten roboterbasierten Methode ist, dass die Bewegung des Kniegelenkes seinem individuellen, unbelasteten Bewegungsumfang folgen kann, um unerwünschte zusätzlich einwirkende Kräfte auszuschalten. Hierdurch lässt sich ein Belastungs- und Bewegungsprofil erzielen, welches mit dem in vivo Zustand vergleichbar ist.

Bisher gibt es noch keine Studien, die biomechanische Untersuchungen zur autologen osteochondralen Transplantation an einem komplexen Gelenk wie dem Kniegelenk unter physiologischen Bedingungen mit individuellem Belastungs- und Bewegungsprofil unter Berücksichtigung des Energieverlustes (dissipative Energie) durchführen, sodass dies Gegenstand dieser Untersuchung ist.

In einem vorgeschalteten Versuch soll sich mit der Frage beschäftigt werden, welcher fluide Ersatzstoff anstelle der Synovialflüssigkeit genutzt werden kann, um möglichst ähnliche Reibungseigenschaften speziell für unseren Versuchsaufbau zu haben und zu reproduzieren.

Die in vitro Analyse der Reibung in tierischen Gelenken ist dabei eine etablierte Annäherung, um die mechanischen Eigenschaften der Knorpeloberfläche zu charakterisieren.

Bei der autologen osteochondralen Transplantation handelt es sich, wie an anderer Stelle beschrieben, um ein Verfahren, bei dem aus Knorpel-Arealen außerhalb der Belastungszonen Knorpel-Knochen-Transplantate entnommen und in eine in der Belastungszone liegende Defektregion eingebracht werden.

Da die korrekte Implantation eines osteochondralen Zylinders intraoperativ nicht immer möglich ist, befasst sich die vorliegende Studie mit der Frage, welche Implantatlage bessere Ergebnisse hinsichtlich der Reibung liefert, sollte sich ein Transplantat nicht eben implantieren lassen, und ob es aus biomechanischen Überlegungen dann sinnvoller ist, das Transplantat über oder unter dem Knorpelniveau zu implantieren.

1.3.1 Hypothesen

Es wird hypothetisiert, dass sich ein Unterschied bezüglich der dissipativen Energie zwischen den zu testenden Ersatzstoffen der Synovialflüssigkeit (NaCl, Kalbserum, Hyaluronsäure) zeigt. Dies wird im Vorversuch untersucht.

Weiter wird hypothetisiert, dass sich die dissipative Energie zwischen den Knorpelzuständen *nativ*, *eben*, *tief*, *hoch* und *defekt* unterscheidet und insbesondere die Zustände *hoch* und *defekt* signifikant höhere dissipative Energien aufweisen. Dies wird im Hauptversuch ermittelt.

2 Material und Methoden

2.1 Präparate

Bei den Präparaten handelt es sich um Gelenke des Schafes, die von einem örtlichen Fleischer zur Verfügung gestellt wurden. Diese finden als Abfallprodukte in der Fleischverwertung keine Verwendung. Die Gelenke befanden sich bei Lieferung in folgendem Zustand: Die Haut wurde durch den Fleischer entfernt. Die Präparate wurden ca. 15 cm proximal und distal des Gelenkspaltes gekürzt. Die Lieferung erfolgte im tiefgefrorenen Zustand. Es wurden sowohl rechtsseitige als auch linksseitige Präparate gewählt.

2.2 Vorbereitung der Präparate des Vorversuchs

Hierzu wurden 6 frische, tiefgefrorene ovine Karpometakarpalgelenke, sowohl rechts als auch links erworben und bei -20° im biomechanischen Labor der Orthopädischen Klinik der Universitätsklinik Tübingen gelagert. Die Handgelenke wurden 12 Stunden vor der Präparation und Testung bei Raumtemperatur aufgetaut und präpariert.

Die Gelenke wurden dabei ab ca. 5 cm proximal und distal der Gelenkfläche von verbliebener Haut, der Muskulatur und restlichem Gewebe befreit. Radius und Ulna wurden distal, sowie der Humerus proximal gekürzt und dann jeweils mit einem 2-Komponenten-Gießharz (RenCast FC 52/53 Isocyanat / FC 53 Polyol, Huntsmangroup, Deutschland) fixiert. Hierzu wurde das proximale und distale Ende in einem Kunststoffzylinder mit einer Höhe von ca. 5,5 cm positioniert und mit oben genanntem Gießharz im Verhältnis 1:1 fixiert. Dabei erfolgte die Fixierung exakt in vertikaler Ausrichtung proximal und distal. Die Aushärtung des Gießharzes erfolgte innerhalb von einigen wenigen Minuten. Nach Aushärtung erfolgte die Entfernung des Kunststoffzylinders. Das Präparat konnte nun in einen angefertigten Metallrahmen eingespannt werden.

2.2.1 Fixierung der Karpometakarpalgelenke

Unter Bildwandlerkontrolle (Siemens Arcadis Avantic, 2008, München, Deutschland) erfolgte die Versteifung der an das Karpometakarpalgelenk angrenzenden Gelenke mittels 3 handelsüblicher Holzschrauben in allen Ebenen, sodass eine ausschließliche Beweglichkeit des distalen Karpometakarpalgelenkes um eine vertikale Achse möglich war.



Abbildung 2: Präparation eines Karpometakarpalgelenkes des Schafes

Die Handgelenke wurden daraufhin in eine für biomechanische Versuche entworfene Maschine (MTS 858 Mini Bionix II) mit einer Schraubenfixierung eingespannt. Außer der Torsionsbewegung wurden alle anderen Bewegungen durch eine Arretierung der Maschine ausgeschlossen.

Unmittelbar nach dem Einspannen in die Maschine erfolgte die Eröffnung des Gelenkes mittels eines Skalpell's zirkumferent.

Nach vollständiger Eröffnung des Gelenkes unter Schonung des Knorpels erfolgte die erste Messung im Nativzustand.



Abbildung 3: Einspannen des Präparats in MTS 858 Mini Bionix II

2.2.2 Mechanische Testung des Vorversuchs

Zur Testung wurde die oben genannte für biomechanische Versuche entworfene Maschine MTS 858 Mini Bionix II verwendet. Die Testung erfolgte über die Systemsoftware FlexTest und den Station Manager. Die durchschnittliche dissipative Energie wurde hierbei gemessen und als Maß für die effektive Reibung herangezogen.

Nach dem Einspannen der Handgelenke in die Maschine erfolgten die Testungen im Nativzustand unter einer axialen Belastung von 100 – 700 N in 100 N Schritten (d.h. 100 N, 200 N, 300 N etc.) mit einer Drehgeschwindigkeit von 0,5 Hz und mit insgesamt 20 Rotationen pro Zyklus.

Nach Messung der Reibung im Nativzustand wurden die Messungen mit o.g. Parametern jeweils randomisiert mit NaCl 0,9%, fetalem Kalbserum und steriler Natrium-Hyaluronat-Lösung (Suplasyn 20 mg / 2 ml) durchgeführt.

Nach Messung des Nativzustandes erfolgte das oberflächliche Spülen des Gelenks mit NaCl 0,9% und vorsichtiger, jedoch vollständiger Trocknung mit Papiertüchern.

Die Proben wurden daraufhin vor jeder Einzelmessung mit der zu testenden Substanz flächig benetzt. Zum Abdichten der Gelenkoberfläche wurde das Gelenk mit einer handelsüblichen Frischhaltefolie umwickelt.

Insgesamt wurden 6 Testreihen durchlaufen.

2.3 Vorbereitung der Präparate des Hauptversuchs

Analog zum Vorversuch wurden 6 frisch gefrorene Schafskniegelenke post mortem erworben und nach Anlieferung bei -20°C gelagert. Vor der Präparation und Testung wurden die Proben ebenfalls 12 Stunden lang bei Raumtemperatur aufgetaut. Die Kniegelenke wurden analog zu den Handgelenken des Schafes 20 cm proximal und distal des Gelenkspaltes abgesägt und ca. 5-7 cm vom Gelenkspalt von Haut, Muskulatur und restlichem Gewebe befreit, sodass ein zu fixierender Röhrenknochen vorhanden war. Der Femur- und Tibiaschaft wurde dann ebenfalls jeweils in einem Kunststoffzylinder mit einem 2-Komponenten-Kunststoff (RenCast FC 52/53 Isocyanat / FC 53 Polyol, Huntsman) symmetrisch zur Knochenschaftachse fixiert. Nach Aushärtung des 2-Komponenten-Kunststoffs wurde der Kunststoffzylinder entfernt und das präparierte Kniegelenk in einem Robotersystem (KUKA KR 60-3 Roboter, Augsburg, Deutschland) proximal in einen Roboterarm und distal in einen statischen Zylinder eingespannt. Direkt unmittelbar vor der Testung wird die Gelenkkapsel medial eröffnet, die restliche Synovialflüssigkeit durch Spülung und Abtrocknung entfernt und NaCl 0,9% gleichmäßig auf dem Gelenk verteilt. Da die Vorversuche gezeigt haben, dass sich hinsichtlich der Reibungseigenschaften der verschiedenen Ersatzstoffe keine Unterschiede zeigten, wurde die am besten verfügbare Variante gewählt.

2.3.1 Mechanische Testung des Hauptversuchs

Die eingespannten Schafsknie wurden unter konstanter axialer Belastung von 400 N in jeweils 20 Zyklen mit 10° pro Sekunde im jeweiligen Höhenzustand des osteochondralen Transplantates in einem Robotersystem mit integriertem Kraft- / Drehmoment-Sensor (KUKA KR 60-3 Roboter, Augsburg, Deutschland) bis 60° flektiert und bis 0° extendiert. Die mechanische Testung folgte einem sogenannten *passiven Pfad*, bei dem das Gelenk seinem individuellen Bewegungsablauf folgte und alle anderen einwirkenden Kräfte, z.B. ligamentäre Kräfte, durch den Computer zu Null ausgeregelt wurden, um nur die Reibeigenschaften der Gelenkoberflächen zu berücksichtigen. Während der Bewegungen wurden der Flexionswinkel sowie das entsprechende Drehmoment aufgezeichnet und der Energieverlust berechnet. Dabei wurden 3 in unterschiedlichen Höhen eingepflanzte Knorpel-Knochen-Transplantate und ein Transplantat mit defektem Knorpel mit dem intakten Kniegelenk verglichen. Der Energieverlust (dissipative Energie) wird als Maß für die effektive Reibung herangezogen.

Nach Messung der dissipativen Energie im Nativzustand und Kontrolle des Kniegelenkes auf Schäden wurde ein die komplette Knorpelschicht betreffender Defekt, circa 10 mm in der Tiefe messend und mit 8 mm Durchmesser, in der Hauptbelastungszone der medialen Femurkondyle gesetzt, da Knorpelläsionen am häufigsten medial auftreten (Spahn et al. 2010, Walter et al. 2020). Hierfür wurde eine Empfänger-Trephine 8 mm (Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland) verwendet. Daraufhin wurde ein äquivalentes osteochondrales Transplantat von derselben Femurkondyle in einer nicht belasteten Zone gewonnen und mittels Osteochondral Autograft Transfer System (Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland) in den Defekt eingebracht.

Dabei wurde das osteochondrale Transplantat in den Defekt in 3 verschiedenen Höhenzuständen eingebracht: jeweils alternierend *eben* (0 mm Höhenunterschied), *hoch* (1 mm oberhalb des umgebenden Niveaus) und *tief* (1mm unterhalb des umgebenden Niveaus) (Walter et al. 2020). Um die

Höhenunterschiede zu realisieren wurden je nach gewünschter Höhe Metallscheiben mit einer Höhe von 0,5 mm unter dem Transplantat eingebracht. In über der Hälfte der Untersuchungen wurde zusätzlich eine Schraube von medial zur Stützung der Basis des osteochondralen Transplantates eingebracht. Der Kopf der Schraube wurde im Knochen medial versenkt, um eine Weichteilirritation auszuschließen. Um die Metallscheiben und das osteochondrale Transplantat anschließend wieder zu entfernen, wurde ein zusätzliches, dünneres Bohrloch vom Grund des Transplantationsortes zur medialen Kortikalis gesetzt, um die Transplantate jeweils wieder retrograd entfernen zu können.

Nach Abschluss jeder Messreihe wurde der Knorpel-Knochen-Zylinder erneut gewonnen und der Knorpel entfernt. Es erfolgte eine abschließende Messung mit oben genannten Parametern 1 mm über Niveau des umgebenden Knorpels. Um ein Austrocknen des Gelenkes während der Messungen zu verhindern wurde das Gelenk während der Messung mit Frischhaltefolie umgeben. Zudem wurde vor jeder Messung das Kniegelenk mit NaCl-Lösung besprüht.



Abbildung 4: Präparation eines Kniegelenkes

2.4 Verwendetes Werkzeug für die osteochondrale Transplantation

Zur Defektsetzung und Gewinnung des Knorpel-Knochen-Transplantats sowie der Wiedereinbringung des Transplantats wird das zur autologen osteochondralen Transplantation eingesetzte Werkzeug Osteochondral Autograft Transfer System (Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland) verwendet.



Abbildung 5: Osteochondral Autograft Transfer System

- 1: Handgriff
- 2: Wagner Hammer
- 3: Nivellierstößel
- 4: Empfänger-Trephine 8 mm Durchmesser mit Stößel
- 5: Spender-Trephine 8 mm Durchmesser mit Stößel

2.5 Knorpelzustände

2.5.1 Knorpelzustand *nativ*

Es erfolgte die Eröffnung des fixierten Kniegelenkes von medial mit dem Skalpell. Dabei sorgfältige Präparation der Muskulatur, Sehnen und der Gelenkkapsel unter Schonung des Gelenkknorpels zur Darstellung der medialen Femurkondyle. Nun wurde das Gelenk auf bereits bestehende Knorpelschäden untersucht, hier ließen sich makroskopisch bei allen 6 Gelenken keine Vorschädigungen feststellen, sodass keines der Gelenke verworfen werden musste.

Die erste Messung der dissipativen Energie erfolgte im Nativzustand, um einen Ausgangs- und Vergleichswert zu ermitteln. Abbildung 6 zeigt den präparierten Nativzustand des Kniegelenkes mit Eröffnung der Gelenkkapsel und Darstellung der medialen Femurkondyle.

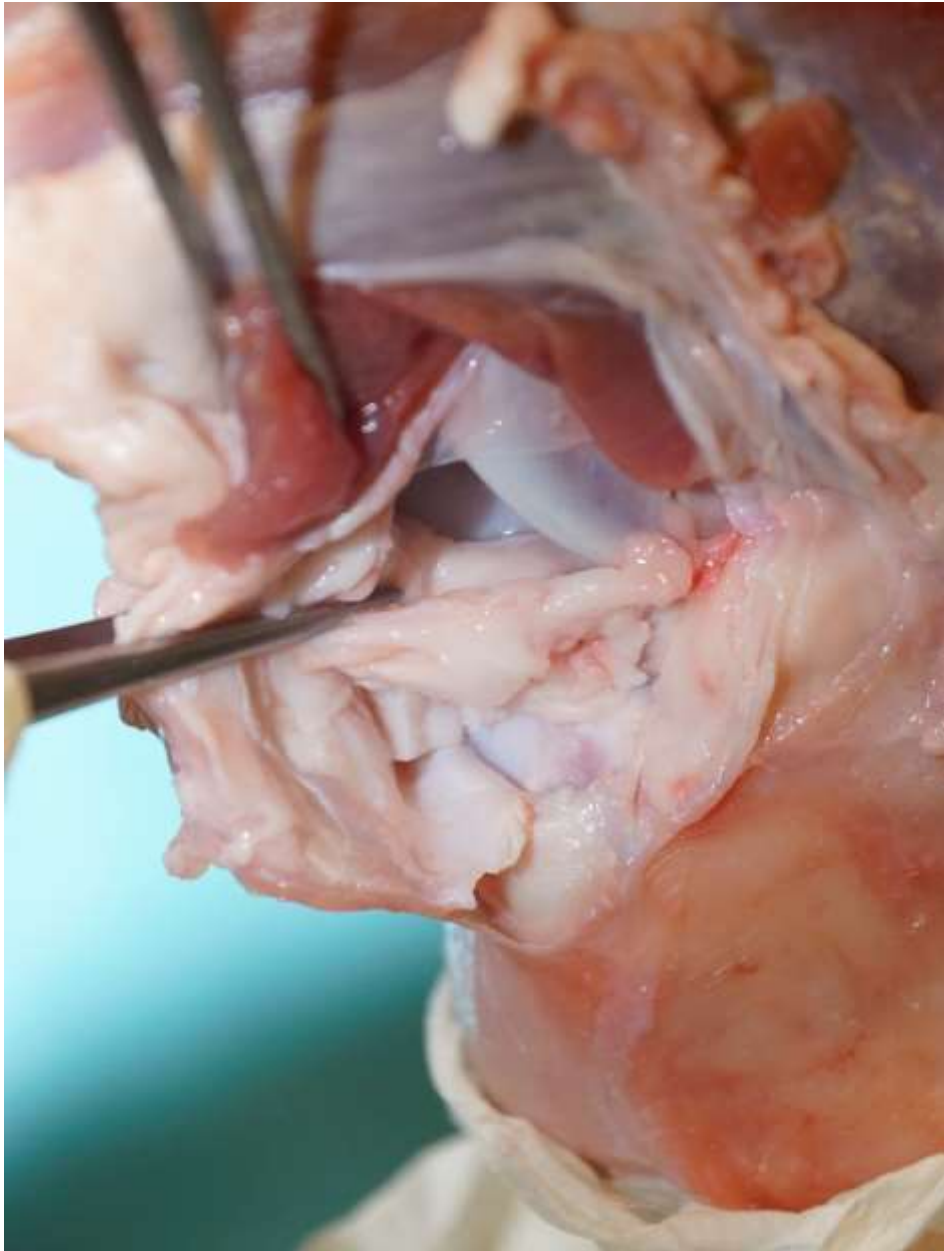


Abbildung 6: Präparation mit Darstellung der medialen Femurcondyle

2.5.2 Setzen des Knorpeldefektes

Der Knorpeldefekt wurde durch Stanzung des Knorpels und subchondralen Knochens der medialen Femurkondyle mit der Empfänger-Trephine in der Hauptbelastungszone des Gelenkes gesetzt. Die Tiefe des Defektes beträgt hierbei 10 mm (Abb. 7).

In einer unbelasteten Zone des Gelenkes wird ein kongruenter Knorpel-Knochen-Zylinder mit der Spender-Trephine gewonnen (Spender-Zylinder). Dieser besitzt einen geringfügig größeren Durchmesser, damit das Transplantat in Pressfit-Technik eingebracht werden kann.

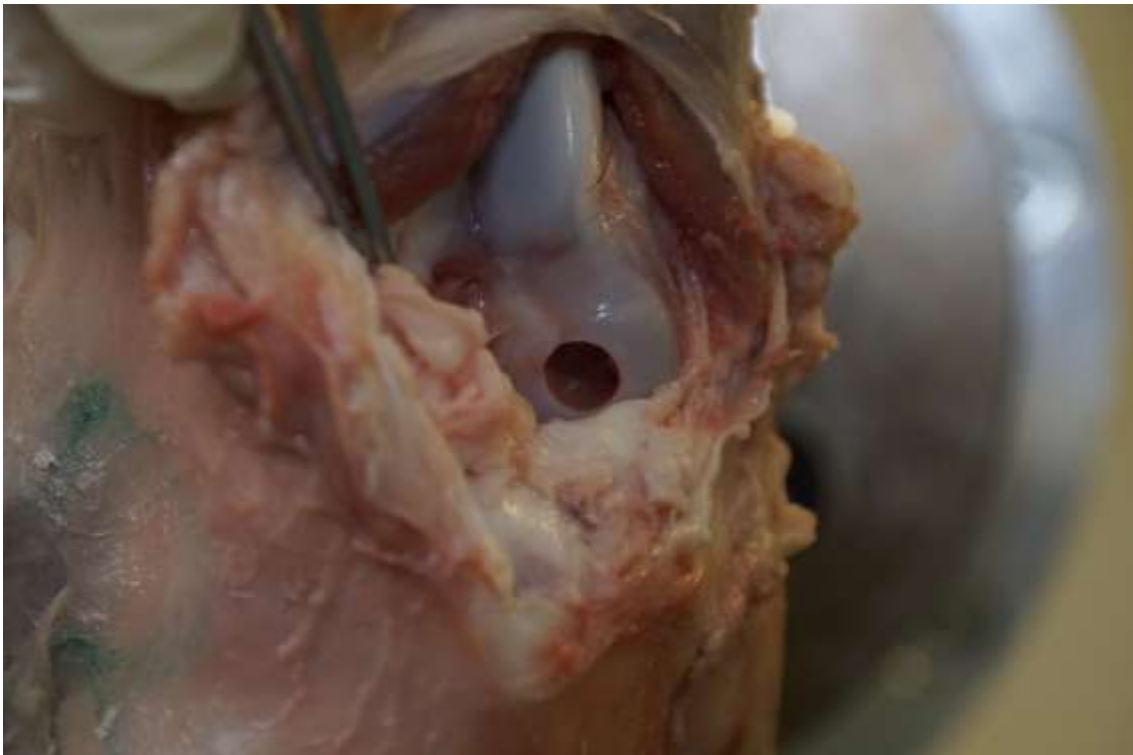


Abbildung 7: Nach Defektsetzung Darstellung der medialen Femurkondyle

2.5.3 Knorpelzustand *eben* (alternierend)

Nach Setzen des Defektes und Gewinnung des Spender-Zylinders wird ein Bohrloch im Defekt von retrograd gesetzt. Das Einbringen des Spender-Zylinders erfolgt in Pressfit-Technik mittels Hammer und Nivellierstößel (Abb. 8). Um eine ebene Gelenkfläche zu gewährleisten, wird das Transplantat der Bohrlochtiefe angepasst. Hierzu wird der knöcherne Anteil entsprechend mit einer Luer-Knochenzange gekürzt bzw. das Bohrloch mit Unterlegscheiben von 0,5 mm Höhe unterfüttert.

