

4 ERGEBNISSE

4.1 Subjektive Beurteilung des Heilungsverlaufs

Keines der Tiere wies während des postoperativen Heilungsverlaufs ein gestörtes Allgemeinbefinden auf. Die Futter- und Wasseraufnahme waren unbeeinträchtigt. Alle Tiere wurden mit maximal 2 Scorepunkten bewertet.

Die Mobilität war infolge der Operation zunächst eingeschränkt, nahm aber beständig zu. Alle Tiere zeigten initial eine fast vollständige Schonung des linken Hinterlaufes, eine geringfügige Belastung der Gliedmaße erfolgte auf den Klauenspitzen. Palpatorisch war bis maximal zwei Wochen nach der Operation ein Kniegelenkserguß festzustellen, jedoch war der Kniebereich bei keinem der Tiere vermehrt warm oder schmerzempfindlich. Die Umfangsvermehrung ging innerhalb der ersten ein bis zwei Wochen beständig zurück, einhergehend mit einer sukzessiven Mehrbelastung der betroffenen Gliedmaße.

Zum Zeitpunkt des Fädenziehens am achten postoperativen Tag war die Hautwunde vollständig verheilt. Keines der Tiere wies Wundheilungsstörungen oder Sekundärinfektionen auf.

Bei zwei Tieren (Tiere 45 und 46) wurde in der ersten Woche nach der Operation palpatorisch eine stationäre Patellaluxation nach medial diagnostiziert. Dieser Befund wurde jeweils röntgenologisch bestätigt. Beide Tiere wiesen jedoch ebenfalls keine Entzündungserscheinungen oder ein erhöhtes Schmerzempfinden im Kniebereich auf. Die postoperative Umfangsvermehrung entsprach der bei den anderen Tieren vorliegenden. Zudem begannen auch diese beiden Tiere, mit Abnahme der Schwellung das betroffene Bein sukzessive mehr zu belasten. Jedoch erfolgte bei beiden Tieren keine Vollbelastung der Gliedmaße innerhalb der postoperativen Standzeit von sechs Wochen.

4.2 Ergebnisse der Ganganalyse

Erkennbar wird eine deutliche Entlastung der vom Knorpeldefekt betroffenen linken Hintergliedmaße. Die maximale Bodenkontaktkraft, bezogen auf das aktuelle Körpergewicht des jeweiligen Tieres, sowie die Kontaktfläche sind drei Tage nach der Operation signifikant reduziert ($p = 0,007$ bzw. $p = 0,005$). Gleichzeitig erhöht sich die Bodenkontaktzeit signifikant ($p = 0,021$). Zwei Wochen nach der Operation ist jedoch eine Rückkehr aller Parameter auf das präoperative Ausgangsniveau zu verzeichnen.

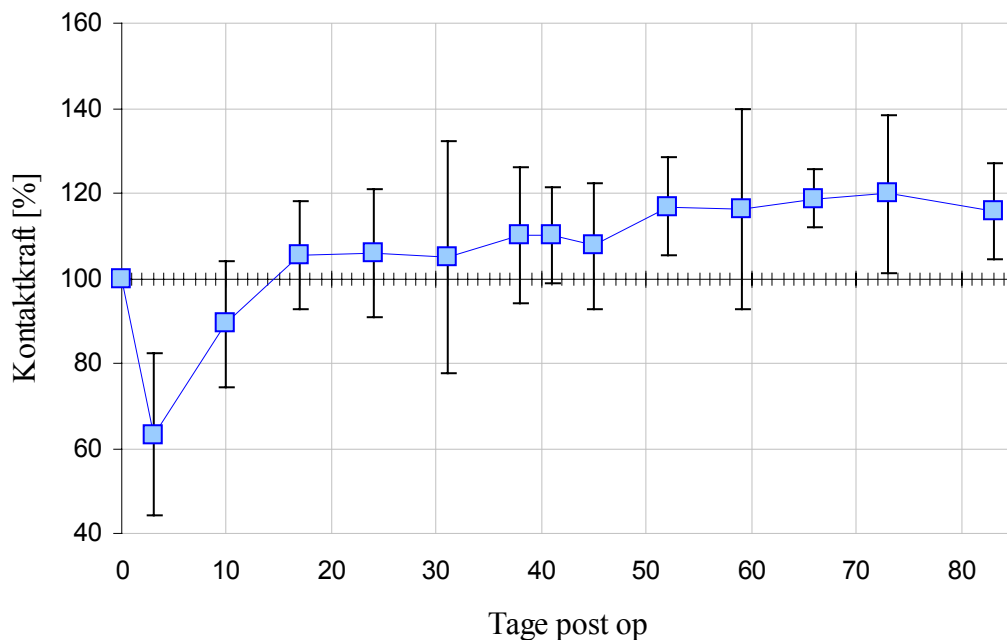


Abbildung 4.2-1: Maximale Bodenkontaktkraft bezogen auf das jeweilige Körpergewicht eines Tieres für das linke Hinterbein. Darstellung der Mittelwerte mit einfacher Standardabweichung. Die Daten der einzelnen postoperativen Messungen sind in prozentualen Bezug zur präoperativen Messung gesetzt.

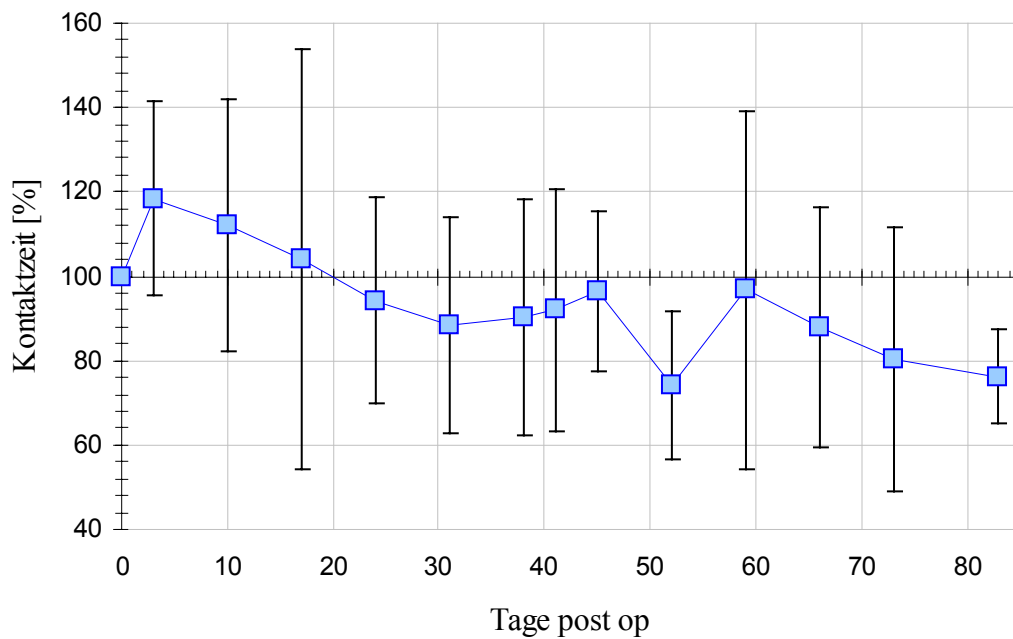


Abbildung 4.2-2: Bodenkontaktzeit für das linke Hinterbein. Darstellung der Mittelwerte mit einfacher Standardabweichung. Die Daten der postoperativen Messungen sind in prozentualen Bezug zur präoperativen Messung gesetzt.

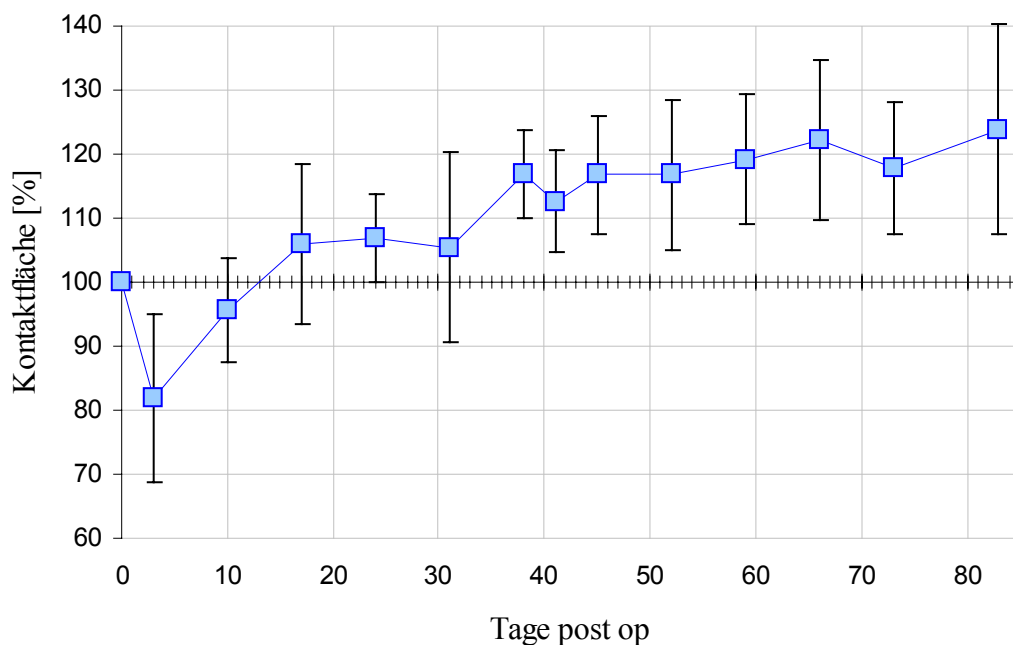


Abbildung 4.2-3: Maximale Bodenkontaktfläche für das linke Hinterbein. Darstellung der Mittelwerte mit einfacher Standardabweichung. Die Daten der postoperativen Messungen sind in prozentualen Bezug zur präoperativen Messung gesetzt.

4.3 Ergebnisse der visuellen Beurteilung bei der Explantation

Bei den Tieren der Gruppe I (4 Wochen) war der Defektbereich sowohl bei den mit Wachstumshormon behandelten Tieren, als auch bei den Tieren der Placebogruppe unter Niveau aufgefüllt. Der Defektbereich war noch deutlich zu erkennen. Die Regeneratoberfläche sah rau aus und hatte eine stumpfe, leicht bräunliche Färbung. Bei den Tieren der Gruppe II (6 Wochen) war der Defekt zumeist bis auf das Niveau des umliegenden Gelenkknorpels aufgefüllt, einige Tiere der Placebogruppe wiesen eine Defektfüllung und Regeneratbeschaffenheit auf, wie für Gruppe I beschrieben. Der Hauptanteil dieser 6 Wochen Gruppe zeigte aber einen ebenmäßigen, glatten, glänzenden und elfenbeinfarbenen Defektbereich auf, dessen Ränder nicht mehr genau vom umliegenden Knorpel abzugrenzen waren. Bei den Tieren der Gruppe III (12 Wochen) waren die ursprünglichen Grenzen des Defektbereichs nur noch schwer auszumachen. Bei allen sechs Tieren waren die Defekte auf das Niveau des umliegenden Gewebes aufgefüllt, die Oberfläche war identisch mit der des umliegenden Gelenkknorpels und zwar elfenbeinfarben glatt und glänzend. Es waren keine Unterschiede zwischen Tieren der mit Placebo und der mit Wachstumshormon behandelten Gruppen auszumachen. Bei keiner der drei Gruppen waren makroskopisch Risse oder Spalten erkennbar, das Defektgewebe war fest mit dem umliegenden Gelenkknorpel verbunden. Kein Kniegelenk wies Anzeichen für eine Arthrose oder Synovitis auf.

