

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Anatomie
Geschäftsführender Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. Hildebrand

**Der Gelenkknorpel des proximalen Tibiofibulargelenks –
Bewertung einer neuen Quelle für
autologe osteochondrale Transplantate**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Edwin Herrmann
aus Aktjubinsk (Kasachstan)

2004

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Filler

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Joerg Jerosch

Tag der mündlichen Prüfung: 22.05.2004

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Anatomie
Geschäftsführender Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. Hildebrand

Referent: Priv. Doz. Dr. med. Filler
Koreferent: Prof. Dr. Joerg Jerosch

Zusammenfassung

Der Gelenkknorpel des proximalen Tibiofibulargelenks - Bewertung einer neuen Quelle für autologe osteochondrale Transplantate

Herrmann, Edwin

Eine in Erprobung befindliche Möglichkeit zur Therapie von Knorpeldefekten im Kniegelenk ist die Autotransplantation von Knorpel-Knochenmanschetten des proximalen Tibiofibulargelenks ins Kniegelenk. Die Angaben in der Literatur zu den anatomischen Voraussetzungen sind ungenügend.

Die hier vorgestellte Arbeit beschäftigt sich mit den makroskopischen und mikroskopischen Eigenschaften des Knorpels aus dem proximalen Tibiofibulargelenk. Zu diesem Zweck wird bei je 20 Tibia- und Fibulapräparaten neben einer computerunterstützten Flächenmessung eine manuelle Dickenmessung an jeweils neun Messpunkten durchgeführt. Histologisch und immunhistochemisch werden Art, Qualität und Komponenten des Knorpels bestimmt.

Die Flächenmessung der tibialen Gelenkflächen ergibt einen Durchschnittswert von 1,85 cm², bei den korrespondierenden Fibulae 1,63 cm². Männliche Tibiapräparate sind signifikant grösser als weibliche. Rechte sind ebenfalls grösser als linke. Männliche Fibulapräparate sind grösser als weibliche, während rechte Fibulapräparate kleiner sind als linke. Die durchschnittlichen Dicken der einzelnen korrespondierenden tibialen Messstellen liegen zwischen 1,8 und 2,0 mm. Hier gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern oder rechter und linker Extremität. Bei den Fibulapräparaten werden Werte zwischen 1,5 und 1,6 mm ermittelt. Es ist keine signifikante Differenz zwischen rechten und linken Präparaten festzustellen. Weibliche Fibulapräparate sind dicker als männliche. Bei genauer Betrachtung läßt sich sowohl bei den Tibiapräparaten als auch bei den Fibulapräparaten ein Dickenzuwachs nach dorsal erkennen. Mikroskopisch handelt es sich um auffällig chondronreichen, hyalinen Knorpel mit Typ II-Kollagen. Innerhalb der Chondrone sind nur wenige Zellen (2-3) zu finden. Das Zellbild spricht für einen jungen, im Vergleich zum Kniegelenk wenig belasteten Knorpel, der jedoch über das Potenzial verfügt, sich nach Transplantation ins Kniegelenk zu adaptieren und seine Aufgaben adäquat zu erfüllen.

Insgesamt ist der Gelenkknorpel des proximalen Tibiofibulargelenks aus anatomischer Sicht für eine Transplantation ins Kniegelenk gut geeignet.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Anatomie des proximalen Tibiofibulargelenks	2
1.2	Funktion des proximalen Tibiofibulargelenks	3
1.3	Therapeutische Aspekte	4
1.4	Untersuchungsziele	7
2	Material und Methode	8
2.1	Makroskopische Untersuchung	9
2.1.1	Flächenberechnug des Gelenkknorpels	12
2.1.2	Dickenmessung des Gelenkknorpels	13
2.2	Histologische Untersuchung	15
3	Ergebnisse	20
3.1	Auswertung der Flächenmessung	21
3.2	Auswertung der Dickenmessung	39
3.3	Auswertung der Hämatoxylinfärbung	59
3.4	Auswertung der Immunhistochemie	60
4	Diskussion	61
4.1	Diskussion der Flächenberechnung	66
4.2	Diskussion der Dickenberechnung	72
4.3	Diskussion der Histologie	73
5	Literaturverzeichnis	77
6	Lebenslauf	86

7	Danksagung	87
8	Anhang	I
8.1	Abbildungsverzeichnis	I
8.2	Tabellenverzeichnis	III

1) Einleitung

Das proximale Tibiofibulargelenk wurde bislang wenig erforscht und in der Klinik kaum beachtet. Einige Studien beschäftigen sich mit der Physiologie des Gelenks und betrachten die Biomechanik [20, 40, 50, 52, 58], andere Studien stellen die Anatomie vor [46, 51, 64, 65,] und beschreiben pathologische Veränderungen [19].

Auch nach gründlicher Literaturrecherche können lediglich 3 Studien zu den mikroskopischen und makroskopischen Eigenschaften des Gelenkknorpels im proximalen Tibiofibulargelenk gefunden werden [38, 39, 45].

In der vorliegenden Arbeit sollen diese Erkenntnisse erweitert werden und auf die Qualität und Quantität als Spenderknorpel für die Therapie osteochondraler Defekte im Knie eingegangen werden.

Die Kniegelenksarthrose als häufigste Indikation der autologen osteochondralen Transplantation entsteht aufgrund eines Missverhältnisses von Belastung des Knorpels zu seiner Belastbarkeit. Primär führt dies zu einer Schädigung des Knorpels und einer Schwellung des Kniegelenks mit Schmerzen und Entzündungszeichen. Sekundär kann es zu einer Degeneration des Knorpelgewebes kommen, die mit aktiver und passiver Bewegungseinschränkung einher geht und ein progressiver Prozess ist.

Da verschiedene Hypothesen über die Ätiologie von Knorpeldefekten und deren Heilung existieren, werden auch in Zukunft noch viele unterschiedliche Therapieansätze vorgestellt werden.

Eine in Erprobung befindliche Möglichkeit ist die Autotransplantation von Knorpel-Knochenmanschetten aus dem proximalen Tibiofibulargelenk in die defekten Areale im Kniegelenk [38, 39, 45]. Der transplantierte Knorpel muss jedoch viele Voraussetzungen erfüllen, um eine dauerhafte Zufriedenheit bei Patient und Arzt zu erreichen.

1.1) Anatomie des proximalen Tibiofibulargelenks

Das proximale Tibiofibulargelenk ist eine Amphiarthrose mit stark eingegrenztem Bewegungsumfang, wobei die flache, oval- bis kreisförmige Gelenkfläche auf dem Fibulakopf mit der ähnlich geformten Gelenkfläche der Tibia artikuliert. Diese liegt posterolateral am Condylus tibiae lateralis. Geringe Bewegungen in diesem Gelenk werden bei Dorsalflexion im oberen Sprunggelenk beschrieben [54].

Die faserartige Gelenkkapsel wird vorne und hinten von einem Ligamentum capitis fibulae anterius bzw. einem Ligamentum capitis fibulae posterius verstärkt. Die Fasern dieser Ligamente verlaufen superomedial von der Fibula zum Schienbein. Die Sehne des Musculus popliteus verstärkt den superioren, dorsalen Anteil des Gelenks.

In seltenen Fällen kommuniziert der tibiofibulare Gelenkspalt unter Vermittlung der Bursa poplitea mit dem Kniegelenk [47, 51].

Die arterielle Versorgung wird durch die Arteria fibularis gewährleistet. Zusätzlich nährt die Arteria tibialis anterior mit einigen Ästen das Gelenk [54].

Die Innervation erfolgt über den Nervus fibularis und seinen Ästen.

1.2) Funktion des proximalen Tibiofibulargelenks

Für Tibiofibulargelenke lassen sich Klassen definieren, die für eine Differenzierung in verschiedene Typen herangezogen werden können. Dadurch lassen sich die altersabhängig unterschiedlichen Funktionen des Gelenks besser darstellen. Je nach Typ sind verschiedene Bewegungsmöglichkeiten gegeben [51]:

- 1) Der horizontale Typ mit flacher, runder Gelenkfläche sowohl bei der Fibula als auch bei der Tibia wird eher mit heranwachsenden Kindern als mit Erwachsenen assoziiert. Rotationsbewegungen können sehr gut durchgeführt werden. Außerdem beobachtet man eine vergrößerte Gelenkknorpeloberfläche gegenüber dem zweiten Typ.
- 2) Beim schrägen Typ ist die Gelenkflächenform variabler. Er tritt bei Erwachsenen auf und geht mit einer verminderten Gelenkknorpeloberfläche einher. Das Potenzial für Rotationsbewegungen ist eingeschränkter als beim ersten Typ.

Obwohl namhafte Autoren wie Braus das proximale Tibiofibulargelenk als „unwichtig“ bezeichnen, hat es doch einige Aufgaben:

- 1) das Auffangen von Torsionskräften auf den Fußknöchel [51]
- 2) eine Stabilisierung des lateralen Knies aufgrund des Ansatzes des Musculus biceps femoris am Fibulaköpfchen [51]
- 3) Absorption von Rotationskräften [64]
- 4) das Tragen von 1/6 der statischen Last des Körpers [40]
- 5) Unterstützung der Extension im Kniegelenk [20]

1.3) Therapeutische Aspekte

Die Funktion des Gelenkknorpels ist es, Kräfte verschiedener Qualität zu absorbieren. Für das Kniegelenk und das proximale Tibiofibulargelenk heißt das: Kräfte, die vom Femur auf die Tibia und von dort aus auf die Fibula übertragen werden, müssen abgefedert werden, damit Schienbein oder Wadenbein nicht überlastet werden und dislozieren bzw. brechen. Dazu muss die Reibung der einander zugekehrten Knorpelflächen möglichst gering sein. Gewährleistet wird das durch die Form der Knorpelflächen. Das Femur gleitet auf der Tibia. Deren der Fibula zugekehrte Gelenkfläche passt sich in ihrer Form der Gelenkfläche der Fibula an und umgekehrt.

Pathologische Prozesse können zu einer Verformung, Haarrissen und in der Folge zu makroskopisch sichtbaren Schädigungen der Knorpelflächen führen. Folgen sind Schmerzen, Bewegungseinschränkungen oder eine Arthrose des betroffenen Gelenks.

In diesem Zusammenhang spielt die Kniegelenksarthrose für die Klinik eine herausragende Rolle. Prädisponierende Faktoren dafür sind akute Knorpelschädigungen durch Sportunfälle oder chronische Fehlbelastungen des Gelenks.

Aufgrund der schlechten Regenerationsfähigkeit des Knorpels im Kniegelenk wurden bereits zahlreiche Studien zu Knorpeltransplantationen veröffentlicht [3, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 23, 24, 26, 27, 30, 32, 34, 35, 39, 41, 42, 49, 53, 55, 57, 61, 62, 63, 66].

Dabei muss man unterscheiden, ob es sich um einen oberflächlichen Defekt handelt oder ob neben dem Knorpel auch der subchondrale Knochen von der Schädigung betroffen ist. Während im ersten Fall von einer minimalen, vielleicht sogar nicht vorhandenen intrinsischen Fähigkeit zur Reparatur auszugehen ist [10, 13, 18, 53, 55], haben Defekte, die den subchondralen Knochen einbeziehen, aufgrund der gewährleisteten Vaskularisation eine bessere Prognose [1, 7, 18, 22].

Bei Transplantation einer Knorpel-Knochenmanschette wird der subchondrale Knochen zunächst vaskularisiert und dann in das umliegende Knochengewebe eingebaut. So wird eine gleichwertige funktionelle Belastbarkeit gewährleistet [49]. Der darüber liegende Knorpel wird durch Diffusion aus den Gefäßen des subchondralen Knochens gespeist, erhält aber auch Nährstoffe aus der Synovialflüssigkeit, die den Knorpel umgibt [31].

Die Möglichkeit der Autotransplantation von Knorpelgewebe richtet sich insbesondere an Patienten, die an einem fulminanten Knorpelschaden in stark beanspruchten Arealen des Kniegelenks leiden. Die Patienten haben Schmerzen und können das Knie schlecht bewegen. Hinzu kommt eine mögliche Instabilität des Gelenks.

Mit dem Ersatz von defektem durch gesundes Knorpelgewebe sollen auf das Kniegelenk wirkende Kräfte besser absorbiert und das Gleiten der Gelenkflächen von Tibia und Femur wieder ermöglicht werden.

Ein gängiges Verfahren ist die Entnahme einer Knorpel-Knochenmanschette aus dem hinteren Teil der Femurkondylen und Verpflanzung in das Defektareal. Diese Methode bringt jedoch drei gravierende Probleme mit sich:

- 1) Die Gewinnung des Transplantats führt zu einer weiteren Schädigung des hyalinen Knorpels und des subchondralen Knochens in diesem Gebiet.
- 2) Gerade am Rand der iatrogen provozierten Defekte kommt es zu einer Erhöhung der Druckkonzentration mit möglichen weiteren Schädigungen. Außerdem entsteht an dieser Stelle nie wieder hyaliner Knorpel [7, 59].
- 3) Die Menge an Spenderknorpel ist oft nicht ausreichend, um den primären Defekt ausreichend auszufüllen.

Die Möglichkeit, den Knorpel des proximalen Tibiofibulargelenks ins Kniegelenk zu transplantieren wurde bis jetzt kaum untersucht. Die zu diesem Thema vorliegenden 3 Veröffentlichungen lassen jedoch vermuten [38, 39, 45], dass einige Vorteile gegenüber den bisherigen standardisierten Therapieverfahren vorhanden sind, und stimmen für die Zukunft sehr positiv. Langzeiterfahrungen stehen bei Drucklegung dieser Arbeit naturgemäß noch nicht zur Verfügung.

1.4) Untersuchungsziele

Diese Arbeit beschäftigt sich mit den makroskopischen und histologischen Eigenschaften des Knorpels des proximalen Tibiofibulargelenks. Es sollen quantitative und qualitative Merkmale erfasst werden.

Ist dieser Knorpeltyp für eine Transplantation geeignet? Ist die Menge des zur Verfügung stehenden Knorpels ausreichend und kann er geeignet ins Kniegelenk verpflanzt werden? Welche Probleme bringt dieses Therapieverfahren mit sich? Ist diese Methode möglicherweise vorteilhaft und führt zu besseren Ergebnissen als die herkömmlichen Methoden?

Gewiss ist, dass das Potenzial der Autotransplantation von Knorpelgewebe noch lange nicht erschöpfend erforscht ist und hier ein sehr interessantes, neues Modell vorgestellt werden kann.

2) Material und Methode

Die Körperspender, die vom anatomischen Institut für diese Studie bereitgestellt werden, gehören beiden Geschlechtern an. Es handelt sich um 10 Personen, von denen die proximalen Tibiofibulargelenke der beiden unteren Extremitäten untersucht werden. Das Alter liegt zwischen 60 und 91 Jahren, im Durchschnitt bei 78 Jahren (s. Tab. 1).

Nummer	Geschlecht	Alter
1	weiblich	60
2	weiblich	82
3	männlich	77
4	weiblich	91
5	männlich	80
6	weiblich	74
7	männlich	81
8	männlich	80
9	männlich	83
10	weiblich	72

Tab. 1
Alterszusammenstellung der Körperspender

Insgesamt stehen somit 20 Präparate der Tibia und 20 Präparate der Fibula zur Verfügung.

2.1) Makroskopische Untersuchung

Neben der Flächenmessung wird bei jedem Knorpelpräparat auch eine Dickenmessung durchgeführt.

Zur Probenvorbereitung werden bei den jeweiligen Körperspendern mit Hilfe einer elektrischen Säge Schnitte durch den distalen Femur sowie durch die proximale Tibia und Fibula gesetzt, um später besser am proximalen Tibiofibulargelenk präparieren zu können. Dabei werden die Knochenenden mitsamt dem Weichteilgewebe abgetrennt und anschließend das jeweilige Knie durchpräpariert.

Es wird ein Schnitt in Höhe der medialen Gelenkspalte des Kniegelenks gesetzt und dessen Gelenkkapsel eröffnet. Dabei werden sowohl die Kollateralbänder als auch das hintere und das vordere Kreuzband durchtrennt. Das Kniegelenk wird aufgeklappt und vom Femur mitsamt seinen Anhangsstrukturen getrennt. Es gilt zu erkennen, ob Kniegelenk und proximales Tibiofibulargelenk miteinander kommunizieren.

Anschließend wird das Weichteilgewebe wie Muskeln, Sehnen oder Bindegewebe des Unterschenkels mit einem Skalpell abgelöst und verworfen. Somit ist es möglich, die Lage der Gelenkkapsel des proximalen Tibiofibulargelenks besser beurteilen zu können.

Damit der zu untersuchende Knorpel anschließend nicht durch unvorsichtige Skalpellschnitte verletzt wird, muss die Gelenkkapsel sehr vorsichtig eröffnet werden. Dazu wird ein kleiner Schnitt in die Kapsel gesetzt, damit man mit einer Sonde in die Tiefe gelangen kann. Das Gelenk wird leicht auseinander gespreizt und die gespannte Gelenkkapsel mit einem Skalpell eröffnet. Es ist darauf zu achten, dass ungewöhnliche Strukturen nicht verletzt werden. Außerdem sollen sie dokumentiert werden.

Zuletzt werden Tibia und Fibula voneinander getrennt, nummeriert und fotografiert. Die Knorpelflächen sollen orthograd zur optischen Achse der Kamera abgeleuchtet werden. Da die Entfernung von Objektiv zu Knorpelfläche des jeweiligen Gelenks nicht vereinheitlicht werden kann, wird ein Maßstab zur späteren Kalibrierung mikrofotografiert. Dieser soll auf dem Dia deutlich zu sehen sein. Somit ist es möglich, durch die Dokumentationstechnik bedingte Größenunterschiede im Bild durch maßstabsgerechte Skalierung auszugleichen, die aufgrund der unterschiedlichen Position der Kamera im Moment der Aufnahme entstehen.

Der Film wird entwickelt, und anschließend werden mittels eines Diascanners die Negative in den Computer eingescannt (s. Abb. 1 und 2).



Abb. 1
Gelenkknorpeloberfläche einer Tibia mit Zentimetermaß



Abb. 2
Gelenkknorpeloberfläche einer Fibula mit Zentimetermaß

2.1.1) Flächenberechnung des Gelenkknorpels

Bei den nun digitalisierten Bildern werden mit Hilfe des Programms Photoshop die Gelenkflächengrößen berechnet.

Da der Abstand von Kamera zu Knorpelfläche bei jeder Aufnahme unterschiedlich ist, muss vor jeder Messung mit Hilfe des ebenfalls abgelichteten Maßstabs die Maßeinheit 1 cm neu kalibriert werden. Dazu misst man mit Photoshop den Abstand vom vertikal stehenden, zweiten großen Strich zum dritten großen Strich auf dem Maßstab (siehe Abb. 1 und 2) und definiert diesen Abstand als 1 cm. Jetzt ist es möglich die einzelnen Dias miteinander zu vergleichen.

Die Gelenkflächen werden eingekreist und ausgeschnitten. Der größte Durchmesser der Fläche wird ausgesucht. Senkrecht zu diesem wird der kleinste mögliche Durchmesser gewählt und dann gemessen (s. Abb. 3).

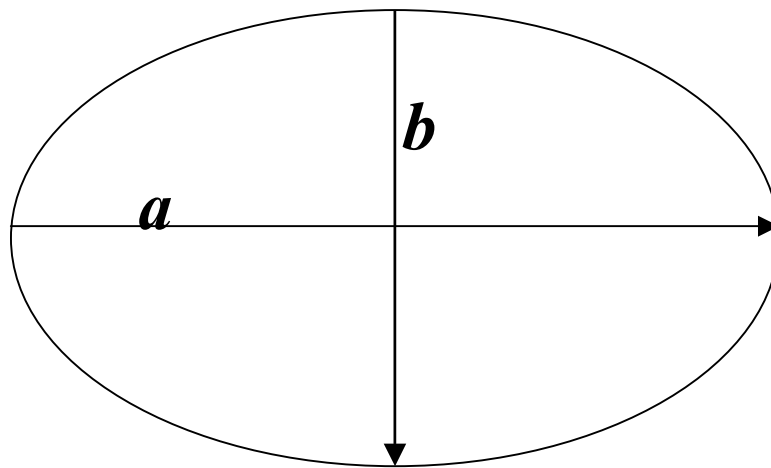


Abb. 3
Schematische Darstellung der Gelenkflächenberechnung der Tibia- und Fibulapräparate

Mit Hilfe der Formel zur Flächenberechnung von ellipsoiden Strukturen $W = 0,25 \pi(a * b)$ kann die Fläche der Untersuchungsgüter nun annähernd bestimmt werden. Dabei steht a für den größten und b für den kleinsten möglichen Durchmesser.

Unebenheiten in der vertikalen Ebene können anhand dieser Formel nicht erfasst werden. Außerdem muss vorausgesetzt werden, dass es sich bei den Knorpelflächen um kreisrunde oder ovale Strukturen handelt.

Die Ergebnisse werden notiert und anschließend ausgewertet.