Sowohl inspektorisch als auch palpatorisch wurde das Transplantat auf einen im Knorpelniveau liegenden Sitz überprüft.



Abbildung 8: Implantation eines Spenderzylinders (*eben*). Der „Pfeil“ markiert das Implantat.

2.5.4 Knorpelzustand *tief* (alternierend)

Nach Abschluss der Messung des Knorpelzustandes *eben* wurde der Spender-Zylinder mit einem Stößel durch das zuvor geschaffene Bohrloch von retrograd wieder entfernt. Um den Knorpelzustand *tief* zu erzielen, wurde hierzu derselbe Spender-Zylinder weiter im knöchernen Anteil gekürzt bzw. Unterlegscheiben entfernt, sodass der Spender-Zylinder 1 mm unterhalb des Knorpelniveaus eingebracht werden konnte (Abb. 9). Hierzu erneut Verwendung des Hammers und Nivellierstößels zur Einbringung und inspektorische Überprüfung.

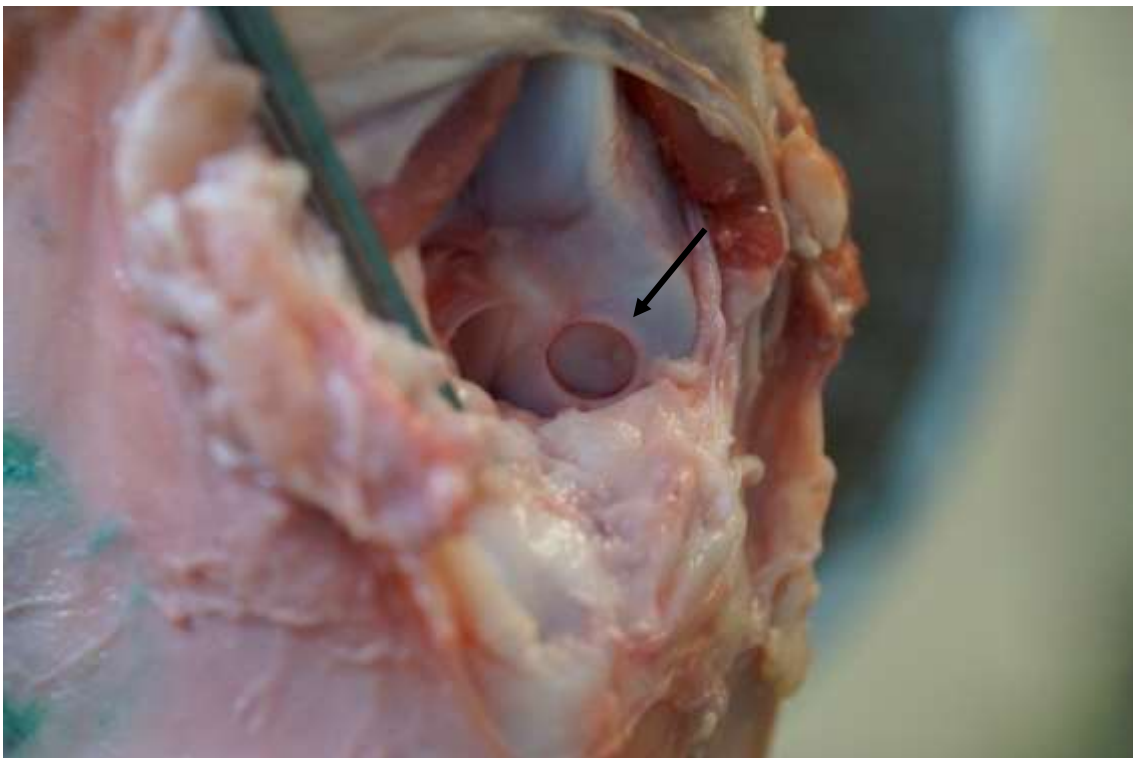


Abbildung 9: Implantation eines Spenderzylinders (*tief*). Der „Pfeil“ markiert das Implantat.

2.5.5 Knorpelzustand *hoch* (alternierend)

Nach Abschluss der vorangegangenen Messung und Gewinnung des Spender-Zylinders Einbringung von zusätzlichen Unterlegscheiben, sodass eine Höhe von 1 mm über Knorpelniveau erzielt wurde. Zusätzlich wurde von medial eine Schraube gesetzt, um ein Einsinken des Spender-Zylinders im subchondralen Knochen zu verhindern (Abb. 10).

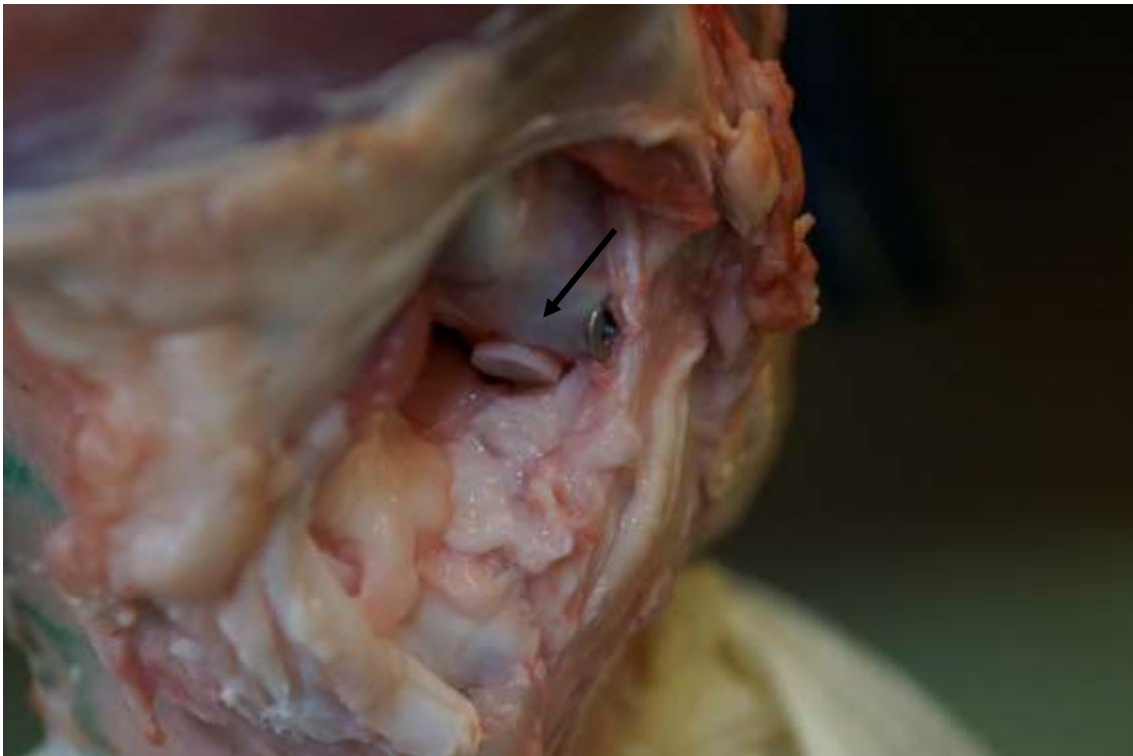


Abbildung 10: Implantation eines Spenderzylinders (*hoch*) mit Sicherung durch eine von medial eingebrachte Schraube. Der „Pfeil“ markiert das Implantat.

2.5.6 Knorpelzustand *defekt*

Die Unterlegscheiben sowie die von medial eingebrachte Schraube wurden nach Möglichkeit belassen. Es erfolgte lediglich die Entfernung der Knorpeloberfläche des Spender-Zylinders um den Knorpelzustand *defekt* zu bilden (Abb. 11). Hierbei wurde insbesondere darauf geachtet, den umliegenden Knorpel nicht zu schädigen. Erschien dies im Vorfeld nicht möglich, wurde das Transplantat entfernt und nach Knorpelentfernung erneut gesetzt.



Abbildung 11: Implantation eines Spenderzylinders (*defekt*), hier nach Versuchsdurchführung. Der „Pfeil“ markiert das Implantat.

2.6 Studiendesign

Die Studie wurde in zwei Versuchsteilen angelegt. Zuerst erfolgte die Bestimmung eines geeigneten Ersatzstoffes der Synovialflüssigkeit in einem Vorversuch (Abb. 12).

Nach Abschluss des Vorversuchs erfolgte der Hauptversuch zur Ermittlung der dissipativen Energie bei den unterschiedlichen Höhenzuständen des Transplantates bzw. dem Defektzustand (Abb. 12).

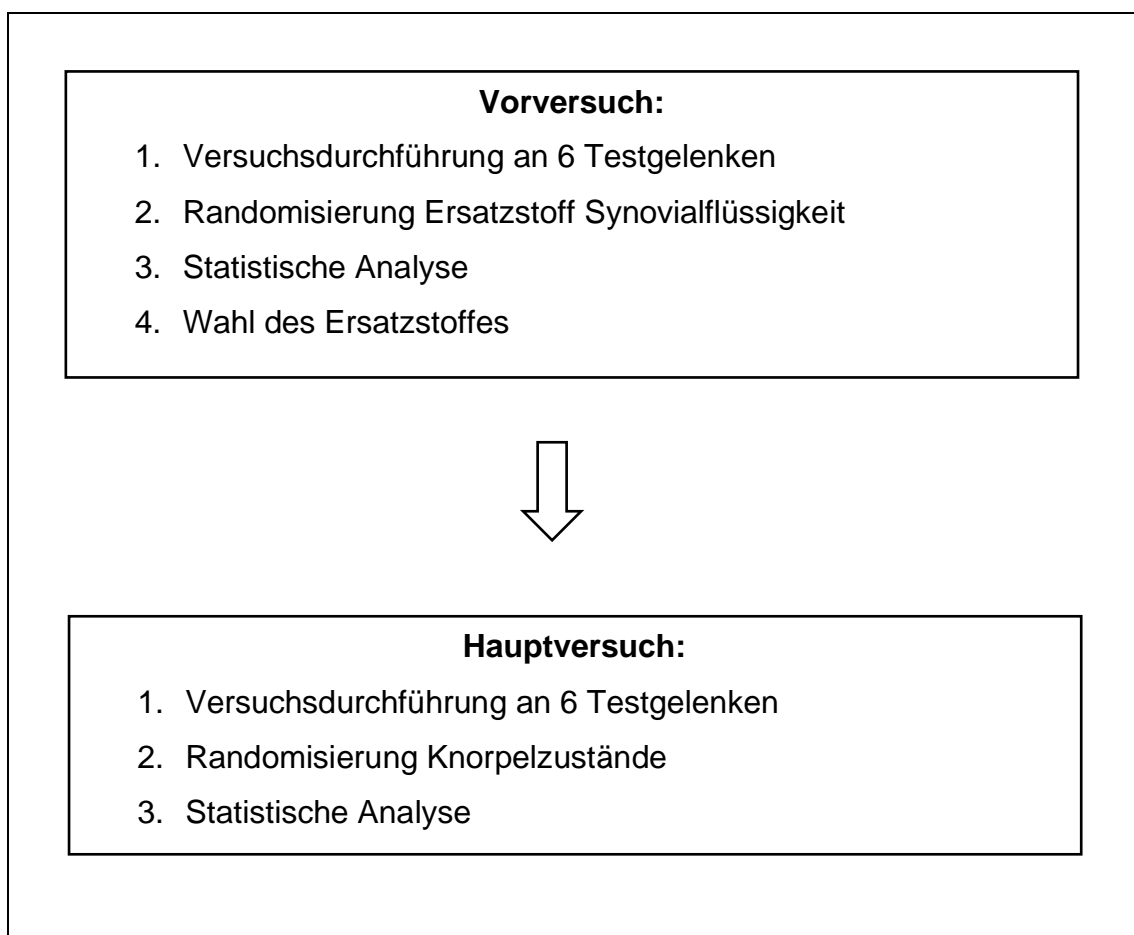


Abbildung 12: Versuchsaufbau von Vorversuch und Hauptversuch

2.6.1 Randomisierungsschema des Vorversuchs

Tabelle 1: Randomisierungsschema des Vorversuches

		Ersatzstoff 1	Ersatzstoff 2	Ersatzstoff 3
Handgelenk 1	Nativ	NaCl	Hyaluronsäure	Kalbserum
Handgelenk 2	Nativ	Hyaluronsäure	Kalbserum	NaCl
Handgelenk 3	Nativ	Kalbserum	NaCl	Hyaluronsäure
Handgelenk 4	Nativ	NaCl	Kalbserum	Hyaluronsäure
Handgelenk 5	Nativ	Kalbserum	Hyaluronsäure	NaCl
Handgelenk 6	Nativ	Hyaluronsäure	NaCl	Kalbserum

Jede Messung des Vorversuches erfolgte unter einer steigenden axialen Belastung von 100 – 700 N und jeweils 20 Zyklen mit einer Randomisierung des Ersatzstoffes der Synovialflüssigkeit (Tab. 1).

2.6.2 Randomisierungsschema des Hauptversuchs

Der Hauptversuch erfolgte unter einer axialen Belastung von 400 N mit den jeweiligen Knorpelzuständen. Nachstehende Tabelle gibt eine Auflistung der Randomisierung (Tab. 2).

Tabelle 2 Randomisierungsschema des Hauptversuches

		Zustand 1	Zustand 2	Zustand 3	Zustand 4
Kniegelenk 1	Nativ	Tief	Eben	Hoch	Defekt
Kniegelenk 2	Nativ	Hoch	Eben	Tief	Defekt
Kniegelenk 3	Nativ	Eben	Hoch	Tief	Defekt
Kniegelenk 4	Nativ	Hoch	Tief	Eben	Defekt
Kniegelenk 5	Nativ	Eben	Tief	Hoch	Defekt
Kniegelenk 6	Nativ	Tief	Hoch	Eben	Defekt

2.7 Statistik

Mit Hilfe der deskriptiven Statistik werden die Maßzahlen Median, Mittelwert, erstes und drittes Quartil sowie Minimum und Maximum bestimmt. Zur graphischen Darstellung der Verteilung der Mediane wurden Liniendiagramme erstellt, sowie der Box-Whisker-Plot verwendet. Dabei entspricht die Box dem Bereich, der durch das obere und das untere Quartil begrenzt wird und in dem die mittleren 50% der Daten liegen.

Die Differenz des oberen und unteren Quartils entspricht somit dem Interquartilsabstand, dieser entspricht der Länge der Box.

Die Antennen oder Whisker entsprechen dem maximal 1,5-fachen des Interquartilsabstands. Datenausreißer außerhalb der Whisker werden durch Punkte dargestellt.

Die Länge der Whisker korrespondiert zu der Standarddeviation ± 2.7 , was einer 99,3%igen Normalverteilung entspricht.

Die statistische Auswertung wurde mit Excel 2016 (Microsoft) und SAS (Version 9.3, SAS Institute GmbH Software) durchgeführt.

Zur statistischen Auswertung der dissipativen Energie wurde zuerst das Modell als Ganzes mittels globalem F-Test untersucht. Dieser dient dazu, das Vorliegen von signifikanten Unterschieden der untersuchten Parameter zu ermitteln. Zeigte sich hier ein signifikanter Unterschied, erfolgte die Berechnung der Signifikanzniveaus mittels post hoc Test (Tukey-Test).

Bei p-Werten kleiner 0,05 wird bei den angewendeten statistischen Tests eine statistische Signifikanz angenommen, bei Werten kleiner 0,01 ein hochsignifikantes Ergebnis.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse des Vorversuchs

Zur Veranschaulichung wurden auf Grundlage der gemessenen dissipativen Energien Liniendiagramme erstellt, die die unterschiedlichen Mediane der dissipativen Energien der verschiedenen Ersatzstoffe unter einer Belastung von 100 – 700 N anzeigen, auf der x-Achse die Kraft in Newton aufgetragen, auf der y-Achse die dissipative Energie in Joule (Abb. 13-19).

In dieser rein deskriptiven Darstellung der Mediane der dissipativen Energien werden die nur gering ausfallenden Unterschiede deutlich. So zeigen sich bei den Gelenken 2, 3, 4 und 6 grafisch nahezu keine Unterschiede. Lediglich bei Reibeversuch Nr. 5 zeigt der Nativzustand höhere dissipative Energien (Abb. 17). Nativ zeigen sich hier vor allem bei einer Belastung von 400 – 600 N geringfügig höhere dissipative Energien (0,021, 0,025 und 0,028 Joule pro Zyklus) und sinken dann bei 700 N sehr stark ab (0,019 Joule pro Zyklus). Zudem zeigt im Reibeversuch Nr. 1 das Kalbserum eine niedrigere dissipative Energie (0,014 Joule pro Zyklus bei Betrachtung 100-700 N) im Vergleich zu den anderen Ersatzstoffen (Abb. 13).

Die Abweichungen lassen sich jedoch in den übrigen Messungen nicht reproduzieren. Zudem zeigen die Werte teilweise sehr starke Schwankungen wie z.B. beim Nativzustand des Gelenkes Nr. 5 (Abb. 17). Diese Schwankungen werden daher als „Ausreißer“ und damit als nicht verwertbar interpretiert.

