

AUS DER CORE FACILITY FÜR ZELLSORTIERUNG UND ZELLANALYSE

ARBEITSBEREICH KLINISCHE IMMUNOLOGIE

LEITERIN: FR. PROF. DR. RER. NAT. BRIGITTE MÜLLER-HILKE, MME

**DER EINFLUSS VON MODERATEM LAUFTRAINING
ZU VARIIERENDEN LEBENSZEITPUNKTEN
UND KRANKHEITSTADIEN DER GONARTHROSE
AUF DEN HISTOLOGISCHEN SCHWEREGRAD UND DIE
KNOCHENSTRUKTUR IM STR/ORT-MAUSMODELL**

INAUGURALDISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES

DOKTOR DER MEDIZIN

DER

UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

VORGELEGT VON

ROBERT KLOAS | GEB. AM 27.04.1994 IN LUCKAU

AUS LEIPZIG

ROSTOCK | 03. JANUAR 2025

ÖFFENTLICH VERTEIDIGT AM 16. JULI 2025

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00005311

ERSTGUTACHTERIN: FR. PROF. DR. RER. NAT. BRIGITTE MÜLLER-HILKE

EINRICHTUNG: CORE FACILITY FÜR ZELLSORTIERUNG UND ZELLANALYSE &
ARBEITSBEREICH KLINISCHE IMMUNOLOGIE
UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK
SCHILLINGALLEE 70
18055 ROSTOCK

ZWEITGUTACHTER: HR. PROF. DR. MED. CHRISTOPH LUTTER, M.SC. MHBA

EINRICHTUNG: ORTHOPÄDISCHE KLINIK UND POLIKLINIK
UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK
DOBERANER STRASSE 142
18057 ROSTOCK

DRITTGUTACHTER: HR. PD DR. MED. HABIL RALF HENKELMANN

EINRICHTUNG: KLINIK UND POLIKLINIK FÜR ORTHOPÄDIE, UNFALLCHIRURGIE
UND PLASTISCHE CHIRURGIE
UNIVERSITÄTSKLINIKUM LEIPZIG
LIEBIGSTRASSE 20
04103 LEIPZIG

Inhaltsverzeichnis

TABELLENVERZEICHNIS	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
ZUSAMMENFASSUNG	VII
1 EINFÜHRUNG	1
1.1 DEMOGRAPHISCHE VERÄNDERUNGEN ALS HERAUSFORDERUNG DER MODERNEN GESELLSCHAFT.....	1
1.2 GONARTHROSE.....	5
1.2.1 <i>Definition</i>	5
1.2.2 <i>Epidemiologie und sozioökonomische Relevanz</i>	5
1.2.3 <i>Pathogenese</i>	6
1.2.4 <i>Diagnostik und röntgenologische Klassifikation</i>	7
1.2.5 <i>Therapie</i>	9
1.2.6 <i>Prävention</i>	21
1.3 LAUFSPORT IM KONTEXT DER GONARTHROSE.....	24
1.4 DAS STR/ORT-MAUSMODELL	27
1.4.1 <i>Herkunft des STR/ort-Mausstammes</i>	27
1.4.2 <i>Phänotypische Ausprägung und ätiopathogenetische Einflussfaktoren der Osteoarthrose in der STR/ort-Maus</i>	28
1.4.3 <i>Der Knochenphänotyp im STR/ort-Stamm</i>	29
1.4.4 <i>Übergewicht und Fettstoffwechselstörung in der STR/ort-Maus</i>	30
1.4.5 <i>Qualifikation des STR/ort-Mausmodells zur Verwendung im hierin durchgeführten experimentellen Design</i>	31
1.5 ZIELSETZUNG DER ARBEIT	33
2 MATERIAL UND METHODEN	34
2.1 DAS STUDIENDESIGN	34
2.2 MATERIALIEN	37
2.2.1 <i>Verbrauchsmaterialien</i>	37
2.2.2 <i>Geräte</i>	38
2.2.3 <i>Software</i>	39
2.2.4 <i>Chemikalien</i>	40
2.2.5 <i>Versuchstiere</i>	41
2.3 METHODEN.....	42
2.3.1 <i>Eingewöhnung am Laufband</i>	42
2.3.2 <i>Das Lauftraining</i>	43
2.3.3 <i>Augmentation Run zur Evaluation von Trainingsintensität und Trainingseffekt</i> ... 45	45
2.3.4 <i>Euthanasie und Gewebeasservierung</i>	46