2.1.2) Dickenmessung des Gelenkknorpels

Da der Knorpel des proximalen Tibiofibulargelenks uneben ist, würden sich bei einer einmaligen Messung der Knorpeldicke keine objektiven Werte ergeben. Es kann sein, dass ein- und derselbe Knorpel an einer Stelle doppelt so dick ist wie an einer anderen. Daher muss die Dicke des Knorpels an mehreren Stellen gemessen werden.

Diese Messpunkte werden nach folgendem Prinzip ausgesucht: Die Knorpelfläche wird nach Augenmaß in neun etwa gleich große Abschnitte geteilt. Jeder dieser Abschnitte stellt einen eigenen Messbereich dar. Man erhält nun neun Messbereiche mit möglicherweise neun unterschiedlichen Dicken. Dieser Sachverhalt soll grafisch dargestellt werden (s. Abb. 4).

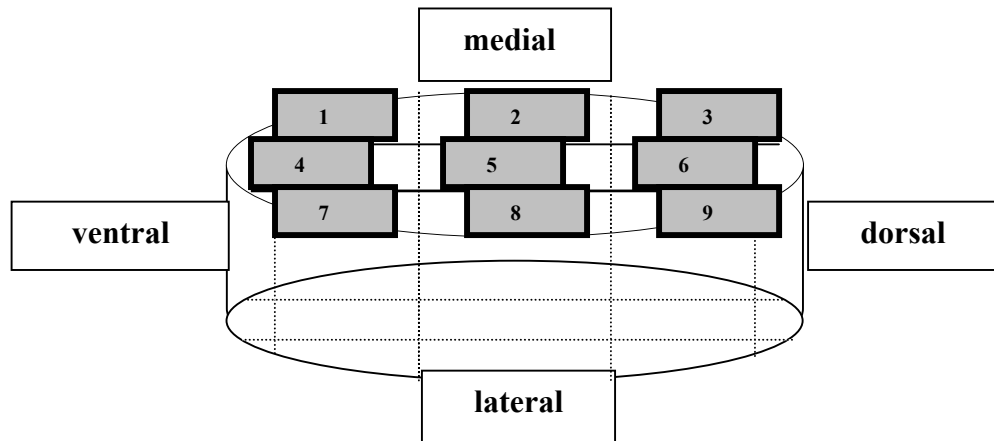


Abb. 4
Schema zur Beurteilung der Knorpeldicke

Die Klinge eines Skalpells wird nun senkrecht zur Knorpelfläche im lateralen Drittel von ventral nach dorsal aufgesetzt. Der Knorpel wird mitsamt dem Knochen durchtrennt und separiert. Mit einem zweiten Schnitt im medialen Drittel der Knorpelfläche wird wieder ein Knorpel-Knochenabschnitt separiert. Auch hier wird das Skalpell von ventral nach dorsal aufgesetzt.

Es sind nun drei längliche Knorpel-Knochenabschnitte entstanden. Diese werden in jeweils drei gleich große Stücke unterteilt, wobei die virtuelle Schnittführung von medial nach lateral geht.

Mit Hilfe einer Schieblehre ist es nun möglich, die Messungen in den neun Messbereichen vorzunehmen. Dabei wird der Abstand von der Oberkante des Knorpels bis zur Knorpel-Knochengrenze gemessen. Die Knorpel-Knochengrenze wird als Farbumschlag des weißlich-gelblichen Knorpels zum bräunlichen Knochen definiert. Die Dicke des weißlichen Knorpels soll nun gemessen werden.

Insgesamt erhält man neun Ergebnisse pro Knorpel, also insgesamt einhundertachtzig. Die Ergebnisse werden erfasst und tabellarisch festgehalten.

2.2) Histologische Untersuchung

Präparation und Fixierung

Der Knorpel wird vom Knochen getrennt und anschließend dekalzifiziert. Das dient der Erleichterung des späteren Schneidens der Paraffinschnitte mit dem Rotationsmikrotom. Das vom Knochen getrennte Knorpelpräparat wird nun für insgesamt zwei Tage in einer Bouin Lösung fixiert.

Nach dieser Zeit wird das Präparat alkoholisch dehydriert. Die anschließende Entfernung des Alkohols erfolgt mit einer Methylbenzoat-Reihe. Zum Schluss wird das Knorpelpräparat mit Benzol gehärtet und ist somit für die Paraffineinbettung vorbereitet. Diese erfolgt zunächst mit Hilfe einer gesättigten Benzol-Paraffin-Lösung. Nach Durchtränkung des Präparats wird es in reines, geschmolzenes Paraffin übertragen. Dort wird es ebenfalls durchtränkt und ist nun für die eigentliche Einbettung in Ausgussparaffin bereit.

Hierzu werden eine Glasplatte und verstellbare Einbettungsrähmchen aus Blei verwendet. Paraffin wird auf 60° C erhitzt und bis zum oberen Rand der Einbettungsrähmchen gegossen. Das einzubettende Material wird nun in den Bleirahmen übertragen, wobei die spätere Schnittfläche nach unten zeigt. Ist das geschehen, beginnt die Erstarrungsphase des Paraffins an der Luft. Wenn es vollständig erstarrt ist, können Bleirahmen und Glasplatte vom Paraffinblock gelöst werden.

Nun wird ein erwärmter Spatel zwischen einen rauen Holzblock und die Unterfläche des Paraffinblocks gehalten. Die Unterfläche wird weich und kann an den Holzblock gedrückt werden, nachdem der Spatel weggezogen wird.

Jetzt ist das Präparat fertig für die Anfertigung von 7 µm großen Schnitten am Rotationsmikroskop.

Färbung Histochemie

Zur Vorbereitung der Färbung werden die Schnitte mit Hilfe von Xylol vollständig und direkt vom Paraffin befreit und in einer alkoholischen Lösungsreihe eingestellt.

Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung ist eine gebräuchliche Übersichtsfärbung, die es ermöglicht, Zellzahl und Interzellulärsubstanzen der Schnitte zu differenzieren.

Nach erfolgter Färbung mit Hämatoxylin-Eosin müssen die Schnitte in einer alkalischen Lösung gewaschen werden, da Hämatoxylin nur in alkalischem Milieu intensiv blau wird. Anschließend werden sie in einer alkoholischen Lösungsreihe noch dehydriert bevor zuletzt der Alkohol selbst entfernt wird.

Im sich anschließenden mikroskopischen Bild sind die Zellkerne blau gefärbt und die Interzellulärsubstanzen in unterschiedlichen Rottönen zu sehen.

Die folgenden Bindegewebsfärbungen (1. Trichromfärbung nach Goldner und 2. Azanfärbung nach Heidenhain) ergeben eine gute Anfärbung von verschiedenen kollagenen Bindegewebsarten und differenzieren somit das umgebende Gewebe vom Knorpel des proximalen Tibiofibulargelenks.

1. Trichromfärbung nach Goldner

Hier sollen in der Übersichtsfärbung nicht sichtbare strukturelle Schäden der Morphe hinweisend deutlich gemacht werden.

Zunächst werden die Schnitte in einer Bouin Lösung fixiert. Gegenüber der Fixierung in Formalin hat die hier gewählte Methode den Vorteil der Verminderung von Schrumpfungartefakten. Außerdem ist mit der Bouin Lösung eine bessere Anfärbbarkeit der Schnitte zu erreichen.

Die Kernfärbung erfolgt in Weigert Eisenhämatoxylin. Das Plasma wird in Ponceau-Säurefuchsin-Azophloxin angefärbt. Anschließend werden die Schnitte zur Stabilisierung der Farbstoffe mit Essigsäure abgespült.

Mit Phosphormolybdänsäure-Orange wird das Bindegewebe differenziert und nach Spülung mit Essigsäure in Lichtgrün angefärbt sowie nach erneuter Spülung mit Essigsäure ausgewaschen.

Mit einer alkoholischen Lösungsreihe werden die Schnitte dehydriert und mit Xylol versetzt.

Die Kerne sind nun bräunlich-schwarz gefärbt, das Zytoplasma ist ziegelrot, das Bindegewebe ist grün angefärbt. Schadstellen der interzellulären Substanz können sich außerdem rot darstellen.

2. Azanfärbung nach Heidenhain

Diese Färbung dient insbesondere der Darstellung von retikulärem und kollagenem Bindegewebe.

Die Schnitte werden in Anilin-Alkohol zur Beizung der Zellkerne eingestellt und mit Azocarmin angefärbt. Nach Spülung mit destilliertem Wasser werden die Schnitte in Alkohol-Anilin differenziert, bis sich die Kerne vom Untergrund gut abheben. Das Anilin wird in essigsauerm Alkohol ausgewaschen.

Das Bindegewebe wird in wässriger Phosphorwolframsäure gebeizt und mit einem Anilin-Orange-Essigsäuregemisch gefärbt. Abschließend werden die Schnitte in Alkohol differenziert.

Die Zellkerne sind nun rot angefärbt, das Plasma ist rot-orange, kollagenes und retikuläres Bindegewebe sind blau.

Färbung Immunhistochemie

Die Interzellulärsubstanz von hyalinem Knorpel besitzt als fibrillär-differenziertes Skleroprotein zu 40 – 60% Kollagen Typ II in der Trockensubstanz. Die anderen Substanzen, vor allem Chondroitin-Sulfate, sind in der Menge stark altersabhängig.

In Kombination mit den morphologischen Kriterien aus der Histochemie soll nun Kollagen Typ II bestätigt werden zum Nachweis der Verwendbarkeit des Knorpels aus dem proximalen Tibiofibulargelenk für chondrale Autotransplantationen.

Nach Entparaffinierung werden die Gewebeschnitte mit Hilfe einer Pronase für sechs Minuten angedaut. So wird das Formalin gespalten und die Voraussetzung für eine Bindung mit monoklonalen Antikörpern verbessert.

Damit Antiseren verabreicht werden können, müssen die Schnitte mit einem Phosphatpuffer auf einen pH-Wert von 7,4 eingestellt werden. Überschüssige Antikörper stören und müssen deshalb mit Hilfe von Serumalbuminen von Rindern (BSA) in Verbindung gebracht und entfernt werden.

Als Antikörper werden monoklonale IgG IIa/k Mausantikörper gegen Humankollagen Typ II gewählt. Gegenüber polyklonalen Antikörpern haben sie den Vorteil der weitreichenden Homogenität, des Fehlens unspezifischer Antikörper sowie der leichten Charakterisierbarkeit. Voraussetzung für das Funktionieren der gewählten Antikörper ist vor allem die Antigenspezifität für das Epitop, daher wird ein humangerichteter Antikörper gewählt.

Der Nachweis der stattgefundenen Antikörperbindung wird mit einer Avidin-Biotin-Färbung durchgeführt. Gewählt wird dabei die markierte Avidin-Biotinmethode (LAB). Die überaus starke Affinität von Avidin gegenüber Biotin sowie der chemisch milde Biotinylierungsprozess verschaffen dieser Methode eine höhere Sensitivität im Vergleich zu anderen direkten und indirekten Färbemethoden wie z.B. dem PAP-Verfahren.

Es kommt zu einem bräunlichen Farbniederschlag in den Bereichen mit Typ 2-Kollagen.

Zur Kontrolle wird der gewählte Antikörpertyp durch Maus-Normalserum in einem Puffer ersetzt und die Richtigkeit des Verfahrens geprüft.

3) Ergebnisse

Die Eigenschaften des Knorpels des proximalen Tibiofibulargelenks werden makroskopisch anhand der vorliegenden 20 Präparate der Tibia und der 20 Präparate der Fibula nach folgenden Kriterien beurteilt:

- 3.1) Auswertung der Flächenmessung
- 3.2) Auswertung der Dickenmessung

Die histologischen Eigenschaften des untersuchten Knorpels werden mit Hilfe folgender Färbungen beurteilt:

- 3.3) Auswertung der Hämatoxylinfärbung
- 3.4) Auswertung der Immunhistochemie

3.1) Auswertung der Flächenmessung

Es folgt eine Auflistung der Ergebnisse in cm^2 , die bei der Ausmessung der Tibiaflächen erhalten worden sind (s. Tab. 2).

Präparat	a	b	$W = 0,25 \pi(a * b)$
Nr. 1 rechts	1,94	1,28	1,95
Nr. 1 links	1,56	1,43	1,75
Nr. 2 rechts	1,72	1,58	2,13
Nr. 2 links	1,69	1,45	1,92
Nr. 3 rechts	2,37	1,71	3,18
Nr. 3 links	1,74	1,38	1,89
Nr. 4 rechts	1,20	1,14	1,07
Nr. 4 links	1,69	1,30	1,73
Nr. 5 rechts	1,46	1,04	1,19
Nr. 5 links	1,46	1,02	1,17
Nr. 6 rechts	1,68	1,43	1,89
Nr. 6 links	1,69	1,20	1,59
Nr. 7 rechts	1,46	1,31	1,50
Nr. 7 links	2,34	1,82	3,34
Nr. 8 rechts	1,75	1,58	2,17
Nr. 8 links	1,90	1,46	2,18
Nr. 9 rechts	2,14	1,05	1,76
Nr. 9 links	2,96	0,42	0,98
Nr. 10 rechts	1,56	1,47	1,80
Nr. 10 links	1,74	1,33	1,82

Tab. 2

Tibiaflächen der Präparate in cm^2

Die Werte liegen zwischen $0,98 \text{ cm}^2$ und $3,34 \text{ cm}^2$, im Durchschnitt bei $M = 1,85 \pm 0,60 \text{ cm}^2$. Die empirische Spannweite R beträgt gemäß der Formel $R =$

$X[\text{max}] - X[\text{min}] = 2,36 \text{ cm}^2$. Gemäß der Formel $X = X^{[n/2]}$ liegt der empirische Median bei $1,80 \text{ cm}^2$, wobei n die Rangzahl des größten Wertes ist.

Man erhält eine Standardabweichung von $\pm 0,60 \text{ cm}^2$. Um den Erwartungswert der Stichprobe besser schätzen zu können wird eine Konfidenzwahrscheinlichkeit von $1-\alpha = 0,95$ gewählt. Daraus ergeben sich eine Obergrenze von $2,11 \text{ cm}^2$ und eine Untergrenze von $1,59 \text{ cm}^2$ für den wahren Wert.

Zur grafischen Darstellung der oben beschriebenen Verhältnisse wird der Boxplot ausgewählt. Der Interquartilsabstand ist als Kasten dargestellt, von dem aus Linien bis zum Minimum und Maximum gezogen sind, allerdings nur bis zum 1,5-fachen des Interquartilsabstand. Ausreißer sind Punkte, die außerhalb dieses Abstands liegen. Sie werden im Folgenden als Kreise oder Sterne dargestellt.

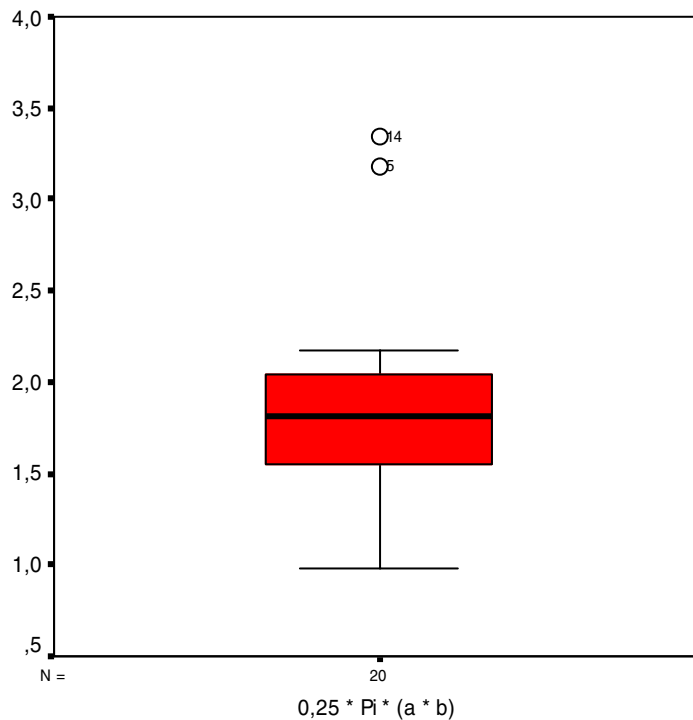


Abb. 5

Verteilung von Messwerten der Gelenkflächen aller Tibiapräparate in cm^2

Es sind 2 Ausreißer zu erkennen: Nr. 3 rechts mit $3,18 \text{ cm}^2$ und Nr. 7 links mit $3,34 \text{ cm}^2$.

Im Folgenden soll untersucht werden, ob die Größen der Gelenknorpeloberflächen der Tibiae vom Geschlecht abhängen.

Die Präparate 1, 2, 4, 6 und 10 stammen von weiblichen Körperspendern. Hier liegen die ermittelten Werte zwischen 1,07 cm² und 2,13 cm². Der Mittelwert M ist somit $1,77 \pm 0,28$ cm². Die empirische Spannweite liegt bei 1,06 cm². Der empirische Median dieser Auswahlgruppe liegt bei 1,80 cm². Man erhält eine Standardabweichung von $\pm 0,28$ cm². Bei der Berechnung des Konfidenzintervalls ergibt sich eine Obergrenze von 1,94 cm² und eine Untergrenze von 1,60 cm² für den wahren Wert.

Zur grafischen Darstellung der oben beschriebenen Verhältnisse wird der Boxplot gewählt (s. Abb. 6).

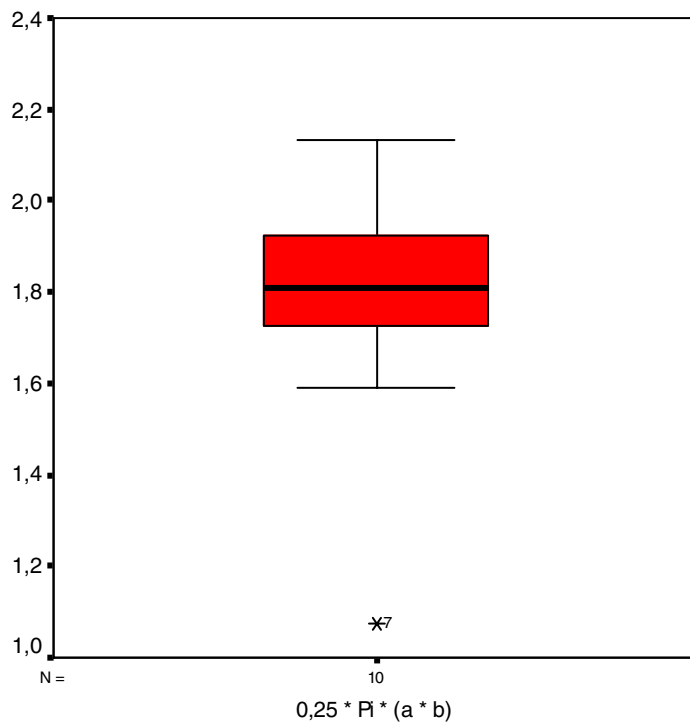


Abb. 6

Verteilung von Messwerten der Gelenkflächen von Tibiapräparaten weiblichen Ursprungs in cm²

Es ist ein Ausreißer zu erkennen: Nr. 4 rechts mit 1,07 cm².

Die Präparate 3, 5, 7, 8 und 9 stammen von männlichen Körperspendern. Hier liegen die ermittelten Werte zwischen $0,98 \text{ cm}^2$ und $3,34 \text{ cm}^2$. Der Mittelwert M liegt bei $1,94 \pm 0,81 \text{ cm}^2$. Die empirische Spannweite ist mit $2,36 \text{ cm}^2$ viel größer als die der weiblichen Präparate. Der empirische Median liegt bei $1,76 \text{ cm}^2$. Man erhält eine Standardabweichung von $\pm 0,81 \text{ cm}^2$. Bei der Berechnung des Konfidenzintervalls ergibt sich eine Obergrenze von $2,44 \text{ cm}^2$ und eine Untergrenze von $1,44 \text{ cm}^2$ für den wahren Wert.

Zur grafischen Darstellung der oben beschriebenen Verhältnisse wird der Boxplot gewählt (s. Abb.7).

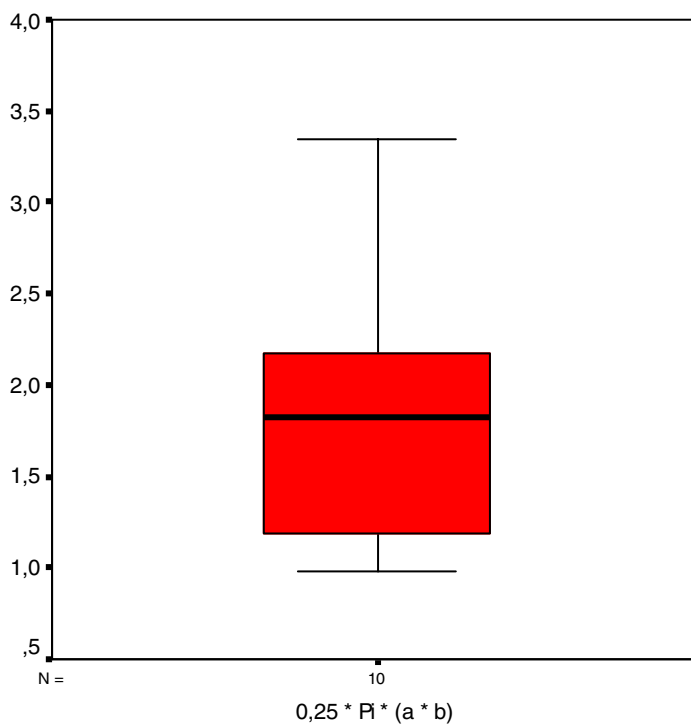


Abb. 7

Verteilung von Messwerten der Gelenkflächen von Tibiapräparaten männlichen Ursprungs in cm^2

Es sind keine Ausreißer zu erkennen. Allerdings fällt die große Streuung um den Mittelwert im Vergleich zu den weiblichen Tibiae auf.