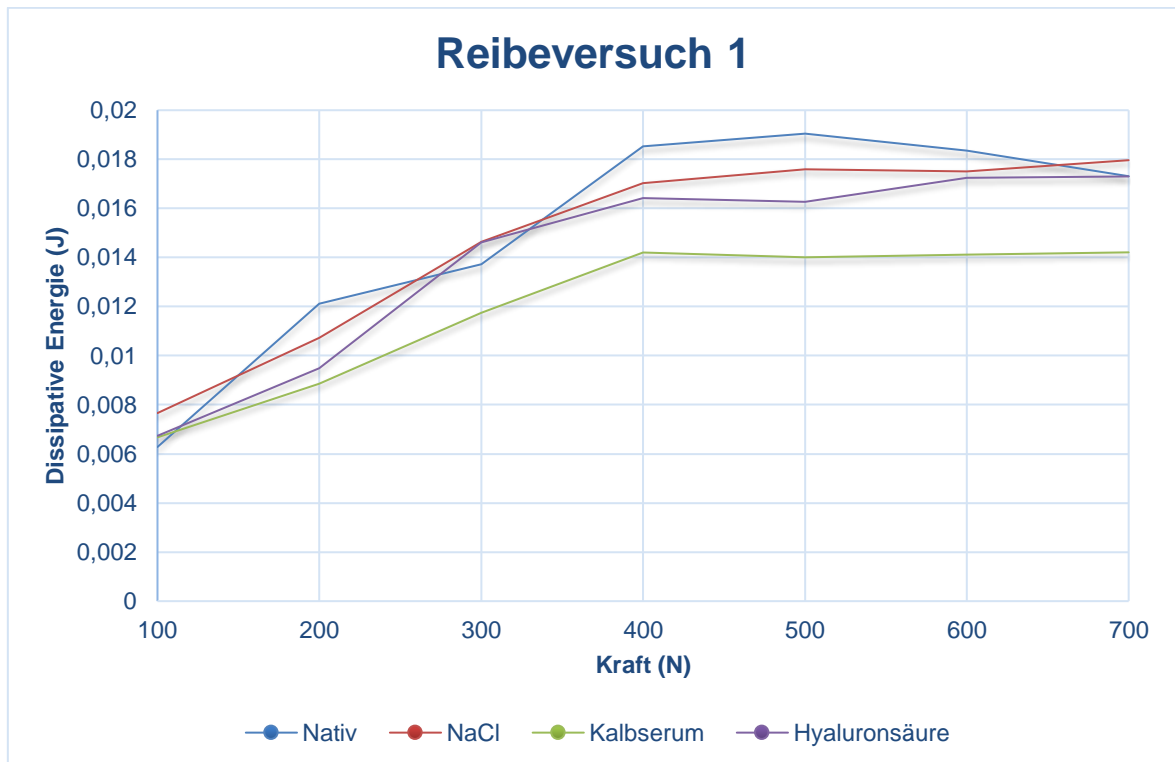


Abbildung 13: Liniengraph Median Dissipative Energie Gelenk 1 (Karpometakarpalgelenk)

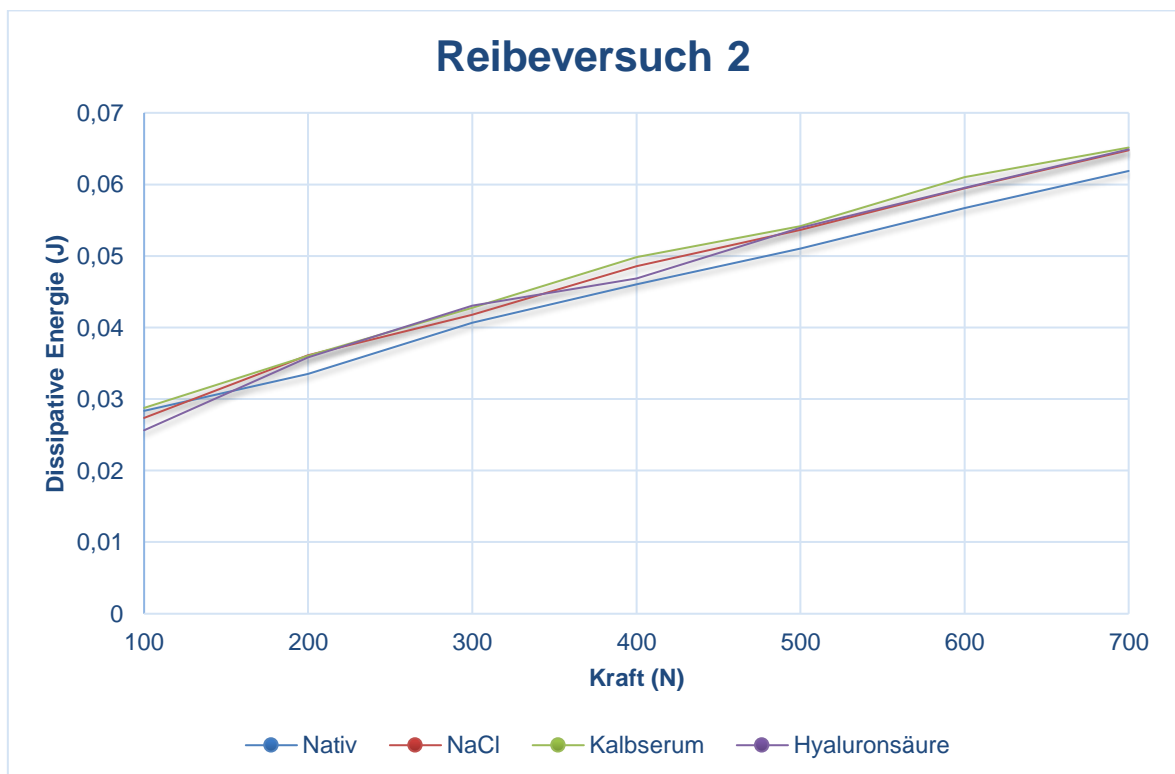


Abbildung 14: Liniengraph Median Dissipative Energie Gelenk 2 (Karpometakarpalgelenk)

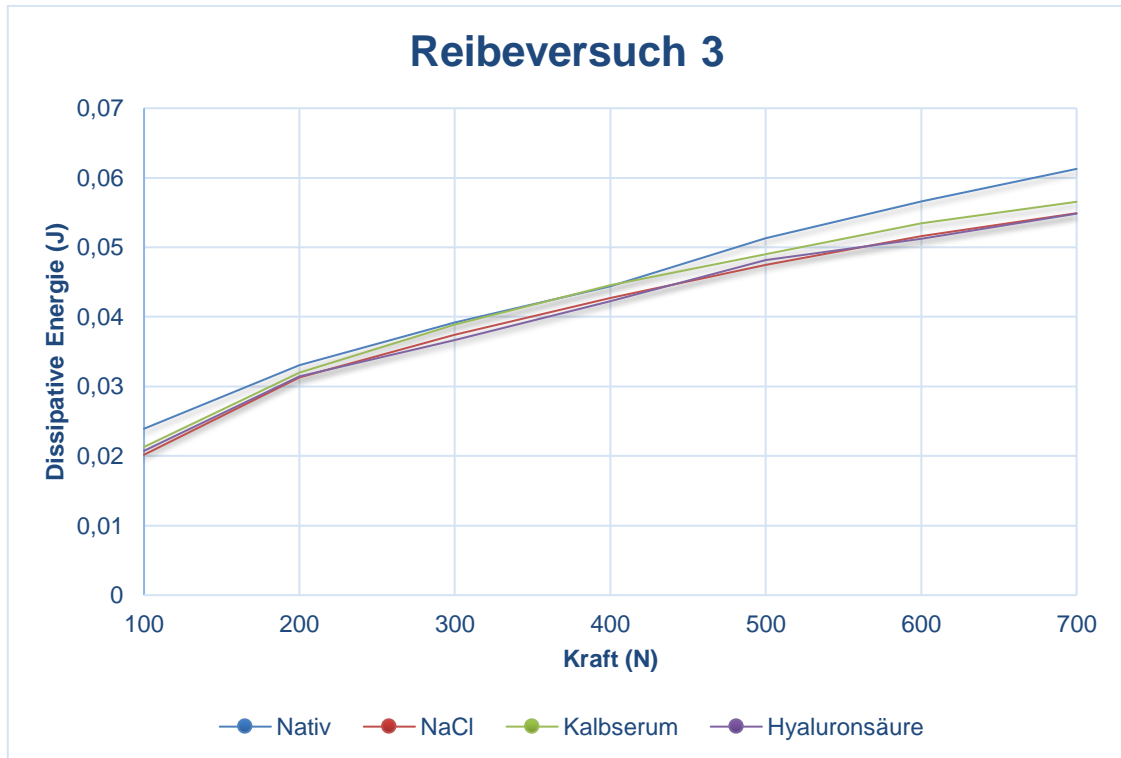


Abbildung 15: Liniengraph Median Dissipative Energie Gelenk 3 (Karpometakarpalgelenk)

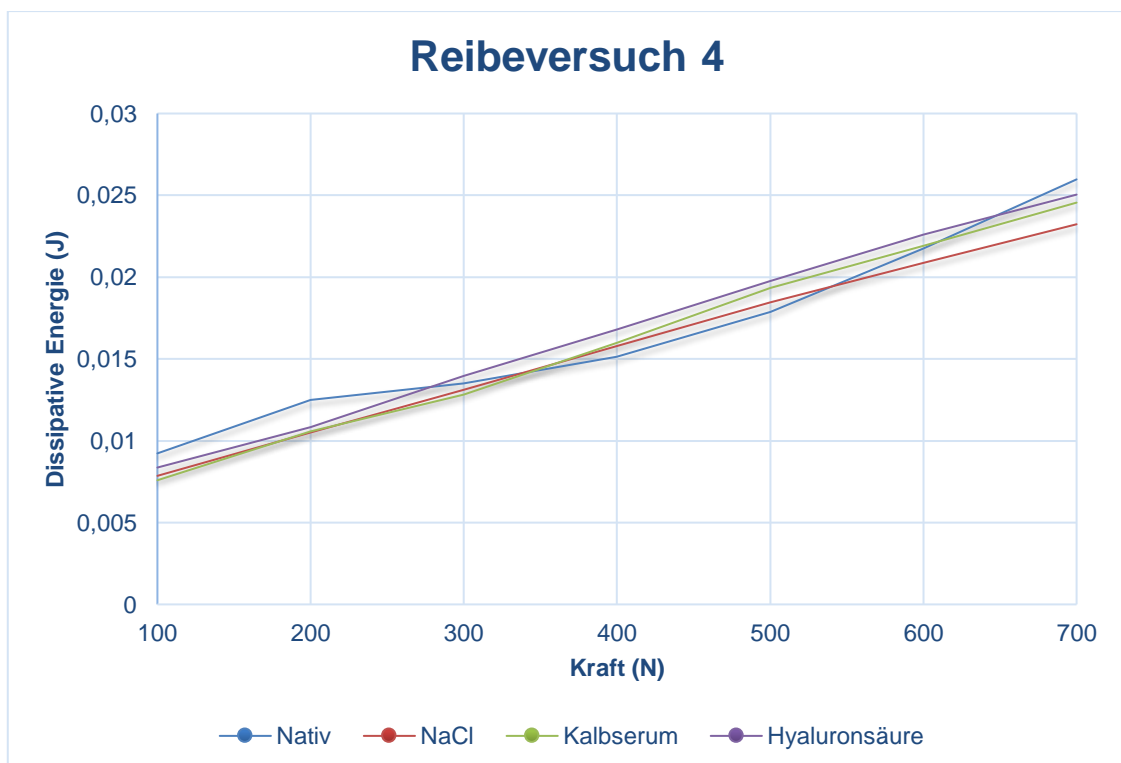


Abbildung 16: Liniengraph Median Dissipative Energie Gelenk 4 (Karpometakarpalgelenk)

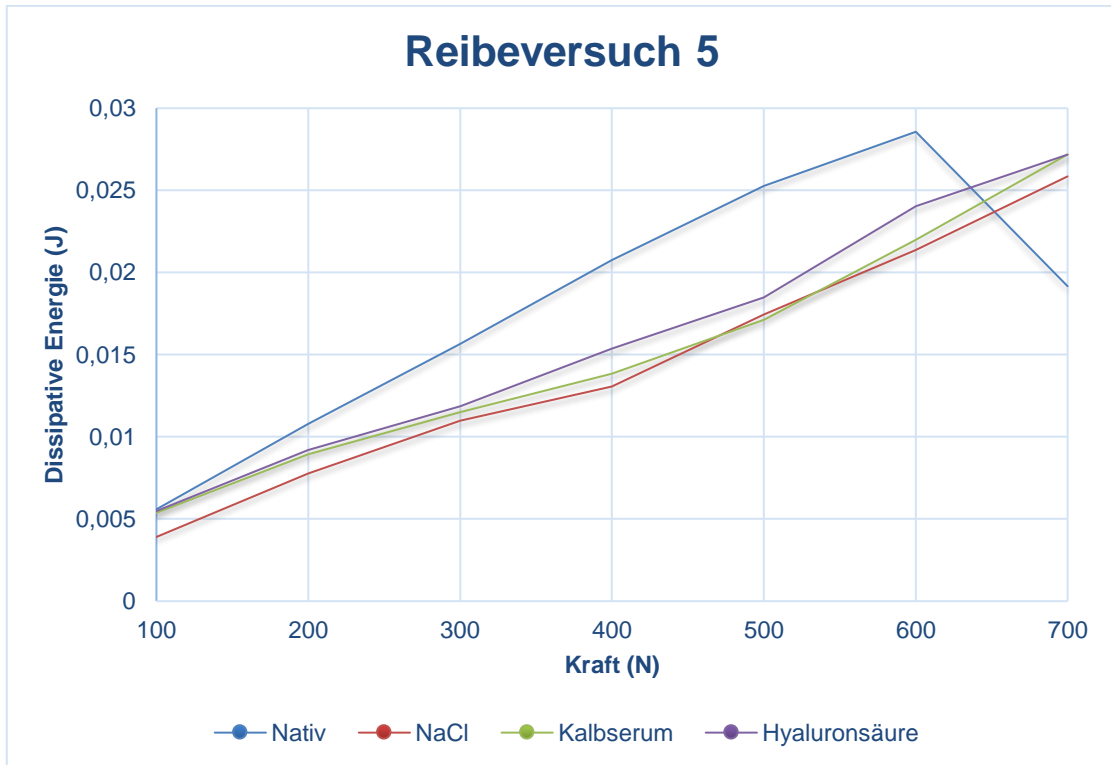


Abbildung 17: Liniengraph Median Dissipative Energie Gelenk 5 (Karpometakarpalgelenk)

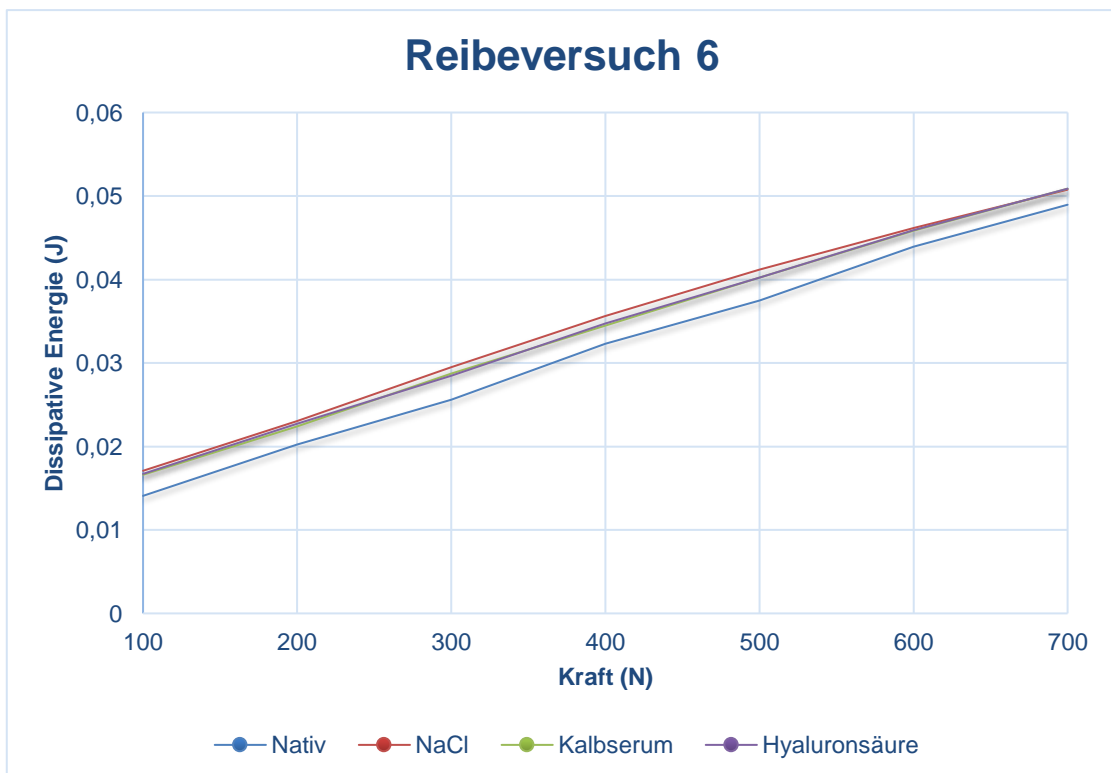


Abbildung 18: Liniengraph Median Dissipative Energie Gelenk 6 (Karpometakarpalgelenk)

In einer Gesamtdarstellung aller Gelenke (Abb. 19) fallen die geringfügigen Unterschiede ins Auge. Zwischen 400 – 600 N weist das unbehandelte Gelenk (*nativ*) etwas höhere dissipative Energien auf, die bei 700 N dann abfallen. Dies ist durch die Abweichung der Daten von Gelenk Nr. 5 bedingt (Abb. 17).

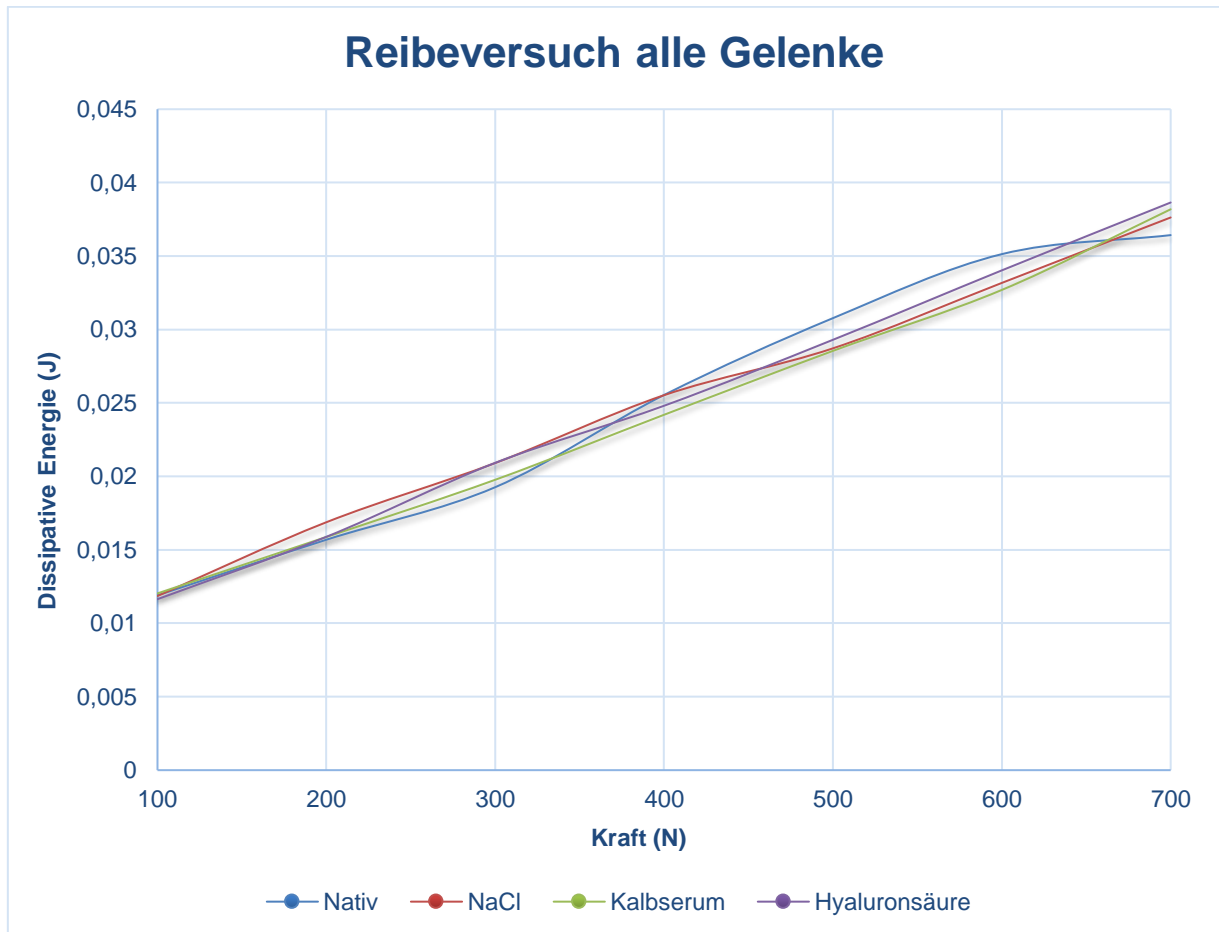


Abbildung 19: Liniengraph Median dissipative Energie aller Gelenke (Karpometakarpalgelenke)

In einer Darstellung mittels Box-Whisker-Plots werden die geringen Unterschiede zwischen den Karpometakarpalgelenken nochmals deutlich (Abb. 20).