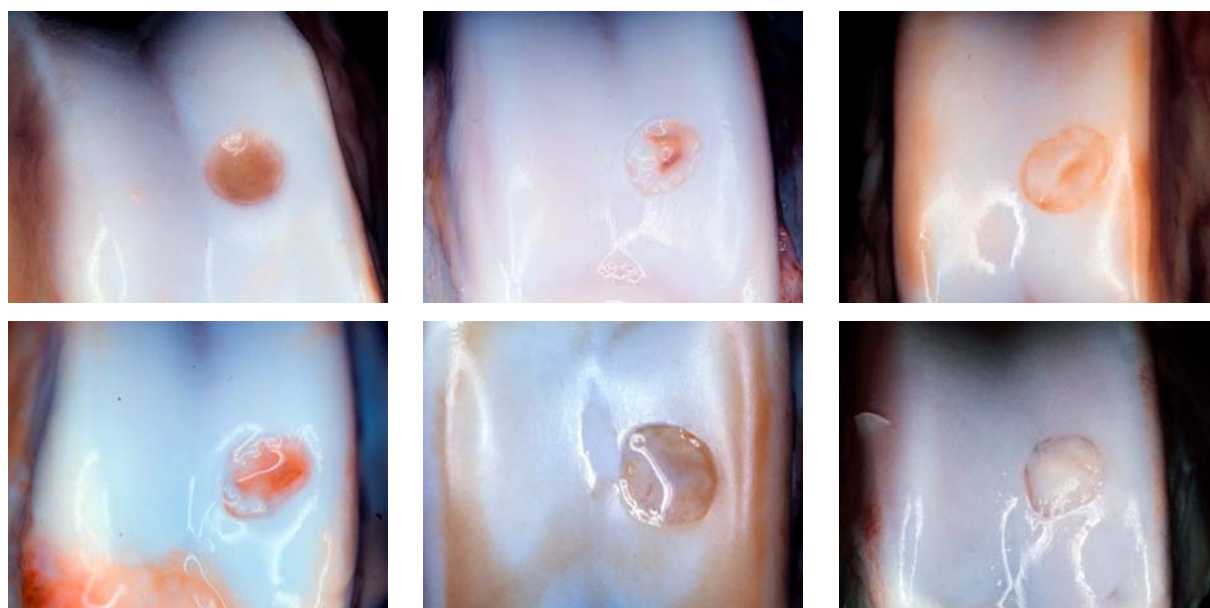


Abbildung 4.3-1: Defektbereich nach Tötung der Tiere, exemplarische Auswahl jeweils eines Tieres pro Gruppe: oben: Placebotiere, unten: mit Wachstumshormon behandelte Tiere; von links nach rechts: Gruppe I (4 Wochen), Gruppe II (6 Wochen), Gruppe III (12 Wochen)

4.4 Ergebnisse der histomorphometrischen Auswertung

4.4.1 Ergebnisse der Bildanalyse

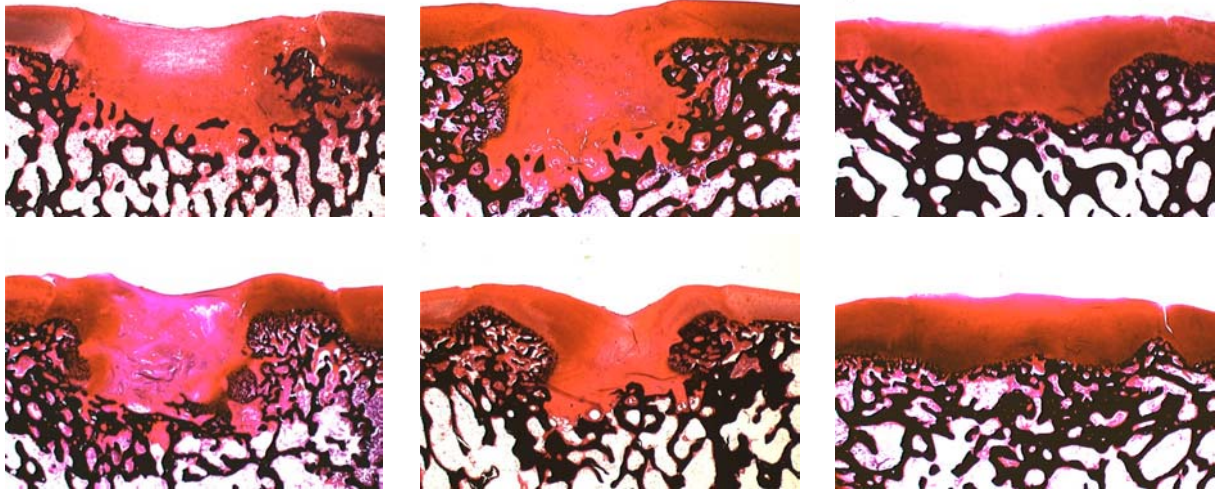


Abbildung 4.4-1: exemplarische Auswahl jeweils eines Schnittpräparats pro Gruppe; oben: Placebotiere, unten: mit Wachstumshormon behandelte Tiere; von links nach rechts: Gruppe I (4 Wochen), Gruppe II (6 Wochen), Gruppe III (12 Wochen); Färbung mit Safranin-Orange / vonKossa, ca. 15-fache Vergrößerung.

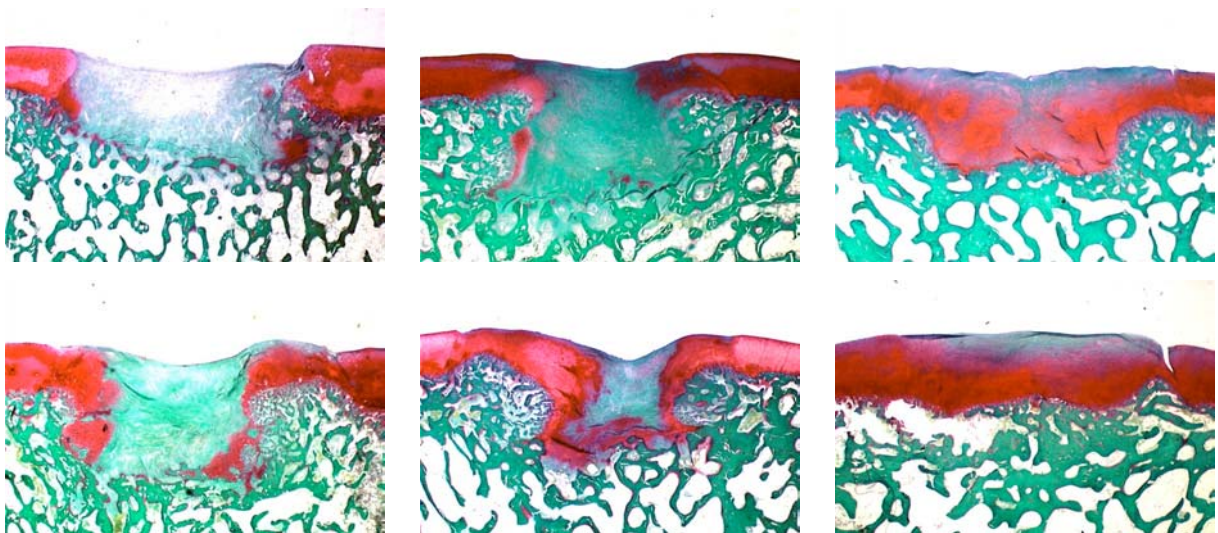


Abbildung 4.4-2: exemplarische Auswahl jeweils eines Schnittpräparats pro Gruppe; oben: Placebotiere, unten: mit Wachstumshormon behandelte Tiere; von links nach rechts: Gruppe I (4 Wochen), Gruppe II (6 Wochen), Gruppe III (12 Wochen); Färbung mit Safranin-Orange / Lichtgrün, ca. 15-fache Vergrößerung

Absolute Werte		Gruppe I (4 Wochen)		Gruppe II (6 Wochen)		Gruppe III (12 Wochen)	
		Placebo	GH	Placebo	GH	Placebo	GH
		<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 11	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 3	<i>n</i> = 3
Defektgröße	Mittelwert	13,56	14,38	13,25	12,37	13,60	13,99
	Std.abw.	1,92	1,20	1,56	1,28	1,79	1,33
	Median	13,53	14,43	13,35	12,70	13,99	14,70
	1. / 3. Quartil	12,16 / 15,15	13,33 / 15,34	11,91 / 14,36	11,33 / 13,53	11,65 / 15,17	12,46 / 14,81
	Min / Max	10,06 / 16,56	12,54 / 16,13	10,22 / 15,46	10,28 / 13,79	11,65 / 15,17	12,46 / 14,81
Kallusfläche	Mittelwert	4,18	4,26	4,38	5,50	4,64	7,02
	Std.abw.	1,51	1,69	1,73	1,81	1,46	1,59
	Median	3,98	3,54	3,99	5,65	4,30	6,13
	1. / 3. Quartil	2,91 / 5,44	3,26 / 5,53	3,07 / 5,78	3,81 / 7,04	3,37 / 6,24	6,07 / 8,86
	Min / Max	1,99 / 7,04	1,89 / 7,25	2,19 / 7,78	2,46 / 8,53	3,37 / 6,24	6,07 / 8,86
Knochenfläche	Mittelwert	2,31	2,27	2,23	3,07	2,80	3,81
	Std.abw.	0,66	0,92	0,87	0,81	0,92	0,89
	Median	2,26	2,08	2,08	3,22	2,71	3,62
	1. / 3. Quartil	1,8 / 2,93	1,64 / 2,81	1,6 / 2,5	2,26 / 3,79	1,92 / 3,76	3,03 / 4,78
	Min / Max	1,23 / 3,25	1,15 / 4,3	1,31 / 4,21	1,59 / 4,01	1,92 / 3,76	3,03 / 4,78
nichtsäure Defektfüllung	Mittelwert	8,31	9,33	7,03	6,58	8,01	6,79
	Std.abw.	2,20	1,13	1,47	1,49	1,64	1,63
	Median	8,57	9,09	7,14	6,42	8,34	5,87
	1. / 3. Quartil	6,57 / 9,99	8,83 / 10,17	6,6 / 8,37	5,19 / 8,07	6,23 / 9,45	5,83 / 8,68
	Min / Max	4,37 / 12	7,3 / 11,31	4,44 / 8,63	4,58 / 8,69	6,23 / 9,45	5,83 / 8,68
Knorpel- fläche	Mittelwert	1,15	1,46	2,26	2,66	4,81	5,63
	Std.abw.	0,97	0,86	1,61	1,91	3,74	0,92
	Median	0,90	1,23	1,29	1,94	5,04	5,17
	1. / 3. Quartil	0,42 / 2,04	0,87 / 2,15	0,97 / 3,88	0,94 / 4,47	0,96 / 8,42	5,02 / 6,69
	Min / Max	0 / 3,19	0,24 / 3,21	0,65 / 4,91	0,54 / 6,14	0,96 / 8,42	5,02 / 6,69
Binde- gewebe	Mittelwert	7,11	7,86	4,77	4,18	3,20	2,90
	Std.abw.	2,72	1,74	1,83	2,50	2,13	2,64
	Median	7,44	7,71	4,16	4,57	3,30	2,00
	1. / 3. Quartil	5,21 / 8,78	6,99 / 9,57	3,47 / 6,43	1,88 / 6,27	1,03 / 5,28	0,82 / 5,87
	Min / Max	2,69 / 12	4,67 / 10,48	1,91 / 7,38	0,1 / 7,56	1,03 / 5,28	0,82 / 5,87
Nichtfüllung	Mittelwert	2,26	1,83	2,09	0,80	0,96	0,30
	Std.abw.	1,28	1,44	1,31	0,67	0,32	0,51
	Median	2,06	1,32	2,32	0,75	1,12	0,00
	1. / 3. Quartil	1,04 / 3,24	0,63 / 2,69	0,53 / 3,18	0,2 / 1,23	0,59 / 1,17	0 / 0,89
	Min / Max	0,81 / 4,6	0,37 / 4,75	0 / 3,66	0 / 1,97	0,59 / 1,17	0 / 0,89
Resorptions- fläche	Mittelwert	0,71	1,34	0,76	0,74	0,96	0,50
	Std.abw.	0,94	1,30	1,14	0,99	1,17	0,55
	Median	0,38	1,04	0,33	0,41	0,62	0,40
	1. / 3. Quartil	0 / 1,41	0,33 / 2,18	0 / 1,17	0,01 / 1,34	0 / 2,26	0 / 1,09
	Min / Max	0 / 2,76	0 / 4,12	0 / 3,75	0 / 3,34	0 / 2,26	0 / 1,09

Tabelle 4.4-1: Deskriptive statistische Darstellung der absoluten Flächenwerte [mm²] der einzelnen Parameter für die jeweiligen Gruppen