Neben der Errechnung des prozentualen Unterschieds in der Größe der Flächen soll anhand des Wilcoxontests geprüft werden, ob es einen signifikanten Unterschied in der Größe der Gelenkknorpeloberfläche der Tibiapräparate bei weiblichen und männlichen Präparaten gibt. Er ist ein nicht parametrischer Test für zwei verbundene Variablen, hier Geschlecht und Gelenkfläche. Überprüft wird die Hypothese, dass beide Variablen dieselbe Verteilung haben. Dabei werden keine Annahmen über die Form der Verteilung der beiden Variablen gemacht, eine Normalverteilung als Voraussetzung muss daher nicht überprüft werden. Die Verteilung der Grundgesamtheit der gepaarten Differenzen wird jedoch als symmetrisch angenommen. Der Test ist hier besonders gut geeignet, da eine kleine Stichprobe vorliegt. Somit erfüllt er die Bedingungen für die mögliche Bestimmung eines signifikanten Unterschieds.

Vergleicht man den Mittelwert der männlichen Tibiae mit dem der weiblichen Tibiae, so lässt sich ein Unterschied von $1,94 \text{ cm}^2 - 1,77 \text{ cm}^2 = 0,17 \text{ cm}^2$ finden. Das entspricht einer prozentualen Abweichung von 9,60%. Die männlichen Tibiae sind also im Durchschnitt um 9,60% größer als die weiblichen Tibiae, wenn man die beiden Mittelwerte miteinander vergleicht.

Dieser Zusammenhang soll nun anhand des Wilcoxontests überprüft werden (s. Tab. 3).

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
w = 0, m = 1 - 0,25 * Pi * (a * b)	Negative Ränge	19 ^a	11,00	209,00
	Positive Ränge	1 ^b	1,00	1,00
	Bindungen	0 ^c		
	Gesamt	20		
0,25 * Pi * (a * b) - rechts = 0, links = 1	Negative Ränge	1 ^d	1,00	1,00
	Positive Ränge	19 ^e	11,00	209,00
	Bindungen	0 ^f		
	Gesamt	20		

- a. $w = 0, m = 1 < 0,25 * Pi * (a * b)$
 b. $w = 0, m = 1 > 0,25 * Pi * (a * b)$
 c. $0,25 * Pi * (a * b) = w = 0, m = 1$
 d. $0,25 * Pi * (a * b) < \text{rechts} = 0, \text{links} = 1$
 e. $0,25 * Pi * (a * b) > \text{rechts} = 0, \text{links} = 1$
 f. $\text{rechts} = 0, \text{links} = 1 = 0,25 * Pi * (a * b)$

Statistik für Test^c

	w = 0, m = 1 - 0,25 * Pi * (a * b)	0,25 * Pi * (a * b) - rechts = 0, links = 1
Z	-3,883 ^a	-3,883 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,000

- a. Basiert auf positiven Rängen.
 b. Basiert auf negativen Rängen.
 c. Wilcoxon-Test

Tab. 3

Wilcoxon-Test für weibliche/männliche und rechte/linke Tibiapräparate

Das Signifikanzniveau auf der Grundlage der asymptotischen Verteilung der Prüfstatistik des Wilcoxon-Tests ist kleiner als 0,05, welcher Wert hier als Grenze für signifikant angegeben werden soll.

Aufgrund der oben aufgeführten Ergebnisse und der Bestätigung der Signifikanz durch den Wilcoxon-Test darf festgehalten werden, dass in der vorliegenden Stichprobe die Flächen der männlichen Tibiapräparate größer sind als die weiblichen.

Im Folgenden soll untersucht werden, ob die Größen der Gelenkknorpeloberflächen der Tibiae bei rechter und linker Extremität unterschiedlich sind.

Die gemessenen Werte für die rechte Extremität liegen zwischen 1,07 cm² und 3,18 cm², im Durchschnitt bei $M = 1,86 \pm 0,59$ cm². Die empirische Spannweite beträgt somit 2,11 cm². Der empirische Median ist 1,80 cm². Man erhält eine Standardabweichung von $\pm 0,59$ cm². Bei der Berechnung des Konfidenzintervalls ergibt sich eine Obergrenze von 2,23 cm² und eine Untergrenze von 1,49 cm² für den wahren Wert.

Zur grafischen Darstellung der oben beschriebenen Verhältnisse wird der Boxplot gewählt (s. Abb.8).

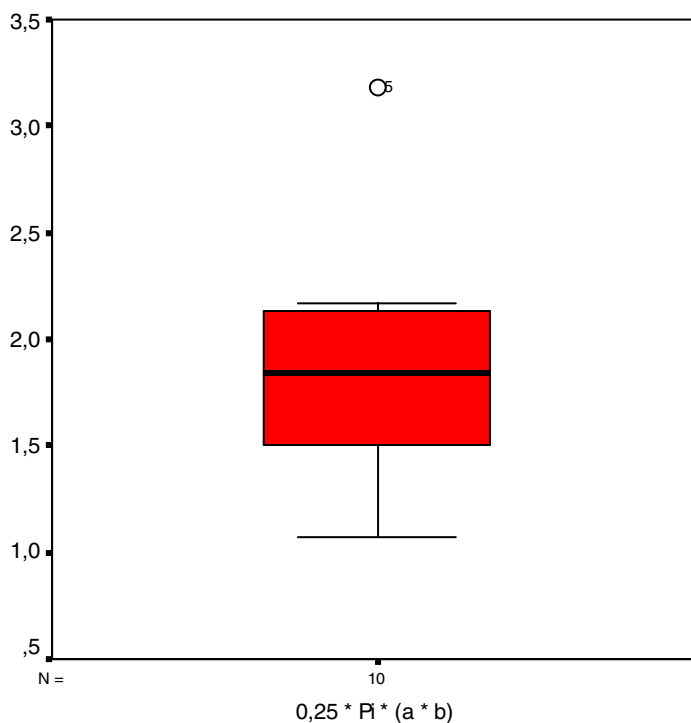


Abb. 8

Verteilung von Messwerten der Gelenkflächen von Tibiapräparaten der rechten Extremität in cm²

Es ist ein Ausreißer zu erkennen: Nr. 3 rechts mit 3,18 cm².

Die gemessenen Werte für die linke Extremität liegen zwischen $0,98 \text{ cm}^2$ und $3,34 \text{ cm}^2$, im Durchschnitt bei $M = 1,84 \pm 0,64 \text{ cm}^2$. Die empirische Spannweite beträgt somit $2,36 \text{ cm}^2$. Der empirische Median ist $1,75 \text{ cm}^2$. Man erhält eine Standardabweichung von $\pm 0,64 \text{ cm}^2$. Bei der Berechnung des Konfidenzintervalls ergibt sich eine Obergrenze von $2,24 \text{ cm}^2$ und eine Untergrenze von $1,44 \text{ cm}^2$ für den wahren Wert.

Zur grafischen Darstellung der oben beschriebenen Verhältnisse wird der Boxplot gewählt (s. Abb.9).

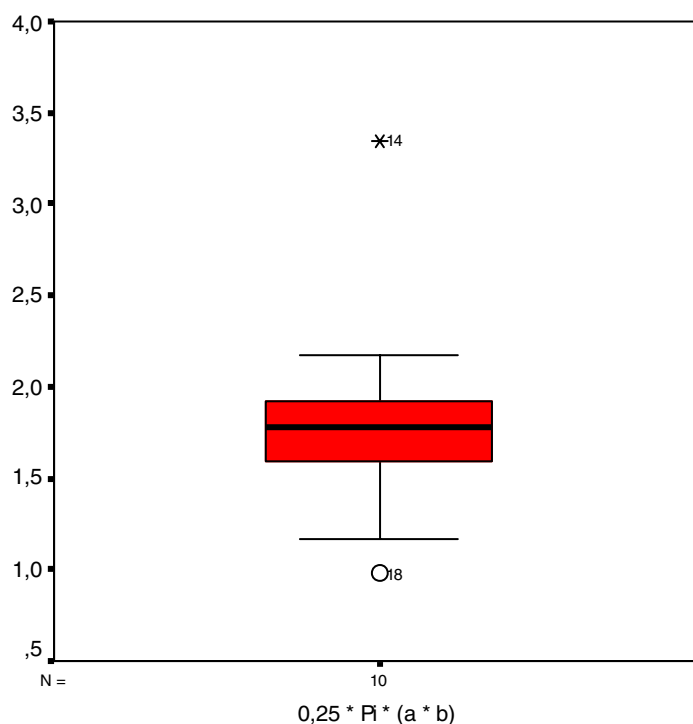


Abb. 9

Verteilung von Messwerten der Gelenkflächen von Tibiapräparaten der linken Extremität in cm^2

Es sind 2 Ausreißer zu erkennen: Nr. 7 links mit $3,34 \text{ cm}^2$ und Nr. 9 links mit $0,98 \text{ cm}^2$.

Vergleicht man den Mittelwert der rechten Tibiae mit dem der linken Tibiae, so lässt sich ein Unterschied von $1,86 \text{ cm}^2 - 1,84 \text{ cm}^2 = 0,02 \text{ cm}^2$ finden. Das entspricht einer prozentualen Abweichung von 1,09%. Die rechten Tibiae sind also im Durchschnitt um 1,09% größer als die linken Tibiae, wenn man die beiden Mittelwerte miteinander vergleicht.

Dieser Zusammenhang soll nun anhand des Wilcoxontests überprüft werden (s. Tab. 3).

Das Signifikanzniveau auf der Grundlage der asymptotischen Verteilung der Prüfstatistik des Wilcoxontests ist kleiner als 0,05, welcher Wert hier als Grenze für signifikant angegeben werden soll.

Aufgrund der oben aufgeführten Ergebnisse und der Bestätigung der Signifikanz durch den Wilcoxontest darf festgehalten werden, dass in der vorliegenden Stichprobe die Flächen der rechten Tibiapräparate grösser sind als die linken.

Es folgt eine Auflistung der Ergebnisse in cm², die bei der Ausmessung der Fibulaflächen erhalten worden sind (s. Tab. 4).

Präparat	a	b	$W = 0,25 \pi(a * b)$
Nr. 1 rechts	1,34	1,14	1,20
Nr. 1 links	1,65	1,37	1,78
Nr. 2 rechts	1,78	1,31	1,83
Nr. 2 links	1,74	1,41	1,93
Nr. 3 rechts	2,20	1,48	2,56
Nr. 3 links	1,54	1,35	1,63
Nr. 4 rechts	1,03	0,83	0,67
Nr. 4 links	1,41	1,31	1,45
Nr. 5 rechts	1,38	0,98	1,06
Nr. 5 links	1,36	1,11	1,19
Nr. 6 rechts	1,53	1,26	1,51
Nr. 6 links	1,59	1,13	1,41
Nr. 7 rechts	1,50	1,28	1,51
Nr. 7 links	2,16	1,74	2,96
Nr. 8 rechts	1,84	1,22	1,76
Nr. 8 links	1,97	1,42	2,20
Nr. 9 rechts	1,70	1,46	1,95
Nr. 9 links	1,06	0,73	0,61
Nr. 10 rechts	1,77	1,48	2,06
Nr. 10 links	1,52	1,17	1,40

Tab. 4

Fibulaflächen der Präparate in cm²

Die Werte liegen zwischen $0,61 \text{ cm}^2$ und $2,96 \text{ cm}^2$. Der Mittelwert ist $M = 1,63 \pm 0,57 \text{ cm}^2$. Der empirische Median liegt bei $1,51 \text{ cm}^2$, die empirische Spannweite liegt bei $2,35 \text{ cm}^2$. Man erhält eine Standardabweichung von $\pm 0,57 \text{ cm}^2$. Bei der Berechnung des Konfidenzintervalls ergibt sich eine Obergrenze von $1,88 \text{ cm}^2$ und eine Untergrenze von $1,38 \text{ cm}^2$ für den wahren Wert.

Zur grafischen Darstellung der oben beschriebenen Verhältnisse wird der Boxplot gewählt (s. Abb.10).

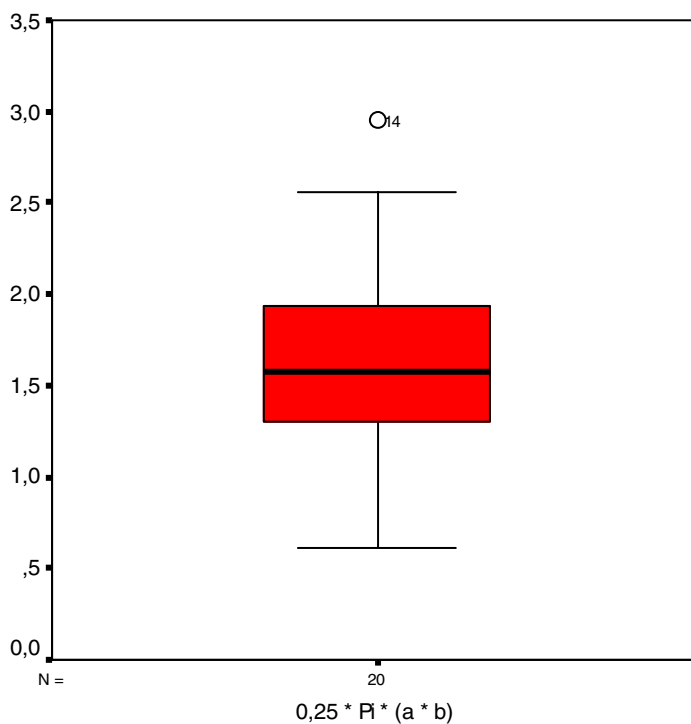


Abb. 10

Verteilung von Messwerten der Gelenkflächen aller Fibulapräparate in cm^2

Es ist ein Ausreißer zu erkennen: Nr. 7 links mit $2,96 \text{ cm}^2$.

Im Folgenden soll untersucht werden, ob die Größen der Gelenkknorpeloberflächen der Fibulae vom Geschlecht abhängen.

Die Präparate 1, 2, 4, 6 und 10 stammen von weiblichen Körperspendern. Hier liegen die ermittelten Werte zwischen $0,67 \text{ cm}^2$ und $2,06 \text{ cm}^2$. Der Mittelwert M ist somit $1,52 \pm 0,41 \text{ cm}^2$. Die empirische Spannweite liegt bei $1,39 \text{ cm}^2$. Der empirische Median dieser Auswahlgruppe liegt bei $1,45 \text{ cm}^2$. Man erhält eine Standardabweichung von $\pm 0,41 \text{ cm}^2$. Bei der Berechnung des Konfidenzintervalls ergibt sich eine Obergrenze von $1,77 \text{ cm}^2$ und eine Untergrenze von $1,27 \text{ cm}^2$ für den wahren Wert.

Zur grafischen Darstellung der oben beschriebenen Verhältnisse wird der Boxplot gewählt (s. Abb.11).

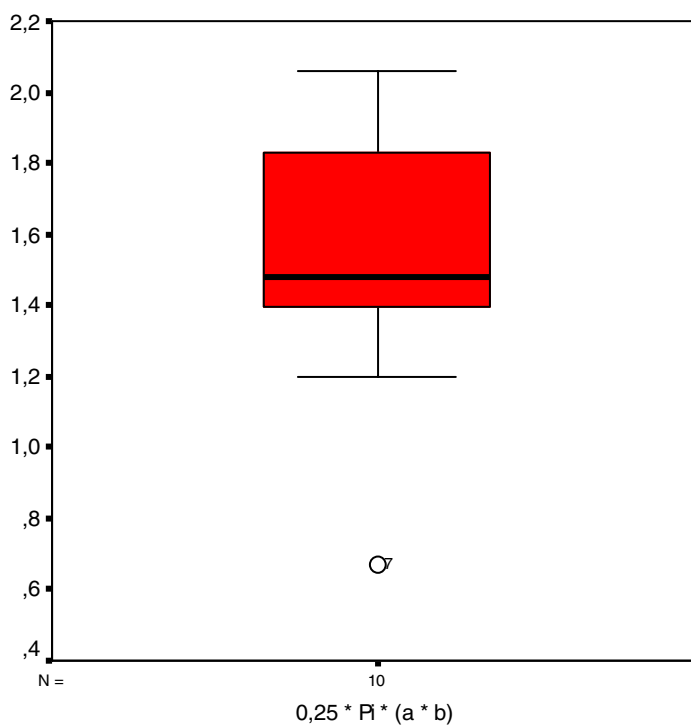


Abb. 11

Verteilung von Messwerten der Gelenkflächen von Fibulapräparaten weiblichen Ursprungs in cm^2

Es ist ein Ausreißer zu erkennen: Nr. 4 rechts mit $0,67 \text{ cm}^2$.

Die Präparate 3, 5, 7, 8 und 9 stammen von männlichen Körperspendern. Hier liegen die ermittelten Werte zwischen $0,61 \text{ cm}^2$ und $2,96 \text{ cm}^2$. Der Mittelwert M liegt bei $1,74 \pm 0,71 \text{ cm}^2$. Die empirische Spannweite ist mit $2,35 \text{ cm}^2$ viel größer als die der weiblichen Präparate. Der empirische Median liegt bei $1,63 \text{ cm}^2$. Man erhält eine Standardabweichung von $\pm 0,71 \text{ cm}^2$. Bei der Berechnung des Konfidenzintervalls ergibt sich eine Obergrenze von $2,18 \text{ cm}^2$ und eine Untergrenze von $1,34 \text{ cm}^2$ für den wahren Wert.

Zur grafischen Darstellung der oben beschriebenen Verhältnisse wird der Boxplot gewählt (s. Abb.12).

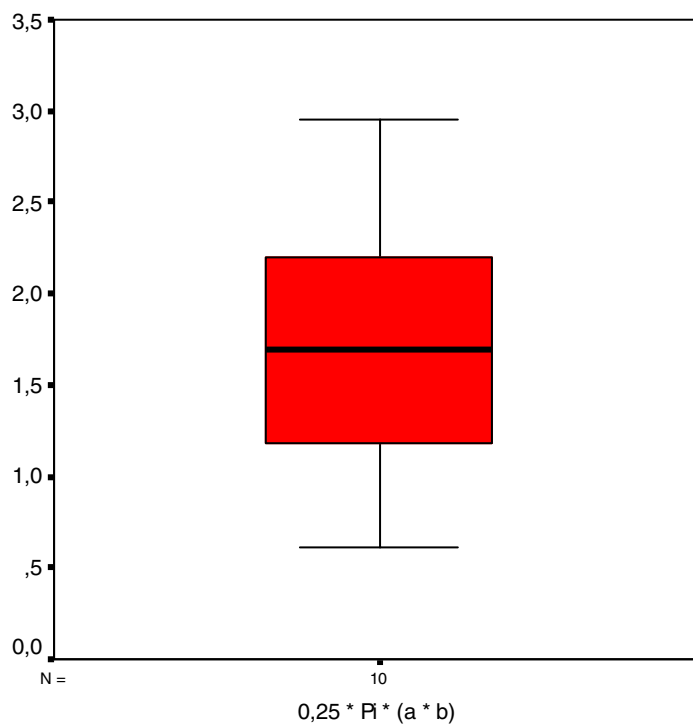


Abb. 12

Verteilung von Messwerten der Gelenkflächen von Fibulapräparaten männlichen Ursprungs in cm^2

Es sind keine Ausreißer zu erkennen. Allerdings fällt die große Streuung um den Mittelwert im Vergleich zu den weiblichen Fibulae auf.

Vergleicht man den Mittelwert der männlichen Fibulae mit dem der weiblichen Fibulae, so lässt sich ein Unterschied von $1,74 \text{ cm}^2 - 1,52 \text{ cm}^2 = 0,22 \text{ cm}^2$ finden. Das entspricht einer prozentualen Abweichung von 14,47%. Die Flächen der männlichen Fibulae sind also im Durchschnitt um 14,47% größer als die der weiblichen Fibulae, wenn man die beiden Mittelwerte miteinander vergleicht.

Dieser Zusammenhang soll nun anhand des Wilcoxon-Tests überprüft werden (s. Tab. 5).