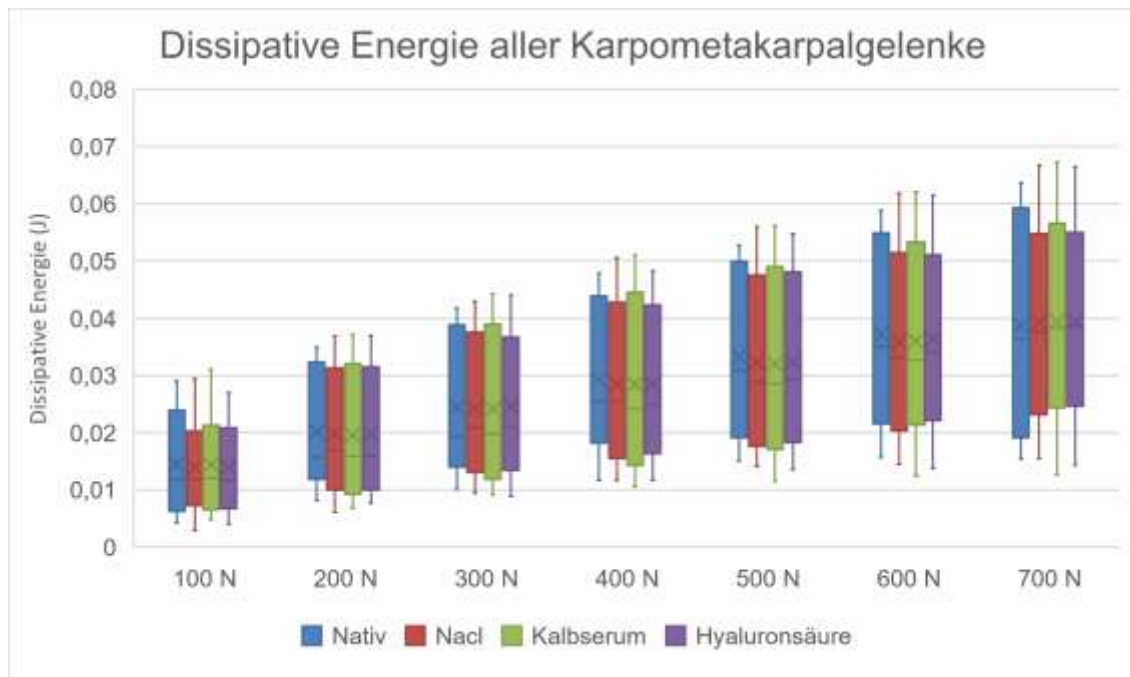


Abbildung 20: Box-Whisker-Plots aller Gelenke (Karpometakarpalgelenke)

Zur Interpretation der Ergebnisse erfolgte die Berechnung der Messwerte zunächst mittels F-Test, um zu prüfen, ob sich die dissipativen Energien signifikant voneinander unterscheiden. Hierauf folgten, sollte sich ein signifikanter Unterschied zeigen, paarweise Vergleiche mittels post hoc Test (Tukey-Test). Die Werte der axialen Belastungen (100 – 700 N) wurden hierfür zusammengefasst.

Mittels globalem F-Test ließen sich für das Gelenk 1 und 5 hochsignifikante Unterschiede feststellen ($p < 0,0001$, $p = 0,0008$), die aber als „Ausreißer“ interpretiert und für die Gesamtbeurteilung aller Gelenke und der verwendeten Ersatzstoffe nicht entscheidend waren.

Bei Gelenk 1 zeigte Kalbserum eine hochsignifikant geringere dissipative Energie im Vergleich zu allen anderen Flüssigkeiten ($p < 0,0001$), jedoch

bestand kein signifikanter Unterschied zwischen dem Nativzustand, NaCl und Hyaluronsäure (Tab. 3).

Tabelle 3: Paarweise Vergleiche Karpometakarpalgelenk 1

Gelenk	Zustand	Nativ	NaCl	Kalbserum	Hyaluronsäure
1	Nativ		0,8232	<.0001	0,0615
1	NaCl	0,8232		<.0001	0,3614
1	Kalbserum	<.0001	<.0001		0,0001
1	Hyaluronsäure	0,0615	0,3614	0,0001	

Bei Gelenk 5 zeigte der Nativzustand eine hochsignifikant höhere dissipative Energie als NaCl ($p=0,0006$), sowie eine signifikant höhere dissipative Energie als Kalbserum ($p=0,013$). Die restlichen paarweisen Vergleiche zeigten keine signifikanten Unterscheidungen (Tab. 4).

Tabelle 4: Paarweise Vergleiche Karpometakarpalgelenk 5

Gelenk	Zustand	Nativ	NaCl	Kalbserum	Hyaluronsäure
5	Nativ		0,0006	0,013	0,1254
5	NaCl	0,0006		0,8151	0,3094
5	Kalbserum	0,013	0,8151		0,8309
5	Hyaluronsäure	0,1254	0,3094	0,8309	

Im F-Test aller Gelenke zeigte sich zwischen den einzelnen Ersatzstoffen unter den zusammengefassten axialen Belastungen (100 – 700 N) kein signifikanter Unterschied ($p=0,9133$). Eine weitere Differenzierung und Auswertung der einzelnen axialen Belastungen erfolgte aufgrund oben geschilderter Beobachtungen nicht.

3.2 Ergebnisse des Hauptversuchs

Zuvorderst wurde zur Bestimmung der Parameter der Bewegungsachse die sogenannte "screw axis identification method" verwendet.

Die Berechnung erfolgte mittels einer „open source robotics toolbox“ für MATLAB.

Die Kniegelenkflexion variiert um etwa $\pm 10^\circ$ um den zentralen Flexionswinkel von ca. 60° . Die Achse der Rotation variiert mit der axialen Belastung, dem Zustand des Transplantats und mit dem Flexionswinkel. Die intersegmentale Kraft und Bewegung sind funktionell bedeutsam, wenn sie im Gelenkzentrum definiert werden.

Ein Tiefenpassfilter wurde verwendet um das Drehmoment des Kraftsensors darzustellen. Die folgende Abbildung zeigt das Drehmoment-Zeit-Diagramm und die zugehörige Hysteresekurve exemplarisch für den Zustand *defekt*. Die dissipative Energie wird durch die Fläche im Bereich der Hysteresekurve abgebildet (Abb. 21) (Walter et al. 2020).

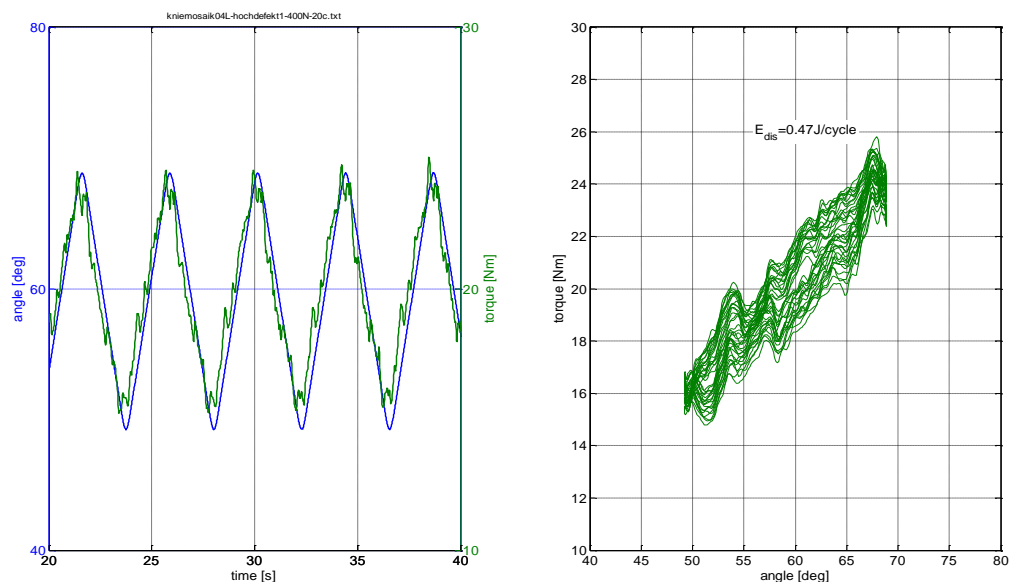


Abbildung 21: Drehmoment-Zeit-Diagramm und zugehörige Hysteresekurve für den Zustand „defekt“

Die dissipative Energie für einen Zyklus wurde mit folgender Formel berechnet:

$$E_{dis} = \oint M d\varphi$$

E_{dis} : M : φ : dissipated energy

M : torque

φ : flexion angle

Die Messungen wurden für 20 Zyklen durchgeführt. Das Integral wurde mit Hilfe der Simpson Integrationsregel für ungefilterte Drehmomentwerte berechnet (Walter et al. 2020).

In Abbildung 22 und den folgenden Abbildungen werden die Box-Whisker-Plots der einzelnen Knorpelzustände für Gelenk 1 – 6 und aller Gelenke dargestellt. Wie bereits im vorherigen Abschnitt erläutert zeigen die äußeren Begrenzungen die 25. Und 75. Perzentile. Die zentrale Linie ist der Median aller Proben des jeweiligen Knorpelzustandes. Die Whisker am äußeren Ende zeigen die Extremwerte an, die keine Ausreißer sind, die Punkte demnach die Ausreißer. Die Länge der Whisker korrespondiert zu der Standarddeviation ± 2.7 , was einer 99,3%igen Normalverteilung entspricht.

Auf der y-Achse sind die dissipativen Energien in Joule pro Zyklus aufgetragen, auf der x-Achse die jeweiligen Knorpelzustände.

In tabellarischer Form sind zudem am Ende die Signifikanzniveaus der paarweisen Vergleiche aller Gelenke aufgeführt.

Es lässt sich bei Gelenk 1 erkennen, dass die Mediane der Knorpelzustände *nativ*, *tief* und *eben* scheinbar nur geringe Unterschiede aufweisen (Abb. 22). Der Zustand *tief* hat hierbei die niedrigste dissipative Energie. Dahingegen zeigt sich ein großer Unterschied zwischen *hoch* mit einem deutlich höheren Median. Den größten Median und damit auch den größten Unterschied weist der Zustand *defekt* auf.

Es zeigten sich hochsignifikante Unterschiede zwischen *nativ* und *hoch* bzw. *defekt* (jeweils $p < 0.0001$), sowie zwischen *tief* und den Zuständen *eben*, *hoch* und *defekt* (jeweils $p < 0.0001$). Zwischen *nativ* und *eben* ($p = 0,1367$) sowie *nativ* und *tief* ($p = 0,1327$) bestanden keine signifikanten Unterschiede.

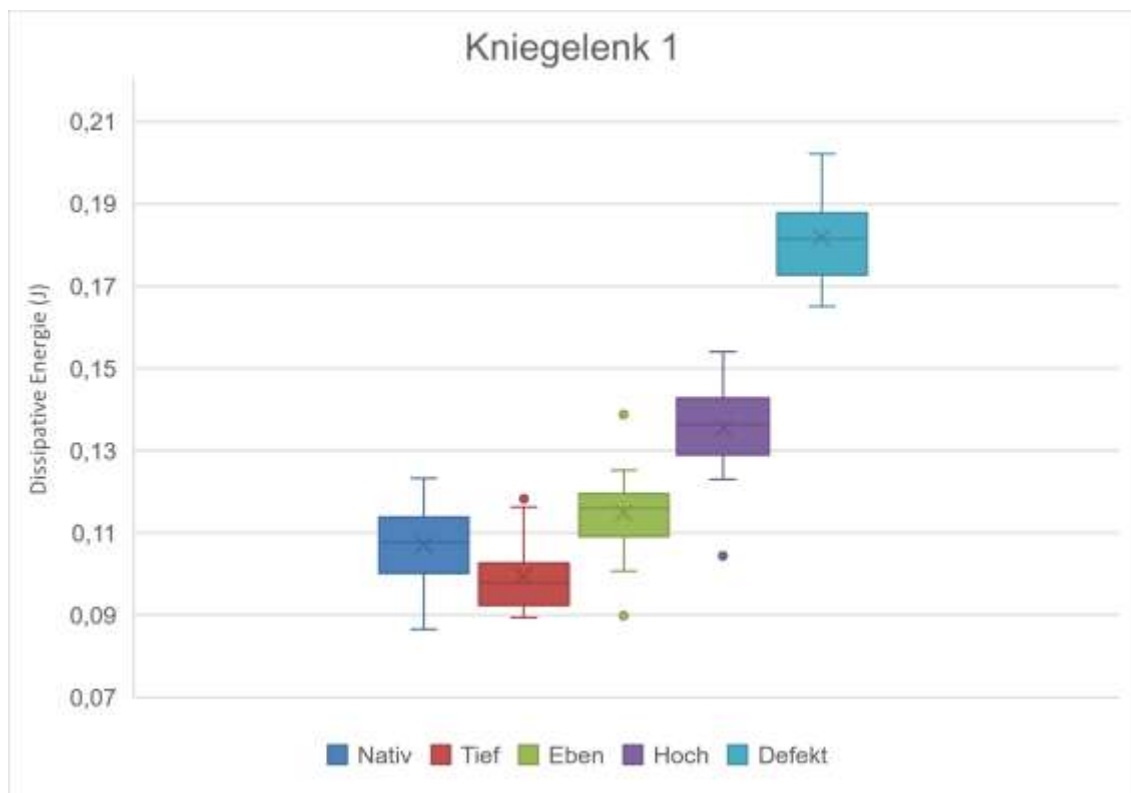


Abbildung 22: Box-Whisker-Plot Dissipative Energie Kniegelenk 1

Bei Gelenk 2 zeigen sich zwischen *nativ*, *tief*, *eben* und *hoch* geringe Unterschiede (Abb. 23). Den niedrigsten Median zeigt hier der Nativzustand gefolgt von dem Zustand *eben*, *tief* weist hier einen höheren Median auf. *Hoch* zeigt wiederum einen höheren Median als *nativ*, *eben* und *tief* an. Der Zustand *defekt* unterscheidet sich auch hier deutlich im Vergleich zu den anderen Zuständen.

Nativ und *eben* weisen gegenüber den anderen Zuständen hochsignifikante Unterschiede mit einer geringeren dissipativen Energie auf ($p < 0.0001$), *nativ* und *eben* unterscheiden sich jedoch nicht signifikant ($p = 0,4746$). Ebenso weist *hoch* gegenüber *tief* keinen signifikanten Unterschied auf ($p = 0,2898$).

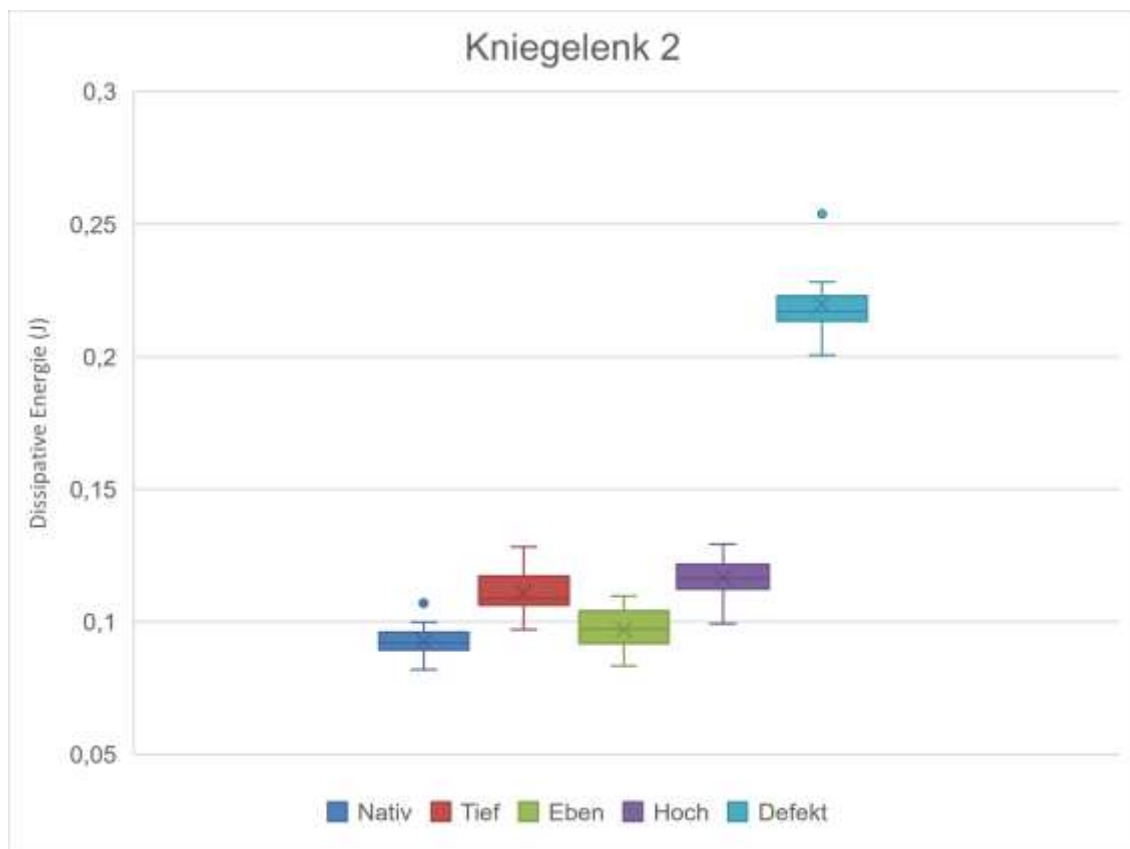


Abbildung 23: Box-Whisker-Plot Dissipative Energie Kniegelenk 2

Bei Kniegelenk 3 weisen die einzelnen Zustände geringere Unterscheidungen auf (Abb. 24). Der Median des Nativzustandes liegt wiederum am niedrigsten, gefolgt von *eben*, *tief*, *hoch* und *defekt* mit deutlichem Abstand.

Hochsignifikante Unterscheidungen ergaben sich hier bei *defekt* gegenüber allen anderen Zuständen (*nativ*, *eben*, *tief* und *hoch*). Der Zustand *hoch* unterschied sich gegenüber den Zuständen *nativ*, *eben* und *tief* nicht signifikant ($p=0,149$, $p=0,6648$, $p=0,7064$).

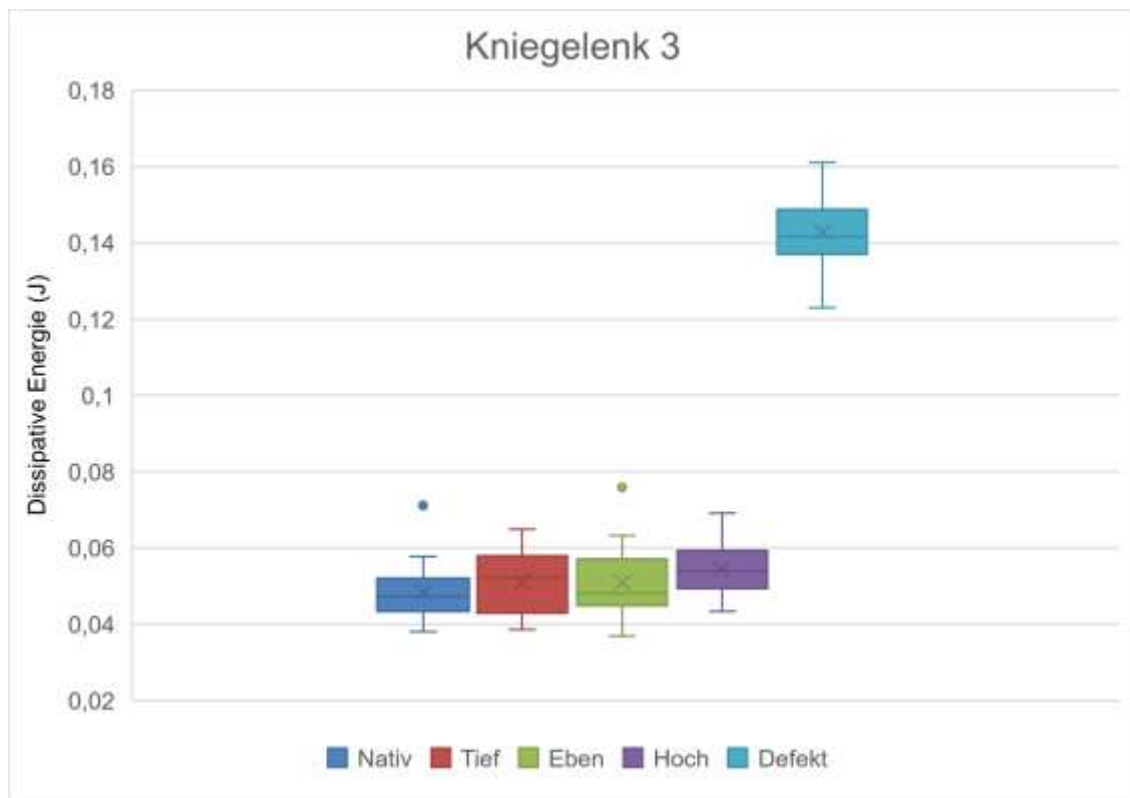


Abbildung 24: Box-Whisker-Plot Dissipative Energie Kniegelenk 3

Die Mediane bei Kniegelenk 4 zeigen die gleiche Verteilung bezüglich der dissipativen Energie wie bei den Gelenken 2 und 3 (Abb. 25).

Wiederum alle Knorpelzustände zeigen einen hochsignifikanten Unterschied gegenüber dem Zustand *defekt* mit einer deutlich niedrigeren dissipativen Energie ($p < 0,0001$), wobei der Nativzustand zusätzlich einen hochsignifikanten Unterschied gegenüber *hoch* und *tief* aufwies (jeweils $p < 0,0001$), sowie gegenüber *eben* ($p = 0,0057$). Der Zustand *eben* weist zudem einen signifikanten Unterschied gegenüber *hoch* auf ($p = 0,0283$).