Prozentuale Werte		Gruppe I (4 Wochen)		Gruppe II (6 Wochen)		Gruppe III (12 Wochen)	
		Placebo	GH	Placebo	GH	Placebo	GH
		<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 11	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 3	<i>n</i> = 3
Kallus/ Gesamtdefekt [%]	Mittelwert	31,32	29,29	33,68	44,26	34,04	50,13
	Std.abw.	11,43	10,53	14,21	13,44	8,87	9,52
	Median	31,30	24,64	27,87	45,49	36,91	48,72
	1. / 3. Quartil	21,32 / 41,75	22,42 / 37,06	22,41 / 50,32	33,11 / 53,85	24,09 / 41,13	41,39 / 60,27
	Min / Max	14,55 / 48,51	14,23 / 47,6	15,54 / 56,56	21,73 / 64,85	24,09 / 41,13	41,39 / 60,27
Knochen/ Gesamtdefekt [%]	Mittelwert	17,46	15,55	17,10	24,75	20,59	27,09
	Std.abw.	5,98	5,63	6,64	6,08	6,00	4,70
	Median	17,47	15,42	15,60	25,27	23,26	24,44
	1. / 3. Quartil	11,77 / 21,66	11,79 / 17,77	11,49 / 24,46	19,67 / 29,19	13,72 / 24,79	24,32 / 32,52
	Min / Max	8,99 / 29,62	8,66 / 28,42	9,3 / 27,23	14,05 / 35,24	13,72 / 24,79	24,32 / 32,52
nichtossäre Defektfüllung/ Gesamtdefekt [%]	Mittelwert	60,50	64,94	53,28	53,55	58,67	48,46
	Std.abw.	9,76	6,44	10,42	13,19	7,73	9,55
	Median	63,20	65,88	55,00	47,23	54,98	47,11
	1. / 3. Quartil	54,14 / 66,76	58,8 / 70,96	49,44 / 58,48	45,27 / 63,31	53,48 / 67,55	39,66 / 58,61
	Min / Max	43,44 / 73,02	54,8 / 72,5	29,17 / 70,28	38,14 / 76,77	53,48 / 67,55	39,66 / 58,61
Knorpel/ Gesamtdefekt [%]	Mittelwert	8,67	10,31	17,34	21,23	33,88	40,27
	Std.abw.	7,18	6,09	12,78	14,36	25,98	5,61
	Median	6,43	9,16	9,49	16,07	33,22	41,49
	1. / 3. Quartil	3,35 / 13,78	5,62 / 14,56	7,64 / 30,64	7,73 / 36,32	8,24 / 60,19	34,15 / 45,17
	Min / Max	0 / 23,32	1,62 / 21,08	4,2 / 41,3	4,31 / 44,95	8,24 / 60,19	34,15 / 45,17
Bindegewebe/ Gesamtdefekt [%]	Mittelwert	51,30	54,62	35,94	34,60	24,81	22,06
	Std.abw.	15,28	10,67	13,54	20,34	19,16	22,05
	Median	54,09	55,40	33,95	39,21	21,75	13,50
	1. / 3. Quartil	43,48 / 60,81	48,29 / 64,14	24,9 / 42,7	15,53 / 48,96	7,36 / 45,32	5,58 / 47,11
	Min / Max	20,32 / 72,46	35,84 / 67,88	16,06 / 61,21	0,73 / 60,38	7,36 / 45,32	5,58 / 47,11
Nichtfüllung/ Gesamtdefekt [%]	Mittelwert	16,35	13,15	15,11	6,53	7,29	2,38
	Std.abw.	8,31	11,18	9,23	5,53	3,01	4,12
	Median	16,09	8,46	16,53	5,79	8,36	0,00
	1. / 3. Quartil	7,73 / 23,63	4,17 / 20,64	4,31 / 22,7	1,79 / 9,21	3,89 / 9,61	0 / 7,14
	Min / Max	6,98 / 28,05	2,73 / 36,45	0 / 25,98	0 / 16,8	3,89 / 9,61	0 / 7,14
Kallusdichte (Knochen/ Kallus) [%]	Mittelwert	56,92	54,34	51,99	57,25	60,08	54,31
	Std.abw.	8,02	10,41	8,03	6,16	3,03	4,58
	Median	58,84	54,16	50,53	57,42	60,26	53,95
	1. / 3. Quartil	48,07 / 62,49	47,68 / 63,01	47,41 / 59,82	54,54 / 62,88	56,97 / 63,02	49,92 / 59,05
	Min / Max	45,49 / 70,55	30,78 / 68,41	36,84 / 62,99	41,97 / 64,63	56,97 / 63,02	49,92 / 59,05

Tabelle 4.4-2: deskriptive statistische Darstellung der einzelnen, auf die Gesamtdefektfläche bezogenen Parameter, [%] für die jeweiligen Gruppen

Im Folgenden die Darstellung für die einzelnen Regeneratkomponenten als Boxplots.

Man beachte die unterschiedliche Skalierung der Abszisse.

Ausreißer sind mit einer Raute markiert: \diamond .

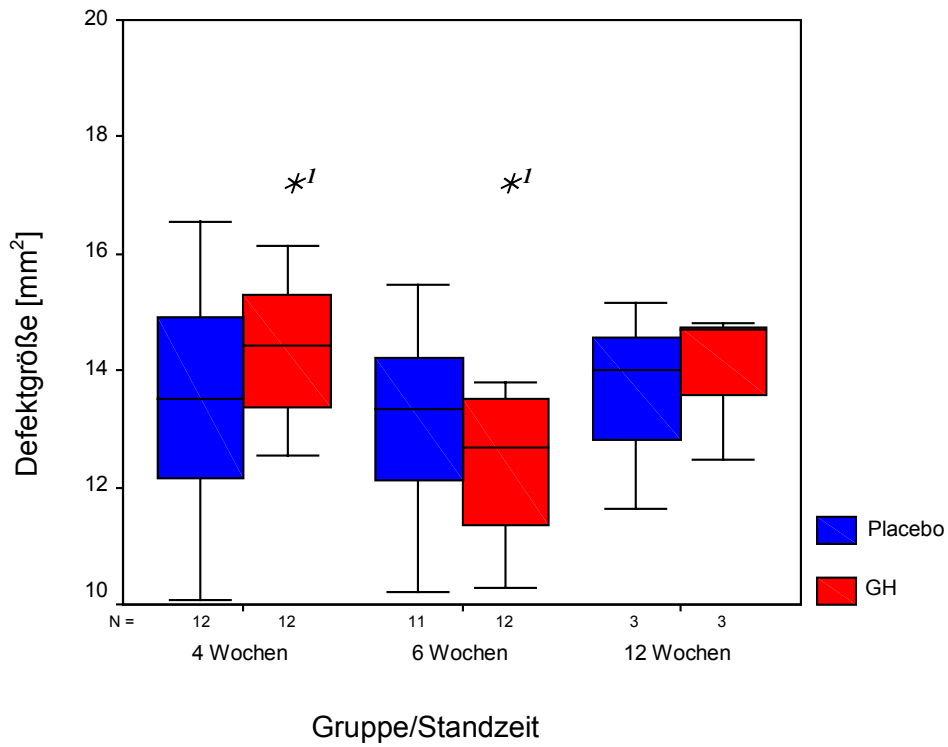


Abbildung 4.4-3: Gemessene Defektfläche [mm²] $p^{*I} = 0,004$

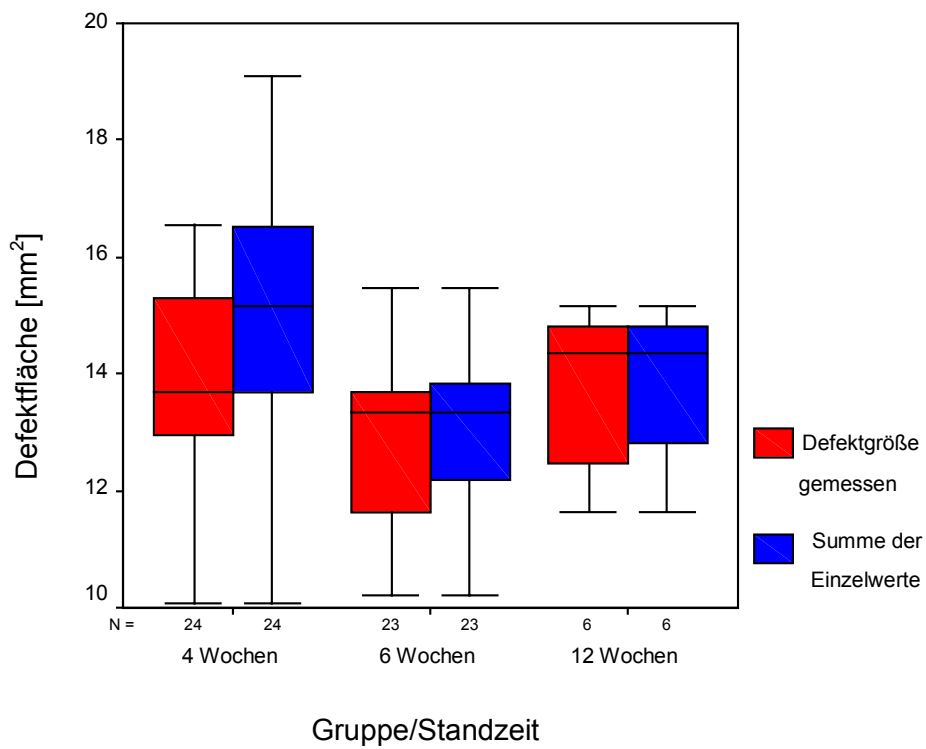


Abbildung 4.4-4: Vergleich der gemessenen Defektfläche [mm²] mit der Defektfläche als Summe der gemessenen Einzelflächen [mm²]

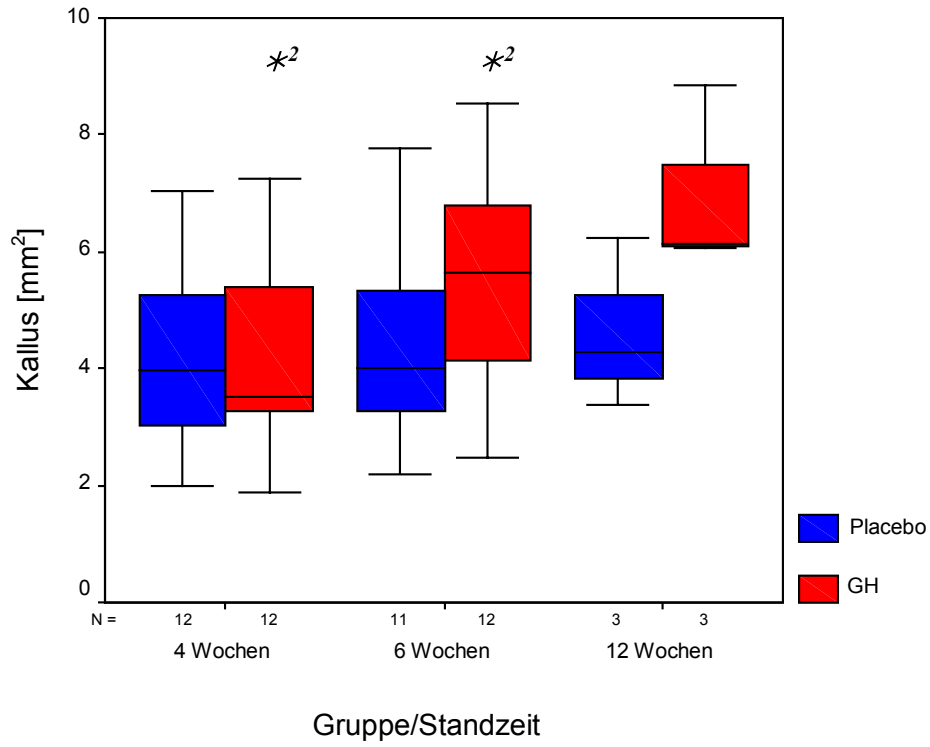


Abbildung 4.4-5: Kallusfläche [mm²], $p^{*2} = 0,048$

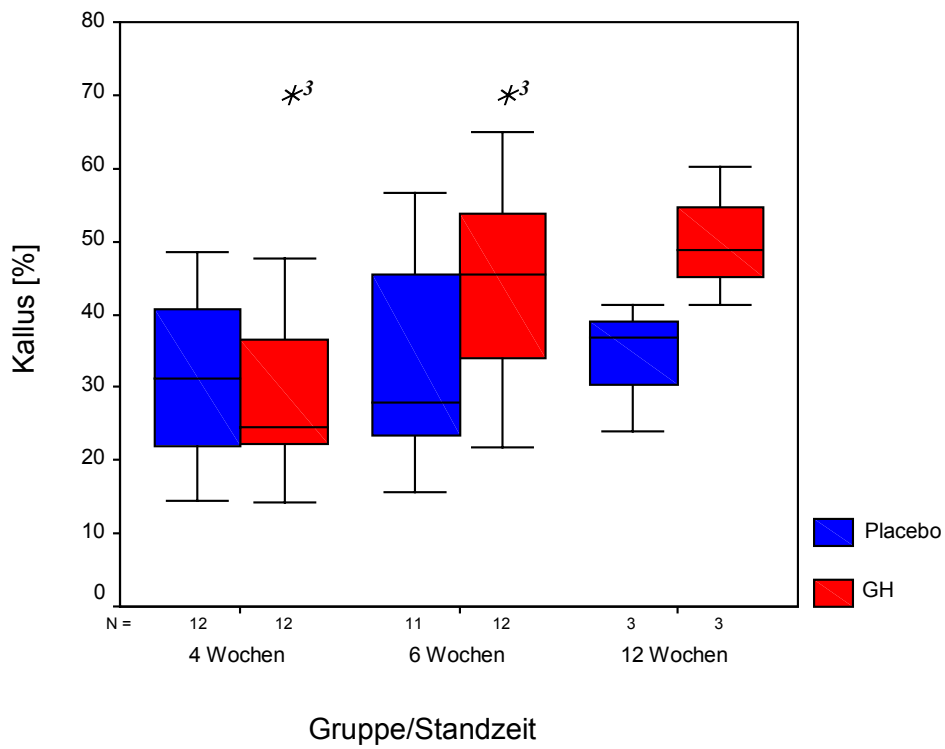


Abbildung 4.4-6: Kallusfläche bezogen auf die gemessene Defektfläche [%], $p^{*3} = 0,012$