Ränge

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
0,25 * Pi * (a * b) - rechts = 0, links = 1	Negative Ränge	1 ^a	2,00
	Positive Ränge	9 ^b	53,00
	Bindungen	0 ^c	
	Gesamt	10	
0,25 * Pi * (a * b) - w = 0, m = 1	Negative Ränge	1 ^d	2,00
	Positive Ränge	9 ^e	53,00
	Bindungen	0 ^f	
	Gesamt	10	

a. $0,25 * \text{Pi} * (a * b) < \text{rechts} = 0, \text{links} = 1$

b. $0,25 * \text{Pi} * (a * b) > \text{rechts} = 0, \text{links} = 1$

c. $\text{rechts} = 0, \text{links} = 1 = 0,25 * \text{Pi} * (a * b)$

d. $0,25 * \text{Pi} * (a * b) < w = 0, m = 1$

e. $0,25 * \text{Pi} * (a * b) > w = 0, m = 1$

f. $w = 0, m = 1 = 0,25 * \text{Pi} * (a * b)$

Statistik für Test^b

	0,25 * Pi * (a * b) - rechts = 0, links = 1	0,25 * Pi * (a * b) - w = 0, m = 1
Z	-2,599 ^a	-2,599 ^a
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,009	,009

a. Basiert auf negativen Rängen.

b. Wilcoxon-Test

Tab. 5

Wilcoxon-Test für weibliche/männliche und rechte/linke Fibulapräparate

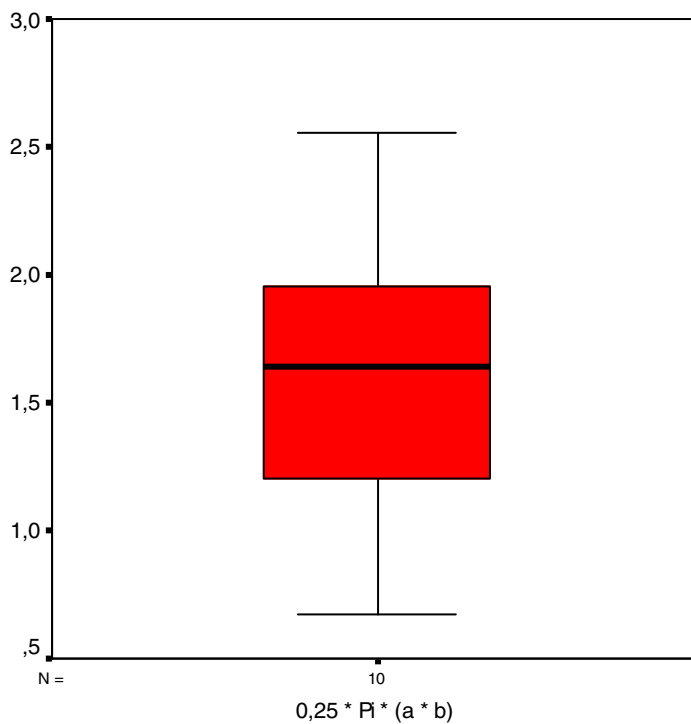
Das Signifikanzniveau auf der Grundlage der asymptotischen Verteilung der Prüfstatistik des Wilcoxon-Tests ist kleiner als 0,05, welcher Wert hier als Grenze für signifikant angegeben werden soll.

Aufgrund der oben aufgeführten Ergebnisse und der Bestätigung der Signifikanz durch den Wilcoxon-Test darf festgehalten werden, dass in der vorliegenden Stichprobe die Flächen der männlichen Fibulapräparate grösser sind als die weiblichen.

Im Folgenden soll untersucht werden, ob die Größen der Gelenkknorpeloberflächen der Fibulae bei rechter und linker Extremität unterschiedlich sind.

Die gemessenen Werte für die rechte Extremität liegen zwischen $0,67 \text{ cm}^2$ und $2,56 \text{ cm}^2$, im Durchschnitt bei $M = 1,61 \pm 0,54 \text{ cm}^2$. Die empirische Spannweite beträgt somit $1,89 \text{ cm}^2$. Der empirische Median ist $1,51 \text{ cm}^2$. Man erhält eine Standardabweichung von $\pm 0,54 \text{ cm}^2$. Bei der Berechnung des Konfidenzintervalls ergibt sich eine Obergrenze von $1,94 \text{ cm}^2$ und eine Untergrenze von $1,28 \text{ cm}^2$ für den wahren Wert.

Zur grafischen Darstellung der oben beschriebenen Verhältnisse wird der Boxplot gewählt (s. Abb.13).

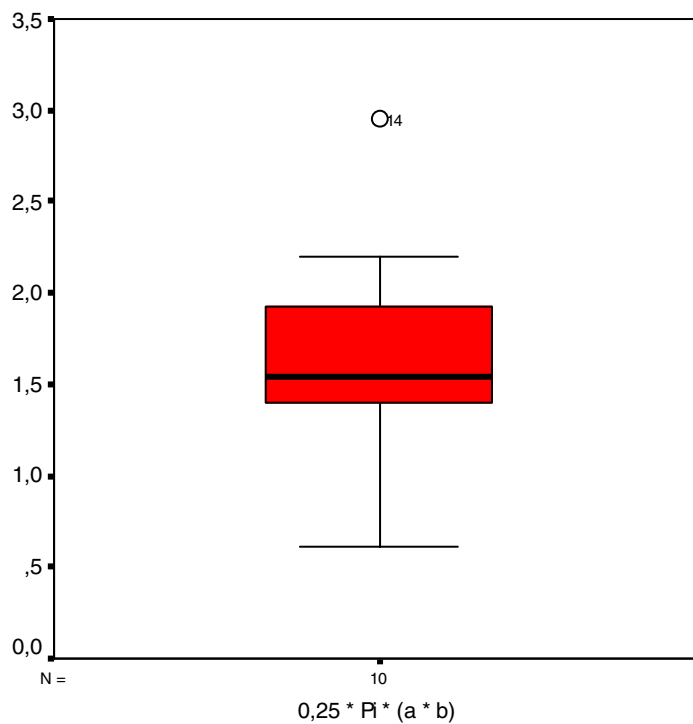
**Abb. 13**

Verteilung von Messwerten der Gelenkflächen von Fibulapräparaten der rechten Extremität in cm^2

Es sind keine Ausreißer zu erkennen.

Die gemessenen Werte für die linke Extremität liegen zwischen $0,61 \text{ cm}^2$ und $2,96 \text{ cm}^2$, im Durchschnitt bei $M = 1,66 \pm 0,63 \text{ cm}^2$. Die empirische Spannweite beträgt somit $2,35 \text{ cm}^2$. Der empirische Median ist $1,75 \text{ cm}^2$. Man erhält eine Standardabweichung von $\pm 0,64 \text{ cm}^2$. Bei der Berechnung des Konfidenzintervalls ergibt sich eine Obergrenze von $2,05 \text{ cm}^2$ und eine Untergrenze von $1,27 \text{ cm}^2$ für den wahren Wert.

Zur grafischen Darstellung der oben beschriebenen Verhältnisse wird der Boxplot gewählt (s. Abb.14).

**Abb. 14**

Verteilung von Messwerten der Gelenkflächen von Fibulapräparaten der linken Extremität in cm²

Es ist ein Ausreißer zu erkennen: Nr. 7 links mit 2,96 cm².

Vergleicht man den Mittelwert der linken Fibulae mit dem der rechten Fibulae, so lässt sich ein Unterschied von 1,66 cm² - 1,61 cm² = 0,05 cm² finden. Das entspricht einer prozentualen Abweichung von 3,11%. Die Flächen der linken Fibulae sind also im Durchschnitt um 3,11% größer als die der rechten Fibulae, wenn man die beiden Mittelwerte miteinander vergleicht.

Dieser Zusammenhang soll nun anhand des Wilcoxontests überprüft werden (s. Tab. 5).

Das Signifikanzniveau auf der Grundlage der asymptotischen Verteilung der Prüfstatistik des Wilcoxontests ist kleiner als 0,05, welcher Wert hier als Grenze für signifikant angegeben werden soll.

Aufgrund der oben aufgeführten Ergebnisse und der Bestätigung der Signifikanz durch den Wilcoxon-Test darf festgehalten werden, dass in der vorliegenden Stichprobe die Flächen der linken Fibulae grösser sind als die rechten.

Im Folgenden soll untersucht werden, ob die Größen der Gelenkknorpeloberflächen der Tibiae und Fibulae unterschiedlich sind.

Primär ist festzuhalten, dass die Messergebnisse der Tibiapräparate (s. Tab. 2) im Durchschnitt etwas größer sind als die Messergebnisse der Fibulapräparate: $M [\text{Tibia}] - M [\text{Fibula}] = 1,85 \text{ cm}^2 - 1,63 \text{ cm}^2 = 0,22 \text{ cm}^2$. Die Differenz ist 13,50%, das heißt, die Tibiaflächen sind im Durchschnitt zu 13,50% größer als die Fibulaflächen.

Dieser Zusammenhang wird erneut mit dem Wilcoxon-Test überprüft (s. Tab. 6).

Ränge

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
0,25 * Pi * (a * b) - Negative Ränge	6 ^a	7,50	45,00
0,25 * Pi * (a * b) Positive Ränge	4 ^b	2,50	10,00
Bindungen	0 ^c		
Gesamt	10		

a. $0,25 * Pi * (a * b) < 0,25 * Pi * (a * b)$

b. $0,25 * Pi * (a * b) > 0,25 * Pi * (a * b)$

c. $0,25 * Pi * (a * b) = 0,25 * Pi * (a * b)$

Statistik für Test^b

	$0,25 * Pi * (a * b) - 0,25 * Pi * (a * b)$
Z	-1,784 ^a
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,074

a. Basiert auf positiven Rängen.

b. Wilcoxon-Test

Tab.6

Wilcoxon-Test für alle Tibia- und Fibulapräparate

Das Signifikanzniveau auf der Grundlage der asymptotischen Verteilung der Prüfstatistik des Wilcoxontests ist kleiner als 0,05, welcher Wert hier als Grenze für signifikant angegeben werden soll.

Aufgrund der oben aufgeführten Ergebnisse und der Bestätigung der Signifikanz durch den Wilcoxontest darf festgehalten werden, dass in der vorliegenden Stichprobe die Flächen der Tibiapräparate grösser sind als die der Fibulapräparate.

3.2) Auswertung der Dickenmessung

Im Folgenden soll gezeigt werden, wie sich die Dickenverteilung bei den Tibiapräparaten darstellt (s.Tab. 7).

Nr.1 links)			Nr. 1 rechts)								
1	1,6	2	2,1	3	2,7	1	3,0	2	2,2	3	2,3
4	1,5	5	2,4	6	3,2	4	1,9	5	3,2	6	2,2
7	1,9	8	2,1	9	3,1	7	1,0	8	1,8	9	2,2

Nr. 2 links)			Nr. 2 rechts)				
		1,9	1,9	1,9	1,6	2,0	
	1,9		1,8	1,8	2,5	1,9	2,0
	1,7		1,4	1,6	2,0	2,7	2,8

Nr. 3 links)			Nr. 3 rechts)				
	2,9		2,0	2,2	2,0	2,4	2,6
	2,4		2,5	3,5	2,0	2,0	2,0
	3,5		2,1	2,2	2,5	1,6	1,7

Nr. 4 links)			Nr. 4 rechts)				
	1,2		2,9	2,4	1,4	2,0	1,7
	1,1		2,5	1,9	1,6	1,7	1,5
	1,1		2,4	1,8	2,0	2,4	2,4

Nr. 5 links)			Nr. 5 rechts)				
	1,9		2,0	2,6	2,1	2,4	2,0
	2,5		2,6	2,3	2,1	2,2	2,4
	2,5		2,4	2,7	2,2	2,2	2,7

Nr.6 links)			Nr. 6 rechts)				
	1,3		1,4	1,5	1,8	1,9	2,0
	1,8		1,6	1,8	1,8	1,4	1,8
	2,1		1,6	1,9	1,1	1,8	1,6

Nr. 7 links)			Nr. 7 rechts)				
	1,5		1,3	1,2	1,8	1,8	2,0
	1,8		1,8	1,3	1,5	1,9	1,8
	1,7		2,0	1,4	1,5	1,4	1,7

Nr. 8 links)			Nr. 8 rechts)		
1,1	2,0	1,9	2,2	2,3	2,0
1,4	1,4	1,6	2,1	1,9	1,6
1,2	2,1	1,4	2,4	2,0	1,7

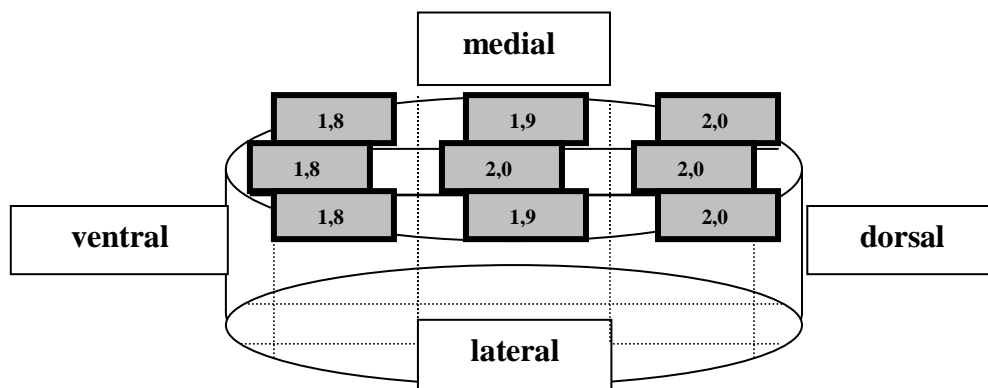
Nr. 9 links)			Nr.9 rechts)		
1,2	1,3	1,5	1,3	1,1	1,8
1,2	1,2	1,5	1,2	1,4	1,5
1,4	1,8	1,6	1,2	1,8	1,3

Nr.10 links)			Nr.10 rechts)		
1,5	2,2	1,8	1,6	1,2	1,6
2,5	2,1	2,1	1,6	1,4	1,8
2,2	1,8	1,7	1,4	1,4	1,9

Tab. 7

Dickenverteilung der Tibiapräparate beider Extremitäten an 9 Messpunkten

Um eine bessere Übersicht zu bekommen, sollen die Mittelwerte der 9 Messpunkte gebildet werden ohne Berücksichtigung des Geschlechts und ohne zwischen rechter und linker Extremität zu unterscheiden (s. Abb. 15).

**Abb. 15**

Durchschnittsdicken aller Tibiapräparate an 9 Messpunkten in mm

Die Werte liegen zwischen 1,8 mm und 2,0 mm, im Durchschnitt bei $M = 1,91$ mm. Die empirische Spannweite R beträgt gemäß der Formel $R = X[\max] - X[\min] 0,2$ mm.

Es ist zu erkennen, dass die Knorpeldicken der Tibiapräparate nach dorsal deutlich zunehmen.

Im Folgenden soll untersucht werden, ob es einen Unterschied in der Knorpeldicke zwischen weiblichen und männlichen Tibiapräparaten gibt.

Dazu bilde ich die Mittelwerte der 9 gewählten Messpunkte und vergleiche anschließend die Ergebnisse der weiblichen Präparate (s. Abb. 16) mit den Ergebnissen der männlichen Präparate (s. Abb. 17).

a) weibliche Tibiae

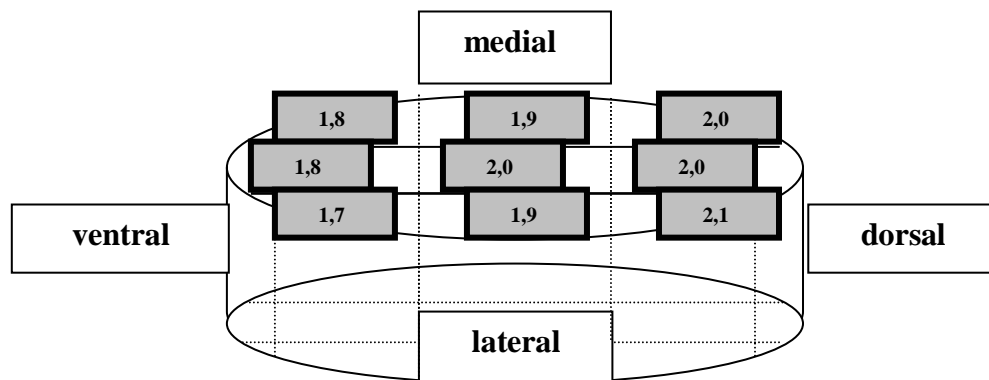
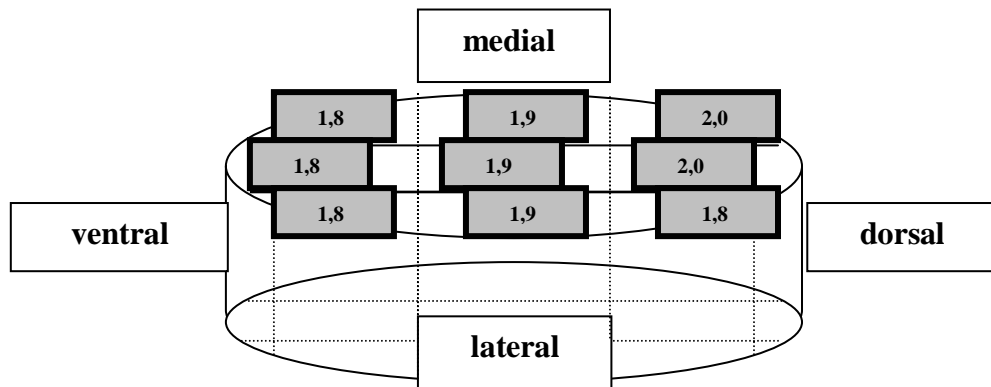


Abb. 16

Durchschnittsdicken der weiblichen Tibiapräparate an 9 Messpunkten in mm

Die ermittelten Werte liegen zwischen 1,8 mm und 2,1 mm. Der Mittelwert M ist 1,91 mm. Die empirische Spannweite R beträgt 0,3 mm.

b) männliche Tibiae

**Abb. 17**

Durchschnittsdicken der männlichen Tibiapräparate an 9 Messpunkten in mm

Hier liegen die ermittelten Werte zwischen 1,8 mm und 2,0 mm. Der Mittelwert M ist 1,88 mm. Die empirische Spannweite R beträgt 0,2 mm.

Sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Tibiapräparaten ist eine Dickenzunahme nach dorsal zu erkennen.

Vergleicht man den Mittelwert der weiblichen Tibiapräparate mit dem Mittelwert der männlichen Tibiapräparate, so lässt sich ein Unterschied von $1,91 \text{ mm} - 1,88 = 0,03 \text{ mm}$ finden. Das entspricht einer prozentualen Abweichung von 1,57%. Die weiblichen Tibiapräparate sind also im Durchschnitt um 1,57% dicker als die männlichen.

Mit dem Wilcoxon-Test soll geprüft werden, ob es einen signifikanten Dickenunterschied zwischen weiblichen und männlichen Tibiapräparaten gibt.

R pos.: 27

R neg.: 18

Die zweiseitige Formulierung lautet:

H0: Es gibt keinen signifikanten Unterschied in der Knorpeldicke zwischen weiblichen und männlichen Tibiapräparaten.

H1: Es gibt einen signifikanten Unterschied in der Knorpeldicke zwischen weiblichen und männlichen Tibiapräparaten.

Als obere Größe für die Irrtumswahrscheinlichkeit wird $\alpha = 0,05$ festgelegt.

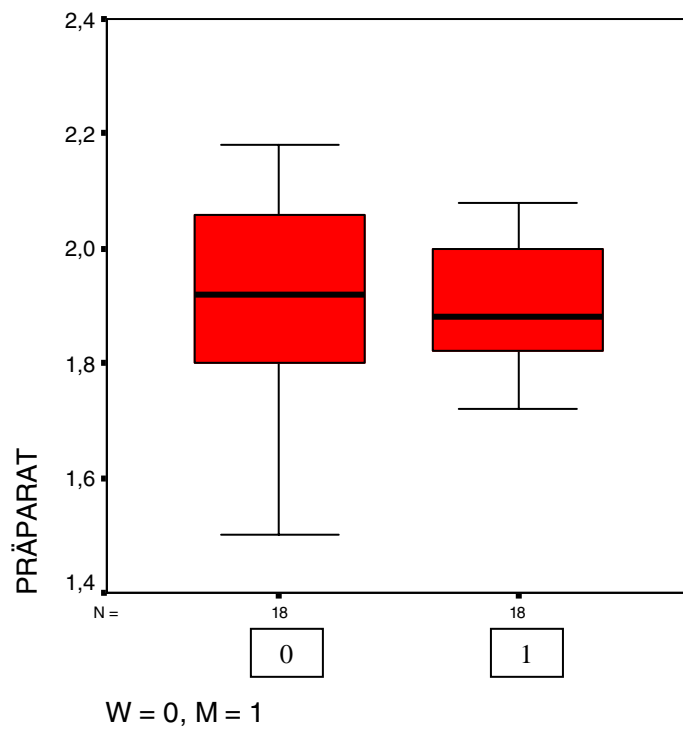
Anhand der Tabelle 8 für den Wilcoxon-Test für paarige Stichproben bilden die Quantile $w(9;0,025) = 6$ und $w(9;0,975) = 39$ die Grenzen des zugehörigen Verwerfungsbereichs. Die Prüfgröße $R_{\text{pos.}} = 27$ liegt innerhalb dieses Intervalls. Daher darf die Nullhypothese nicht verworfen werden.