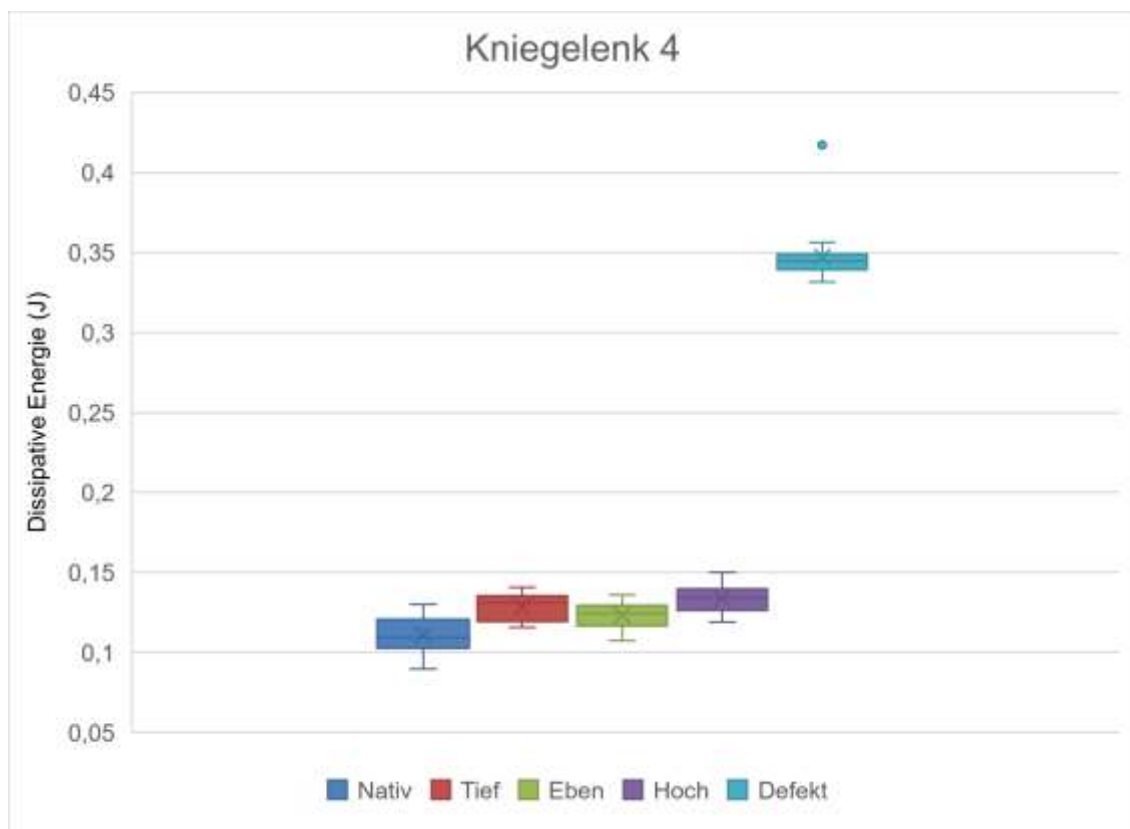


Abbildung 25: Box-Whisker-Plot Dissipative Energie Kniegelenk 4

Auch bei Kniegelenk 5 zeigt sich die gleiche Verteilung (Abb. 26). Ein hochsignifikanter Unterschied besteht zwischen allen Zuständen und *defekt*, sowie zwischen *nativ* und *hoch* (jeweils $p < 0,0001$). Ein hochsignifikanter Unterschied besteht zudem zwischen *nativ* und *tief* ($p = 0,0006$), sowie zwischen *nativ* und *eben* ($p = 0,0053$).

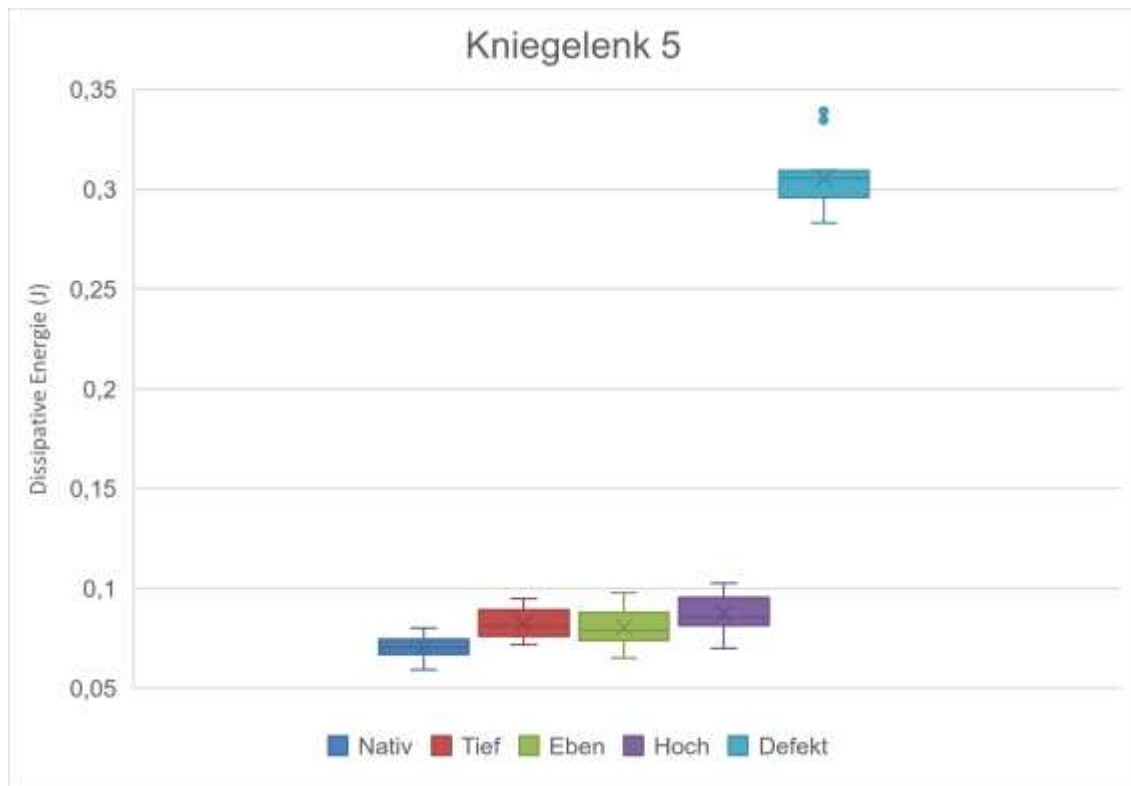


Abbildung 26: Box-Whisker-Plot Dissipative Energie Kniegelenk 5

Bei Kniegelenk 6 zeigt sich die bekannte Verteilung (Abb. 27).

Auch hier zeigte der Zustand *defekt* gegenüber allen anderen Zuständen eine hochsignifikant höhere dissipative Energie ($p < 0,0001$), wohingegen zwischen den übrigen Zuständen kein signifikanter Unterschied bestand.

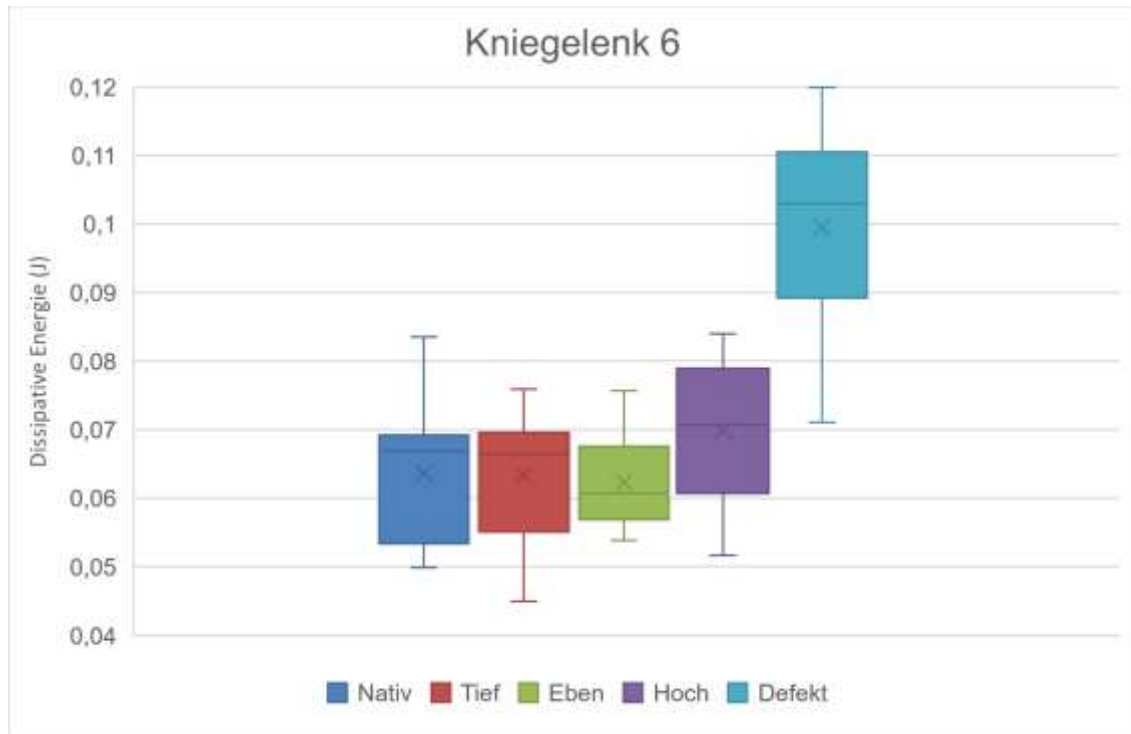


Abbildung 27: Box-Whisker-Plot Dissipative Energie Kniegelenk 6

Die deskriptive Statistik kommt in Tabelle 5 zur Darstellung.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik der dissipativen Energie aller Kniegelenke in Joule pro Zyklus

Zustand	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Nativ	0,03806	0,13006	0,08212	0,02451
Eben	0,03695	0,13879	0,08818	0,02767
Tief	0,03860	0,14078	0,08926	0,02805
Hoch	0,04335	0,15407	0,09966	0,03263
Defekt	0,07104	0,41701	0,21608	0,08818

Die Box-Whisker-plots aller Gelenke verdeutlichen noch einmal die bereits bei den einzelnen Gelenken überwiegende Verteilung mit dem niedrigsten Median des Knorpelzustandes *nativ*, in aufsteigender Reihe gefolgt von *eben*, *tief*, *hoch* und mit einigem Abstand *defekt* (Abb. 28). Ein hochsignifikanter Unterschied zeigte sich in der Betrachtung aller Gelenke bei dem Zustand *defekt* gegenüber allen anderen Knorpelzuständen ($p < 0,0001$). Zudem zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen *nativ* und *hoch* ($p = 0,0318$).

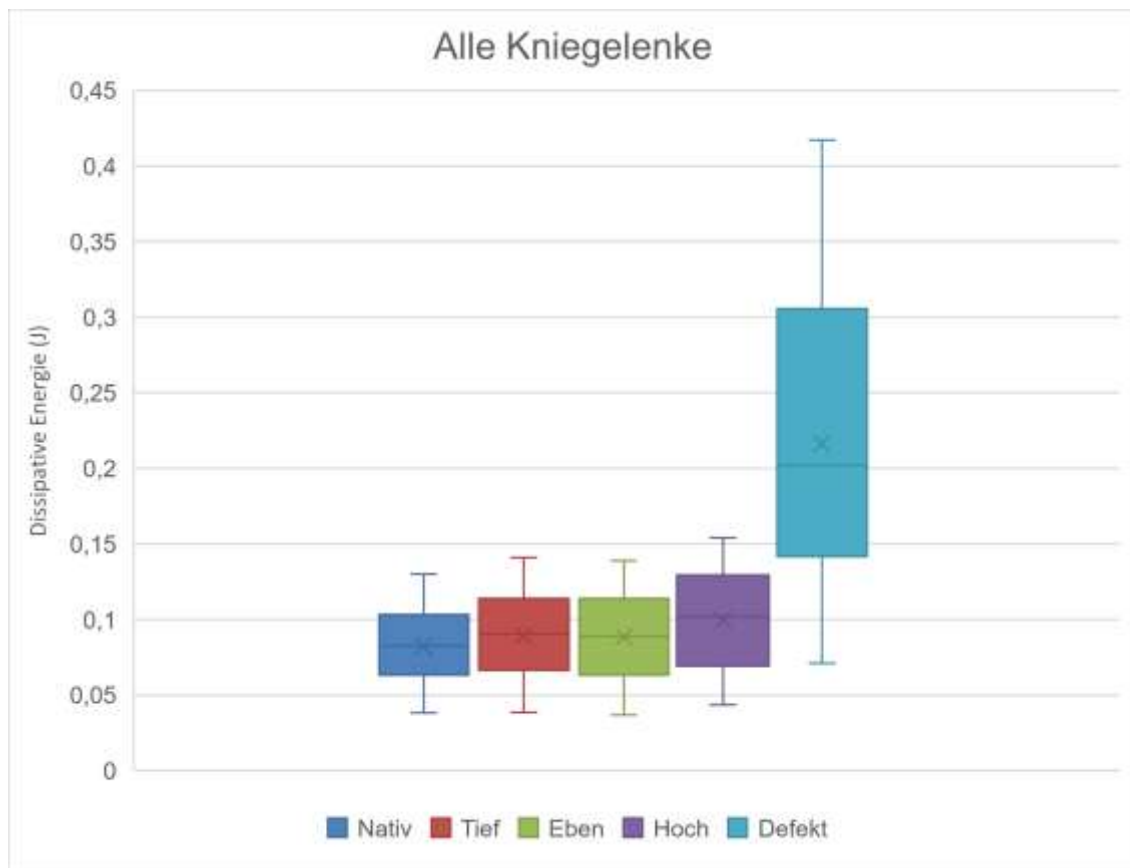


Abbildung 28: Box-Whisker-Plot Dissipative Energie aller Kniegelenke

Nach der deskriptiven Auswertung der Datensätze und graphischen Darstellung mittels Box-Whisker-Plots erfolgte die statistische Auswertung.

Folgende Tabelle 6 zeigt die Signifikanzniveaus der paarweisen Vergleiche aller getesteten Kniegelenke.

Tabelle 6: p-Werte der paarweisen Vergleiche aller Gelenke Knie

Gelenk	Zustand	Nativ	Tief	Eben	Hoch	Defekt
Alle	Nativ		0,7637	0,855	0,0318	<.0001
Alle	Tief	0,7637		0,9998	0,4229	<.0001
Alle	Eben	0,855	0,9998		0,3201	<.0001
Alle	Hoch	0,0318	0,4229	0,3201		<.0001
Alle	Defekt	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	

4 Diskussion

4.1 Vorversuch

Hinsichtlich der Ergebnisse des Vorversuchs ist festzustellen, dass sich bis auf einzelne signifikante Unterscheidungen bei Gelenk 1 und 5 ansonsten keine signifikanten Unterschiede in der Wahl der Ersatzstoffe der Synovialflüssigkeit zeigten und auch in der Gesamtheit aller Gelenke kein signifikanter Unterschied zwischen den dissipativen Energien bestand ($p=0,9133$). So zeigte bei Handgelenk 1 zwar Kalbserum die geringste dissipative Energie und auch im Vergleich zu allen anderen Zuständen eine hochsignifikant geringere dissipative Energie ($p<0,0001$), bei Handgelenk 5 jedoch zeigte NaCl die geringste dissipative Energie mit einem hochsignifikanten Unterschied des Nativzustandes und NaCl ($p=0,0006$) sowie einer signifikanten Unterscheidung zwischen dem Nativzustand und Kalbserum ($p=0,013$). Kalbserum zeigte hier gering höhere dissipative Energien.

Die dissipativen Energien stiegen zudem mit steigender axialer Belastung wie in Abb. 13 - 19 dargestellt an, dies ist auf den zunehmenden Kontaktdruck zurückzuführen.

Da sich aus den vorliegenden Untersuchungen kein Ersatzstoff eindeutig von den anderen unterschied, wurde in der vorliegenden Arbeit daher NaCl als gut verfügbare Flüssigkeit gewählt.

In der vorliegenden Studie wurde die Charakterisierung von Reibung an ganzen Gelenken unter physiologischen Bedingungen an einem in vitro Modell mit Hilfe der dissipativen Energie weiterentwickelt. Die Simulation einer möglichst physiologischen Prüfsituation in vitro ist anzustreben, um eine adäquate tribologische Testung unterschiedlicher Ersatzstoffe der Synovialflüssigkeit zu gewährleisten (Thier und Tonak 2018b). Unter Verwendung eines ganzen Gelenkes bietet sich die Möglichkeit, die dem natürlichen Zustand am nächsten

kommende Testumgebung mit erhaltener Synovialflüssigkeit und zugehörigen Reibungsparametern zu erhalten (Lorenz et al. 2013). So lassen sich schließlich auch Vergleiche mit anderen Flüssigkeiten unter möglichst realistischen Bedingungen ziehen. Insbesondere für biomechanische Testungen zeigt sich ein Mangel an etablierten Methoden, die eine Testung von ganzen Gelenken unter physiologischen Bedingungen mit einer Belastung mit Körpergewicht kombinieren (Lorenz et al. 2013).

Die hier erarbeitete Methode eignet sich daher, geringe Unterschiede hinsichtlich der Reibung unter Verwendung der jeweiligen Ersatzstoffe herauszuarbeiten (Walter et al. 2013).

Der hyaline Gelenkknorpel erlaubt ein nahezu reibungsloses Gleiten der Gelenkpartner aufgrund verschiedener Schmiermechanismen und stattet diese dabei mit einem der am niedrigsten gemessenen Reibungskoeffizienten aus (0,005-0,02) (Thier und Tonak 2018a).

Es werden 3 unterschiedliche Schmiermechanismen unterschieden, wobei die Vollschrüierung durch die Synovialflüssigkeit gewährleistet wird (Walker et al. 1968, Morlock et al. 2001). Zusätzlich sorgen noch die Grenzflächenschrüierung und eine Schrüierung durch eine Druckverteilung der interstitiellen Flüssigkeit des hyalinen Knorpels für die guten Reibungseigenschaften des hyalinen Knorpels. Aufgrund parallel aktiver, multipler Schmiermechanismen ist eine einzelne Betrachtung eines Schmiermechanismus jedoch schwierig (Thier und Tonak 2018a). Sowohl die Hyaluronsäure, als auch NaCl sind Bestandteile der Synovialflüssigkeit und sollen im Detail betrachtet werden:

Bei der Hyaluronsäure handelt es sich um einen Bestandteil, der maßgeblich an der Gelenkschrüierung beteiligt ist und sich somit ebenfalls als Ersatzstoff anbietet (Ogston und Stanier 1953). So zeigte sich, dass Hyaluronsäure in vergleichenden tribologischen Untersuchungen ähnliche Reibungseigenschaften wie natürliche Synovialflüssigkeit selbst besitzt (Corvelli et al. 2015).

Kalbserum ist in der Laborforschung als Nährmedium zur Aufzucht von Zellen ebenfalls wie NaCl in der klinischen Forschung gut verfügbar und wurde als Ersatzstoff ebenfalls zur Testung herangezogen.

So konnte gezeigt werden, dass Lösungen mit verschiedenen Konzentrationen von NaCl aufgrund ihrer unterschiedlichen Ionendichte im Vergleich mit Hyaluronsäure die Reibeigenschaften ebenso wie die Abriebfestigkeit beeinflussen. Hyaluronsäure scheint hierbei jedoch im Gegensatz zu NaCl vor allem auf die Abriebfestigkeit Einfluss zu nehmen (Kienle et al. 2015). NaCl, ebenso wie andere Salzlösungen, unterstützen aufgrund der sich stark abstoßenden hydrostatischen Kräfte der Ionen die Gleitfähigkeit von Oberflächen und halten diese auf Abstand (Raviv und Klein 2002). Darüber hinaus besteht die kartilaginäre interstitielle Flüssigkeit zu einem Teil aus Wasser und kleineren Elektrolyten wie Natrium und Kalzium (Ateshian 2009). Da in unserer Versuchsreihe vor allem die Reibung der Gelenkpartner ermittelt werden sollte, bot sich hier auch aus diesem Grund NaCl an.

Zur Prüfung der Schmiereigenschaften des hyalinen Knorpels wurden verschiedene in vitro Testsysteme entwickelt, so z.B. das Pin-on-Plate, das Pin-on-Disc-System und Pendelapparate (Jay et al. 1998, Schwarz et al. 2012, Northwood et al. 2007). Bei diesen Methoden wird jedoch eine Probe für das Experiment aus dem jeweiligen Gelenk entnommen, es wird also nicht das ganze Gelenk untersucht und ermöglicht so auch keine Betrachtung unter annähernd physiologischen Bedingungen sondern einzig die Materialeigenschaften.