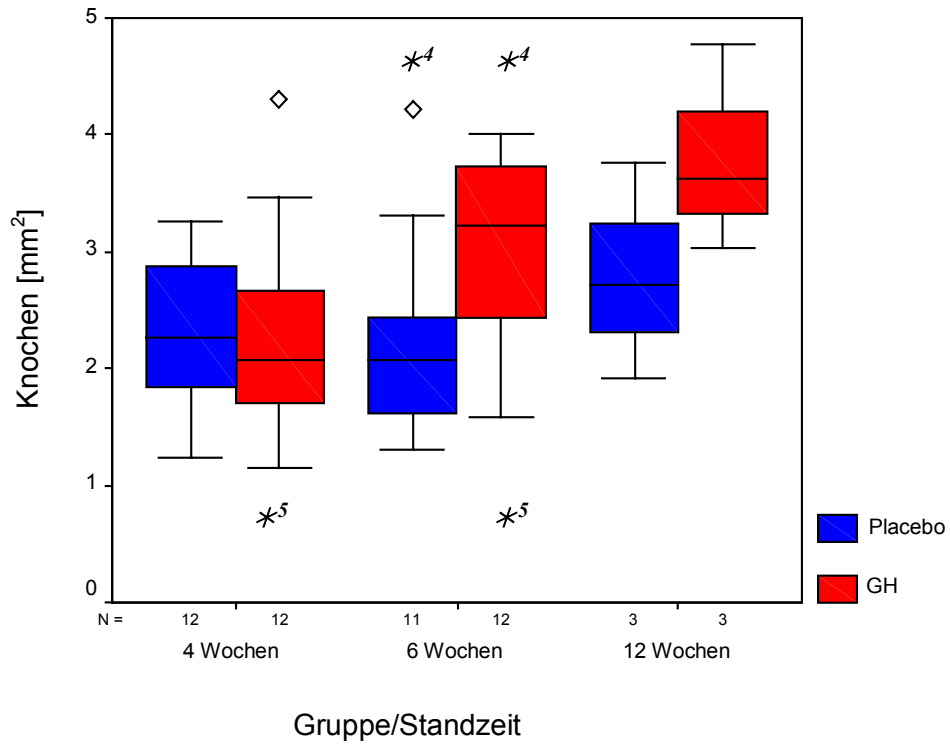


Abbildung 4.4-7: Knochenfläche [mm²], $p^{*4} = 0,037$; $p^{*5} = 0,045$

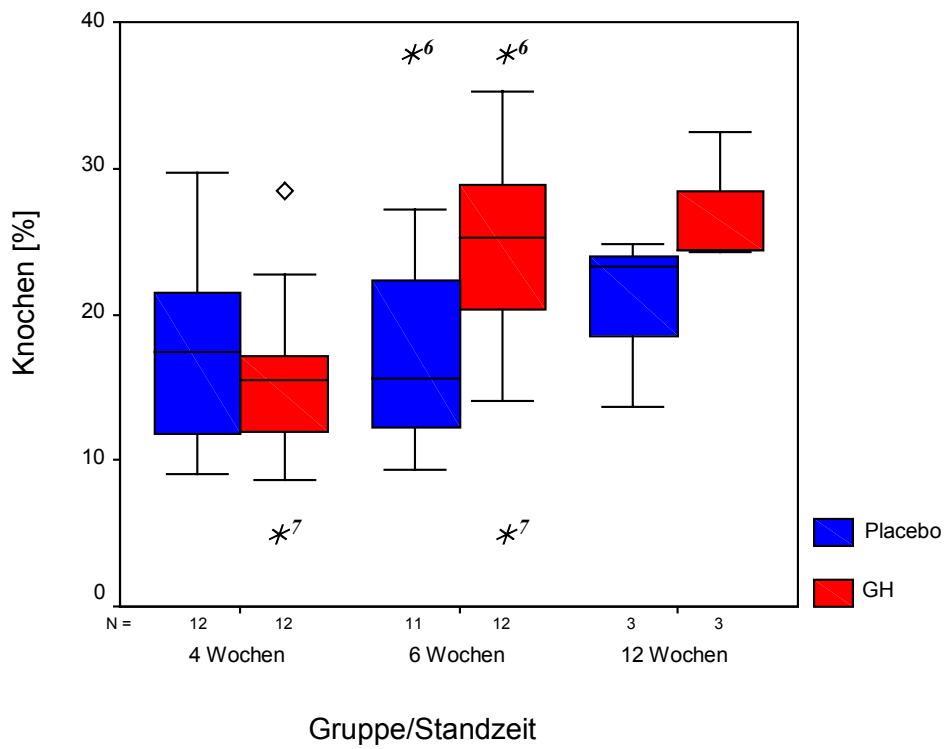


Abbildung 4.4-8: Knochenfläche bezogen auf die gemessene Defektfläche [%], $p^{*6} = 0,011$; $p^{*7} = 0,001$

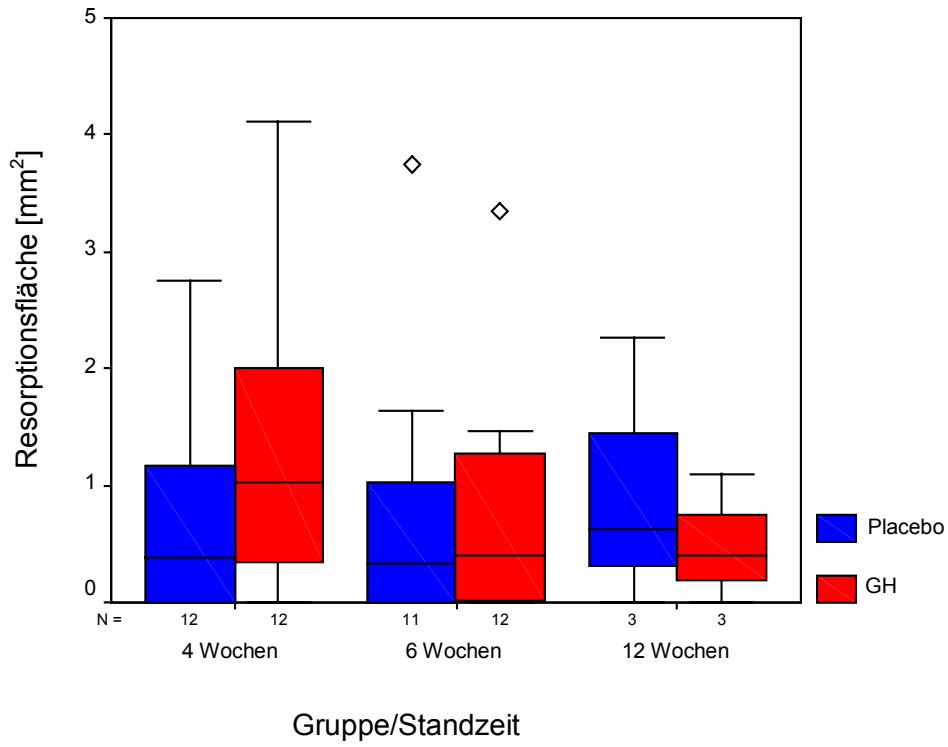


Abbildung 4.4-9: Resorptionsfläche [mm²], n.s.

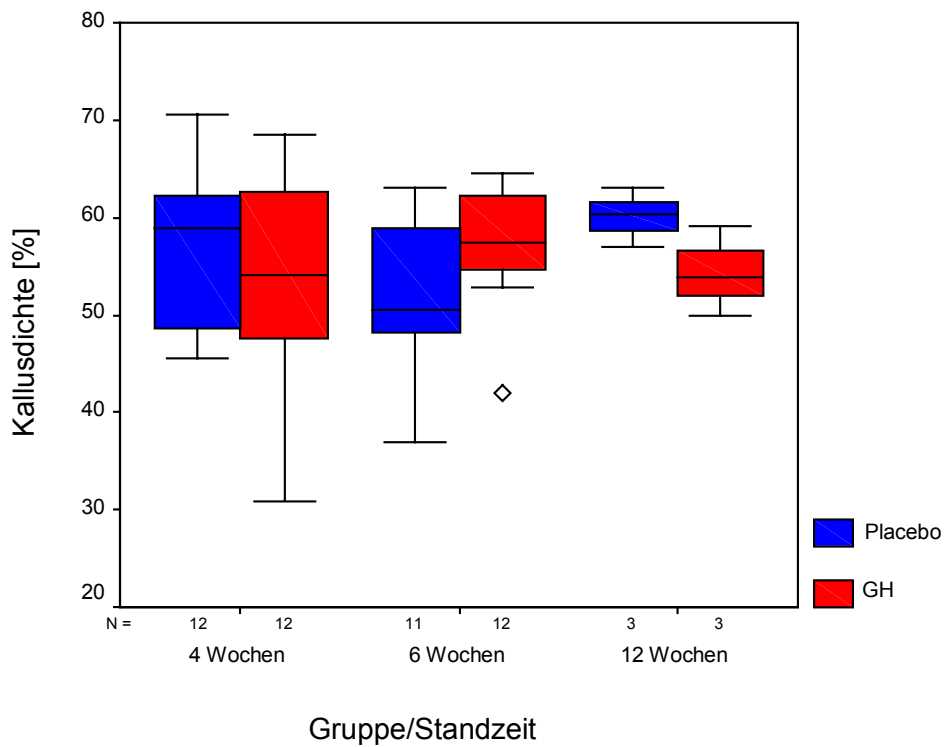


Abbildung 4.4-10: Kallusdichte [%], n.s.