α	n = 10
0,025	53
0,975	157
0,05	61
0,95	149

Tab. 8

Quantile $w(n; a)$ für den Wilcoxon-Test bei $n = 10$

Es ist nicht von einem signifikanten Unterschied in der Knorpeldicke zwischen weiblichen und männlichen Tibiapräparaten auszugehen (s. Abb. 18).

**Abb. 18**

Knorpeldickenvergleich zwischen weiblichen und männlichen Tibiapräparaten

Im Folgenden soll untersucht werden, ob es einen Unterschied in der Knorpeldicke zwischen linken (s. Abb. 19) und rechten (s. Abb. 20) Tibiapräparaten gibt.

a) linke Extremität

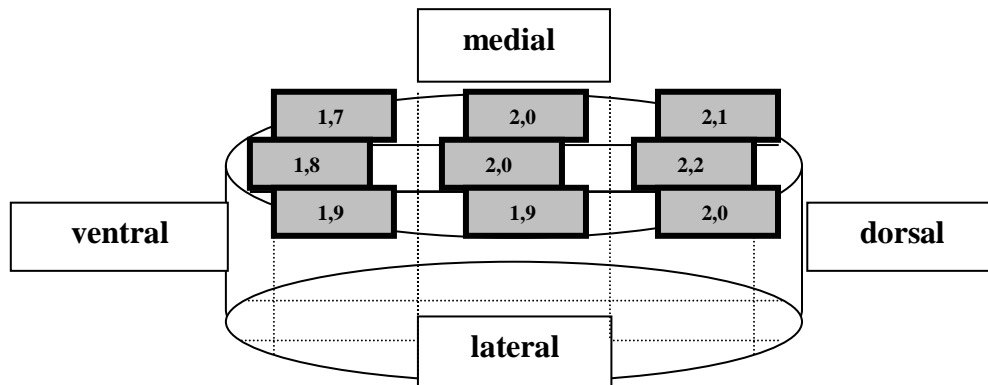


Abb. 19

Durchschnittsdicken der linken Tibiapräparate an 9 Messpunkten in mm

Hier liegen die ermittelten Werte zwischen 1,7 mm und 2,2 mm. Der Mittelwert M ist 1,96 mm. Die empirische Spannweite R beträgt 0,5 mm.

b) rechte Extremität

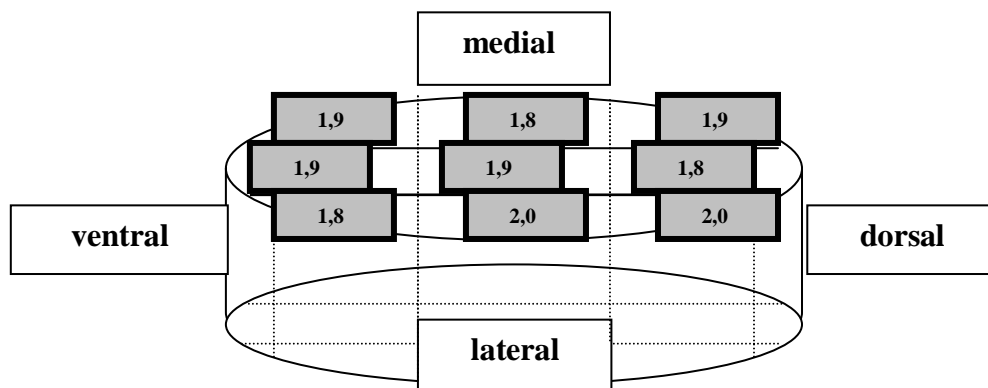


Abb. 20

Durchschnittsdicken der rechten Tibiapräparate an 9 Messpunkten in mm

Hier liegen die ermittelten Werte zwischen 1,8 mm und 2,0 mm. Der Mittelwert M ist 1,89 mm. Die empirische Spannweite R beträgt 0,2 mm.

Bei den linken Präparaten ist ein deutlicher Dickenzuwachs nach dorsal erkennbar, während er bei den rechten Exemplaren nur tendenziell vorhanden ist.

Vergleicht man den Mittelwert der linken Tibiapräparate mit dem Mittelwert der rechten Tibiapräparate, so lässt sich ein Unterschied von $1,96 \text{ mm} - 1,89 \text{ mm} = 0,07 \text{ mm}$ finden. Das entspricht einer prozentualen Abweichung von 3,70%. Die linken Tibiapräparate sind also im Durchschnitt um 3,70% dicker als die rechten Tibiapräparate.

Mit dem Wilcoxon-Test soll geprüft werden, ob es einen signifikanten Dickenunterschied zwischen linken und rechten Tibiapräparaten gibt.

R pos.: 30,5

R neg.: 14,5

Die zweiseitige Formulierung lautet:

H₀: Es gibt keinen signifikanten Unterschied in der Knorpeldicke zwischen linken und rechten Tibiapräparaten.

H₁: Es gibt einen signifikanten Unterschied in der Knorpeldicke zwischen linken und rechten Tibiapräparaten.

Als obere Größe für die Irrtumswahrscheinlichkeit wird $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Anhand der Tabelle 8 für den Wilcoxon-Test für paarige Stichproben bilden die Quantile $w(9;0,025) = 6$ und $w(9;0,975) = 39$ die Grenzen des zugehörigen Verwerfungsbereichs. Die Prüfgröße $R \text{ pos.} = 30,5$ liegt innerhalb dieses Intervalls. Daher darf die Nullhypothese nicht verworfen werden.

Es ist nicht von einem signifikanten Unterschied in der Knorpeldicke zwischen linken und rechten Tibiapräparaten auszugehen (s. Abb. 21).

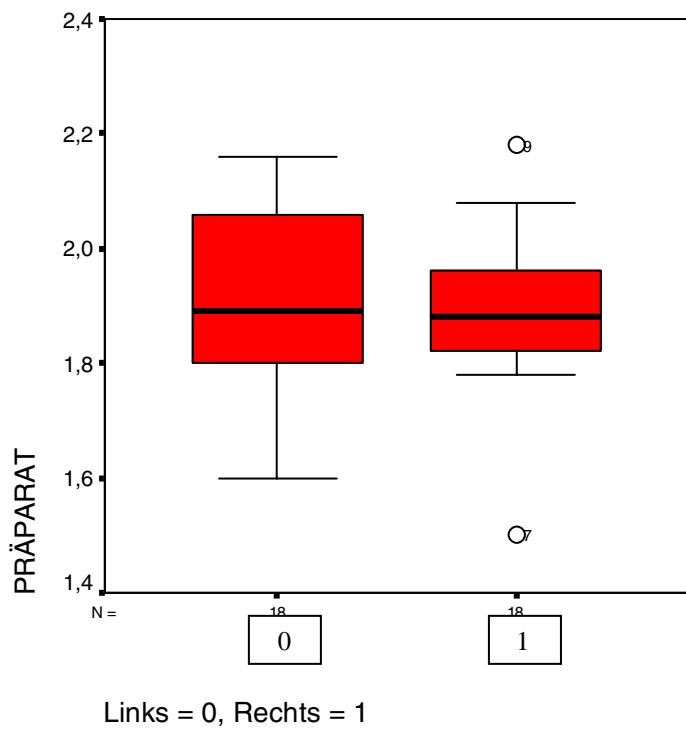


Abb. 21
Knorpeldickenvergleich zwischen linken und rechten Tibiapräparaten

Im Folgenden soll gezeigt werden, wie sich die Dickenverteilung bei den Fibulapräparaten darstellt (s. Tab. 9).

Nr.1 links)			Nr. 1 rechts)		
2,3	1,9	2,4	1,4	1,4	1,4
1,8	2,3	2,4	1,7	1,6	1,4
1,7	1,8	2,0	1,6	1,7	1,7

Nr. 2 links)			Nr. 2 rechts)		
1,0	1,2	1,6	1,9	1,5	2,1
1,4	1,9	1,6	1,8	2,2	2,0
1,3	1,5	1,9	1,5	1,8	2,0

Nr. 3 links)			Nr. 3 rechts)		
1,5	1,9	1,9	1,3	1,7	1,5
1,6	1,9	1,8	1,2	1,7	2,1
1,9	1,7	1,9	1,7	1,9	2,2

Nr. 4 links)			Nr. 4 rechts)		
1,7	1,4	1,1	1,9	1,2	1,6
2,1	1,8	1,4	1,7	1,2	1,7
2,0	1,8	1,2	1,6	1,7	2,0

Nr. 5 links)			Nr. 5 rechts)		
1,8	1,7	1,6	1,2	1,5	1,5
1,5	1,5	1,4	1,4	1,6	1,8
1,6	1,4	1,2	1,2	1,4	1,4

Nr.6 links)			Nr. 6 rechts)		
1,5	1,3	1,1	1,5	1,9	1,6
1,6	1,5	1,4	1,5	2,1	1,7
1,4	1,4	1,3	2,1	1,9	1,9

Nr. 7 links)			Nr. 7 rechts)		
1,8	1,8	1,2	1,5	1,6	1,8
1,7	1,5	1,2	1,3	1,4	1,6
1,5	1,6	1,5	1,2	1,7	1,8

Nr. 8 links)			Nr. 8 rechts)		
1,3	1,5	2,0	1,4	1,4	1,4
1,4	1,4	1,6	1,2	1,5	1,6
1,5	1,6	1,1	1,9	1,6	1,5

Nr. 9 links)			Nr.9 rechts)		
1,3	1,3	1,1	1,5	1,3	1,1
1,3	1,0	1,2	1,4	1,4	1,3
1,3	1,1	1,0	1,2	1,2	1,2

Nr.10 links)			Nr.10 rechts)		
1,6	1,4	1,6	1,1	1,3	1,6
1,6	1,2	1,4	1,2	1,5	1,4
1,1	1,3	1,1	0,9	1,4	1,6

Tab. 9
Dickenverteilung der Fibulapräparate an 9 Messpunkten

Wie bei den Tibiae werden auch jetzt die Mittelwerte der einzelnen Messpunkte gebildet ohne dabei auf das Geschlecht zu achten und ohne zwischen linker und rechter Extremität zu unterscheiden (s. Abb. 22).

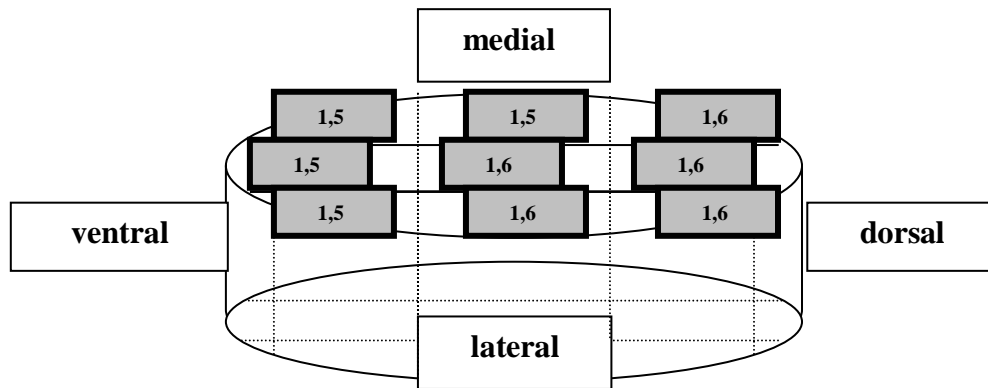


Abb. 22

Durchschnittsdicken aller Fibulapräparate an 9 Messpunkten in mm

Hier liegen die ermittelten Werte zwischen 1,5 mm und 1,6 mm. Der Mittelwert M ist 1,56 mm. Die empirische Spannweite R beträgt 0,1 mm. Auch bei den Fibulapräparaten ist eine Knorpeldickenzunahme nach dorsal zu erkennen.

Im Folgenden soll untersucht werden, ob es einen Unterschied in der Knorpeldicke zwischen weiblichen und männlichen Fibulapräparaten gibt (s. Abb. 23 und 24).

a) weibliche Fibulae

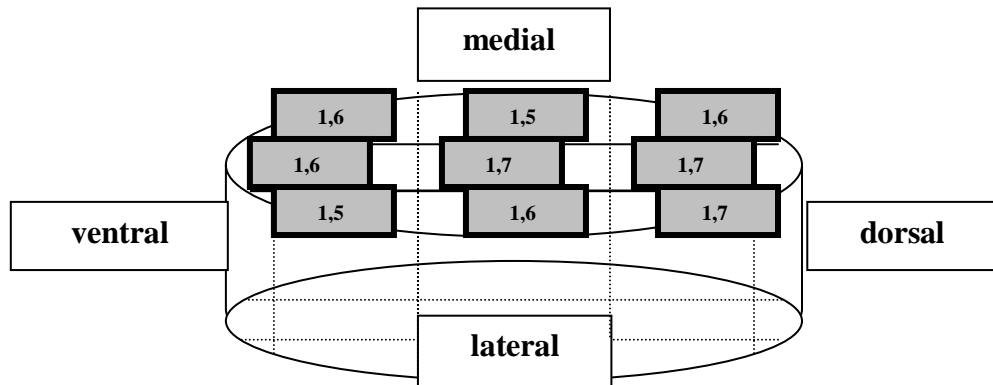


Abb. 23

Durchschnittsdicken der weiblichen Fibulapräparate an 9 Messpunkten in mm

Hier liegen die ermittelten Werte zwischen 1,5 mm und 1,7 mm. Der Mittelwert M ist 1,61 mm. Die empirische Spannweite R beträgt 0,2 mm.

b) männliche Fibulae

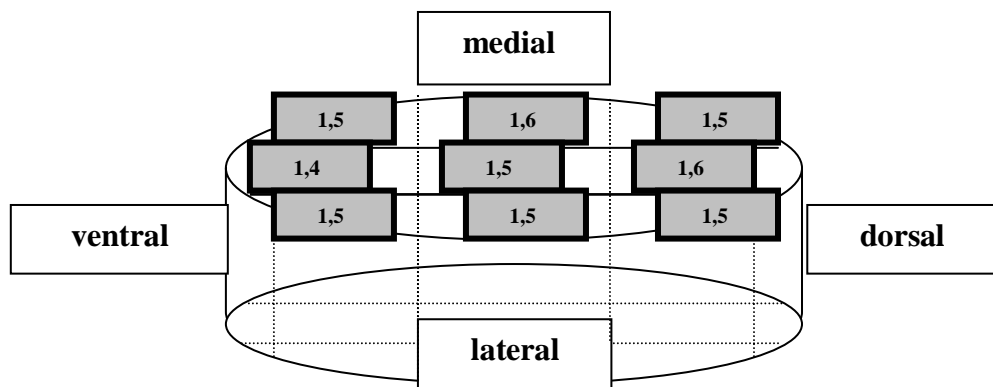


Abb. 24

Durchschnittsdicken der männlichen Fibulapräparate an 9 Messpunkten in mm

Hier liegen die ermittelten Werte zwischen 1,4 mm und 1,6 mm. Der Mittelwert M ist 1,51 mm. Die empirische Spannweite R beträgt 0,2 mm.

Sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Fibulae ist eine Dickenzunahme nach dorsal zu erkennen.

Vergleicht man den Mittelwert der weiblichen Fibulapräparate mit dem Mittelwert der männlichen Fibulapräparate, so lässt sich ein Unterschied von 1,61 mm - 1,51 mm = 0,10 mm finden. Das entspricht einer prozentualen Abweichung von 6,62%. Die weiblichen Fibulapräparate sind also im Durchschnitt um 6,62% dicker als die männlichen Fibulapräparate.

Mit dem Wilcoxon-Test soll geprüft werden, ob es einen signifikanten Dickenunterschied zwischen weiblichen und männlichen Fibulapräparaten gibt.

R pos.: 40,5

R neg.: 4,5

Die zweiseitige Formulierung lautet:

H₀: Es gibt keinen signifikanten Unterschied in der Knorpeldicke zwischen weiblichen und männlichen Fibulapräparaten.

H₁: Es gibt einen signifikanten Unterschied in der Knorpeldicke zwischen weiblichen und männlichen Fibulapräparaten.

Als obere Größe für die Irrtumswahrscheinlichkeit wird $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Anhand der Tabelle 8 für den Wilcoxon-Test für paarige Stichproben bilden die Quantile $w(9;0,025) = 6$ und $w(9;0,975) = 39$ die Grenzen des zugehörigen Verwerfungsbereichs. Die Prüfgröße R pos. = 40,5 liegt ausserhalb dieses Intervalls. Die Nullhypothese kann auf dem vorgegebenem Signifikanzniveau verworfen werden. Daher muss die Alternativhypothese angenommen werden.

Es ist von einem signifikanten Unterschied in der Knorpeldicke zwischen weiblichen und männlichen Fibulapräparaten auszugehen (s. Abb. 25).

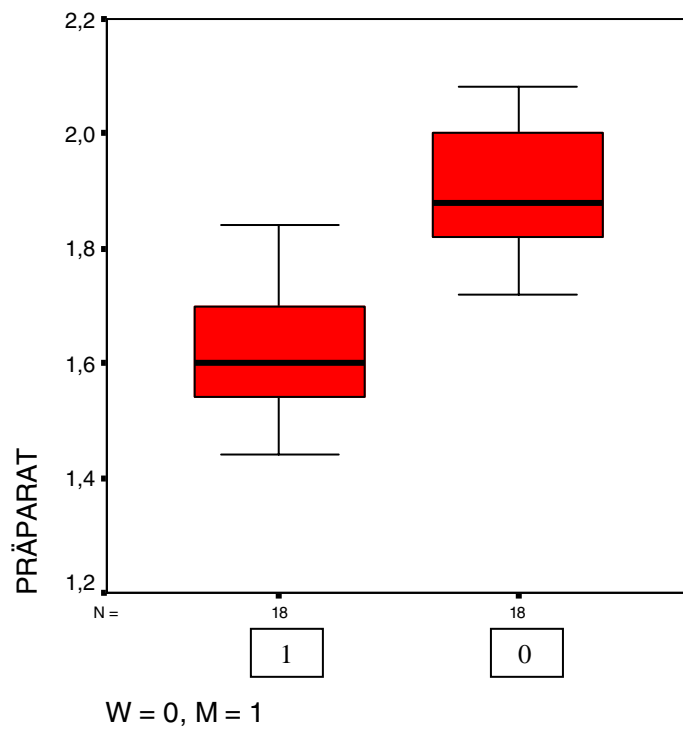


Abb. 25
Knorpeldickenvergleich zwischen weiblichen und männlichen Fibulapräparaten

Im Folgenden soll untersucht werden, ob es einen Unterschied in der Knorpeldicke zwischen linken und rechten Fibulapräparaten gibt (s. Abb. 26 und 27).

a) linke Extremität

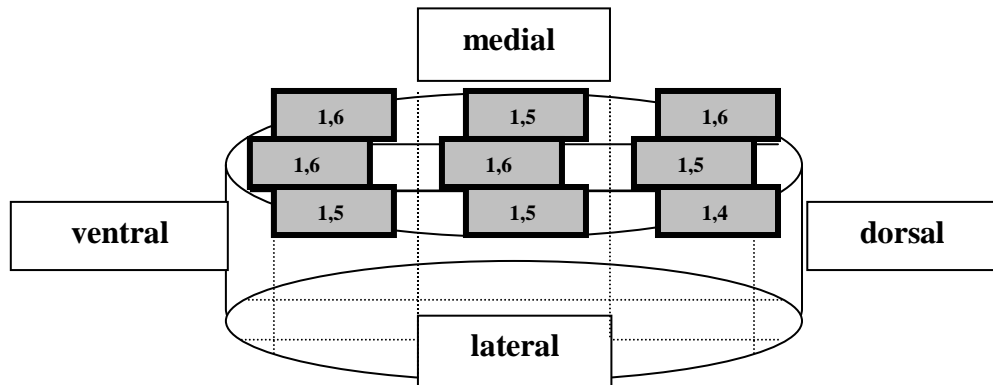


Abb. 26

Durchschnittsdicken der linken Fibulapräparate an 9 Messpunkten in mm

Hier liegen die ermittelten Werte zwischen 1,4 mm und 1,6 mm. Der Mittelwert M ist 1,53 mm. Die empirische Spannweite R beträgt 0,2 mm.

b) rechte Extremität

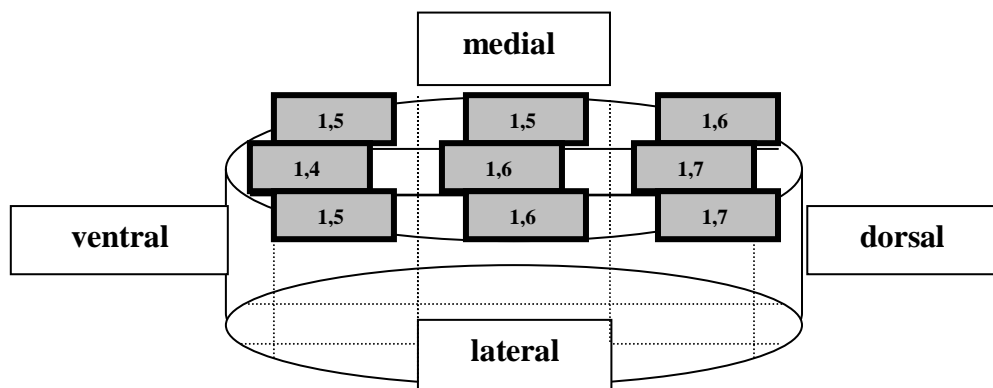


Abb. 27

Durchschnittsdicken der rechten Fibulapräparate an 9 Messpunkten in mm

Hier liegen die ermittelten Werte zwischen 1,4 mm und 1,7 mm. Der Mittelwert M ist 1,57 mm. Die empirische Spannweite R beträgt 0,3 mm.