In vergleichbaren Arbeiten, z.B. bei der Pin-on-Disc-Methode, wurde zur Charakterisierung der Reibungskoeffizient herangezogen, dieser beschreibt den Quotienten aus der Kraft der Reibung zwischen zwei Gelenkpartnern und der Kraft mit der die Gelenkpartner zusammengedrückt werden (Jahn et al. 2016). In dieser Arbeit wurde die dissipative Energie als Maß für den Reibungseffekt bestimmt, die als Alternative am Universitätsklinikum Tübingen erarbeitet wurde

und bisher gute Ergebnisse in der tribologischen Testung gezeigt hat (Walter et al. 2013).

Mit der Verwendung der dissipativen Energie als Messparameter unter roboterbasierter Testung zeigt unsere Studie eine Methode auf, die auf tribologischer Basis eine möglichst realistische Testungsumgebung schafft.

Viele Studien setzen sich mit der Zusammensetzung der Synovialflüssigkeit und deren Veränderlichkeit bei pathologischen Vorgängen und den Mechanismen der Reibung auseinander (Huang et al. 2019a), ein direkter tribologischer Vergleich unterschiedlicher Ersatzflüssigkeiten und die Beeinflussung der Reibung lässt sich in der vorhandenen Literatur jedoch seltener finden. So werden in der klinischen Anwendung häufig Bestandteile der Synovialflüssigkeit als Gelenkschmiere zur intraartikulären Injektion verwendet, z.B. die Hyaluronsäure, und mit den klinischen Ergebnissen anderer Stoffe verglichen, z.B. plättchenreiches Plasma oder NaCl (Huang et al. 2019b, Migliore et al. 2018, Lin et al. 2019). Natürlich lassen unsere gewonnenen Ergebnisse keinen eindeutigen Schluss auf klinische Ergebnisse zu und sind nur unter tribologischen Gesichtspunkten zu bewerten, jedoch zeigt sich auch in der klinischen Forschung kein signifikanter Unterschied zwischen NaCl und der Hyaluronsäure (Lin et al. 2019). Dies wird unter anderem durch den zeitnahen Abbau der Hyaluronsäure durch intraartikuläre Enzyme (Hyaluronidase) erklärt (Wathier et al. 2013).

Keines der bisher verwendeten natürlichen Schmiermittel wie z.B. Hyaluronsäure oder Lubricin für sich allein erreicht die sehr niedrige Reibung des menschlichen Gelenkes. Zudem wurden einige synthetische oder halbsynthetische Gleitmittel entwickelt und tribologischen Testungen unterzogen, jedoch stehen die Untersuchungen hier noch am Anfang. Es sind hierzu noch weitergehende Untersuchungen und Entwicklungen notwendig, um diese in vivo zu applizieren und in echten Gelenken zu testen (Morgese et al. 2018).

In einer Vergleichsstudie von Wathier et al. 2013 wies der vollsynthetische Stoff „sodium poly“ (7-oxanobornene-2-carboxylate) in einer tribologischen in vitro Testung zwischen zwei Knochen-Knorpelzylindern einen ähnlichen Reibungskoeffizienten wie bovine Synovialflüssigkeit auf. Synvisc, eine hochmolekulare quervernetzte Hyaluronsäure, und Kochsalzlösung wiesen hier im Vergleich einen höheren Reibungskoeffizienten als die Synovialflüssigkeit auf (Wathier et al. 2013).

In einer Studie von Faivre et al. 2018 wurde eine bioinspirierte Synovialflüssigkeit bestehend aus Hyaluronsäure und einer Polymerbürste entwickelt, die in tribologischer Testung auf einer Biopolymeroberfläche eine deutliche Senkung des Reibungskoeffizienten bewirkte. Auch in der alleinigen Testung von Hyaluronsäure zeigte sich eine deutliche Senkung des Reibungskoeffizienten, die mit einer Erhöhung der Konzentration der Hyaluronsäure positiv korrelierte (Faivre et al. 2019).

In unseren Experimenten sollte durch einen standardisierten Versuchsaufbau eine Reproduzierbarkeit bzw. Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Ersatzstoffe unter möglichst natürlicher Reibung gewährleistet werden. Da die Karpometakarpalgelenke bis auf die Applikation unterschiedlicher Ersatzflüssigkeiten keinen anderen Veränderungen unterworfen waren, ist davon auszugehen, dass die Effekte allein auf diese zurückzuführen sind.

Unseren Ergebnissen nach ergibt sich kein eindeutiger Unterschied zwischen den gewählten Ersatzstoffen der Synovialflüssigkeit. Lediglich bei Gelenk 1 und 5 fanden sich Unterschiede, die sich bei der Testung der anderen Gelenke jedoch nicht nachweisen ließen. Es zeigten sich in vergleichenden Studien anderer Autoren unterschiedliche Ergebnisse (Huang et al. 2019b, Migliore et al. 2018, Lin et al. 2019, Wathier et al. 2013), die jedoch für neuere synthetische oder halbsynthetische Stoffe eine teils deutliche Senkung des Reibungskoeffizienten vergleichbar mit denen der Synovialflüssigkeit zeigten (Wathier et al. 2013). In Kombination mit hochmolekularen Stoffen bzw.

synthetisch hergestellten Stoffen ist, anders als in unserer Studie, auch bei der Hyaluronsäure eine Verminderung des Reibungskoeffizienten in vergleichenden Studien zu beobachten.

Möglicherweise lassen sich in dem gewählten Versuchsaufbau die parallel wirkenden Reibungsmechanismen des Gelenkknorpels nicht ausschalten und nehmen so Einfluss auf die Messergebnisse. Wie bereits beschrieben gestaltet sich eine alleinige Betrachtung eines Gleitmechanismus als schwierig (Thier und Tonak 2018a).

Zudem finden im Karpometakarpalgelenk ausschließlich einfache Rotationsbewegungen auf einer flachen Gelenkfläche statt, sodass auch ein Gleiten ohne größere Reibung über die Gelenkpartner als möglicher Grund für die geringen Unterschiede möglich ist (Bobrowitsch et al. 2014). Die Versuchsanordnung ist erwiesenermaßen gut geeignet, um Defekte der Knorpeloberfläche zu differenzieren, eignet sich evtl. aber nur bedingt für eine Untersuchung einer Oberflächenschmierung (Walter et al. 2013).

Es ist nicht auszuschließen, dass trotz Absprühens der Gelenke mit NaCl und anschließendem Abtrocknen Reste von NaCl weiterhin auf der Gelenkfläche verblieben sind und somit die Reibung der Gelenke zusätzlich mit beeinflusst haben.

Da die Gelenkkapsel in unseren Versuchen komplett eröffnet werden musste, wurde die Gelenkkapsel durch eine eng anliegende Plastikfolie simuliert. Da ein kompletter Schluss um das Gelenk nicht möglich ist, kann sich die Ersatzflüssigkeit unter axialer Belastung auf einer größeren Fläche verteilen

Trotz der nur gering ausfallenden Unterschiede der Ersatzflüssigkeiten wird anhand der steigenden dissipativen Energie bei steigender axialer Belastung die Sensitivität des Verfahrens deutlich. Die Testung von ganzen Gelenken

mittels dissipativer Energie in einer annähernd physiologischen in vitro Testumgebung erscheint uns deshalb als vielversprechend.

Eine Übertragung der Testanordnung auf Gelenke wie z.B. das tierische Kniegelenk bietet die Möglichkeit den Einfluss der Synovialflüssigkeit in einer komplexeren Umgebung mit mehr Freiheitsgraden zu testen und lässt differenziertere Ergebnisse erwarten.

4.2 Hauptversuch

In unserem Hauptversuch wurde der bisher verwendete Versuchsaufbau auf ein komplexeres Modell übertragen, das Kniegelenk des Schafes.

In der Untersuchung der dissipativen Energien bei verschiedenen Zuständen osteochondraler Transplantate im Kniegelenk des Schafes zeigten unsere Ergebnisse einen deutlichen Anstieg der dissipativen Energie bei den Zuständen *hoch* und insbesondere bei *defekt*. So fanden wir einen Anstieg der dissipativen Energie um ca. 266% bei dem Zustand *defekt* im Vergleich zu dem Zustand *nativ*, wohingegen der Zustand *hoch* eine 22% höhere dissipative Energie zeigte. Der Zustand *tief* zeigte ebenfalls höhere dissipative Energien, wobei diese nur im einstelligen Prozentbereich höher lagen (9%) und mit dem Zustand *eben* (8%) vergleichbar waren (Walter et al. 2020).

Derzeit gibt es eine Reihe an Forschungsprojekten, um Strategien zu entwickeln, osteochondrale Defekte zu behandeln. Jedoch gibt es aktuell nur limitierte Untersuchungen bzgl. des biomechanischen und biotribologischen Verhaltens dieser Anwendungen und ihrer Beeinflussung von Gelenken, die unter physiologischen Bedingungen getestet werden. Therapien, die weitestgehend die natürlichen Bedingungen des Gelenkes wiederherstellen, haben wahrscheinlich auch das größte Potential für ein gutes klinisches Ergebnis. Hierzu sind jedoch präklinische in vitro Untersuchungen notwendig,

welche die physiologischen Gegebenheiten möglichst nah simulieren (Bowland et al. 2015).

Die hier vorgestellte Studie hatte zum Ziel, unter möglichst realistischen Bedingungen eine Operationsmethode genauer zu untersuchen, die in der Lage ist, den osteochondralen Aufbau des Kniegelenkes sehr naturnah wiederherzustellen und die biotribologischen Eigenschaften nach osteochondraler Transplantation genauer zu quantifizieren. Zudem sollen die Ergebnisse schließlich mit vergleichbaren Studien verglichen und analysiert werden und somit die Möglichkeit bieten, dieses Konzept weiterzuentwickeln und, hierauf aufbauend, neue Methoden zu erforschen und letztendlich auch in die klinische Forschung zu übertragen.

4.2.1 Diskussion eigener Untersuchungsergebnisse mit Ergebnissen anderer Forschungsgruppen

In der Untersuchung der Veränderungen des Energieverlustes im nativen Kniegelenk des Schafes nach osteochondraler autologer Transplantation zeigte sich bei den jeweiligen Gelenken ein Trend, bei dem die dissipative Energie im Nativzustand am geringsten ist, mit steigender dissipativer Energie gefolgt von dem Zustand *eben*, der eine gering höhere dissipative Energie als *nativ* aufweist, dann gefolgt von *tief* und mit nun deutlicher Zunahme der dissipativen Energie die Zustände *hoch* und schließlich *defekt*. In allen Versuchen zeigte der Defektzustand eine hochsignifikante Erhöhung der dissipativen Energie mit fast dreifacher Erhöhung gegenüber allen anderen Zuständen. Der Zustand *hoch* zeigte im Vergleich zu *nativ* ebenfalls deutlich erhöhte dissipative Energien mit signifikantem Unterschied. Dieses Ergebnis entsprach auch unseren Erwartungen.

Da trotz sorgfältiger Implantation stets eine Diskontinuität selbst bei einem eben implantierten osteochondralen Zylinder entsteht, ist eine abweichende höhere dissipative Energie zu erwarten. Im Vergleich zu dem nativen Gelenkzustand

zeigte sich auch in ähnlichen Studien eine Erhöhung der Reibung bei eben implantierten osteochondralen Transplantaten (Bowland et al. 2018, Bobrowitsch et al. 2014, Lane et al. 2009). Der Zustand *tief* erzeugt einen Drucktransfer von der das Transplantat tragenden Gelenkfläche auf die gegenüberliegende Gelenkfläche und geht daher mit einer etwas höheren dissipativen Energie einher (Latt et al. 2011). Schließlich treten unter dem zu hoch implantierten Transplantat noch höhere dissipative Energien auf, da dies mit einer Verringerung der Kontaktfläche und dadurch mit einer Erhöhung des Druckes einhergeht (Bobrowitsch et al. 2014).

Auch in Studien von Koh et al. 2004, bei der die Druckverteilung von Transplantaten am Kniegelenk des Schweines untersucht wurde, und Latt et al. 2011 mit Untersuchungen am menschlichen Talus fanden sich vergleichbare Ergebnisse mit einer biomechanisch ungünstigeren Druckerhöhung bei erhöhtem Transplantat (Koh et al. 2004, Latt et al. 2011).

Im Vergleich zu bisher erschienenen Studien betrachteten wir zudem den Zustand *defekt*, also ein Transplantat ohne Knorpel, der die Langzeitauswirkung eines zu hoch implantierten osteochondralen Transplantates simulieren soll. Bei dem Zustand *defekt* existiert im Bereich des Transplantats kein Knorpel mehr, ein reibungsarmes Gleiten ist hier somit nicht mehr gewährleistet und die dissipative Energie steigt deutlich an.

Auch wenn ein kompletter Verlust des Knorpels in vivo unwahrscheinlich ist, verdeutlicht dieser Zustand die möglichen Konsequenzen eines zu hoch implantierten Transplantates.

Während die Zustände *eben*, *hoch* und *tief* randomisiert wurden, haben wir den Zustand *defekt* als letztes gewählt, da hiernach die Knorpeloberfläche irreversibel geschädigt wurde. Unter der gewählten axialen Belastung von 400 N ließen sich nach den jeweiligen 20 Zyklen keine makroskopischen Schäden am Knorpel selbst erkennen.

Walter et al. 2013 und vergleichbare Studien konnten zudem zeigen, dass die dissipative Energie bzw. der Reibungskoeffizient mit der Größe des Knorpeldefektes positiv korreliert (Walter et al. 2013, Shi et al. 2012).

Bezüglich der dissipativen Energie ist auszuführen, dass sich diese im Vergleich zum Reibungskoeffizienten für die komplexe Morphologie des Kniegelenkes besser eignet, da sich die isolierte Berechnung des Reibungskoeffizienten, im Vergleich zum Pin-on-Disc-Verfahren mit einer einfacheren Gelenkmorphologie, in diesem Fall schwierig gestaltet. (Walter et al. 2013). So wird der Energieverlust, der durch andere Effekte als die kartilaginäre Reibung bedingt ist, wie z.B. visköse Dämpfungsmechanismen oder reversible Verformungen, bei der Berechnung des Reibungskoeffizienten nicht berücksichtigt (Ravanbod et al. 2011).

Zusammen mit der robotergestützten Bewegung des Kniegelenkes im *passiven Pfad* mit einem individuellen axialen Belastungsprofil kann man so eine reproduzierbare, physiologische Testumgebung erzeugen.

4.2.2 Vergleich eigener Untersuchungen zu tribologischen Eigenschaften nach osteochondraler Transplantation mit Studien anderer Autoren

Eine ähnliche Konfiguration der Implantation osteochondraler Zylinder, wie in unserer Studie beschrieben, wird in einem Review von Bowland et al. 2015 angeführt. So werden generell 4 verschiedene Konfigurationen des Knochen-Knorpelzylinders nach osteochondraler Transplantation angenommen, nämlich *eben, tief, hoch* und ein Defektzustand mit fehlendem Transplantat. Auch in diesem Review wird auf die Wichtigkeit einer exakten Wiederherstellung der Gelenkfläche hingewiesen, um eine möglichst geringe Reibung der Gelenkoberfläche zu erzielen. Dies scheint der Schlüssel für den klinischen Erfolg dieser Operationsmethode zu sein. Die Pin-on-Disc bzw. Pin-on-Plate-Methode ist hierbei für biotribologische Untersuchungen kleinerer Knorpeldefekte und deren Therapien ein übliches Verfahren (Bowland et al. 2015).

Diese Verfahren (Pin-on-Disc, Pin-on-Plate) bieten sich vor allem an, um neue Biomaterialien oder Gewebe hinsichtlich ihrer Reibungseigenschaften zu untersuchen. Zudem können die Ergebnisse, die aus diesen tribologischen Untersuchungen gewonnen werden, auf Untersuchungen mit komplexeren Gelenken übertragen werden (Katta et al. 2008).

In dem Review von Bowland et al. 2015 wird postuliert, dass auch wenn osteochondrale Transplantate eben eingebracht werden, aufgrund der unterbrochenen Gelenkoberfläche eine höhere Reibungsenergie und damit auch eine höhere Abnutzung des Gelenkes zu erwarten ist (Bowland et al. 2015).

Diese Erwartung hat sich auch in unseren Ergebnissen aus rein tribologischer Sicht wiedergespiegelt. In 2 Gelenken zeigte *eben* eine signifikant höhere dissipative Energie als der Zustand *nativ* (Gelenk 4 mit $p=0,0057$ und Gelenk 5 mit $p=0,0053$), wohingegen in den übrigen Gelenken zwar kein signifikanter Unterschied zu beobachten war, die dissipative Energie jedoch bei allen Gelenken etwas höhere Werte aufwies als der Nativzustand. Bei der Betrachtung aller Gelenke war der Zustand *eben* um etwa 8% erhöht im Vergleich zum Nativzustand. Die Reibung des Zustandes *eben* kam in unseren Untersuchungen dem Zustand *nativ* damit am nächsten.

Lane et al. 2009 untersuchten die Reibung nach osteochondraler allogener Transplantation im in vitro Modell an 10 Kniegelenken der Ziege. In dieser Untersuchung zeigte sich ein signifikant höherer Reibungskoeffizient bei den Zuständen *eben*, *hoch*, *tief* und ein Defektzustand mit fehlendem Transplantat im Vergleich zu dem Nativzustand. Den höchsten Reibungskoeffizienten wies hier der über Knorpelniveau transplantierte Knorpel-Knochen-Zylinder mit einer ca. 300%igen Erhöhung gegenüber *nativ* auf. Der Zustand fehlendes Transplantat und der Zustand *tief* wiesen einen, gegenüber hoher Implantation, niedrigeren Reibungskoeffizienten auf, zwischen den Zuständen *hoch* und *eben* bestand kein signifikanter Unterschied (Lane et al. 2009).

Die dissipativen Energien des über Knorpelniveau implantierten osteochondralen Zylinders waren auch in unseren Versuchen stets höher als die Zustände *nativ*, *eben* und *tief*. So ergaben sich in der Gesamtheit signifikant höhere dissipative Energien. Ebenso zeigten bis auf 2 Abweichungen (Kniegelenk 1 *nativ* / *tief* und Kniegelenk 6 *nativ* / *eben*) alle Nativzustände eine niedrigere dissipative Energie im Vergleich zu *eben*, *tief* und *hoch*. Ein defekter Zustand wurde in der oben genannten Studie nicht untersucht.

Auffallend ist in der Studie von Lane et al. 2009, dass auch der Zustand *eben* signifikant höhere dissipative Energien im Vergleich zu *nativ* zeigt, wohingegen in unserer Studie bis auf erwähnte Kniegelenke Nr. 4 und Nr. 5 keine signifikanten Unterschiede auftraten (Lane et al. 2009). Dies könnte durch die in unserem Versuch physiologischere Testung mit individuellen Belastungsprofilen erklärt werden. Im klinischen Kontext bestehende Beschwerden bei korrekter Implantation wären demnach eher durch Irritationen des Weichteilgewebes denn durch biomechanische Veränderungen im Kniegelenk erklärt.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch die Studie von Bobrowitsch et al. 2014. In dieser Untersuchung wurde die dissipative Energie bei verschiedenen Höhen osteochondraler Transplantate im in vitro Modell an 6 ovinen Karpometakarpalgelenken gemessen. Auch hier zeigten sich im Vergleich zum Nativzustand höhere dissipative Energien. Das über Knorpelniveau implantierte Transplantat zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied und wies in etwa gleiche dissipative Werte wie intakter Knorpel auf, jedoch wurde dieser Zustand mit einem höheren Kontaktdruck und einer Verringerung der Kontaktfläche assoziiert. Bei dem Defektzustand, der ein zu hoch implantiertes osteochondrales Transplantat mit fehlendem Knorpel simulierte, zeigte sich ebenso wie in unserer Studie eine deutliche Erhöhung der dissipativen Energie (Bobrowitsch et al. 2014). Da in dieser Versuchsanordnung jedoch ein planares Gelenk verwendet wurde, sind die Unterschiede höchstwahrscheinlich hierdurch begründet und nicht mit der komplexen Bewegung eines Kniegelenkes vergleichbar.

Die in dieser Studie aufgestellte Versuchsanordnung ist als Weiterentwicklung und Fortführung zu sehen, basierend auf den bisherigen Versuchsanordnungen von Bobrowitsch et al. 2014. Insgesamt ist, dies ist Konsens in den vorgestellten Studien, die tribologische Untersuchung an komplexen Gelenken wie z.B. dem Kniegelenk als Vorstufe zu weiteren klinischen Untersuchungen bzw. Studien zu sehen. Da diese jedoch in der Regel langwierig in der Vorbereitung und auch Durchführung bzw. teilweise auch limitiert sind, ist es notwendig, geeignete in vitro Modelle zu entwickeln, die bereits bestehende Therapieformen oder Techniken verbessern oder neue Behandlungsoptionen präklinisch evaluieren (Katta et al. 2008).