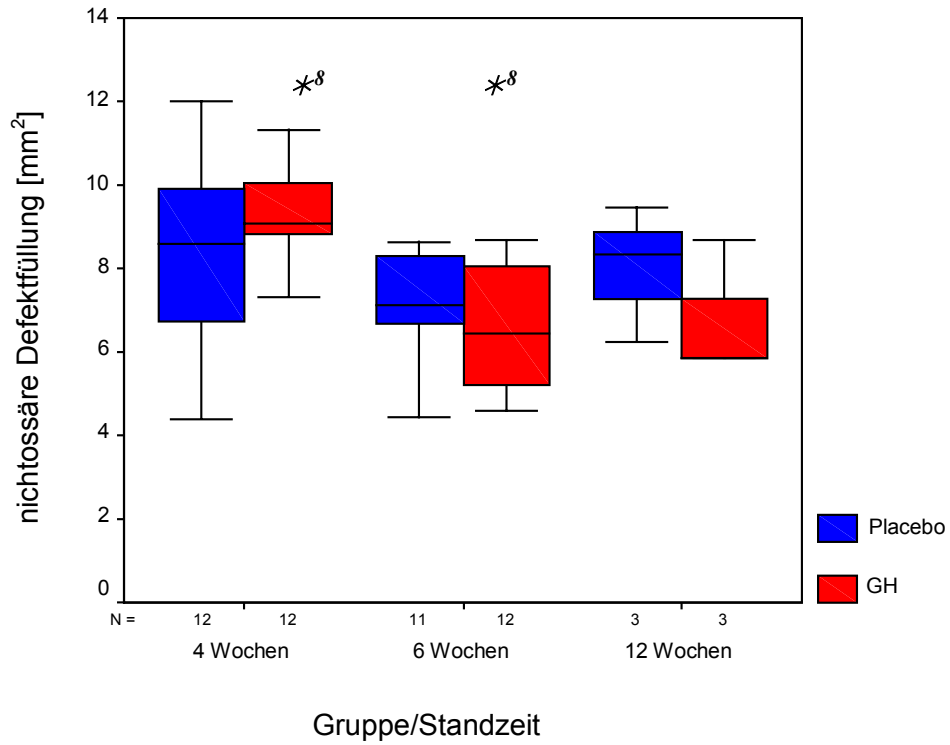


Abbildung 4.4-11: nichtossäre Füllung („weicher Kallus“) [mm²], $p^{*8} < 0,001$

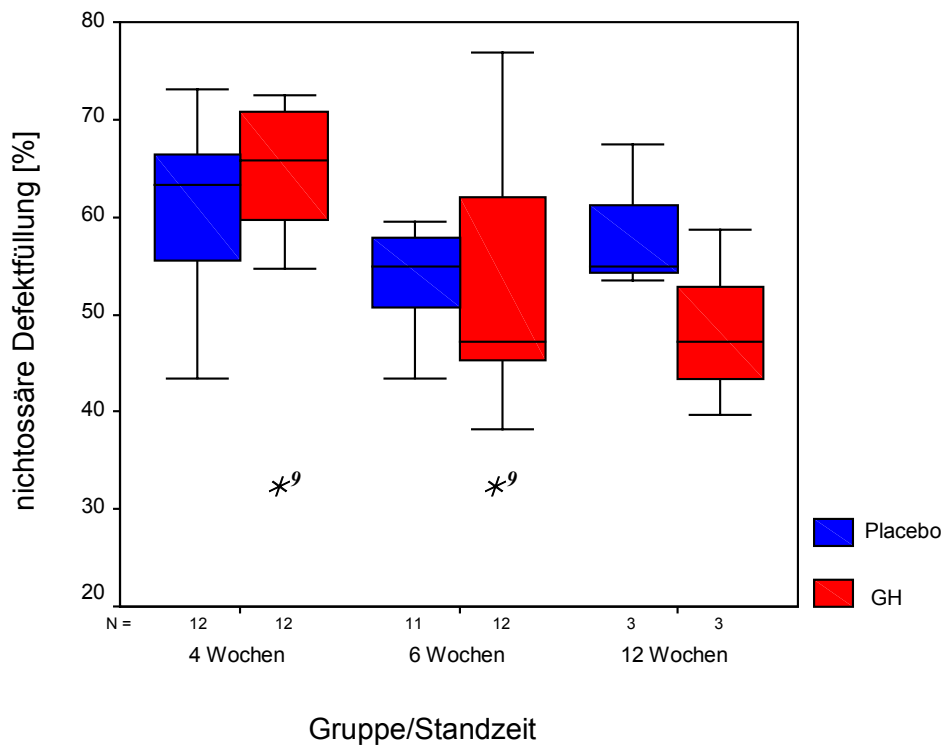


Abbildung 4.4-12: Fläche der nichtossären Füllung bezogen auf die gemessene Defektfläche [%], $p^{*9} = 0,033$

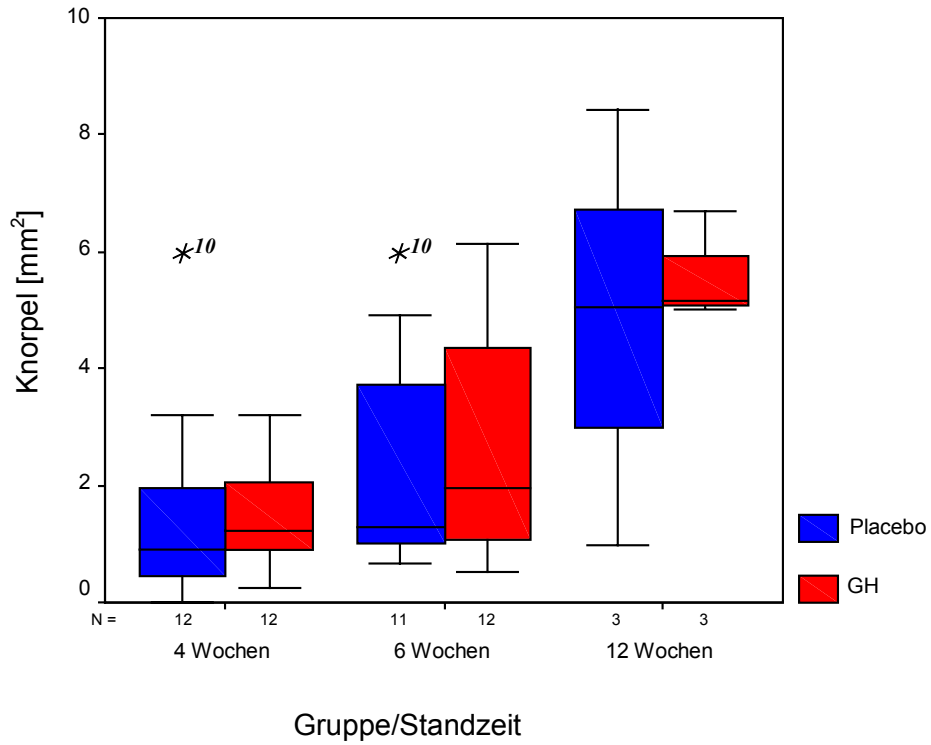


Abbildung 4.4-13: Knorpelfläche [mm²], $p^{*10} = 0,044$

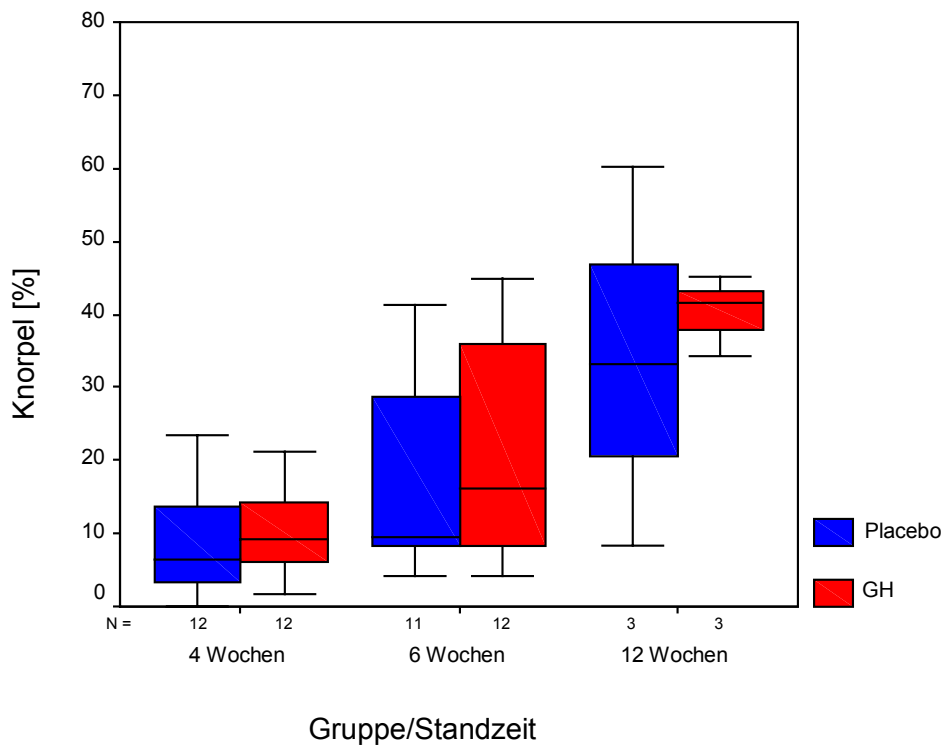


Abbildung 4.4-14: Knorpelfläche bezogen auf die gemessene Defektfläche [%], n.s.

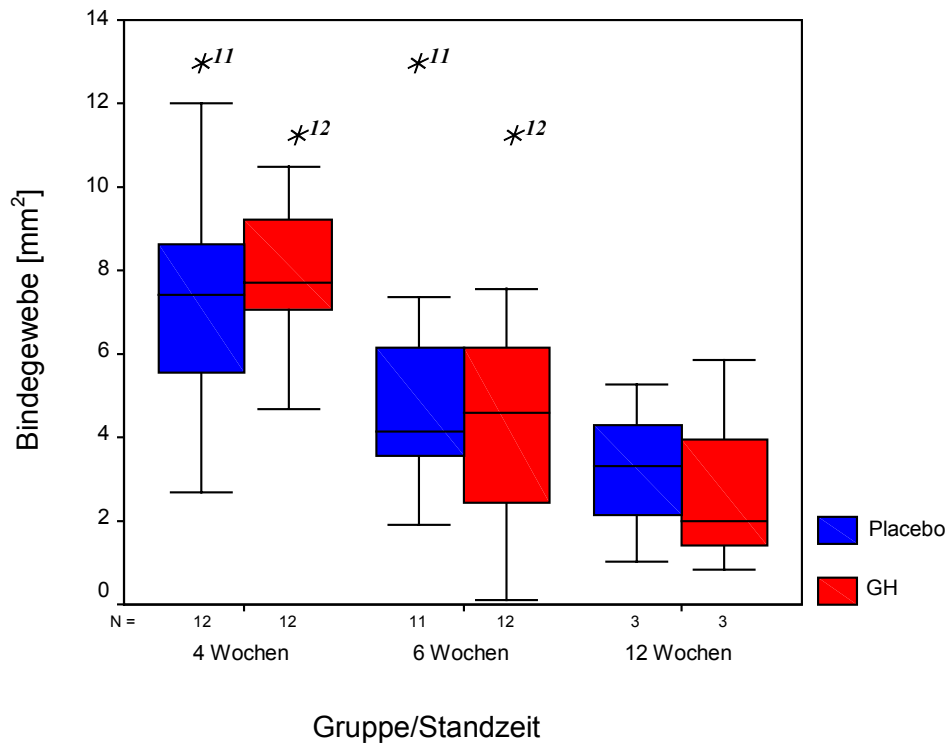


Abbildung 4.4-15: Bindegewebsfläche [mm²], $p^{*11} = 0,037$; $p^{*12} < 0,001$

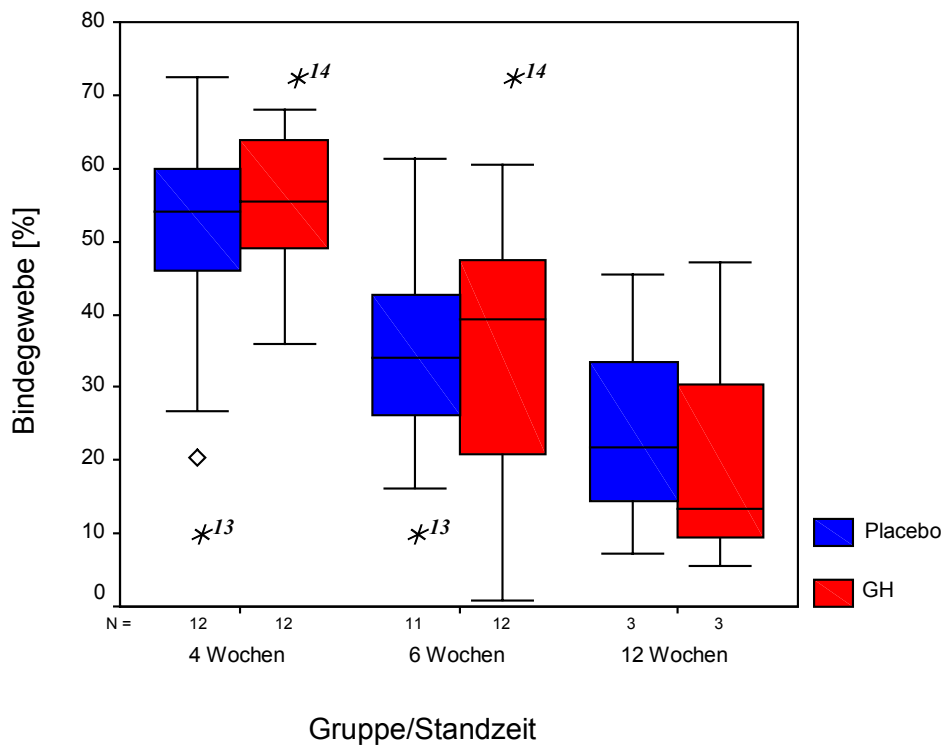


Abbildung 4.4-16: Bindegewebsfläche bezogen auf die gemessene Defektfläche [%], $p^{*13} = 0,032$; $p^{*14} = 0,011$