Während man einen Dickenzuwachs nach dorsal bei den linken Fibulapräparaten nicht erkennen kann, ist er bei den rechten deutlich ausgeprägt.

Vergleicht man den Mittelwert der rechten Fibulapräparate mit dem Mittelwert der linken Fibulapräparate, so lässt sich ein Unterschied von $1,57 \text{ mm} - 1,53 \text{ mm} = 0,04 \text{ mm}$ finden. Das entspricht einer prozentualen Abweichung von 2,61%. Die rechten Fibulapräparate sind also im Durchschnitt um 2,61% dicker als die linken Fibulapräparate.

Mit dem Wilcoxon-Test soll geprüft werden, ob es einen signifikanten Dickenunterschied zwischen linken und rechten Fibulapräparaten gibt.

R pos.: 18

R neg.: 27

Die zweiseitige Formulierung lautet:

H_0 : Es gibt keinen signifikanten Unterschied in der Knorpeldicke zwischen linken und rechten Fibulapräparaten.

H_1 : Es gibt einen signifikanten Unterschied in der Knorpeldicke zwischen linken und rechten Fibulapräparaten.

Als obere Größe für die Irrtumswahrscheinlichkeit wird $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Anhand der Tabelle 8 für den Wilcoxon-Test für paarige Stichproben bilden die Quantile $w(9;0,025) = 6$ und $w(9;0,975) = 39$ die Grenzen des zugehörigen Verwerfungsbereichs. Die Prüfgröße $R \text{ pos.} = 18$ liegt innerhalb dieses Intervalls.

Es ist nicht von einem signifikanten Unterschied in der Knorpeldicke zwischen linken und rechten Fibulapräparaten auszugehen (s. Abb. 28).

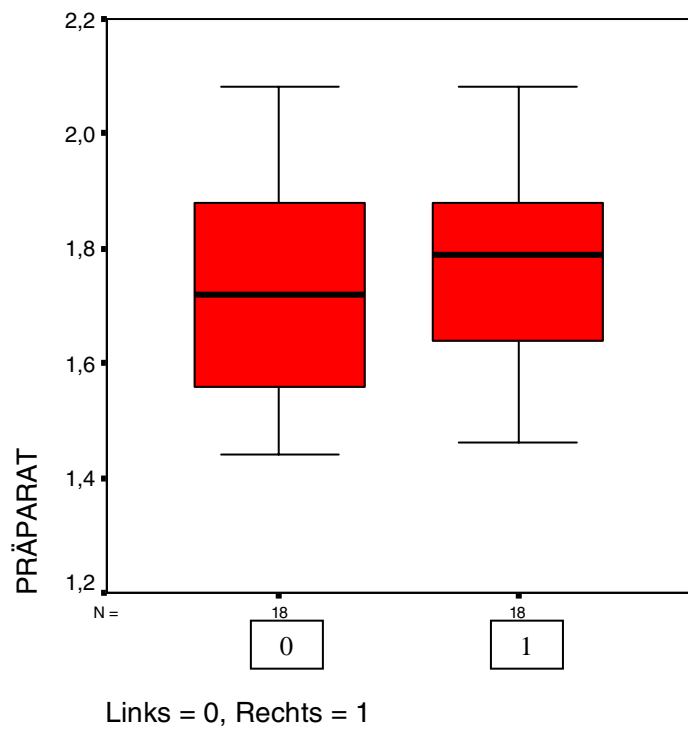


Abb. 28
Knorpeldickenvergleich zwischen linken und rechten Fibulapräparaten

Im Folgenden soll untersucht werden, ob die Knorpeldicken zwischen Tibiae und Fibulae unterschiedlich sind.

Vergleicht man den Mittelwert der Tibiae mit dem Mittelwert der Fibulae, so lässt sich ein Unterschied von $1,91 \text{ mm} - 1,56 \text{ mm} = 0,35 \text{ mm}$ finden. Das entspricht einer prozentualen Abweichung von 22,44%. Die Tibiae sind also im Durchschnitt um 22,44% dicker als die Fibulae.

Der Wilcoxon-Test ergibt:

R pos.: 45

R neg.: 0

Die zweiseitige Formulierung lautet:

H₀: Es gibt keinen signifikanten Unterschied in der Knorpeldicke zwischen Tibiae und Fibulae

H₁: Es gibt einen signifikanten Unterschied in der Knorpeldicke zwischen Tibiae und Fibulae

Als obere Größe für die Irrtumswahrscheinlichkeit wird $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Anhand der Tabelle 8 für den Wilcoxon-Test für paarige Stichproben bilden die Quantile $w(9;0,025) = 6$ und $w(9;0,975) = 39$ die Grenzen des zugehörigen Verwerfungsbereichs. Die Prüfgröße R pos. = 45 liegt außerhalb dieses Intervalls. Die Nullhypothese kann auf dem vorgegebenem Signifikanzniveau verworfen werden. Daher muss die Alternativhypothese angenommen werden.

Es ist von einem signifikanten Unterschied in der Knorpeldicke zwischen Tibiae und Fibulae auszugehen (s. Abb. 29).

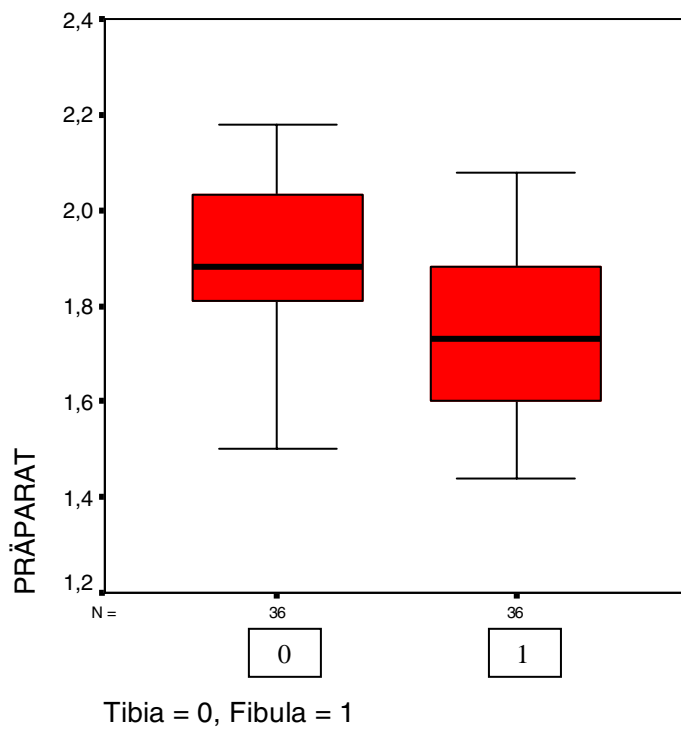
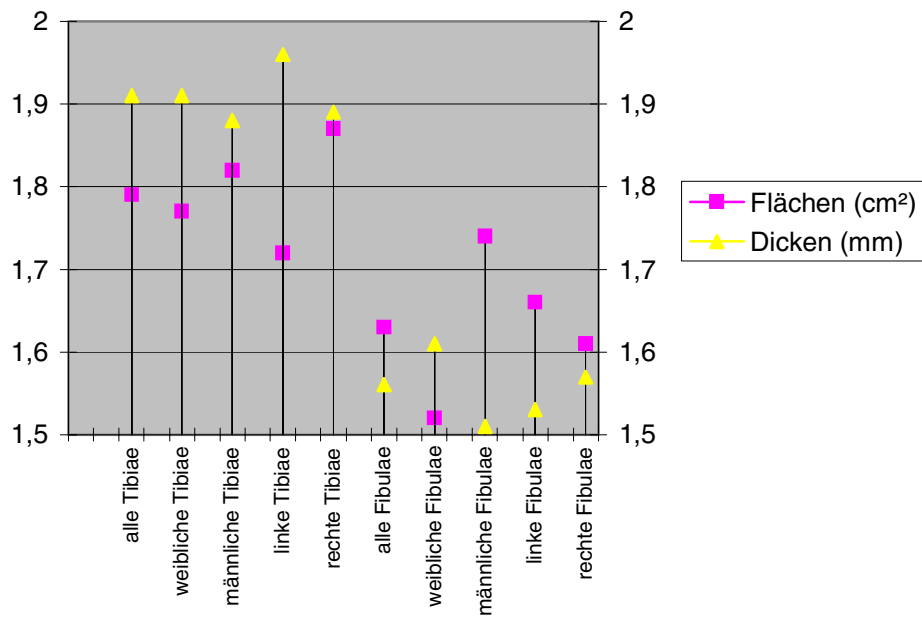


Abb. 29
Knorpeldickenvergleich zwischen allen Tibia- und Fibulapräparaten

Im Folgenden soll untersucht werden, ob es Parallelen in der Größenverteilung der Knorpeloberflächen und Dicken des Untersuchungsgutes gibt.

Um eine bessere Übersicht zu erhalten, werden mit Hilfe eines Kombinationsdiagramms die jeweiligen Mittelwerte der einzelnen Vergleichspaare miteinander konfrontiert (s. Abb. 30). Es gilt, mögliche Korrelationen zu beobachten und Verbindungen oder Kontraste zu erkennen.

**Abb. 30**

Vergleich der Mittelwerte von Flächen und Dicken des Untersuchungsgutes

Es fällt auf, dass die Mittelwerte der Flächen und Dicken des Untersuchungsgutes bei den männlichen Tibiapräparaten eng beisammen sind, während sie bei den männlichen Fibulapräparaten weit auseinander stehen. Dem gegenüber ist der Abstand der Mittelwerte der weiblichen Tibiae und Fibulae geringer ausgebildet. Die linken Tibia- und Fibulapräparate zeigen eine große Differenz beim Vergleich der Mittelwerte zwischen Flächen und Dicken, während diese bei den rechten Präparaten eng zusammen sind.

Das Diagramm zeigt: Es ist nicht von einer Korrelation zwischen der Verteilung der Flächen und Dicken des Untersuchungsgutes auszugehen.

3.3) Auswertung der Hämatoxylinfärbung

Auf diesem histologischen Bild (s. Abb. 31) erkennt man auf der rechten Seite die Tangentialfaserschicht des Knorpels. Unterhalb dieser Schicht sind zahlreiche Zellen und Chondrone zu erkennen. Innerhalb der Chondrone liegen allerdings nur etwa 2-3 Zellen, normal sind 5-6. Dieses Bild setzt sich bis zur Kalzifizierungszone fort. Es ist kaum ein Unterschied zu den oberen Schichten zu erkennen. Zwischen den Knorpelhöfen der einzelnen Chondrone sind nur wenige unmaskierte Fasern zu erkennen. Die Kalzifizierungszone ist dick und reicht bis zur subchondralen Sklerosezone, die das Knorpelgewebe vom Knochen trennt.

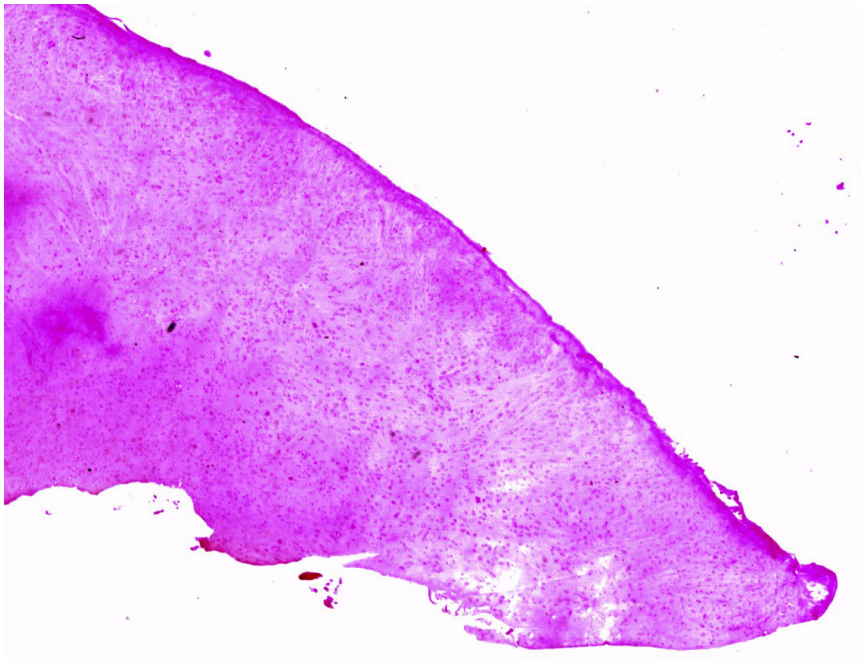


Abb. 31
Hämatoxylinfärbung eines Knorpelschnittes des proximalen Tibiofibulargelenks

3.4) Auswertung der Immunhistochemie

Hier (s. Abb. 32) erkennt man das braungefärbte Kollagen Typ II. Es fällt jedoch auf, dass es nicht ubiquitär vorkommt, sondern hauptsächlich im Inneren des Knorpels und kaum an der Oberfläche. Außerdem ist es vermehrt innerhalb der Knorpelhöfe und weniger in den Interterritorien zu finden (s. Abb. 32).



Abb. 32

Immunhistochemie eines Knorpelschnittes des proximalen Tibiofibulargelenks

4) Diskussion

Klinische Aspekte

Die Therapie von umschriebenen chondralen und osteochondralen Knorpeldefekten im Kniegelenk ist ein weites Feld mit verschiedenen Ansätzen, aber wenig erfolgreichen Ergebnissen. Neben zahlreichen Problemen wie Schmerzen, Schwellung, Instabilität im Kniegelenk usw, kann ein Knorpeldefekt zu einer Kniegelenksarthrose führen [8, 53]. Nach Morscher führt jeder Knorpeldefekt im Knie über kurz oder lang zu einer Arthrose [49].

Zwei wichtige Therapiemöglichkeiten müssen grundsätzlich unterschieden werden. Die erste basiert auf der Annahme, dass körpereigene multipotente Zellen zu Knorpelzellen differenzieren können. Zu diesem Zweck werden Löcher in den subchondralen Knochen gebohrt oder dieser mikrofrakturiert. Durch die Stimulierung der multipotenten Zellen will man eine bessere Versorgung des defekten Knorpelareals durch Diffusion aus den umliegenden Gefäßen im subchondralen Knochen gewährleisten und hofft auf deren Proliferation in reife Knorpelzellen, die das defekte Areal bedecken sollen [3, 11, 13, 17, 32, 34, 35, 48, 49, 53].

Die Ergebnisse sind jedoch bislang nicht überzeugend. Es wird zwar über eine Proliferation und die Entstehung von fibrösem Knorpel berichtet. Dieser ist aber von minderer Qualität und daher als Therapieansatz bei Erwachsenen kaum zu gebrauchen [9].

Während die Ernährungsfunktion der Synovia des Kniegelenks bei Erwachsenen eine nicht unbedeutende Rolle spielt, wird das Knorpelgewebe bei heranwachsenden Individuen mit offenen Wachstumsfugen hauptsächlich durch Diffusion aus den Gefäßen des subchondralen Knochens ernährt. Die Vaskularisation des Knochens ist bei Jugendlichen besser [33,44].

Die Anzahl multipotenter Zellen mit Proliferationsneigung ist größer und die Voraussetzungen zur Entstehung qualitativ höherwertigen Knorpels nach Knieverletzungen mit Knorpel-Knochenschädigung sind eher gegeben als bei Erwachsenen. Knorpeldefekte im Kindesalter oder in der Adoleszenz haben somit ein größeres intrinsisches Reparaturpotenzial und bedürfen der strengen Überdenkung der Indikation zur Anbohrung oder Mikrofrakturierung des subchondralen Knochens. Zu diesem Aspekt sind bislang jedoch leider noch keine Studien veröffentlicht worden.

Die zweite Möglichkeit ist die Verpflanzung von gezüchteten Knorpelzellen in defekte Gebiete des Kniegelenks [5, 6, 23, 24, 49, 53, 55].

Gezüchtete Knorpelzellpräparate sollen in defekte Gebiete eingebracht werden, mit der Umgebung verwachsen und die Funktion des ursprünglichen Knorpels übernehmen. Problematisch dabei ist die Tatsache, dass oftmals nur fibröser Knorpel gebildet wird, der qualitativ dem hyalinen in diesem Bereich nicht ebenbürtig ist. Außerdem ist die Verankerung des transplantierten Knorpels in der Umgebung nicht sicher [23, 24, 34, 60].

In Hommingas Studie [34] wird radiologisch nachgewiesen, dass bei Patienten mit perichondraler Transplantation nach zwei Jahren eine vollständige knöcherne Mineralisierung und Ossifikation des reparierten Defekts auftritt. Das kann jedoch nicht das Ziel einer erfolgreichen Defektheilung sein. Wünschenswert wäre eher eine Induktion von Regeneration und Proliferation der dem Defekt anliegenden, benachbarten Knorpelzellen und somit der Entstehung von ebenbürtigem hyalinen Knorpel. Diese ist jedoch nur schwierig zu realisieren und führte in den bisherigen Studien nicht zum angestrebten Ziel [23, 24, 60].

Zusätzlich ist die Verpflanzung von allogenen Transplantaten gegenüber autologen Transplantaten zu unterscheiden. Da Knorpelgewebe nicht durchblutet wird, bietet sich die Überlegung an, primär allogenes Knorpelgewebe zu übertragen. Es gibt keinen Kontakt zu Abwehrzellen, so daß antigene Eigenschaften theoretisch nicht wirksam sind. In einigen veröffentlichten Studien wurden jedoch gehäuft immunologische Reaktionen beobachtet und es kam zur Resorption oder Abstoßung des allogenen Transplantats [12, 61, 62]. Die Gründe für das Entstehen dieser Reaktionen sind unklar.

In einer Studie von Herndon [29] werden homologe und autologe Transplantate verglichen. Im histologischen Bild sind nach einiger Zeit bei den homologen Transplantaten ausgedehntere Nekrosen zu erkennen. Insbesondere wird dieses Phänomen bei großen Allotransplantaten diskutiert. Dort soll es zu einem gehäuften Auftreten von Antikörperreaktionen gekommen sein, die zudem auch länger andauerten und stärker ausgeprägt waren [12, 16, 53, 63]. Dennoch wurde auch dieses Verfahren für eine gewisse Zeit in einigen Zentren angewandt.

Die Ergebnisse der oben aufgeführten Studien beweisen, dass die Gefahr für verlängerte Abwehrreaktionen und die Abstoßung des allogenen Transplantats größer ist als bei autologen Transplantaten. Neben diesen immunologischen Problemen sprechen auch ein erhöhter Kostenfaktor und die problematische Logistik gegen das Verfahren der allogenen Knorpeltransplantation.

Ergänzend soll die prospektive Studie von Breinan [5] erwähnt werden, in der 44 experimentell erzeugte Knorpeldefekte in Hundeknien behandelt und untersucht werden. Es wird in 3 Gruppen eingeteilt:

- 1) autolog transplantierte Knorpelzellen, die unter einem Periostlappen implantiert werden
- 2) ein implantierter Periostlappen allein
- 3) eine nicht behandelte Kontrollgruppe

Nach 12 und 18 Monaten werden keine Unterschiede in den einzelnen Therapieverfahren festgestellt. Das heißt also, dass weder ein implatierter Periostlappen noch autolog übertragene Knorpelzellpräparate zu dem gewünschten Ergebnis führen. Die nicht behandelte Kontrollgruppe erzielt die gleichen Ergebnisse und ist den oben aufgeführten Alternativen ebenbürtig.

Man kommt zu dem Schluss, dass die Anzüchtung und Übertragung sowohl von allogenen als auch von autologen Knorpelzellpräparaten nicht zu dem erhofften Ziel der Bildung von funktionsgerechtem hyalinen Knorpel im Kniegelenk führt.

Wie Hargody [27] aufzeigt, hat ein kleines osteochondrales Zylinderpräparat im Gegensatz zu den oben aufgeführten Therapieoptionen sehr gute Chancen zu überleben und nicht resorbiert zu werden. Studien, die vornehmlich in der letzten Zeit zu allogenen und autologen osteochondralen Transplantationen durchgeführt wurden, verdeutlichen die Vorteile insbesondere der zweitgenannten Therapiemöglichkeit und führen zu guten Ergebnissen [4, 25, 26, 27, 37].

Selbstverständlich kann es auch bei der Transplantation von Knorpel-Knochenmanschetten zu Problemen kommen.