Eine von Bowland et al. 2018 veröffentlichte Arbeit untersuchte die tribologischen Eigenschaften nach osteochondraler Allograft-Transplantation im in vitro Modell an Kniegelenken des Schweines hinsichtlich Belastung, Deformierung und Schädigung der Knorpeloberfläche auf der gegenüberliegenden Gelenkfläche (Bowland et al. 2018). Laut einer in der Arbeit von Bowland zitierten Studie scheint das Kniegelenk des Schweines hinsichtlich der Größe, Belastung, Knorpel und Knochendichte dem menschlichen Kniegelenk am nächsten zu kommen (Chu et al. 2010).

Zur Quantifizierung wurde eine optische 3D-Messung der Gelenkoberfläche durchgeführt. Ähnlich unserer Versuchsanordnung wurde neben dem Nativzustand ein Knorpeldefekt gesetzt und dann das Transplantat sowohl im Knorpelniveau als auch über dem Knorpelniveau eingebracht. Als Positivprobe wurden Stahlpins eben und über Knorpelniveau eingebracht. Auch hier zeigten sich die geringsten Belastungen bei einem eben eingebrachten osteochondralen Transplantat. Die höchsten Belastungen zeigten sich bei der Positivprobe über Knorpelniveau, abgesehen davon jedoch wiederum bei einem über Knorpelniveau eingebrachten osteochondralen Transplantat. Der Defektzustand ohne Besetzung durch ein osteochondrales Transplantat lag hinsichtlich der Belastung zwischen dem Zustand *eben* und *hoch* (Bowland et

al. 2018). Dieser Zustand entspricht in etwa unserem zu tief implantierten osteochondralen Zylinder.

Die von Bowland et al. 2018 vorgestellte Studie untersucht dabei die Schädigungen der dem Defekt gegenüberliegenden Gelenkoberfläche und somit die Auswirkungen der unterschiedlichen Transplantationshöhen, wohingegen unsere Studie hier keine differenzierte Aussage trifft, sondern die Veränderung der Reibung des gesamten Gelenkes betrachtet. Jedoch ergänzen sich die Ergebnisse und zeigen erneut, dass eine zu hohe Implantation biomechanisch ungünstig ist und auch mit Schädigungen der gegenüberliegenden Knorpeloberfläche einhergehen kann.

Eine Studie, die das klinische Outcome nach osteochondraler Allograft-Transplantation untersucht, ist die 2014 veröffentlichte Arbeit von Wang et al. In dieser Studie wird nach erfolgloser knorpelregenerativer Therapie (knochenmarkstimulierende Techniken, operative Behandlung einer Osteochondrosis dissecans, ACT etc.) die dann erfolgte osteochondrale Transplantation mittels MRT und klinischen Tests beurteilt. Hier konnte mittels MRT anhand eines Scores (OCAMRISS), der unter anderem auch die Höhe des Transplantates mitberücksichtigte, eine Aussage über die Beschaffenheit des Knorpels sowie die ossäre Integrierung des Transplantates getroffen werden. Die Beschaffenheit des Knorpels und die ossäre Integrierung des Transplantates korrelierten mit dem klinischen Outcome, so zeigten sich bei normalem Knorpelsignal und guter ossärer Integrierung bessere klinische Ergebnisse (Wang et al. 2018).

Die in der Studie von Wang et al. vorgestellte Vorgehensweise kombiniert die MRT als Bildgebung mit klinischen Scores zur Evaluation des Operationsergebnisses und bietet sich an, um in der präklinischen Forschung erarbeitete Methoden klinisch zu evaluieren.

Über die bisher vorgestellten Studien hinaus gibt es Untersuchungen an Gelenkknorpel, die die tribologischen Eigenschaften von knorpelregenerativen

Materialien wie z.B. synthetischen Gewebekonstruktionen untersuchen. Auch hier bedienen sich viele der Studien der Pin-on-Plate-Methode. Bezüglich dieser neueren Therapiemöglichkeiten müssen jedoch noch weitere Untersuchungen erfolgen, um deren Wirksamkeit hinsichtlich tribologischer Parameter zu demonstrieren (Bowland et al. 2015).

Darüber hinaus existieren tribologische in vitro Studien, die Biomaterialien wie z.B. Hydrogele verwenden, um ähnliche Reibungseigenschaften, verglichen mit denen des Knorpels, zu erzielen (Gong et al. 2001, Porte et al. 2019, Kanca et al. 2018, Milner et al. 2018). Auch diese Biomaterialien können dazu beitragen, die Reibung zwischen zwei Gelenkpartnern zu reduzieren und finden z.B. Anwendung als Gleitmittel beim partiellen Gelenkersatz.

4.3 Limitierungen

Vorversuch:

Die Problematik bei der Verwendung von Karpometakarpalgelenken zur Untersuchung von Synovialflüssigkeit bzw. Ersatzstoffen besteht darin, dass nur einfache Rotationsbewegungen auf einer flachen Gelenkfläche stattfinden und eine differenzierte Betrachtung ausschließlich der zu testenden Flüssigkeiten nicht sicher gewährleistet ist. Hier spielen unter Umständen auch Gleitbewegungen eine Rolle, die die Ergebnisse verfälschen können (Bobrowitsch et al. 2014).

Da zur Testung die Gelenkkapsel entfernt werden musste und eine absolut dichte künstliche Gelenkkapsel in unserer Versuchsanordnung nicht zu realisieren war, ist die Verteilung der Gelenkflüssigkeit mit einer in vivo Situation nicht vergleichbar.

Hauptversuch:

Limitierend ist in dieser Studie, analog zur Studie von Bowland et al., anzumerken, dass die Implantation der osteochondralen Zylinder eine Situation direkt postoperativ darstellt, in der weder fibroartilaginäre Reparaturmechanismen stattgefunden haben, noch osteochondrale Zylinder in den subchondralen Knochen integriert werden konnten und somit auch die Reibungsmechanismen in vivo nach Abheilung Unterschiede aufweisen können (Bowland et al. 2018). Dies bedeutet auch, dass während der Testung unter der konstanten axialen Belastung von 400 N die Höhe des Transplantates stärker variieren könnte und die dissipativen Energien dementsprechend auch variieren könnten.

Eine korrekte Implantation des osteochondralen Zylinders gestaltete sich auch in der Versuchsanordnung als teilweise schwierig, trotz offen liegender

Gelenkfläche. Kleinere Unebenheiten z.B. beim im Niveau liegenden Zylinder sind trotz sorgfältiger Arbeit nicht zuverlässig auszuschließen. Auch mikroskopische Schädigungen der Knorpeloberfläche sind bei Einbringen des osteochondralen Transplantates nicht sicher auszuschließen. Mit einer retrograden Bohrung zum Auswechseln der osteochondralen Zylinder bzw. zur Einbringung in der richtigen Höhe wurde versucht, dieses Problem zu minimieren.

Hier bietet sich zur Evaluation neuer knorpelregenerativer Operationsmethoden unter Umständen auch eine optische Quantifizierung in Kombination mit einer tribologischen Untersuchung z.B. mittels Messung der dissipativen Energie an.

4.4 Schlussfolgerungen

Die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse verdeutlichen, dass eine möglichst ebene Implantation für eine geringere dissipative Energie und damit auch eine geringere Beanspruchung des Gelenkes nach Möglichkeit anzustreben ist.

Sollte eine ebene Implantation nicht möglich sein, so empfehlen wir aus tribologischen Gesichtspunkten eher eine etwas zu tiefe als zu hohe Implantation. Die zu hohe Implantation sollte auf jeden Fall vermieden werden.

Das in dieser Studie vorgestellte Modell ermöglicht zudem eine valide Untersuchungsmöglichkeit unter nahezu physiologischen Bedingungen mit einer alternativen Vorgehensweise, um die tribologischen Eigenschaften eines ganzen Gelenkes mit Hilfe der dissipativen Energie zu charakterisieren. Die dissipative Energie setzt sich sowohl aus der Reibung zwischen den Knorpeloberflächen, als auch viskösen Dämpfungseffekten und reversiblen Verformungen zusammen. Da bis auf die durchgeführte Veränderung des Knorpels alle anderen Parameter unverändert blieben, ist es wahrscheinlich, dass nur die Reibung zwischen den knorpeligen Gelenkflächen ursächlich für die Änderung der dissipativen Energie ist. Dieses Modell bietet sich daher an, anhand der dissipativen Energie mögliche osteochondrale oder chondrale

Therapieformen in vitro zu entwickeln und unter tribologischen Gesichtspunkten im präklinischen Setting zu evaluieren und unter in vivo Bedingungen zu simulieren. Eine mögliche Weiterentwicklung dieser Methode wäre die Untersuchung an humanen Gelenken. Diese sind jedoch im Gegensatz zu tierischem Material nicht gut verfügbar, weisen in vielen Fällen aufgrund des Alters der Spender bereits osteochondrale Defekte auf und dienen daher nicht zur Beurteilung der Therapie kleinerer osteochondraler Defekte im ansonsten gesunden Gelenkknorpel (Dluzen et al. 1996). In Kombination mit anderen hier vorgestellten Modellen wie z.B. der Verwendung einer optischen 3D-Messung der Gelenkoberfläche und der zusätzlichen Beurteilung durch bildgebende Verfahren wie z.B. MRT oder CT lassen sich weiterentwickelte Modelle entwickeln und neue Operationsmethoden bzw. bestehende knorpelregenerative Verfahren genauer analysieren.

5 Zusammenfassung

In der hier vorgestellten Studie wurde in einer in vitro Testung an ovinen Schafgelenken die dissipative Energie nach osteochondraler Transplantation untersucht. Dabei wurden verschiedene Implantationskonfigurationen betrachtet, die bei einem operativen Vorgehen auftreten können, nämlich ein eben, zu tief und zu hoch eingebrachtes Transplantat sowie ein Defektzustand zur Simulation sekundärer Schädigungen. Zur Beurteilung einer geeigneten Oberflächenschmierung für die Versuche wurden im Vorversuch verschiedene Stoffe untersucht, die die Synovialflüssigkeit des Kniegelenkes simulieren sollten. Hier wurden NaCl, Hyaluronsäure und Kalbserum hinsichtlich der dissipativen Energie untersucht.

Die Studie beschäftigte sich im Hauptversuch mit der Frage, welche Transplantathöhe bei osteochondraler Transplantation gewählt werden sollte, falls dem Operateur eine ebene Implantation nicht möglich ist.

Im Vorversuch wurden sechs ovine Karpometakarpalgelenke nach Präparation in einer Maschine für tribologische Testungen eingespannt und mit der jeweiligen Flüssigkeit benetzt. Unter Torsionbewegungen der Gelenkpartner wurde daraufhin die dissipative Energie ermittelt. Die Applikation der einzelnen Ersatzstoffe wurde hierbei randomisiert.

Die Testung von sechs ovinen Kniegelenken im Hauptversuch erfolgte mit Hilfe eines Robotersystems bei einer konstanten axialen Belastung von 400 N im *passiven Pfad*, bei dem alle Kräfte bis auf die Flexion bzw. Extension ausgeschaltet werden. Nach Erzeugen eines Defektes der medialen Femurkondyle wurde ein osteochondraler Zylinder passender Größe gewonnen und in unterschiedlichen Höhen in den Defekt eingebracht bzw. wurde eine defekte Knorpeloberfläche des Transplantates simuliert. Auch hier wurden die einzelnen Zustände randomisiert.

Im Vorversuch zeigte sich kein eindeutig reproduzierbarer Unterschied zwischen den dissipativen Energien der unterschiedlichen Flüssigkeiten, sodass NaCl als Ersatz für die Synovialflüssigkeit gewählt wurde.

Im Hauptversuch zeigte sich eine deutliche Verteilung der dissipativen Energie. Der Nativzustand und *eben* wiesen ähnliche Werte auf, mit einer gering höheren dissipativen Energie von *tief*, gefolgt von *hoch* und schließlich *defekt*. Der Defektzustand zeigte in allen Gelenken eine hochsignifikant höhere dissipative Energie im Vergleich mit den anderen Zuständen. Zudem zeigte der Zustand *hoch* eine signifikant höhere Energie als der Nativzustand.

In der hier durchgeführten Untersuchung konnte unter tribologischen Gesichtspunkten gezeigt werden, dass, sollte ein Implantat nicht *eben* implantiert werden, dieses eher zu *tief* als zu *hoch* implantiert werden sollte und eine zu hohe Implantation aufgrund sekundärer Schädigungen im Gelenk vermieden werden sollte.

6 Literaturverzeichnis

1. Accadbled F, Vial J & Sales De Gauzy J (2018). Osteochondritis dissecans of the knee. *Orthop Traumatol Surg Res*, 104, S97-S105.
2. Alford JW & Cole BJ (2005a). Cartilage restoration, part 2: techniques, outcomes, and future directions. *Am J Sports Med*, 33, 443-60.
3. Alford JW & Cole BJ (2005b). Cartilage restoration, part 1: basic science, historical perspective, patient evaluation, and treatment options. *Am J Sports Med*, 33, 295-306.
4. Angele P, Niemeyer P, Steinwachs M, Filardo G, Gomoll AH, Kon E, Zellner J & Madry H (2016). Chondral and osteochondral operative treatment in early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 24, 1743-52.
5. Ateshian GA (2009). The role of interstitial fluid pressurization in articular cartilage lubrication. *J Biomech*, 42, 1163-76.
6. Berta A, Duska Z, Toth F & Hangody L (2015). Clinical experiences with cartilage repair techniques: outcomes, indications, contraindications and rehabilitation. *Eklem Hastalik Cerrahisi*, 26, 84-96.
7. Bianchi G, Paderni S, Tigani D & Mercuri M (1999). Osteochondritis dissecans of the lateral femoral condyle. *Chir Organi Mov*, 84, 183-7.
8. Bobrowitsch E, Lorenz A, Jorg J, Leichtle UG, Wulker N & Walter C (2014). Changes in dissipated energy and contact pressure after osteochondral graft transplantation. *Med Eng Phys*, 36, 1156-61.
9. Boden BP, Pearsall AW, Garrett WE, Jr. & Feagin JA, Jr. (1997). Patellofemoral Instability: Evaluation and Management. *J Am Acad Orthop Surg*, 5, 47-57.
10. Bös L & Ellermann A (2003). Indication and results of autologous osteochondral transplantation of the knee. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 54, 222-224.
11. Bowland P, Ingham E, Jennings L & Fisher J (2015). Review of the biomechanics and biotribology of osteochondral grafts used for surgical interventions in the knee. *Proc Inst Mech Eng H*, 229, 879-88.
12. Bowland P, Ingham E, Fisher J & Jennings LM (2018). Development of a preclinical natural porcine knee simulation model for the tribological assessment of osteochondral grafts in vitro. *J Biomech*, 77, 91-98.

13. Browne JE & Branch TP (2000). Surgical alternatives for treatment of articular cartilage lesions. *J Am Acad Orthop Surg*, 8, 180-9.
14. Chu CR, Szczodry M & Bruno S (2010). Animal models for cartilage regeneration and repair. *Tissue Eng Part B Rev*, 16, 105-15.
15. Cognault J, Seurat O, Chaussard C, Ionescu S & Saragaglia D (2015). Return to sports after autogenous osteochondral mosaicplasty of the femoral condyles: 25 cases at a mean follow-up of 9 years. *Orthop Traumatol Surg Res*, 101, 313-7.
16. Cole BJ, Pascual-Garrido C & Grumet RC (2009). Surgical management of articular cartilage defects in the knee. *J Bone Joint Surg Am*, 91, 1778-90.
17. Corvelli M, Che B, Saeui C, Singh A & Elisseeff J (2015). Biodynamic performance of hyaluronic acid versus synovial fluid of the knee in osteoarthritis. *Methods*, 84, 90-8.
18. Da Cunha Cavalcanti FM, Doca D, Cohen M & Ferretti M (2012). Updating on Diagnosis and Treatment of Chondral Lesion of the Knee. *Rev Bras Ortop*, 47, 12-20.
19. De Sousa EB, Dos Santos GCJ, Duarte MEL, Moura VN & Aguiar DP (2017). Metabolomics as a promising tool for early osteoarthritis diagnosis. *Braz J Med Biol Res*, 50, e6485.
20. Decker RS, Koyama E & Pacifici M (2014). Genesis and morphogenesis of limb synovial joints and articular cartilage. *Matrix Biol*, 39, 5-10.
21. Di Benedetto P, Citak M, Kendoff D, O'loughlin PF, Suero EM, Pearle AD & Koulalis D (2012). Arthroscopic mosaicplasty for osteochondral lesions of the knee: computer-assisted navigation versus freehand technique. *Arthroscopy*, 28, 1290-6.
22. Dluzen DE, Brammer CM, Bernard JC & Keyser ML (1996). Survey of cadaveric donors to a body donation program: 1978-1993. *Clin Anat*, 9, 183-92.
23. Dowson D (2012). Bio-tribology. *Faraday Discuss*, 156, 9-30; discussion 87-103.
24. Dye SF (1987). An evolutionary perspective of the knee. *J Bone Joint Surg Am*, 69, 976-83.
25. Emre TY, Ege T, Kose O, Tekdos Demircioglu D, Seyhan B & Uzun M (2013). Factors affecting the outcome of osteochondral autografting (mosaicplasty) in articular cartilage defects of the knee joint:

- retrospective analysis of 152 cases. *Arch Orthop Trauma Surg*, 133, 531-6.
26. Faivre J, Montembault A, Sudre G, Shrestha BR, Xie G, Matyjaszewski K, Benayoun S, Banquy X, Delair T & David L (2019). Lubrication and Wear Protection of Micro-Structured Hydrogels Using Bioinspired Fluids. *Biomacromolecules*, 20, 326-335.
 27. Falah M, Nierenberg G, Soudry M, Hayden M & Volpin G (2010). Treatment of articular cartilage lesions of the knee. *Int Orthop*, 34, 621-30.
 28. Fickert S, Schattenberg T, Niks M, Weiss C & Thier S (2014). Feasibility of arthroscopic 3-dimensional, purely autologous chondrocyte transplantation for chondral defects of the hip: a case series. *Arch Orthop Trauma Surg*, 134, 971-8.
 29. Filardo G, Kon E, Di Matteo B, Di Martino A & Marcacci M (2014). Single-plug autologous osteochondral transplantation: results at minimum 16 years' follow-up. *Orthopedics*, 37, e761-7.
 30. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H & Carr AJ (2015). Osteoarthritis. *Lancet*, 386, 376-87.
 31. Gong JP, Kurokawa T, Narita T, Kagata G, Osada Y, Nishimura G & Kinjo M (2001). Synthesis of hydrogels with extremely low surface friction. *J Am Chem Soc*, 123, 5582-3.
 32. Goyal D, Keyhani S, Goyal A, Lee EH, Hui JH & Vaziri AS (2014). Evidence-based status of osteochondral cylinder transfer techniques: a systematic review of level I and II studies. *Arthroscopy*, 30, 497-505.
 33. Gunes T, Sen C, Erdem M, Koseoglu RD & Filiz NO (2006). Combination of microfracture and periosteal transplantation techniques for the treatment of full-thickness cartilage defects. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 40, 315-23.
 34. Hangody L, Feczko P, Bartha L, Bodo G & Kish G (2001). Mosaicplasty for the treatment of articular defects of the knee and ankle. *Clin Orthop Relat Res*, S328-36.
 35. Hjelle K, Solheim E, Strand T, Muri R & Brittberg M (2002). Articular cartilage defects in 1,000 knee arthroscopies. *Arthroscopy*, 18, 730-4.
 36. Huang J, Qiu X, Xie L, Jay GD, Schmidt TA & Zeng H (2019a). Probing the Molecular Interactions and Lubrication Mechanisms of Purified Full-Length Recombinant Human Proteoglycan 4 (rhPRG4) and Hyaluronic Acid (HA). *Biomacromolecules*, 20, 1056-1067.