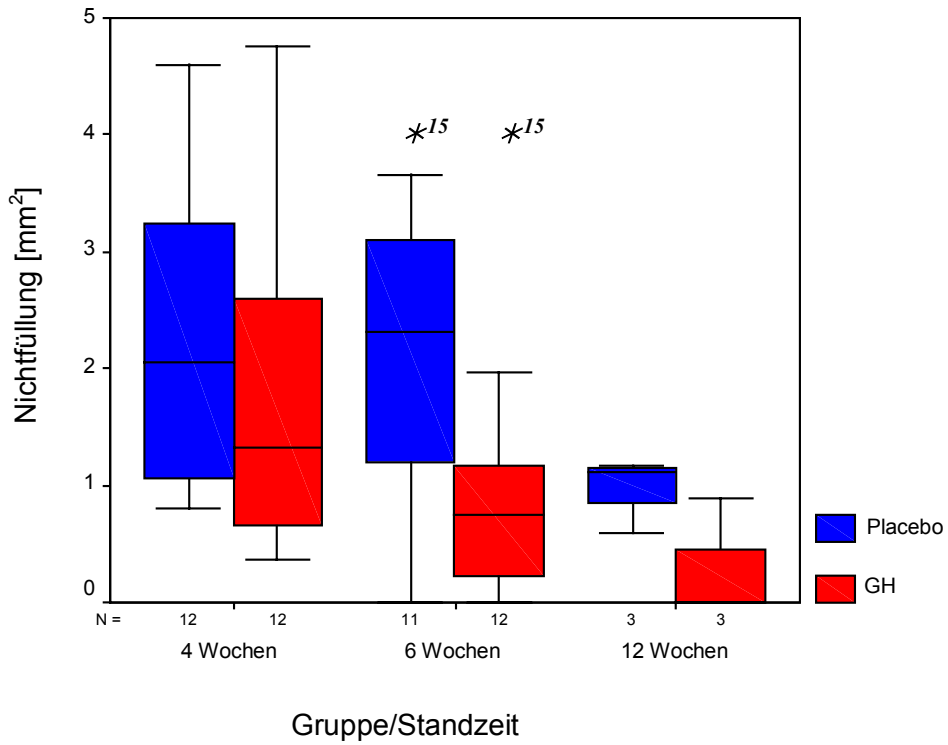


Abbildung 4.4-17: Nichtgefüllte Fläche [mm²], $p^{*15} = 0,023$

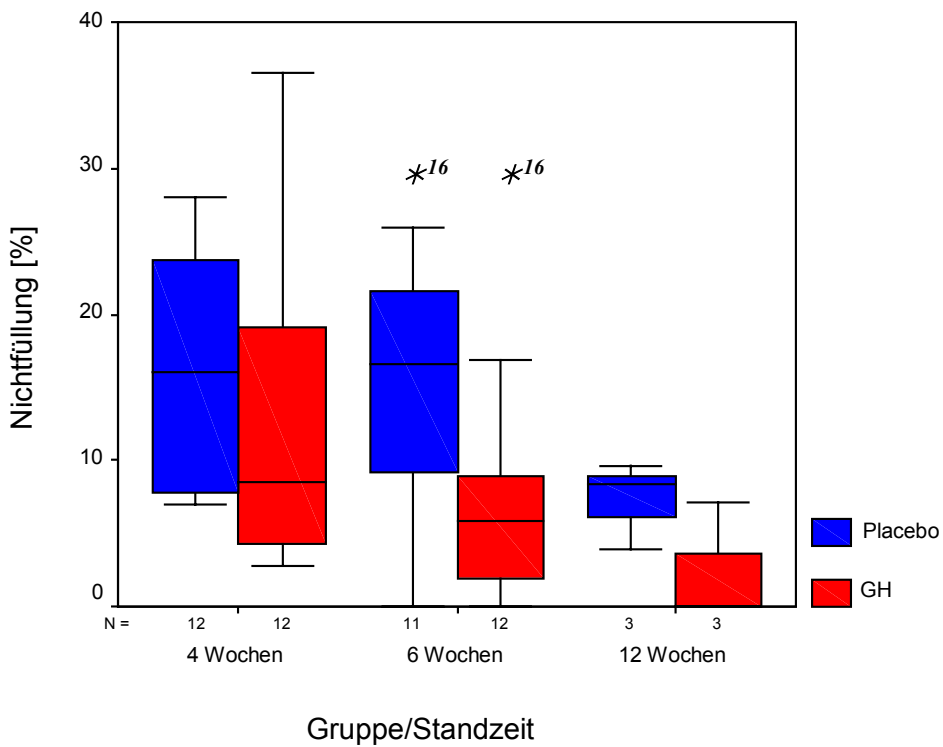


Abbildung 4.4-18: Nichtgefüllte Fläche bezogen auf die gemessene Defektfläche [%]; $p^{*16} = 0,037$

Während die Mediane der Gesamtdefektflächen der mit Placebo behandelten Tiere aller Gruppen annähernd identisch waren, variierten die Mediane der Gesamtdefektflächen der mit Wachstumshormon behandelten Tiere stark. Die Spannweite an Werten ober- und unterhalb des Medians war in allen Gruppen bei den mit Wachstumshormon behandelten Tieren geringer als bei den Placebotieren. Die Gesamtdefektflächen der wachstumshormonbehandelten Tiere der Gruppen I und II unterschieden sich signifikant voneinander ($p^{*1} = 0,004$), (*Abb. 4.4-3; S. 76*). In Gruppe I (4 Wochen) lag der Median der Gesamtdefektfläche der mit Wachstumshormon behandelten Tiere geringfügig über dem der mit Placebo behandelten Tiere. Die mediane Gesamtdefektfläche der mit Wachstumshormon behandelten Tiere der Gruppe II (6 Wochen) lag unter der der mit Placebo versorgten Tiere dieser Gruppe. Sie war ebenfalls geringer als die mediane Defektfläche der mit Wachstumshormon behandelten Tiere der Gruppe I. Die Gesamtdefektflächen der mit Wachstumshormon versorgten Tiere der Gruppe III (12 Wochen) wiesen in ihrem Median wiederum das Niveau der wachstumshormonbehandelten Tiere der Gruppe I auf und lagen damit über dem der mit Wachstumshormon behandelten Tiere der Gruppe II.

Beim Vergleich der vom Programm gemessenen Defektflächen mit den Summen der gemessenen Einzelwerte (neugebildeter Kallus [mm^2] + neugebildeter Knorpel [mm^2] + neugebildetes Bindegewebe [mm^2] + Nichtfüllung [mm^2]) war in den Gruppen II und III eine deutliche Übereinstimmung festzustellen. In der Gruppe I lag der Median der gemessenen Defektfläche unter dem der aus den gemessenen Einzelwerten gebildeten Summe (*Abb. 4.4-4; S. 76*). Die Abweichung zwischen der aus den gemessenen Einzelwerten gebildeten Summe und der vom Programm gemessenen Defektfläche betrug für alle Gruppen maximal 18% bezogen auf die vom Programm gemessene Defektfläche.

Die Kallusfläche stellt die Summe aus neugebildetem Knochen und Knochenmarkslakunen dar. Die Fläche an neugebildetem Kallus war in allen Gruppen etwa doppelt so groß wie die des neugebildeten Knochens. In der Gruppe I lagen die medianen Kallus- und Knochenflächen der Placebotiere über denen der wachstumshormonbehandelten Tiere (*Abb. 4.4-5; S. 77*). Die Spannweite an Werten ober- und unterhalb des Medians war annähernd identisch. Der neugebildete Kallus der Placebotiere wies nach 4 Wochen eine größere Dichte auf, als der der mit Wachstumshormon behandelten Tiere (*Abb. 4.4-10; S. 79*). Die soeben genannten Unterschiede waren nicht signifikant.

Die wachstumshormonbehandelten Tiere der Gruppe II und III zeigten im Median deutlich mehr neugebildeten Kallus und Knochen als die Placebotiere der entsprechenden Gruppe. Die wachstumshormonbehandelten Tiere der Gruppe II wiesen signifikant mehr neugebildete

Knochenfläche auf als die Placebotiere (absolute Knochenfläche: $p^{*4} = 0,037$, prozentuale Knochenfläche: $p^{*6} = 0,011$), (*Abb. 4.4-7 und 4.4-8; S. 78*).

Die Mengen an Kallus und Knochen und damit auch die Kallusdichte der Placebotiere der Gruppe II stimmten in etwa mit denen der mit Wachstumshormon behandelten Tiere der Gruppe I überein. Die wachstumshormonbehandelten Tiere der Gruppe II wiesen, bezogen auf die Gesamtdefektfläche, signifikant ($p^{*3} = 0,012$) mehr neugebildeten Kallus auf, als die entsprechenden Tiere der Gruppe I (*Abb. 4.4-6; S. 77*). Gleiches ließ sich für den neugebildeten Knochen feststellen (absolute Knochenfläche: $p^{*5} = 0,045$, prozentuale Knochenfläche: $p^{*7} = 0,001$), (*Abb. 4.4-7 und 4.4-8; S. 78*).

Bei den Placebotieren der Gruppe III (12 Wochen) waren annähernd identische Mengen an Kallus, mit vergleichbarer Dichte und Knochenanteil, zu finden wie bei den Placebotieren der Gruppe I. Im Vergleich zu denen der Gruppe II waren die entsprechenden medianen Werte demzufolge leicht erhöht.

Die wachstumshormonbehandelten Tiere der Gruppe III bildeten mehr neuen Kallus als die Placebotiere ihrer Gruppe. Der knöcherne Anteil unterschied sich im Median kaum. Die Kallusdichte bei den Placebotieren lag auch hier höher als bei den mit Wachstumshormon behandelten Tieren (*Abb. 4.4-10; S. 79*). Kallus- und Knochenmenge sowie die Kallusdichte der mit Wachstumshormon behandelten Tiere der Gruppe III waren vergleichbar mit denen der Gruppe II. Der Anteil an neugebildetem Kallus und Knochen lag jedoch über dem der wachstumshormonbehandelten Tiere der Gruppe I (*Abb. 4.4-5 – 4.4-8; S. 77 und 78*).

Während der Kallus- und Knochenanteil mit der Zeit zunahm, nahm der Anteil an nichtössärer Defektfüllung ab. Die mit Wachstumshormon behandelten Tiere der Gruppe I besaßen signifikant mehr nichtössäre Defektfüllung als die entsprechenden Tiere der Gruppe II (absolute Fläche: $p^{*8} < 0,001$, prozentuale Fläche: $p^{*9} = 0,033$). Dieser Befund ist auch als Trend beim Vergleich dieser Gruppe mit den wachstumshormonbehandelten Tieren der Gruppe III erkennbar (*Abb. 4.4-12; S. 81 und 4.4-13; S. 82*).

Der Anteil von neugebildetem Knorpel nahm über die Zeit zu, der des Bindegewebes ab. Es war kein signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppen zwischen Placebo- und wachstumshormonbehandelten Tieren zu erkennen. Desgleichen war kein Unterschied der Knorpelflächen bei den wachstumshormonbehandelten Tieren der Gruppen I und II erkennbar. Die medianen Bindegewebsflächen lagen in Gruppe II unter denen der Gruppe I, allerdings bei einer großen Spannbreite an Werten (*Abb. 4.4-13 – 4.4-16; S. 81 und 82*).

Die Placebotiere der Gruppe II hatten signifikant mehr neuen Knorpel gebildet als die der Gruppe I. (absolute Knorpelfläche: $p^{*10} = 0,044$). Diese Aussage wurde allerdings durch den

Bezug auf die Gesamtdefektfläche abgeschwächt (prozentuale Knorpelfläche: $p = 0,069$), hier war keine Signifikanz mehr feststellbar (**Abb. 4.4-13 und 4.4-14; S. 81**).

Die Placebotiere der Gruppe I zeigten signifikant mehr Bindegewebe im Vergleich zu den Placebotieren der Gruppe II (absolute Fläche: $p^{*11} = 0,037$, prozentuale Fläche: $p^{*13} = 0,032$).