Je größer der osteochondrale Defekt ist, desto schlechter ist das klinische Ergebnis [12, 36]. Außerdem korreliert das Ausmaß der Degeneration des Knorpelareals und somit die Neigung zur Entwicklung einer Arthrose bei klinisch manifesten Defekten mit der Größe der osteochondralen Schäden [43]. Kleinere osteochondrale Schädigungen haben somit ein geringeres Risiko der Arthroseentwicklung als größere. Neben der eingeschränkten Masse an Spenderknorpel kommt es natürlich auch am Entnahmeort zu einer Schädigung und damit zu möglichen degenerativen Vorgängen. Die Heilung an der primären Defektstelle wird durch Schädigung einer sekundären Stelle „erkauft“. Auch diese Schädigung führt nach Morscher definitiv zu einer Arthrose [49].

Nach Gelenkknorpelentnahme aus dem Knie kommt es zu einer erhöhten Belastung des Umgebungsknorpels und damit zu der Gefahr von weiteren Knorpeldefekten in der Nachbarschaft des Entnahmeortes [7, 36]. An dieser Stelle wird niemals mehr hyaliner Knorpel entstehen.

Befürworter der Knorpel-Knochentransplantation aus dem Kniegelenk in die primär defekten Anteile behaupten, dass die dorsomediale Femurkondyle einen kaum belasteten Bereich darstellt [66]. Das ist jedoch nicht nachvollziehbar. Da im Kniegelenk bei Bewegung jegliches Areal belastet wird, führt auch die Entnahme von Knorpel-Knochenmanschetten aus dem dorsalen Umfang der medialen Kondylenrolle zu Funktionseinbußen im Kniegelenk. Ein weiteres Problem bei der Entnahme von Knorpel-Knochenmanschetten aus dem Kniegelenk ist die geringe Knorpelmenge, die für die Füllung eines primären Defektes zur Verfügung steht. Es stellt sich die Frage, ob bereits 1-7 mm große Defekte am Entnahmeort zu degenerativen Schädigungen führen [7]. Simonian [59] beobachtet signifikante Schädigungen in allen Knorpelarealen im Knie, die für eine Transplantation zur Verfügung gestellt werden. Jede Entnahme von osteochondralen Zylindern führt somit zu degenerativen Schädigungen im Knie, was im Zusammenhang mit den oben aufgeführten Problemen eine Autotransplantation von Knorpel-Knochenmanschetten aus dem Kniegelenk als Therapie der ersten Wahl in Frage stellt.

Nach Vergleich der bearbeiteten und analysierten Studien kommt man zu dem Schluss, dass die Autotransplantation von osteochondralen Transplantaten mit Problemen behaftet ist, die hauptsächlich durch die sekundär erzeugten Schädigungen im Kniegelenk entstehen.

Prinzipiell ist die Autotransplantation von Knorpel-Knochenmanschetten wünschenswert und weist gegenüber den anderen beschriebenen Verfahren deutliche Vorteile auf. Es muss also ein Entnahmeort gefunden werden, der als wenig belastet gilt und sich nicht im Kniegelenk befindet. Außerdem muss er die nötigen Eigenschaften besitzen, um seinen Aufgaben nach Übertragung gerecht zu werden. Sekundär dürfen keine neuen Defekte entstehen und wenn sie entstehen, sollen sie nicht so signifikant sein wie bei der Entnahme aus dem Kniegelenk.

Es bietet sich deshalb die Autotransplantation von Knorpel-Knochenmanschetten aus dem proximalen Tibiofibulargelenk an, auf deren Stärken und Schwächen weiter unten eingegangen wird. Zunächst sollen die mikroskopischen und makroskopischen Eigenschaften des Knorpels aus dem proximalen Tibiofibulargelenk diskutiert werden.

4.1) Diskussion der Flächenberechnung

Es stehen im Durchschnitt $1,85 \text{ cm}^2$ Gewebe für eine Autotransplantation von Knorpel aus einem Tibiapräparat zur Verfügung. Bei den Fibulapräparaten sind es im Durchschnitt immerhin $1,63 \text{ cm}^2$. Die männlichen Tibiapräparate sind um $1,94 \text{ cm}^2 - 1,77 \text{ cm}^2 = 0,17 \text{ cm}^2$ oder $9,60\%$ größer als die weiblichen. Die rechten Tibiapräparate sind um $1,86 \text{ cm}^2 - 1,84 \text{ cm}^2 = 0,02 \text{ cm}^2$ oder $1,09\%$ größer als die linken. Die männlichen Fibulapräparate sind um $1,74 \text{ cm}^2 - 1,52 \text{ cm}^2 = 0,22 \text{ cm}^2$ oder $14,47\%$ größer als die weiblichen. Die linken Fibulapräparate sind um $1,66 \text{ cm}^2 - 1,61 \text{ cm}^2 = 0,05 \text{ cm}^2$ oder $3,11\%$ größer als die rechten Fibulae.

Summiert man die Mittelwerte der Knorpelflächen von Tibiapräparaten und Fibulapräparaten ohne das Geschlecht zu berücksichtigen und ohne zu berücksichtigen, ob es sich um die rechte oder linke Extremität handelt, erhält man eine Gesamtknorpelfläche von $1,85 \text{ cm}^2 + 1,63 \text{ cm}^2 = 3,48 \text{ cm}^2$.

Es ist also davon auszugehen, dass im Durchschnitt $3,48 \text{ cm}^2$ Gelenkknorpelfläche für die Autotransplantation aus einem proximalen Tibiofibulargelenk zur Verfügung stehen.

Wie zuvor beschrieben gibt es jedoch signifikante Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Präparaten. Bei weiblichen Präparaten stehen im Durchschnitt $1,77 \text{ cm}^2$ Knorpelgewebe aus einem Tibiapräparat und $1,52 \text{ cm}^2$ aus einem Fibulapräparat zur Verfügung. Das sind insgesamt $1,77 \text{ cm}^2 + 1,52 \text{ cm}^2 = 3,29 \text{ cm}^2$ Knorpelgewebe in einem proximalen Tibiofibulargelenk. Bei den männlichen Präparaten sind es für die Tibia $1,94 \text{ cm}^2$ und für die Fibula $1,74 \text{ cm}^2$. Das sind insgesamt $1,94 \text{ cm}^2 + 1,74 \text{ cm}^2 = 3,68 \text{ cm}^2$. Somit ist durchschnittlich bei männlichen proximalen Tibiofibulargelenken $3,68 \text{ cm}^2 - 3,29 \text{ cm}^2 = 0,39 \text{ cm}^2$ mehr Knorpelgewebe als bei den weiblichen zu erwarten.

Der Unterschied bei rechten und linken Präparaten ist nicht so groß. Rechts sind es für die Tibia $1,86 \text{ cm}^2 + 1,61 \text{ cm}^2 = 3,47 \text{ cm}^2$. Links sind es $1,84 \text{ cm}^2 + 1,66 \text{ cm}^2 = 3,50 \text{ cm}^2$. Somit ist die Gesamtknorpelfläche der linken Präparate um $0,03 \text{ cm}^2$ größer als die rechte.

Die Größen der Knorpeldefekte im Kniegelenk lassen sich nur schwer in Klassen einteilen. Peterson bezeichnet Defekte über $1,5 \text{ cm}^2$ als große Defekte [53]. In anderen Studien bezeichnet man bereits Knorpeldefekte mit einem Durchmesser von $0,9 \text{ mm}$ als große Defekte [13]. In [5] werden zwei Patienten vorgestellt mit Defektgrößen von 4 cm^2 bzw. 2 cm^2 .

Die Defektgrößen sind somit variabel, in den meisten Fällen aber kaum größer als 4 cm^2 . Dieser Zusammenhang ist wichtig für die Beantwortung der Frage, ob man aus dem proximalen Tibiofibulargelenk genug Knorpelgewebe für die Reparatur der meisten Beschädigungen im Kniegelenk erhält.

Die Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit zeigen im Durchschnitt 3,48 cm² Knorpelgewebe für jedes Präparat. Bei zwei Gelenken pro Patient macht das in der Summe 6,96 cm² Knorpelgewebe für eine mögliche Autotransplantation ins Kniegelenk. Damit kann ein Großteil der Knorpeldefekte im Kniegelenk abgedeckt und repariert werden.

Die Gelenkknorpeloberfläche der Tibia ist im Durchschnitt um 0,22 cm² oder 13,50% größer als die Gelenkknorpeloberfläche der Fibula. Der Größenunterschied zugunsten der Knorpeloberflächen der Tibiae kann mehrere Gründe haben. Ein Großteil des Körpergewichts lastet auf den Kniegelenken. Um die Statik des Körpers zu erhalten, Gelenkbewegungen durchzuführen und Gleichgewichtsverlagerungen auszugleichen ohne den Knorpel des Kniegelenks zu überlasten, muss ein Teil dieser Kräfte weitergegeben werden. Das proximale Tibiofibulargelenk fängt so einen Teil der ankommenden Kräfte auf, absorbiert ihn und/oder gibt ihn weiter. Die zur Absorbierung von Stößen oder Gewalteinwirkungen notwendige Knorpelfläche ist die kleinere der beiden, also die der Fibula. Die Tibia hat eine größere Fläche und stellt somit einen Spielraum zur Verfügung, in dem die Fibula Gleitbewegungen durchführen kann und für die Weiterleitung der wirkenden Kräfte sorgt. Da sich die Größen beider Gelenkflächen um über 10% unterscheiden, kann man nicht von einer vernachlässigbaren Gleitbewegung ausgehen.

Braus, von Lenz und Waldeyer bezeichnen das proximale Tibiofibulargelenk als Amphiarthrose – ein Gelenk, dessen Bewegungen durch die es umgebenden straffen Bänder stark eingeschränkt sind. Basmajian beschreibt das proximale Tibiofibulargelenk als ein Nebengelenk, um der Fibula geringe Bewegungen zu ermöglichen und sie so vor Frakturen bei plötzlichen Bewegungen zu schützen [2]. Barnett und Napier beschreiben den Bewegungsumfang der Fibula etwas eindrücklicher. Bei Dorsoflexion des oberen Sprunggelenks rotiert die Fibula nach lateral. Davon abzuleiten ist ihre Eigenschaft, Torsionskräfte auf das obere Sprunggelenk abzufedern [45].

Reimann und Anderhuber erweitern diese Feststellung: Weil die knöcherne Seitenführung des Gelenks, die „Malleolengabel“ für den vorderen Abschnitt der Trochlea tali zu eng ist, kommt es während des letzten Drittels der Dorsalflexion zu einem zunehmenden Druck der Facies malleolaris lateralis auf die Facies articularis malleoli fibulae, folglich zum Ausweichen des Außenknöchels und dadurch zu Kompensationsbewegungen des gesamten Wadenbeines. Diese erfolgen in transversaler, sagittaler, vertikaler und rotatorischer Hinsicht.

Dabei sind sie ausschließlich passiver Natur und bestehen immer in Lageveränderungen der Fibula gegenüber der Tibia [54]. Dieser Sachverhalt wird durch die beschriebene, signifikante Größendifferenz zwischen Knorpelfläche der Tibia und der Fibula indirekt bestätigt.

Daraus folgt, dass man von einer zumindest geringen Beweglichkeit des Tibiofibulargelenks ausgehen muss. Da die Gelenkknorpeloberfläche der Tibia größer als die der Fibula ist, kann die Fibula Kompensationsbewegungen bis zu einem gewissen Grad ausführen und nutzt dabei die komplette Knorpelfläche der Tibia als Gleitlager. Ist die Gelenkknorpeloberfläche der Tibia sehr groß, können ausgeprägte Bewegungen der Fibula erfolgen. Ist sie klein, können nur minimale Bewegungen durchgeführt werden.

Somit wird klar, dass weitere Bedingungen für die Bewegungen im proximalen Tibiofibulargelenk vorausgesetzt werden können. Die Syndesmose des distalen Tibiofibulargelenks ist elastisch aufdehnbar. Außerdem muss von einer gewissen Nachgiebigkeit der Membrana interossea cruris ausgegangen werden [54]. Diese kann durch die Anordnung der Fasern der Membran gewährleistet werden.

Ablauf und Qualität der Bewegungen wie Rotation, Gleitbewegung etc. sind im proximalen Tibiofibulargelenk bei jedem Menschen unterschiedlich. Somit ist es auch nicht erstaunlich, dass die jeweiligen Gelenke ein individuelles Aussehen haben. Gemäß der Studie von Sugita kann aufgrund der Ausrichtung der Gelenklinie auf das Alter des Patienten geschlossen werden [64].

Typ A) die Gelenklinien von Tibia und Fibula sind gerade.

Typ B) die Gelenklinie der Tibia ist konvex.

Typ C) die Gelenklinie der Fibula ist konvex.

Hier ist Typ B mit jüngeren Patienten assoziiert. Der Neigungswinkel des Gelenks ist größer als bei A und C, Tibia und Fibula sind in sich am wenigsten rotiert. Die Fibula steht gegenüber der Tibia leicht nach vorne.

Auf der anderen Seite tritt Typ C eher bei alten Menschen auf. Der Neigungswinkel ist kleiner als bei A und B, Fibula und Tibia stehen rotiert zueinander. Die Fibula fällt gegenüber der Tibia leicht nach hinten [64].

Somit sind unterschiedliche Bewegungen in diesem Gelenk möglich. Je nach Alter können degenerative Veränderungen oder Sklerosierungen zu Einschränkungen von Bewegungsmöglichkeiten führen. Jüngere Patienten können daher den ganzen Bewegungsumfang im proximalen Tibiofibulargelenk nutzen, während ältere Patienten ein steiferes Gelenk haben, was in seinem Bewegungspotenzial eingeschränkt ist. Diese Hypothese muss jedoch erst noch durch andere Studien bestätigt werden.

Aufgrund der anatomischen Lage des proximalen Tibiofibulargelenks ist es für Verletzungen unterschiedlicher Art prädestiniert. Traumatische Ereignisse können zu Frakturen oder Dislokationen des Gelenks führen. Eine Gelenkstabilität wird vorne durch eine dicke Kapsel gewährleistet. Außerdem halten das Ligamentum capitis fibulae anterius vorn und die lange Sehne des Musculus biceps femoris seitlich den Fibulakopf in der für ihn vorgesehenen Pfanne der lateralen Tibiakondyle. Auch hinten wird das Gelenk durch ein kräftiges Band verstärkt, welches vom Fibulakopf zum hinteren Anteil der Popliteasehne verläuft. Der obere Teil des Gelenks wird vom lateralen Kollateralband gehalten [52].

Was aber passiert, wenn dieser Verbund von Bändern und Sehnen aus unterschiedlichen Gründen trotzdem durchtrennt wird und damit das proximale Tibiofibulargelenk seine Aufgaben nicht mehr durchführen kann? Dazu gibt es bislang nur wenig Literatur. Durch traumatische oder idiopathische Ursachen kommt es zu Schmerzen, die der Verletzung des lateralen Meniskus ähneln. Außerdem kann es möglicherweise zu einer chronischen Instabilität im proximalen Tibiofibulargelenk kommen. Falkenberg unterteilt 4 unterschiedliche Typen [20]:

- 1) Subluxation
- 2) Anterolaterale Dislokation
- 3) Posteromediale Dislokation
- 4) Superiore Dislokation

In der Literatur wird vorgeschlagen, in diesen Fällen eine Resektion des Fibulaköpfchens oder eine Arthrodesse des proximalen Tibiofibulargelenks durchzuführen [20, 21, 50, 58]. Die Patienten sind postoperativ nach einiger Zeit beschwerdefrei [20].

Überträgt man diesen Umstand nun auf die Transplantation von Gelenkknorpel aus dem proximalen Tibiofibulargelenk ins Kniegelenk, erscheint es legitim (auch wenn die Zahl der genannten Untersuchungen wie gesagt noch gering ist), eine der gerade genannten Operationsmöglichkeiten anzuwenden, wenn eine Knorpel-Knochenmanschette aus dem proximalen Tibiofibulargelenk entnommen wird. Der Patient ist postoperativ an dieser Stelle kaum beeinträchtigt.

4.2) Diskussion der Dickenberechnung

Die Dicke der Präparate nimmt nach dorsal zu. Bei den Tibiae sind es ventral im Durchschnitt 1,8 mm und dorsal 2,0 mm. Bei den Fibulae sind es ventral 1,5 mm und dorsal 1,6 mm. Es gibt keine Unterschiede zwischen der rechten und linken Extremität. Bei den Tibiae wird ebenso kein Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Präparaten festgestellt. Bei den Fibulae sind die Knorpeldicken der weiblichen Präparate im Durchschnitt um 0,1 mm grösser als die männlichen.

Die Dickenzunahme nach dorsal sowohl bei den Tibiae als auch bei den Fibulae spricht für eine vermehrte Belastung in den hinteren Regionen des Gelenks. Dort wirken größere Kräfte auf das Gelenk ein als vorne, so dass mehr Knorpelmasse für die Absorption nötig ist. Das Gewicht des Menschen, Kräfte die auf das proximale Tibiofibulargelenk einwirken und die Statik führen zu einer Verlagerung des Hauptgewichtsanteils in den dorsalen Anteil des Gelenks. Dort werden Kräfte abgefedert und ausgeglichen, während in den vorderen Anteilen ein verminderter Belastungsanteil zu erwarten ist. Der hintere Knorpel ist an seine Aufgaben adaptiert und weist folglich vielmehr die Eigenschaften des stark beanspruchten Kniegelenkknorpels auf als der vordere Knorpel. So könnten also bei Knorpeltransplantationen aus dem proximalen Tibiofibulargelenk eher Knorpel-Knochenmanschetten aus dem hinteren Anteil des Gelenks die Aufgaben des Knorpels im Kniegelenk übernehmen, da der Knorpel in diesem Bereich der Morphe des Kniegelenkknorpels ähnelt. Es ist zu vermuten, dass vorne vom morphologischen Aspekt her sehr jung anzusprechender Knorpel mit dem weiter unten beschriebenen typischen Zellbild vorherrscht und Knorpelanteile aus dem vorderen Bereich erst erlernen müssten, die Funktion des Kniegelenkknorpels zu übernehmen. Gemäß diesen Erläuterungen sollten bei kleineren Knorpeldefekten im Kniegelenk gezielt Knorpel-Knochenmanschetten aus dem dorsalen Bereich des Tibiofibulargelenks entnommen werden, während sich diese Problematik bei größeren Knorpeldefekten aufgrund der begrenzten Masse an Knorpelgewebe nicht stellt. Bislang sind keine Studien bekannt, die den Gelenkknorpel des vorderen Anteils des proximalen Tibiofibulargelenks von dem des hinteren differenzieren.

4.3) Diskussion der Histologie

In der histologischen Untersuchung entspricht das Zellbild einem jungen hyalinen Knorpel. Charakteristika sind zellarme Chondrone, kleine Chondrozyten von flacher Gestalt und eine hohe Zellzahl in Relation zum Interzellularraum bei interterritorial fehlender Asbestfaserung oder anderen Alterserscheinungen. Im Vergleich zum Gelenkknorpel des Kniegelenks spricht das Zellbild für eine verminderte stattgefundene Belastung. Aufgrund der ausgeprägten Kalzifizierungszone kann der auf den Knorpel ausgeübte Druck weniger ausgeglichen werden als z.B. beim Gelenkknorpel des Kniegelenks.

Allerdings ist anzunehmen, dass der Knorpel des proximalen Tibiofibulargelenks bei einer Transplantation ins Kniegelenk nach einiger Zeit die Aufgaben des Gelenkknorpels des Kniegelenks gleichwertig übernimmt. Dafür sprechen die zu erwartenden adaptiven Fähigkeiten bei Zellreichtum und die etwa im Vergleich zum Kniegelenksknorpel geringere Ausdehnung der Interterritorien. Postoperativ sollte ein solcher Knorpel „lernen“ können, Belastungen auszugleichen und Kräfte zu absorbieren. Das morphologische Bild gliche sich dann dem des mehr belasteten Knorpels an. Wäre das erfolgt, würde er die gleichen Aufgaben wie der Kniegelenksknorpel tragen und wäre diesem ebenbürtig.

In diesem Zusammenhang ist die Studie von Calandruccio [10] zu erwähnen, der in eine Einteilung von drei Schichten für hyalinen Gelenkknorpel vornimmt:

- 1) Die oberflächliche Schicht ist dünn und besteht aus kleinen, horizontal angeordneten Zellen, deren Form oval oder spindelförmig sind. Kollagenfasern umgeben diese Zellen.
- 2) Die dicke, mittlere Schicht ist für das hyaline Aussehen und die Elastizität des Knorpels verantwortlich. Sie wird in zwei weitere Zonen unterteilt:
 - 2.1) Die oberflächliche Zone ist relativ dünn mit großen, ovalen oder sphärischen Knorpelzellen, welche typischerweise ungeordnet in Chondronen angeordnet sind.
 - 2.2) In der dickeren Mittelzone sind die Zellen in vertikalen Säulen angeordnet.
- 3) Die tiefste Schicht ist dünn und kalzifiziert. Sie liegt beim Erwachsenen dem subchondralen Knochen an.