37. Huang Y, Liu X, Xu X & Liu J (2019b). Intra-articular injections of platelet-rich plasma, hyaluronic acid or corticosteroids for knee osteoarthritis : A prospective randomized controlled study. *Orthopade*, 48, 239-247.
38. Hui AY, Mccarty WJ, Masuda K, Firestein GS & Sah RL (2012). A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 4, 15-37.
39. Inoue R, Ishibashi Y, Tsuda E, Yamamoto Y, Matsuzaka M, Takahashi I, Danjo K, Umeda T, Nakaji S & Toh S (2011). Knee osteoarthritis, knee joint pain and aging in relation to increasing serum hyaluronan level in the Japanese population. *Osteoarthritis Cartilage*, 19, 51-7.
40. Jackson DW, Scheer MJ & Simon TM (2001). Cartilage substitutes: overview of basic science and treatment options. *J Am Acad Orthop Surg*, 9, 37-52.
41. Jahn S, Seror J & Klein J (2016). Lubrication of Articular Cartilage. *Annu Rev Biomed Eng*, 18, 235-58.
42. Jay GD, Haberstroh K & Cha CJ (1998). Comparison of the boundary-lubricating ability of bovine synovial fluid, lubricin, and Healon. *J Biomed Mater Res*, 40, 414-8.
43. Jiang Y, Cai Y, Zhang W, Yin Z, Hu C, Tong T, Lu P, Zhang S, Neculai D, Tuan RS & Ouyang HW (2016). Human Cartilage-Derived Progenitor Cells From Committed Chondrocytes for Efficient Cartilage Repair and Regeneration. *Stem Cells Transl Med*, 5, 733-44.
44. Jungmann PM, Brucker PU, Baum T, Link TM, Foerschner F, Minzlaff P, Banke IJ, Saier T, Imhoff AB, Rummeny EJ & Bauer JS (2015). Bilateral cartilage T2 mapping 9 years after Mega-OATS implantation at the knee: a quantitative 3T MRI study. *Osteoarthritis Cartilage*, 23, 2119-2128.
45. Kanca Y, Milner P, Dini D & Amis AA (2018). Tribological properties of PVA/PVP blend hydrogels against articular cartilage. *J Mech Behav Biomed Mater*, 78, 36-45.
46. Katta J, Jin Z, Ingham E & Fisher J (2008). Biotribology of articular cartilage--a review of the recent advances. *Med Eng Phys*, 30, 1349-63.
47. Kaul G, Cucchiaroni M, Remberger K, Kohn D & Madry H (2012). Failed cartilage repair for early osteoarthritis defects: a biochemical, histological and immunohistochemical analysis of the repair tissue after treatment with marrow-stimulation techniques. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 20, 2315-24.

48. Kienle S, Boettcher K, Wiegler L, Urban J, Burgkart R, Lieleg O & Hugel T (2015). Comparison of friction and wear of articular cartilage on different length scales. *J Biomech*, 48, 3052-8.
49. Kock NB, Hannink G, Van Kampen A, Verdonschot N, Van Susante JL & Buma P (2011). Evaluation of subsidence, chondrocyte survival and graft incorporation following autologous osteochondral transplantation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 19, 1962-70.
50. Koh JL, Wirsing K, Lautenschlager E & Zhang LO (2004). The effect of graft height mismatch on contact pressure following osteochondral grafting: a biomechanical study. *Am J Sports Med*, 32, 317-20.
51. Krebs JC, Alapan Y, Dennstedt BA, Wera GD & Gurkan UA (2017). Microfluidic processing of synovial fluid for cytological analysis. *Biomed Microdevices*, 19, 20.
52. Kunz M, Devlin S, Gong RH, Inoue J, Waldman SD, Hurtig M, Abolmaesumi P & Stewart J (2009). Prediction of the repair surface over cartilage defects: a comparison of three methods in a sheep model. *Med Image Comput Comput Assist Interv*, 12, 75-82.
53. Lane J, Healey R & Amiel D (2009). Changes in condylar coefficient of friction after osteochondral graft transplantation and modulation with hyaluronan. *Arthroscopy*, 25, 1401-7.
54. Latt LD, Glisson RR, Montijo HE, Usueli FG & Easley ME (2011). Effect of graft height mismatch on contact pressures with osteochondral grafting of the talus. *Am J Sports Med*, 39, 2662-9.
55. Li Z, Zhu T & Fan W (2016). Osteochondral autograft transplantation or autologous chondrocyte implantation for large cartilage defects of the knee: a meta-analysis. *Cell Tissue Bank*, 17, 59-67.
56. Lin KY, Yang CC, Hsu CJ, Yeh ML & Renn JH (2019). Intra-articular Injection of Platelet-Rich Plasma Is Superior to Hyaluronic Acid or Saline Solution in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Triple-Parallel, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthroscopy*, 35, 106-117.
57. Lorenz A, Rothstock S, Bobrowitsch E, Beck A, Gruhler G, Ipach I, Leichtle UG, Wulker N & Walter C (2013). Cartilage surface characterization by frictional dissipated energy during axially loaded knee flexion--an in vitro sheep model. *J Biomech*, 46, 1427-32.
58. Madry H, Van Dijk CN & Mueller-Gerbl M (2010). The basic science of the subchondral bone. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 18, 419-33.

59. Makris EA, Gomoll AH, Malizos KN, Hu JC & Athanasiou KA (2015). Repair and tissue engineering techniques for articular cartilage. *Nat Rev Rheumatol*, 11, 21-34.
60. Matsusue Y, Yamamuro T & Hama H (1993). Arthroscopic multiple osteochondral transplantation to the chondral defect in the knee associated with anterior cruciate ligament disruption. *Arthroscopy*, 9, 318-21.
61. Mccoy B & Miniaci A (2012). Osteochondral autograft transplantation/mosaicplasty. *J Knee Surg*, 25, 99-108.
62. Migliore A, Frediani B, Gigliucci G, Anichini SE, Cassol M, Crimaldi S, De Lucia O, Iolascon G & Foti C (2018). One-year follow-up showing effects of single intra-articular injection of hyaluronic acid (1,500-2,000 kDa) in symptomatic knee osteoarthritis. *J Biol Regul Homeost Agents*, 32, 1433-1441.
63. Milner PE, Parkes M, Puetzer JL, Chapman R, Stevens MM, Cann P & Jeffers JRT (2018). A low friction, biphasic and boundary lubricating hydrogel for cartilage replacement. *Acta Biomater*, 65, 102-111.
64. Morgese G, Benetti EM & Zenobi-Wong M (2018). Molecularly Engineered Biolubricants for Articular Cartilage. *Adv Healthc Mater*, 7, e1701463.
65. Morlock M, Schneider E, Bluhm A, Vollmer M, Bergmann G, Muller V & Honl M (2001). Duration and frequency of every day activities in total hip patients. *J Biomech*, 34, 873-81.
66. Nacey NC, Geeslin MG, Miller GW & Pierce JL (2017). Magnetic resonance imaging of the knee: An overview and update of conventional and state of the art imaging. *J Magn Reson Imaging*, 45, 1257-1275.
67. Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S, Angele P, Ateschrang A, Aurich M, Baumann M, Bosch U, Erggelet C, Fickert S, Gebhard H, Gelse K, Gunther D, Hoburg A, Kasten P, Kolombe T, Madry H, Marlovits S, Meenen NM, Muller PE, Noth U, Petersen JP, Pietschmann M, Richter W, Rolaufts B, Rhunau K, Schewe B, Steinert A, Steinwachs MR, Welsch GH, Zinser W & Fritz J (2016a). Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: A guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU). *Knee*, 23, 426-35.
68. Niemeyer P, Feucht MJ, Fritz J, Albrecht D, Spahn G & Angele P (2016b). Cartilage repair surgery for full-thickness defects of the knee in Germany: indications and epidemiological data from the German

- Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU). *Arch Orthop Trauma Surg*, 136, 891-7.
69. Northwood E, Fisher J & Kowalski R (2007). Investigation of the friction and surface degradation of innovative chondroplasty materials against articular cartilage. *Proc Inst Mech Eng H*, 221, 263-79.
 70. Ogston AG & Stanier JE (1953). The physiological function of hyaluronic acid in synovial fluid; viscous, elastic and lubricant properties. *J Physiol*, 119, 244-52.
 71. Ozmeric A, Alemdaroglu KB & Aydogan NH (2014). Treatment for cartilage injuries of the knee with a new treatment algorithm. *World J Orthop*, 5, 677-84.
 72. Pareek A, Reardon PJ, Macalena JA, Levy BA, Stuart MJ, Williams RJ, 3rd & Krych AJ (2016). Osteochondral Autograft Transfer Versus Microfracture in the Knee: A Meta-analysis of Prospective Comparative Studies at Midterm. *Arthroscopy*, 32, 2118-2130.
 73. Patel DV, Breazeale NM, Behr CT, Warren RF, Wickiewicz TL & O'Brien SJ (1998). Osteonecrosis of the knee: current clinical concepts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 6, 2-11.
 74. Porte E, Cann P & Masen M (2019). Fluid load support does not explain tribological performance of PVA hydrogels. *J Mech Behav Biomed Mater*, 90, 284-294.
 75. Rath B, Eschweiler J, Betsch M & Gruber G (2017). [Cartilage repair of the knee joint]. *Orthopade*, 46, 919-927.
 76. Ravanbod R, Torkaman G & Esteki A (2011). Biotribological and biomechanical changes after experimental haemarthrosis in the rabbit knee. *Haemophilia*, 17, 124-33.
 77. Raviv U & Klein J (2002). Fluidity of bound hydration layers. *Science*, 297, 1540-3.
 78. Reinders J, Sonntag R & Kretzer JP (2015). Synovial fluid replication in knee wear testing: an investigation of the fluid volume. *J Orthop Res*, 33, 92-7.
 79. Ropes MW, Rossmeisl EC & Bauer W (1940). The Origin and Nature of Normal Human Synovial Fluid. *J Clin Invest*, 19, 795-9.
 80. Schwarz ML, Schneider-Wald B, Kruse A, Richter W, Reisig G, Kreinest M, Heute S, Pott PP, Brade J & Schutte A (2012). Tribological assessment of articular cartilage. A system for the analysis of the friction

- coefficient of cartilage, regenerates and tissue engineering constructs; initial results. *Orthopade*, 41, 827-36.
81. Shelton LR (2013). A closer look at osteoarthritis. *Nurse Pract*, 38, 30-6; quiz 36-7.
 82. Shi L, Brunski DB, Sikavitsas VI, Johnson MB & Striolo A (2012). Friction coefficients for mechanically damaged bovine articular cartilage. *Biotechnol Bioeng*, 109, 1769-78.
 83. Simon TM & Jackson DW (2018). Articular Cartilage: Injury Pathways and Treatment Options. *Sports Med Arthrosc Rev*, 26, 31-39.
 84. Slattery C & Kweon CY (2018). Classifications in Brief: Outerbridge Classification of Chondral Lesions. *Clin Orthop Relat Res*, 476, 2101-2104.
 85. Solheim E, Hegna J, Oyen J, Harlem T & Strand T (2013). Results at 10 to 14 years after osteochondral autografting (mosaicplasty) in articular cartilage defects in the knee. *Knee*, 20, 287-90.
 86. Spahn G, Peter M, Hofmann GO & Schiele R (2010). [Knee cartilage lesions and occupational load. Results of an arthroscopic study]. *Z Orthop Unfall*, 148, 292-9.
 87. Sun J, Hou XK, Yong K & Shi M (2013). Incongruity affecting osteochondral repair by mosaicplasty technique in an animal model. *Arch Orthop Trauma Surg*, 133, 781-8.
 88. Szerb I, Hangody L, Duska Z & Kaposi NP (2005). Mosaicplasty: long-term follow-up. *Bull Hosp Jt Dis*, 63, 54-62.
 89. Tamer TM (2013). Hyaluronan and synovial joint: function, distribution and healing. *Interdiscip Toxicol*, 6, 111-25.
 90. Taylor WR, Ehrig RM, Heller MO, Schell H, Seebeck P & Duda GN (2006). Tibio-femoral joint contact forces in sheep. *J Biomech*, 39, 791-8.
 91. Teeple E, Elsaid KA, Fleming BC, Jay GD, Aslani K, Crisco JJ & Mechrefe AP (2008). Coefficients of friction, lubricin, and cartilage damage in the anterior cruciate ligament-deficient guinea pig knee. *J Orthop Res*, 26, 231-7.
 92. Thier S & Tonak M (2018a). Influence of Synovial Fluid on Lubrication of Articular Cartilage in Vitro - A Review. *Z Orthop Unfall*, 156, 205-213.
 93. Thier S & Tonak M (2018b). [Influence of Synovial Fluid on Lubrication of Articular Cartilage in Vitro - A Review]. *Z Orthop Unfall*, 156, 205-213.

94. Wagner H (1972). [Possibilities and experiences with cartilage transplantation]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 110, 705-8.
95. Walker PS, Dowson D, Longfield MD & Wright V (1968). "Boosted lubrication" in synovial joints by fluid entrapment and enrichment. *Ann Rheum Dis*, 27, 512-20.
96. Walter C, Leichtle U, Lorenz A, Mittag F, Wulker N, Muller O, Bobrowitsch E & Rothstock S (2013). Dissipated energy as a method to characterize the cartilage damage in large animal joints: an in vitro testing model. *Med Eng Phys*, 35, 1251-5.
97. Walter C, Trappe D, Beck A, Jacob C, Hofmann UK (2020). Effect of graft positioning on dissipated energy in knee osteochondral autologous transplantation—A biomechanical study. *J Orthop Res.*; 1–8.
98. Wang T, Wang DX, Burge AJ, Pais M, Kushwaha B, Rodeo SA & Williams RJ (2018). Clinical and MRI Outcomes of Fresh Osteochondral Allograft Transplantation After Failed Cartilage Repair Surgery in the Knee. *J Bone Joint Surg Am*, 100, 1949-1959.
99. Wathier M, Lakin BA, Bansal PN, Stoddart SS, Snyder BD & Grinstaff MW (2013). A large-molecular-weight polyanion, synthesized via ring-opening metathesis polymerization, as a lubricant for human articular cartilage. *J Am Chem Soc*, 135, 4930-3.
100. Widuchowski W, Widuchowski J & Trzaska T (2007). Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies. *Knee*, 14, 177-82.

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Technik der osteochondralen Transplantation mit Entnahme eines Spenderzylinders (linke Bildseite) und Einbringung des Zylinders in das Empfängerloch (rechte Bildseite)	21
Abbildung 2: Präparation eines Karpometakarpalgelenkes des Schafes	31
Abbildung 3: Einspannen des Präparats in MTS 858 Mini Bionix II	32
Abbildung 4: Präparation eines Kniegelenkes	36
Abbildung 5: Osteochondral Autograft Transfer System	37
Abbildung 6: Präparation mit Darstellung der medialen Femurkondyle	39
Abbildung 7: Nach Defektsetzung Darstellung der medialen Femurkondyle....	40
Abbildung 8: Implantation eines Spenderzylinders (<i>eben</i>). Der „Pfeil“ markiert das Implantat.	41
Abbildung 9: Implantation eines Spenderzylinders (<i>tief</i>). Der „Pfeil“ markiert das Implantat.	42
Abbildung 10: Implantation eines Spenderzylinders (<i>hoch</i>) mit Sicherung durch eine von medial eingebrachte Schraube. Der „Pfeil“ markiert das Implantat....	43
Abbildung 11: Implantation eines Spenderzylinders (<i>defekt</i>), hier nach Versuchsdurchführung. Der „Pfeil“ markiert das Implantat.	44
Abbildung 12: Versuchsaufbau von Vorversuch und Hauptversuch	45
Abbildung 13: Liniengraph Median Dissipative Energie Gelenk 1 (Karpometakarpalgelenk)	49
Abbildung 14: Liniengraph Median Dissipative Energie Gelenk 2 (Karpometakarpalgelenk)	49
Abbildung 15: Liniengraph Median Dissipative Energie Gelenk 3 (Karpometakarpalgelenk)	50
Abbildung 16: Liniengraph Median Dissipative Energie Gelenk 4 (Karpometakarpalgelenk)	50
Abbildung 17: Liniengraph Median Dissipative Energie Gelenk 5 (Karpometakarpalgelenk)	51
Abbildung 18: Liniengraph Median Dissipative Energie Gelenk 6 (Karpometakarpalgelenk)	51

Abbildung 19: Liniengraph Median dissipative Energie aller Gelenke (Karpometakarpalgelenke)	52
Abbildung 20: Box-Whisker-Plots aller Gelenke (Karpometakarpalgelenke)....	53
Abbildung 21: Drehmoment-Zeit-Diagramm und zugehörige Hysteresekurve für den Zustand „defekt“	55
Abbildung 22: Box-Whisker-Plot Dissipative Energie Kniegelenk 1	57
Abbildung 23: Box-Whisker-Plot Dissipative Energie Kniegelenk 2	58
Abbildung 24: Box-Whisker-Plot Dissipative Energie Kniegelenk 3	59
Abbildung 25: Box-Whisker-Plot Dissipative Energie Kniegelenk 4	60
Abbildung 26: Box-Whisker-Plot Dissipative Energie Kniegelenk 5	61
Abbildung 27: Box-Whisker-Plot Dissipative Energie Kniegelenk 6	62
Abbildung 28: Box-Whisker-Plot Dissipative Energie aller Kniegelenke	63

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Randomisierungsschema des Vorversuches	46
Tabelle 2 Randomisierungsschema des Hauptversuches	46
Tabelle 3: Paarweise Vergleiche Karpometakarpalgelenk 1	54
Tabelle 4: Paarweise Vergleiche Karpometakarpalgelenk 5.....	54
Tabelle 5: Deskriptive Statistik der dissipativen Energie aller Kniegelenke in Joule pro Zyklus.....	62
Tabelle 6: p-Werte der paarweisen Vergleiche aller Gelenke Knie	64

7 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Versuchsvorbereitung und Versuchsdurchführung erfolgte im Biomechaniklabor der Universitätsklinik für Orthopädie des Universitätsklinikums Tübingen durch Dominik Trappe.

Die Technik der Versuchsdurchführungen wurde in vorangegangenen Studien durch Dr. med. Christian Walter und Dr. biol. hum. Evgenij Bobrowitsch erprobt, validiert und etabliert. Aufbauend auf diesen Studien erfolgte die Versuchsanordnung und Durchführung in dieser Arbeit.

Die Präparation der einzelnen Gelenke inklusive Einbettung in die Zylinder erfolgte durch Dominik Trappe.

Im Vorversuch wurden die einzelnen Gelenke durch Dominik Trappe in die Maschine eingespannt und mit den einzelnen Flüssigkeiten benetzt.

Im Hauptversuch erfolgte die osteochondrale Transplantation mit Präparation, Gewinnung und Implantation der osteochondralen Zylinder in den jeweiligen Konfigurationen ebenfalls durch Dominik Trappe.

Die Maschine bzw. der Roboter wurden durch Dr. biol. hum. Evgenij Bobrowitsch programmiert und die gewonnenen Rohdaten zur Verfügung gestellt.

Die Auswertung und Analyse der aus den Versuchen erhobenen Daten erfolgte durch Dominik Trappe. Statistische Beratung und Unterstützung wurden durch Herrn Prof. Dr. Martin Eichner, Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen, sowie durch Frau Dr. rer. medic. Silke Lange, freiberufliche Statistikerin aus Witten, gegeben.

Die Abfassung des Manuskripts erfolgte durch Dominik Trappe.

Alle Abbildungen und Tabellen wurden mit Ausnahme von Abbildung 21 durch Dominik Trappe erstellt.

Abbildung 21 wurde von Herrn Dr. Alexander Beck erstellt und zur Verfügung gestellt.

Herr Dr. med. Christian Walter, Stellvertretender Ärztlicher Direktor der Universitätsklinik für Orthopädie des Universitätsklinikums Tübingen, hat die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert.

Bei der Anfertigung der Dissertationsschrift wurden ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet.

8 Veröffentlichung

Die aus dem Hauptversuch hervorgegangene Veröffentlichung mit dem Titel „Effect of graft positioning on dissipated energy in knee osteochondral autologous transplantation – A biomechanical study“ (Walter C, Trappe D, Beck A, Jacob C, Hofmann UK), wurde am 22. Januar 2020 im Journal of Orthopaedic Research veröffentlicht.

Die statistische Analyse für die Publikation erfolgte unabhängig von meiner Auswertung.

9 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Nikolaus Wülker, Direktor der Universitätsklinik für Orthopädie, Universitätsklinikum Tübingen, für die Überlassung des Promotionsthemas und die Möglichkeit, die Versuche im Biomechaniklabor durchführen zu können.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Christian Walter, Stellvertretender Ärztlicher Direktor der Universitätsklinik für Orthopädie, der mich immer unterstützt hat und mir mit Rat und Tat bei den Experimenten und der Abfassung der Arbeit zur Seite stand.

Ich danke sehr herzlich Herrn Dr. Evgenij Bobrowitsch, der die Einstellung des Roboters im Biomechaniklabor bei Vor- und Hauptversuchen vorgenommen hat, sodass die Experimente erfolgreich durchgeführt werden konnten.

Ein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin Eichner, Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie, Universitätsklinikum Tübingen und Frau Dr. rer. medic. Silke Lange, freiberufliche Statistikerin aus Witten, für die Beratung bei den statistischen Berechnungen.

Ich danke zudem der Metzgerei Hans Fischer für die Überlassung der Präparate.

Einen ganz herzlichen Dank sage ich meiner Frau Sandra, meinen Kindern Alma und Bruno und meinen Eltern, die mich immer mit viel Geduld und großem Ansporn, vor allem in arbeitsintensiven Phasen, unterstützt haben.