Die mit Wachstumshormon behandelten Tiere der Gruppe II wiesen einen signifikant geringeren Bindegewebsanteil auf als die entsprechenden Tiere der Gruppe I (absolute Fläche: $p^{*12} < 0,001$, prozentuale Fläche: $p^{*14} = 0,011$), (**Abb. 4.4-15 und 4.4-16; S. 82**).

Die Tiere der Gruppe III hatten mehr neuen Knorpel gebildet als Tiere der Gruppe I. Zugleich wiesen sie weniger Bindegewebe auf als diese. Die wachstumshormonbehandelten Tiere der Gruppe III hatten mehr Knorpel gebildet als die entsprechenden Tiere der Gruppe II (**Abb. 4.4-13 und 4.4-14; S. 81**). Die medianen Bindegewebsflächen dieser Tiere lagen in Gruppe III unter denen der wachstumshormonbehandelten Tiere der Gruppe II (**Abb. 4.4-15 und 4.4-16; S. 82**).

Bei der Betrachtung des nichtgefüllten Teils des Defekts war festzustellen, daß dieser in allen Gruppen bei den wachstumshormonbehandelten Tieren geringer war und zudem über die Zeit abnahm. Der nichtgefüllte Anteil des Defekts war nach 12 Wochen (Gruppe III) kleiner als nach 4 Wochen. Die wachstumshormonbehandelten Tiere wiesen nach 6 Wochen einen signifikant geringeren nichtgefüllten Defektteil auf als die Placebotiere (absolute Fläche: $p^{*15} = 0,023$, prozentuale Fläche: $p^{*16} = 0,037$), (**Abb. 4.4-17 und 4.4-18; S. 83**).

Die Resorption wurde als Fläche in mm^2 dargestellt, da sie sich außerhalb der eigentlichen Gesamtdefektfläche befand. Zu allen Zeiträumen waren Resorptionsbereiche meßbar. Nach 4 Wochen (Gruppe I) waren diese flächenmäßig am größten, die Werte variierten jedoch stark (**Abb. 4.4-9; S. 79**). Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied.

Anhand der Ergebnisse ließ sich zusammenfassend folgendes feststellen:

- die mit dem Programm gemessenen Defektflächen und die Defektfläche als Summe der gemessenen Einzelwerte wiesen in der Gruppe I einen Unterschied auf, der in den Gruppen II und III nicht auftrat
- die Gesamtdefektfläche war bei den wachstumshormonbehandelten Tieren der Gruppe II signifikant geringer als bei den entsprechenden Tieren der Gruppe I
- die Menge an neugebildetem Kallus und Knochen nahm mit der Zeit zu
- die Menge an neugebildetem Fasergewebe nahm mit der Zeit ab
- die Menge an neugebildetem Knorpel nahm mit der Zeit zu
- die Menge an neugebildetem Bindegewebe nahm mit der Zeit ab

Desweiteren ist festzuhalten, daß in Gruppe II (6 Wochen) bei den mit Wachstumshormon behandelten Tieren signifikant weniger ungefüllter Defektbereich und signifikant mehr neugebildeter Knochen im Vergleich zu den Placebotieren zu beobachten war.

Der bei der absoluten Fläche auftretende Unterschied wurde durch den Bezug der Teilfläche auf die Gesamtdefektflächen beim knöchernen Gewebe verstärkt sichtbar, beim Fasergewebe wurde die Differenz geringer.

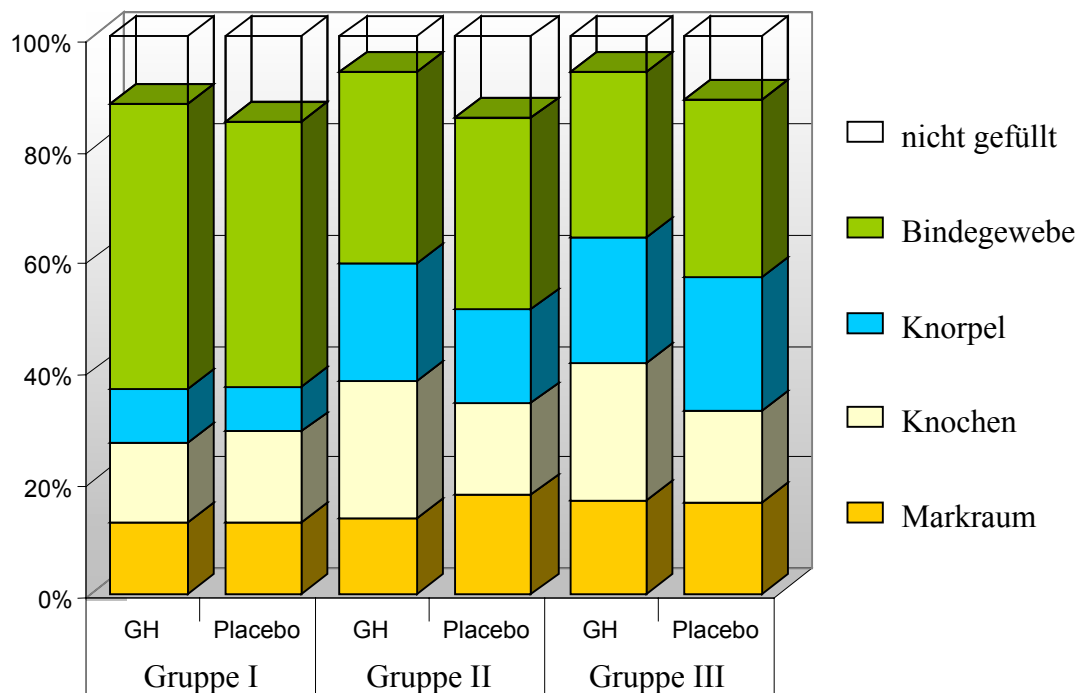


Abbildung 4.4-19: Prozentualer Anteil der Regeneratkomponenten an der Gesamtdefektfläche

Die von einem zweiten Untersucher durchgeführten stichprobenartigen Messungen wichen im Mittel wie folgt von den Messungen des ersten Untersuchers ab:

Defektfläche [mm²]: 4,9%, Kallusfläche [mm²]: 9,6%, Knochenfläche [mm²]: 12,2%, Kallusdicke 12,0%, nichtossäre Defektfüllung [mm²]: 18,9, Knorpelfläche [mm²]: 16,0%, Bindegewebsfläche [mm²]: 7,0%, Nichtfüllung [mm²]: 11,9%, Resorptionsfläche [mm²]: 13,6%. Als Bezugswert dienten bei der Berechnung dieser Abweichungen die von der Autorin ermittelten Daten. Die prozentuale Differenz zwischen diesen Werten und den Werten der Gegenmessung wurde gemittelt.

4.4.2 Ergebnisse des Scorens

In den folgenden Tabellen werden zusammenfassend die aus den anhand des jeweiligen Scores ermittelten Punktwerte dargestellt, die Ergebnisse des Scorens beider Untersucher wurden für jeden einzelnen Wert gemittelt. Es folgt die Darstellung der Scoresummen für beide Scores als Boxplot.

Score Wakitani	Gruppe I (4 Wochen)		Gruppe II (6 Wochen)		Gruppe III (12 Wochen)		
	Placebo	GH	Placebo	GH	Placebo	GH	
	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 11	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 3	<i>n</i> = 3	
A	Mittelwert	3.33	3.17	3.00	2.83	2.00	2.00
	Std.abw.	0.49	0.39	0.00	0.39	0.00	0.00
	Median	3	3	0	3	0	0
	1. / 3. Quartil	3 / 4	3 / 3	3 / 3	3 / 3	2 / 2	2 / 2
	Min / Max	3 / 4	3 / 4	3 / 3	2 / 3	2 / 2	2 / 2
B	Mittelwert	1.58	1.50	1.00	0.67	0.33	0.00
	Std.abw.	0.51	0.52	0.63	0.49	0.58	0.00
	Median	2	1.5	1	1	0	0
	1. / 3. Quartil	1 / 2	1 / 2	1 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 0
	Min / Max	1 / 2	1 / 2	0 / 2	0 / 1	0 / 1	0 / 0
C	Mittelwert	0.08	0.25	0.18	0.08	0.00	0.00
	Std.abw.	0.29	0.45	0.40	0.29	0.00	0.00
	Median	0	0	0	0	0	0
	1. / 3. Quartil	0 / 0	0 / 0.75	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
	Min / Max	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 0	0 / 0
D	Mittelwert	0.42	0.25	0.64	0.33	0.00	0.00
	Std.abw.	0.51	0.45	0.50	0.49	0.00	0.00
	Median	0	0	1	0	0	0
	1. / 3. Quartil	0 / 1	0 / 0.75	0 / 1	0 / 1	0 / 0	0 / 0
	Min / Max	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 1	0 / 0	0 / 0
E	Mittelwert	0.25	0.33	0.55	0.25	0.33	0.33
	Std.abw.	0.45	0.49	0.82	0.45	0.58	0.58
	Median	0	0	0	0	0	0
	1. / 3. Quartil	0 / 0.75	0 / 1	0 / 1	0 / 0.75	0 / 1	0 / 1
	Min / Max	0 / 1	0 / 1	0 / 2	0 / 1	0 / 1	0 / 1
Σ (Summe)	Mittelwert	5.67	5.50	5.36	4.17	2.67	2.33
	Std.abw.	0.89	0.80	1.03	1.34	0.58	0.58
	Median	6	5	5	4	3	2
	1. / 3. Quartil	5 / 6	5 / 6	5 / 6	3.25 / 5	2 / 3	2 / 3
	Min / Max	4 / 7	5 / 7	4 / 7	2 / 6	2 / 3	2 / 3

Tabelle 4.4-3: Deskriptive statistische Auswertung des Scores nach Wakitani et al.

Score O'Driscoll	Gruppe I (4 Wochen)		Gruppe II (6 Wochen)		Gruppe III (12 Wochen)		
	Placebo	GH	Placebo	GH	Placebo	GH	
	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 11	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 3	<i>n</i> = 3	
I	Mittelwert	0.75	0.92	1.73	1.83	2.67	3.00
	Std.abw.	0.62	0.51	0.47	0.72	0.58	0.00
	Median	1	1	2	2	3	0
	1. / 3. Quartil	0 / 1	1 / 1	1 / 2	1 / 2	2 / 3	3 / 3
	Min / Max	0 / 2	0 / 2	1 / 2	1 / 3	2 / 3	3 / 3
II	Mittelwert	1.42	1.50	2.00	2.33	2.67	3.00
	Std.abw.	0.51	0.52	0.63	0.49	0.58	0.00
	Median	1.00	1.50	2.00	2.00	3.00	0.00
	1. / 3. Quartil	1 / 2	1 / 2	2 / 2	2 / 3	2 / 3	3 / 3
	Min / Max	1 / 2	1 / 2	1 / 3	2 / 3	2 / 3	3 / 3
III	Mittelwert	2.92	2.75	2.82	2.92	3.00	3.00
	Std.abw.	0.29	0.45	0.40	0.29	0.00	0.00
	Median	3	3	3	3	0	0
	1. / 3. Quartil	3 / 3	2.25 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3
	Min / Max	2 / 3	2 / 3	2 / 3	2 / 3	3 / 3	3 / 3
IV	Mittelwert	1.58	1.75	2.00	2.00	2.00	2.00
	Std.abw.	0.51	0.45	0.00	0.00	0.00	0.00
	Median	2	2	0	0	0	0
	1. / 3. Quartil	1 / 2	1.25 / 2	2 / 2	2 / 2	2 / 2	2 / 2
	Min / Max	1 / 2	1 / 2	2 / 2	2 / 2	2 / 2	2 / 2
V	Mittelwert	1.33	1.50	1.36	1.67	2.00	2.00
	Std.abw.	0.49	0.52	0.50	0.49	0.00	0.00
	Median	1.00	1.50	1.00	2.00	0.00	0.00
	1. / 3. Quartil	1 / 2	1 / 2	1 / 2	1 / 2	2 / 2	2 / 2
	Min / Max	1 / 2	1 / 2	1 / 2	1 / 2	2 / 2	2 / 2
VI	Mittelwert	1.75	1.67	1.64	1.75	1.67	1.67
	Std.abw.	0.45	0.49	0.67	0.45	0.58	0.58
	Median	2	2	2	2	2	2
	1. / 3. Quartil	1.25 / 2	1 / 2	1 / 2	1.25 / 2	1 / 2	1 / 2
	Min / Max	1 / 2	1 / 2	0 / 2	1 / 2	1 / 2	1 / 2
VII	Mittelwert	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
	Std.abw.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Median	0	0	0	0	0	0
	1. / 3. Quartil	3 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3
	Min / Max	3 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3
VIII	Mittelwert	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
	Std.abw.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Median	0	0	0	0	0	0
	1. / 3. Quartil	2 / 2	2 / 2	2 / 2	2 / 2	2 / 2	2 / 2
	Min / Max	2 / 2	2 / 2	2 / 2	2 / 2	2 / 2	2 / 2
IX	Mittelwert	2.00	1.83	1.82	1.83	2.00	2.00
	Std.abw.	0.00	0.39	0.60	0.39	0.00	0.00
	Median	0.00	2.00	2.00	2.00	0.00	0.00
	1. / 3. Quartil	2 / 2	2 / 2	2 / 2	2 / 2	2 / 2	2 / 2
	Min / Max	2 / 2	1 / 2	0 / 2	1 / 2	2 / 2	2 / 2
Σ (Summe)	Mittelwert	16.75	16.92	18.36	19.33	21.00	21.67
	Std.abw.	1.22	1.51	1.43	1.30	1.00	0.58
	Median	17	17.5	19	20	21	22
	1. / 3. Quartil	16 / 17.75	16.25 / 18	18 / 19	18 / 20	20 / 22	21 / 22
	Min / Max	15 / 19	14 / 18	15 / 20	17 / 21	20 / 22	21 / 22

Tabelle 4.4-4: Deskriptive statistische Auswertung des Scores nach O'Driscoll et al.