Eine etwas andere Strukturierung ergibt die Hämatoxylinfärbung des Knorpelgewebes des proximalen Tibiofibulargelenks in der vorliegenden Arbeit. Hier ist keine Schichtenteilung zu erkennen. Man erkennt zahlreiche Zellen und Chondrone. Innerhalb der Chondrone liegen allerdings nur etwa 2-3 Zellen, normal sind 5-6. Dieses Bild setzt sich bis zur Kalzifizierungszone fort. Es ist kaum ein Unterschied zu den oberen Schichten zu erkennen. Die Kalzifizierungszone ist dick und reicht bis zur subchondralen Sklerosezone, die das Knorpelgewebe vom Knochen trennt.

Vergleich mit einer Studie von Martin

Die hier vorgestellte Arbeit über das proximale Tibiofibulargelenk ähnelt in ihren Ergebnissen zu dieser Fragestellung der Veröffentlichung von Martin [45]. Es gibt dort jedoch einige Abweichungen, die gegenüber der vorliegenden Arbeit von Nachteil sind. Erstens stehen Martin lediglich 6 Kniegelenke zur Verfügung. Zweitens ist seine Orientierung der Messgrößen bei der Flächenberechnung nicht so angegeben, dass sie nachprüfbar ist. Er misst den Durchmesser von dorsal nach ventral und von medial nach lateral ohne darauf zu achten, ob es sich dabei um den längsten und kürzesten möglichen Durchmesser handelt. Drittens werden seine histologischen Präparate in Formalin fixiert statt in einer Bouin Lösung. Er muss also mit mehr Schrumpfungartefakten rechnen und mit einer schlechteren Anfärbbarkeit.

Vorteile der autologen Knorpelentnahme aus dem proximalen Tibiofibulargelenk gegenüber herkömmlichen Methoden

Die oben dargestellten Sachverhalte zeigen, dass die Entnahme eines osteochondralen Transplantats aus dem proximalen Tibiofibulargelenk für eine Autotransplantation wünschenswert wäre. Das Zylinderpräparat ist sowohl histologisch als auch makroskopisch gut geeignet für eine Transplantation ins Kniegelenk.

Das Problem ist wie auch bei der Autotransplantation eines Knorpel-Knochenstückes aus dem Kniegelenk die unterschiedliche Form der Knorpeloberfläche. Meist ist sie nicht kongruent und muss dem Gebiet, in welches sie verpflanzt werden soll, angepasst werden. Darüber hinaus ist eine Adaption an das Nachbargewebe nicht gewährleistet und muss postoperativ so gut wie möglich sichergestellt werden.

Da sich der Gelenkknorpel Änderungen von mechanischen Belastungen anpasst, baut er sich entsprechend um. Um eine Adaption an das Nachbargewebe zu erreichen und den bestmöglichen Heilungserfolg zu gewährleisten, sollte dem Knorpel postoperativ genug Zeit gelassen werden sich zu adaptieren [15, 56]. Unterstützende Maßnahmen könnten beispielsweise die Gabe von chondroprotektiven Substanzen sein [28].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Transplantation von osteochondralen Zylindern aus dem Tibiofibulargelenk ins Kniegelenk alle Voraussetzungen erfüllt, dem Patienten Erleichterung und Heilung zu verschaffen. Sowohl die histologischen als auch die makroskopischen Merkmale des Knorpels im proximalen Tibiofibulargelenk sind gut und lassen auf bessere postoperative Ergebnisse hoffen als bisher.

5) Literaturverzeichnis

01. Athanasion KA, Rosenwasser MP, Spilker RL, Buckwalter JA, Mow VC, Effects of passive motion on material properties of healing articular cartilage; Trans Ortop Res Soc 1990;15:156

02. Basmajian, J. V., Primary anatomy 6th ed.pp. 111 – 112, Baltimore: The Williams and Wilkins Co. 1970

03. Billings E, von Schroeder HP, Mai MT, Aratow M, Amiel D, Woo SL, Coutts RD, Cartilage resurfacing of the rabbit knee. The use of an allogeneic demineralized bone matrix-autogeneic perichondrium composite implant; Acta Orthop Scand 1990; 61:201-16

04. Bobic V, Arthroscopic osteochondral autograft transplantation in anterior cruciate ligament reconstruction: a preliminary clinical study; Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 1996;3(4):262-4

05. Breinan HA, Minas T, Hsu HP, Nehrer S, Sledge CB, Spector M, Effect of cultured autologous chondrocytes on repair of chondral defects in a canine model; J Bone and Joint Surg Am 1997;79:1439-51

06. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation; N Engl J Med 1994;331:889-95

07. Brown TD, Pope DF, Hale JE, Buckwalter JA, Brand RA, Effects of osteochondral defect size on cartilage contact stress; J Orthop Res 1991;9:559-67

08. Buckwalter JA, Mankin HJ, Articular cartilage: Degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration and transplantation; J Bone Joint Surg 1997;79A:612-632

09. Buckwalter JA, Mankin HJ, Articular cartilage repair and transplantation; Arthritis Rheum 1998;41:1331-42

10. Calandruccio RA, Gilmer WS, Proliferation, regeneration and repair of articular cartilage of immature animals; J Bone Joint Surg Am 1962;44:431-55

11. Caplan AJ, Mesenchymal stem cells; J Orthop Res 1991;9:641-650

12. Chu MD, Convery MD, Akeson MD, Meyers MD, Amiel PhD, Articular cartilage transplantation; Clin Orthop 1999;360:159-68

13. Convery FR, Akeson WH, Keown GH, The repair of large osteochondral defects. An experimental study in horses; Clin Orthop 1972;82:253-62

14. Convery FR, Meyers MH, Akeson WH, Fresh osteochondral allografting of the femoral condyle; Clin Orthop 1991;273:139-45

15. Cotta H, Puhl W, Pathophysiologie des Knorpelschadens; Hefte Unfallheilkd. 1976;25:118.125

16. Czitrom AA, Keating S, Gross AE, The viability of articular cartilage in fresh osteochondral allografts after clinical transplantation; J Bone Joint Surg Am 1990;72:574-81

17. Delaney JP, O'Driscoll SW, Salter RB, Neochondrogenesis in free intraarticular periosteal autografts in an immobilized and paralyzed limb. An experimental investigation in the rabbit; Clin Orthop 1989;248:278-82

18. De Palma AF, McKeever CD, Subin DK, Process of repair of articular cartilage demonstrated by histology and autoradiography with tritiated thymidine; Clin Orthop 1966;48:229-242

19. Eichenblatt M., Nathan H., The proximal Tibiofibular Joint - An Anatomical Study with Clinical and Pathological Considerations; International Orthopaedics 1983;7:31-39

20. Falkenberg P, Nygaard H, Isolated anterior dislocation of the proximal tibiofibular joint; J Bone Joint Surg Br 1983;65:310-1

21. Forst J, Heller KD, Prescher A, Forst R, Effect of upper tibial osteotomy on fibula movement and ankle joint motion; Arch Orthop Trauma Surg 1993; 112:239-42

22. Furnkawa T, Eyre D, Koide S, Glincher MJ, Biochemical studies on repair cartilage resurfacing experimental defects in the rabbit knee; J Bone Joint Surg Am 1980;62:79-89

- 23. Grande DA, Pitman MI, Peterson L, Menche D, Klein M,** The repair of experimentally produced lesions in rabbit articular cartilage by autologous chondrocyte transplantation; *J Orthop Res* 1987;7:208-18
- 24. Grande DA, Singh IJ, Pugh J,** Healing of experimentally produced lesions in articular cartilage following chondrocyte transplantation; *Anat Rec* 1987;218:142-8
- 25. Hangody L, Kish G, Karpati Z, Szerb J, Eberhardt R,** Treatment of osteochondritis dissecans of the talus: use of the mosaicplasty technique – a preliminary report; *Foot Ankle Int* 1997;18:628-34
- 26. Hangody L, Kish G, Karpati Z, Szerb J, Udvarhelyi J,** Arthroscopic autogenous osteochondral mosaicplasty for the treatment of femoral condylar articular defects. A preliminary report; *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1997; 5:262-7
- 27. Hargody L, Szigeti J, Karpati Z, et al,** Autogenous osteochondral graft technique for replacing knee cartilage defects in dogs; *Orthop Int* 1997;5:175-181
- 28. Hehne HJ, Bläsius K, Ernst HU,** Die Therapie der Gonarthrose mit chondroprotektiven Substanzen; *Orthopade* 1984;24:676-82
- 29. Herndon EH, Chase SW,** Experimental studies in the transplantation of whole joints; *J Bone Joint Surg* 1952;34A:564-578

30. Hesse W, Hesse I, Die Knorpeltransplantation am Kniegelenk; Zentralbl Chir 1979;104(19):1269-79

31. Hesse W, Hesse J, Experimentelle Grundlagen der Knorpeltransplantation; Hefte z. Unfallheilkunde 1976;127:103-117

32. Hjertquist SO, Lempberg R, Long-term observation on the articular cartilage and autologous costal cartilage to osteochondral defects on femoral head; Calcif Tissue Res 1971;8:54-72

33. Hodge J, McKibbin B, The nutrition of mature and immature joint cartilage in rabbits; J Bone Joint Surg 1969;51B:140-147

34. Homminga GN, Bulstra SK, Bouwmeester PS, van der Linden AJ, Perichondral grafting for cartilage lesions of the knee; J Bone Joint Surg 1990;72B:1003-1007

35. Homminga GN, van der Linden TJ, Terwindt-Rouwenhorst EA, Drukker J, Repair of articular defects by perichondral grafts; Acta Orthop Scand 1989;60:326-329

36. Hughston JC, Hergenroeder PT, Courtenay BG, Osteochondritis dissecans of the femoral condyles; J Bone Joint Surg Am 1984;66:1340-8

37. Jacobs 1997 Jakob RP, Mainil-Varlet P, Saager C, Gautier E, Mosaicplasty in cartilaginous lesions over 4 square cm and indications outside the knee; Cartilage Repair – 2nd Fribourg International Symposium 1997 – Book of abstracts

38. Jerosch J, Filler T, Peuker E, Is there an option for harvesting autologous osteochondral grats without damaging weight-bearing areas in the knee joint? *Knee Surg, Sports Traumatol, Arthrosc.* 2000;8:237-240

39. Jerosch J, Filler TJ, Peuker ET, The cartilage of the tibiofibular joint: a source for autologous osteochondral grafts without damaging weight-bearing joint surfaces; *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2000;8(4):237-40

40. Lambert KL, The weightbearing function of the fibula. A strain gange study; *J Bone Joint Surg Am* 1971;53(A):507-513

41. Langer F, Pritzker KP, Gross AE, Fresh small-fragment osteochondral allografts – long-term follow-up-study on first 100 cases; *Clin Orthop* 1985;197:96-102

42. Lee CR, Grodzinsky, Hsu HP, Effects of harvest and selected cartilage repair procedures on the physical and biochemical properties of articular cartilage in the canine knee; *J Orthop Res.* 2000 Sep; 18 (5):790-9

43. Linden B, Osteochondritis dissecans of the femoral condyles: a long-term follow-up study; *J Bone Joint Surg Am* 1977;59:769-76

44. Marondas A, Bullough P, Swanson SAV, Freeman MAR, The permeability of articular cartilage; *J Bone Joint Surg* 1968;50B:166-177

45. Martin Scott D, Johnson Lanny L, Martin Tamara L, The Proximal Tibiofibular Joint as a Potential Autogenous Osteochondral Graft Source: An Anatomic and Histologic Evaluation; <http://aaos.org/wordhtml/anmeet99/poster/397.htm>

46. Menck J, Sander A, Periostale und intraossäre Versorgungsstrukturen der Fibula und ihre klinische Bedeutung; *Acta Anat.* 1992;145:400-405

47. Merida-Velasco JA, Sanchez-Montesinos I, Espin-Ferra J, Rodriguez-Vazquez JF, Merida-Velasco JR, Jimenez-Collado J, Development of the human knee joint; *Anat Rec* 1997;248:269-278

48. Mitchell N, Shepard N, The resurfacing of adult rabbit articular cartilage by multiple perforations through the subchondral bone; *J Bone Joint Surg Am* 1976;58:230-3

49. Morscher E, Transplantation von Gelenkknorpel; *Zentralbl Chir* 1977;102(15):935-44

50. Ogden JA, Subluxation and dislocation of the proximal tibiofibular joint; *J Bone Joint Surg Am* 1974;56:145-54

51. Ogden JA, The anatomy and function of the proximal tibiofibular joint; *Clin Orthop* 1974;101:186-91

52. Parkes JC 2d, Zelko RR, Isolated acute dislocation of the proximal tibiofibular joint. Case report; J Bone Joint Surg 1973;55:177-83

53. Peterson MD, Minas MD, Brittberg MD, Nilsson MD, Sjörgen-Jansson MSc, Lindahl MD, Two-to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee; Clin Orthop 2000;374:212-234

54. Reimann R. , Anderhuber F., Kompensationsbewegungen der Fibula, die durch die Keilform der Trochlea tali erzwungen werden; Acta Anat. 1980;108:60-67

55. Richardson JB, Catterson B, Evans EH, Ashton BA, Roberts S, Repair of human articular cartilage after implantation of autologous chondrocytes; J Bone Joint Surgery Br 1999;66(12):724-7

56. Salter RB, Simmonds DF, Malcolm BW, Rumble EJ, Mac Michael D, Clements ND, The biological effect of continuous passive motion on the healing of full-thickness defects in articular cartilage. An experimental investigation in the rabbit; J Bone Joint Surg Am 1980;62:1232-51

57. Saxby A. Pridmore, Demonstrating the fibular collateral ligament; J. Anat. 1980;131,3,pp.583-584

58. Sijbrandij S, Instability of proximal tibio-fibular joint; Acta Orthop Scand 1978;49:621-6

- 59. Simonian PT, Sussmann PS, Wickiewicz ThL, Paletta GA, Warren RF,** Contact pressure at osteochondral donor sites in the knee; *Am J Sports Med* 1998;26:491-4
- 60. Sokoloff L,** Repair mechanisms of articular cartilage; *Proceedings of the 2nd Munich Symposium on the biology of connective tissue*, ed by H. Gastpar; Munich: Schattauer 1979
- 61. Stevenson S,** The immune response to osteochondral allografts in dogs; *J Bone Joint Surg* 1991; 73B:57
- 62. Stevenson S, Dannuci GA, Sharkey NA, Pool RR,** The fate of articular cartilage after transplantation of fresh and cryopreserved tissue-antigen-matched and mismatched osteochondral allografts in dogs; *J Bone Joint Surg* 1989;71A:1297
- 63. Stevenson S, Shaffer JW, Goldberg VM,** The humoral response to vascular and nonvascular allografts of bone; *Clin Orthop* 1996;323:86-95
- 64. Sugita T, Matsumura Y, Umehara J, Sakurai M,** Proximal tibiofibular joint : a Radiographic and computed tomographic study ; *Tohoku J Exp Med* 1995;176:35-44
- 65. Veth, R.P.H., Kingma L.M., Nielsen H.K.L.,** The Abnormal Proximal Tibiofibular Joint; *Arch Orthop Trauma Surg* 1984;102:167-171
- 66. Wagner H,** Die Klinik der Knorpeltransplantation bei der Osteochondrosis dissecans; *Hefte Unfallheilkd.* 1976;25:118.125

6) Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Edwin Herrmann
Geburtstag: 07.05.1977
Geburtsort: Aktjubinsk / Kasachstan
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig
Eltern: Bruno Herrmann, Arzt
Anneliese Herrmann, Diplomchemikerin
Geschwister: Margarita Harmuth, Zahnärztin

Schulbildung

1983 – 1987 Grundschule Ennigloh
1987 – 1996 Freiherr-vom-Stein-Gymnasium Bünde, Abschluss Abitur

Zivildienst

1996 – 1997 unfallchirurgische Station im Lukas-Krankenhaus in Bünde

Studium

1997 - 2003 Humanmedizin an der WWU Münster, Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 28.05.2003

AiP

seit 01.08.2003 Allgemein Chirurgie im Evangelischen Krankenhaus in Düsseldorf

7) Danksagung

Herrn Prof. Dr. Pera danke ich für die freundliche Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit.

Ausserdem möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Filler für die ausgezeichnete Betreuung, Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit bedanken.

Weiterhin danke ich Frau Lohheide für die tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung der Dias für diese Studie.

Bei Frau Kemming möchte ich mich für die Hilfe bei der Auswertung des histologischen Materials bedanken.

Ich danke den Präparatoren des anatomischen Instituts für die Bereitstellung von anatomischen Instrumenten und insbesondere Herrn Dr. Fischer für die zahlreichen, wertvollen Tipps und Hinweise im Hinblick auf diese Studie.

Bei meinen Eltern möchte ich mich bedanken, die mich finanziell und moralisch in einer eindrucksvollen Art und Weise unterstützt haben.

Bei Dr. Thomas Harmuth und meiner Schwester Margarita bedanke ich mich für das Korrekturlesen und die sprachlichen Verbesserungsvorschläge.

Zuletzt danke ich meiner lieben Freundin Andrea dafür, dass sie immer für mich da ist.

8) Anhang

8.1) Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Gelenknorpeloberfläche einer Tibia mit Zentimetermaß
- Abb. 2 Gelenknorpeloberfläche einer Fibula mit Zentimetermaß
- Abb. 3 Schematische Darstellung der Gelenkflächenberechnung der Tibia- und Fibulapräparate
- Abb. 4 Schema zur Beurteilung der Knorpeldicke
- Abb. 5 Verteilung von Messwerten der Gelenkflächen aller Tibiapräparate in cm^2
- Abb. 6 Verteilung von Messwerten der Gelenkflächen von Tibiapräparaten weiblichen Ursprungs in cm^2
- Abb. 7 Verteilung von Messwerten der Gelenkflächen von Tibiapräparaten männlichen Ursprungs in cm^2
- Abb. 8 Verteilung von Messwerten der Gelenkflächen von Tibiapräparaten der rechten Extremität in cm^2
- Abb. 9 Verteilung von Messwerten der Gelenkflächen von Tibiapräparaten der linken Extremität in cm^2
- Abb. 10 Verteilung von Messwerten der Gelenkflächen aller Fibulapräparate in cm^2
- Abb. 11 Verteilung von Messwerten der Gelenkflächen von Fibulapräparaten weiblichen Ursprungs in cm^2
- Abb. 12 Verteilung von Messwerten der Gelenkflächen von Fibulapräparaten männlichen Ursprungs in cm^2
- Abb. 13 Verteilung von Messwerten der Gelenkflächen von Fibulapräparaten der rechten Extremität in cm^2
- Abb. 14 Verteilung von Messwerten der Gelenkflächen von Fibulapräparaten der linken Extremität in cm^2
- Abb. 15 Durchschnittsdicken aller Tibiapräparate an 9 Messpunkten in mm
- Abb. 16 Durchschnittsdicken der weiblichen Tibiapräparate an 9 Messpunkten in mm
- Abb. 17 Durchschnittsdicken der männlichen Tibiapräparate an 9 Messpunkten in mm

- Abb. 18 Knorpeldickenvergleich zwischen weiblichen und männlichen Tibiapräparaten
- Abb. 19 Durchschnittsdicken der linken Tibiapräparate an 9 Messpunkten in mm
- Abb. 20 Durchschnittsdicken der rechten Tibiapräparate an 9 Messpunkten in mm
- Abb. 21 Knorpeldickenvergleich zwischen linken und rechten Tibiapräparaten
- Abb. 22 Durchschnittsdicken aller Fibulapräparate an 9 Messpunkten in mm
- Abb. 23 Durchschnittsdicken der weiblichen Fibulapräparate an 9 Messpunkten in mm
- Abb. 24 Durchschnittsdicken der männlichen Fibulapräparate an 9 Messpunkten in mm
- Abb. 25 Knorpeldickenvergleich zwischen weiblichen und männlichen Fibulapräparaten
- Abb. 26 Durchschnittsdicken der linken Fibulapräparate an 9 Messpunkten in mm
- Abb. 27 Durchschnittsdicken der rechten Fibulapräparate an 9 Messpunkten in mm
- Abb. 28 Knorpeldickenvergleich zwischen linken und rechten Fibulapräparaten
- Abb. 29 Knorpeldickenvergleich zwischen allen Tibia- und Fibulapräparaten
- Abb. 30 Vergleich der Mittelwerte von Flächen und Dicken des Untersuchungsgutes
- Abb. 31 Hämatoxylinfärbung eines Knorpelschnittes des proximalen Tibiofibulargelenks
- Abb. 32 Immunhistochemie eines Knorpelschnittes des proximalen Tibiofibulargelenks

8.2) Tabellenverzeichnis

- Tab. 1 Alterszusammenstellung der Körperspender
- Tab. 2 Tibiaflächen der Präparate in cm²
- Tab. 3 Wilcoxon-test für weibliche/männliche und rechte/linke Tibiapräparate
- Tab. 4 Fibulaflächen der Präparate in cm²
- Tab. 5 Wilcoxon-test für weibliche/männliche und rechte/linke Fibulapräparate
- Tab. 6 Wilcoxon-test für alle Tibia- und Fibulapräparate
- Tab. 7 Dickenverteilung der Tibiapräparate an 9 Messpunkten
- Tab. 8 Quantile $w(n;a)$ für den Wilcoxon-test bei $n = 10$
- Tab. 9 Dickenverteilung der Fibulapräparate an 9 Messpunkten