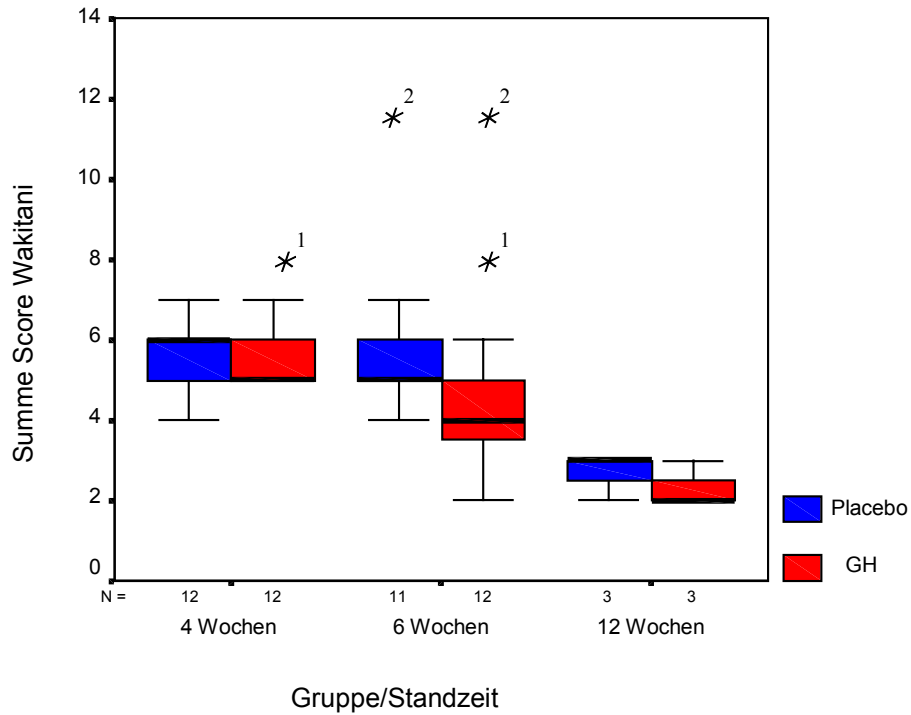


Abbildung 4.4-20: Score nach Wakitani et al.:
Vergleich der Score-Summen der einzelnen Gruppen
 $p^{*1} = 0,015$; $p^{*2} = 0,044$

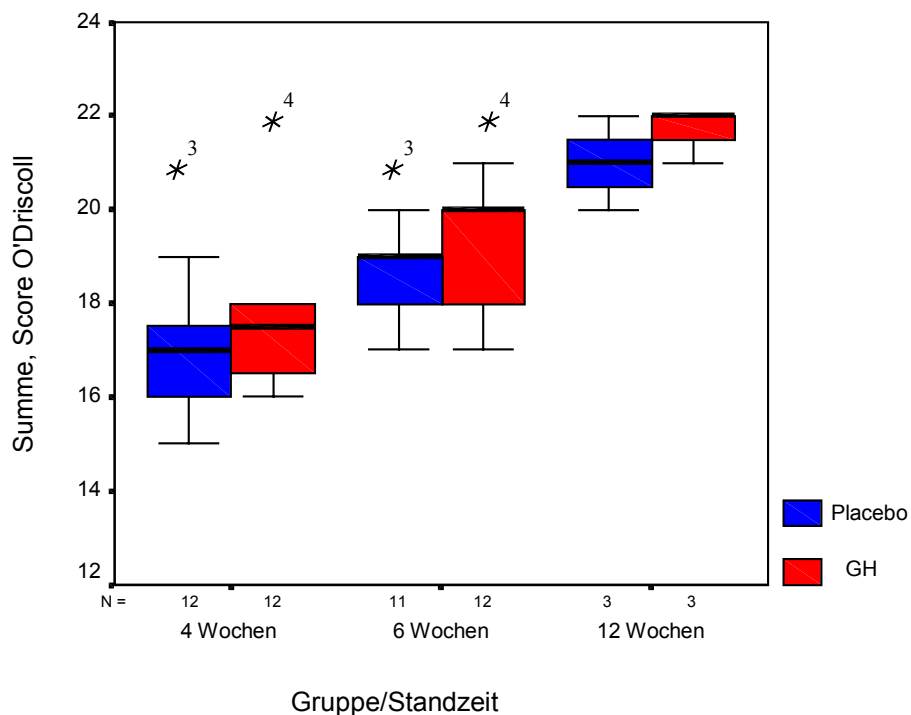


Abbildung 4.4-21: Score nach O'Driscoll et al.:
Vergleich der Score-Summen der einzelnen Gruppen
 $p^{*3} = 0,009$; $P^{*4} < 0,001$

Das erste Scorekriterium beurteilt das den Defekt ausfüllende Gewebe, d.h. das Verhältnis der bindegewebigen, knöchernen und knorpeligen Anteile zueinander. Nach einer Heilungsdauer von 4 Wochen bestand dieses Gewebe zumeist aus Bindegewebe und neugebildetem Knochen, jedoch waren bereits einzelne Knorpelinseln zu erkennen. Ein Regenerat, das viel Bindegewebe und wenige knorpelige Anteile enthielt, wurde daher nach O'Driscoll *et al.* mit einem Punkt bewertet. Nach einer Heilungsdauer von 6 Wochen war ein deutlicher Anteil an neugebildetem Knochen und Knorpel zu erkennen, der restliche Defekt war mit Bindegewebe aufgefüllt. Nach 12 Wochen war der gesamte Defektbereich mit Knorpel gefüllt, vereinzelt fanden sich an der Gelenkskontur noch bindegewebige Inseln. Defekte, die größtenteils oder vollständig knorpelig aufgefüllt waren, erhielten drei Punkte nach O'Driscoll *et al.*. Die Höchstpunktzahl von vier Punkten wurde nicht vergeben, da das knorpelige Regenerat aus Faser- und nicht aus hyalinem Knorpel bestand.

Der Anfärbungsgrad der Matrix des Regenerats, verglichen mit dem des umliegenden Gewebes, wurde durchgehend als normal beurteilt, strukturbedingte Unterschiede waren vorhanden, so wirkte lockeres Bindegewebe deutlich heller als Knorpel.

Die Regelmäßigkeit und Integrität der Oberfläche war, bis auf wenige Ausnahmen, in allen Gruppen vorhanden. Schon in der Gruppe I, nach einer Standzeit von 4 Wochen, war eine synoviale Membran zu erkennen, die das gesamte Regenerat bedeckte.

Die Höhe des Regenerats nahm mit der Standzeit kontinuierlich zu. Prinzipiell waren in den Gruppen I und II alle Defekte zwischen 50 und 100% aufgefüllt. Nach 12 Wochen Standzeit betrug der Auffüllungsgrad in der Gruppe III bei allen Defekten annähernd 100%. Die Defekte der mit Wachstumshormon behandelten Tiere waren in den Gruppen I und II, damit sowohl nach 4 Wochen, als auch nach 6 Wochen Standzeit, in ihrer Gesamtheit besser aufgefüllt.

Nur vereinzelt waren Defekte zu finden, in denen Risse im Verbund des Regenerats mit dem umliegenden intakten Knorpel beobachtet wurden.

Die Kriterien VII bis IX des Scores nach O'Driscoll *et al.* dienen der Beurteilung für ausgeheilte Knorpeldefekte. Das Regenerat soll hierbei vollständig aus Knorpel bestehen. Mit den drei Kriterien soll das Problem des Versagens des Regenerats, bzw. des umliegenden ehemals intakten Knorpels erfaßt werden. Da in der vorliegenden Studie der längste Untersuchungszeitraum 12 Wochen betrug, waren die Defekte dementsprechend noch nicht ausgereift. Degenerationserscheinungen des Regenerats waren bis zu diesem Zeitpunkt gar nicht und für den anliegenden Knorpel nur vereinzelt zu beobachten. Dementsprechend wurde bei den Kriterien VII: *Zelluläre Degenerationserscheinungen* und VIII: *Auftreten von*

Chondrozytenclustern immer die höchstmögliche Punktzahl vergeben. Die Regenerate wiesen eine normale bis Hyperzellularität auf und es trat noch keine erkennbare Bildung von Chondrozytenclustern auf. Allerdings waren degenerative Erscheinungen im anliegenden intakten Knorpel zu beobachten. Entlang der Grenze zum Regenerat waren sogenannte *Geisterhöfe*, d.h. leere Höfe mit degenerierten Chondrozyten zu erkennen und insgesamt eine Hypozellularität auszumachen, die Anfärbbarkeit der Matrix war jedoch unauffällig.

Beim Vergleich der mit den Scores ermittelten Summen für die einzelnen Gruppen war beim Score nach Wakitani *et al.* eine deutliche Abnahme der Punktsumme über die Standzeit zu beobachten. Die Unterschiede zwischen den Gruppen I und II waren für die mit Wachstumshormon behandeltem Tiere signifikant ($p^{*1} = 0,015$). Auch zwischen den Gruppen II und III scheinen für beide Untergruppen Unterschiede zu bestehen (*Abb. 4.4-20; S. 90*). Auch waren signifikante Unterschiede in den mit Placebo oder Wachstumshormon behandelten Untergruppen innerhalb der Gruppe II zu erkennen ($p^{*2} = 0,044$).

Beim Score nach O'Driscoll *et al.* nahm die Punktsumme mit zunehmender Standzeit zu, auch hier bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen I und II ($p^{*3} = 0,009$; $p^{*4} < 0,001$). Desweiteren war tendenziell ein Unterschied zwischen den Gruppen II und III erkennbar; (*Abb. 4.4-21; S. 90*).

Ein Blick auf die Tabellen 4.4-3 (S. 88) und 4.4-4 (S. 89) zeigt, daß die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bei beiden Scores durch die Kriterien *Zellmorphologie*, *Anfärbungsgrad der Matrix* und *Regenerathöhe* zustandekamen.

Die nicht signifikanten Unterschiede innerhalb der einzelnen Gruppen bei beiden Scores ergaben sich zum einen ebenfalls durch unterschiedliche Regenerathöhen bei mit Placebo und Wachstumshormon versorgten Tieren in den Gruppen I (4 Wochen) und II (6 Wochen). Die Defekte der Tiere, die Wachstumshormon erhielten, waren höher aufgefüllt. Zum anderen spielte das Kriterium *Anfärbungsgrad der Matrix* eine gewichtige Rolle. Da aber lockeres, unstrukturiertes Bindegewebe immer nur leicht angefärbt war, mußte dieser Parameter zusammen mit dem der *Zellmorphologie* betrachtet werden. Anhand beider Parameter zusammen ließ sich also die Aussage treffen, daß das Regenerat bei den Placebotieren der Gruppe I noch wesentlich mehr bindegewebige und weniger knorpelige Anteile aufwies. Die Zellmorphologie wurde innerhalb der Gruppen bei mit Placebo und Wachstumshormon behandelten Tieren im Schnitt gleich bewertet.