2.3.5 Röntgenologische Schnittbildgebung	47
2.3.6 Erstellen der histologischen Schnitte	52
2.3.7 Histologische Färbung	53
2.3.8 Begutachtung der histologischen Schnitte	55
2.3.9 Statistische Auswertung	57
3 ERGEBNISSE	58
3.1 MODERATES LAUFTRAINING FÜHRT ZU EINER TRANSIENTEN STEIGERUNG DER MAXIMALGESCHWINDIGKEIT	58
3.2 MODERATES LAUFTRAINING HAT KEINEN EINFLUSS AUF DIE PHYSIOLOGISCHE GEWICHTSENTWICKLUNG IN MÄNNLICHEN STR/ORT-MÄUSEN	60
3.3 MODERATES AUSDAUERTRAINING FÜHRT BEI ZEITLICH BEGRENZTER DURCHFÜHRUNG ZU EINEM SIGNIFIKANTEN KORTIKALEN KNOCHENAUFBAU IN TIBIA UND FEMUR	62
3.4 MODERATES LAUFTRAINING FÜHRT ZU KEINER MODULATION DER KRANKHEITSPROGRESSION IN MÄNNLICHEN STR/ORT-MÄUSEN	65
4 DISKUSSION	67
4.1 DER BESONDERE ANSATZ DIESES EXPERIMENTS	67
4.1.1 Unzureichende Methoden zur in-vivo Evaluation der OA	67
4.1.2 Ein Mangel an Untersuchungszeitpunkten in Anbetracht des langen Beobachtungszeitraums	69
4.2 DAS TRAININGSREGIME	69
4.2.1 Prä-experimentelle Intensitätsbeurteilung kaum veritabel – retrospektiv aber valide	70
4.2.2 Moderates Laufbandtraining führt zu einer Zunahme und Persistenz der Laufgeschwindigkeit – auch in höherem Alter	71
4.3 NEGATIVEVENTS	72
4.4 DIE KNOCHENSTRUKTUR	73
4.4.1 Moderates Laufbandtraining führt in den Interventionsgruppen M2-5 und M4-9 zu einem Aufbau kortikaler Knochenmasse	74
4.4.2 Der Trainingszeitpunkt ist von größerer Bedeutung als die Trainingsdauer	75
4.4.3 Die ossäre Trainingssuszeptibilität variiert altersabhängig und beeinflusst somit das osteoinduktive Trainingspotenzial	76
4.4.4 Der trabekuläre Knochen zeigt sich weniger trainingsresponsiv	78
4.4.5 Begrenzte Analysemethoden der Knochenstruktur	79
4.5 DIE Kniegelenksarthrose	80
4.5.1 Das STR/ort-Stamm typische OA-Muster bleibt erhalten	80
4.5.2 Mechanische Belastung zur Modulation histologischer Ausprägungen zu gering	81
4.5.3 Trainingskontinuität und Sozialverhalten als potenziell modifizierende Einflussgrößen	83

4.5.4	<i>Sportliche Aktivität behält ihren Stellenwert - trotz histologisch unverändertem OA-Muster</i>	84
4.6	ZUSÄTZLICHE LIMITATIONEN DES STUDIENDESIGNS	86
4.6.1	<i>Unilaterale Untersuchung</i>	86
4.6.2	<i>Eingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse</i>	86
5	AUSBLICK	89
	LITERATURVERZEICHNIS	91
	ANHANG	102
	THESEN	108
	DANKSAGUNG	109
	EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG	110

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: RÖNTGENOLOGISCHE KLASSIFIKATION NACH <i>KELLGREN UND LAWRENCE</i>	7
TABELLE 2: RÖNTGENOLOGISCHE KLASSIFIKATION NACH <i>AHLBÄCK</i>	8
TABELLE 3: KLASSIFIKATION VON KNORPELSCHÄDEN NACH <i>OUTERBRIDGE</i> UND <i>INTERNATIONAL</i> <i>CARTILAGE RESEARCH SOCIETY (ICRS) HYALINE CARTILAGE LESION</i> <i>CLASSIFICATION SYSTEM</i>	8
TABELLE 4: ÜBERSICHT KONSERVATIVER THERAPIEMAßNAHMEN BEI GONARTHROSE	10
TABELLE 5: ÜBERSICHT FÜR EINE INDIKATIONSSTELLUNG PRÄ-OPERATIV ZU BERÜCKSICHTIGENDER FAKTOREN	15
TABELLE 6: ÜBERSICHT OPERATIVER THERAPIEMAßNAHMEN BEI GONARTHROSE	16
TABELLE 7: ÜBERSICHT DER HAUPT- UND NEBENKRITERIEN ZUR INDIKATIONSSTELLUNG EINES GELENKERSATZES BEI GONARTHROSE	17
TABELLE 8: ÜBERSICHT DER KONTRAINDIKATIONEN UND RISIKOFAKTOREN FÜR EINEN KNIEGELENKERSATZ.....	18
TABELLE 9: GEGENÜBERSTELLUNG MENSCHLICHER VERHALTENSZENARIOEN IM UMGANG MIT OA-BESCHWERDEN UND DEREN EXPERIMENTELLER ABBILDUNGEN	35
TABELLE 10: AUFLISTUNG DER VERWENDETEN VERBRAUCHSMATERIALIEN.....	37
TABELLE 11: AUFLISTUNG DER VERWENDETEN GERÄTE	38
TABELLE 12: AUFLISTUNG DER VERWENDETEN SOFTWARE.....	39
TABELLE 13: AUFLISTUNG DER VERWENDETEN CHEMIKALIEN	40
TABELLE 14: PROTOKOLLÜBERSICHT ZUR EINGEWÖHNUNG AM LAUFBAND	42
TABELLE 15: VERWENDETE EINSTELLUNGEN IM PROGRAMM SKYSCAN-1076.....	47
TABELLE 16: VERWENDETE EINSTELLUNGEN IM PROGRAMM NRECON	48
TABELLE 17: ÜBERSICHT DER UNTERSUCHTEN STRUKTURPARAMETER IN DER μ -CT ANALYSE	51
TABELLE 18: HE-FÄRBEPROTOKOLL NACH HERSTELLERANGABEN <i>MERCK KGAA</i>	53
TABELLE 19: HISTOLOGISCHE SCHWEREGRAD Einteilung DER ARTHROSE NACH OARSI	55
TABELLE 20: ÜBERSICHT DER KORTIKALEN STRUKTURPARAMETER DES FEMURS NACH ABSCHLUSS DES LAUFTRAININGS IM ALTER VON NEUN MONATEN.....	62
TABELLE 21: ÜBERSICHT TRABEKULÄRER STRUKTURPARAMETER IN FEMUR UND TIBIA NACH ABSCHLUSS DES LAUFTRAININGS IM ALTER VON NEUN MONATEN.....	64
TABELLE 22: DURCHSCHNITTLICHE TRABECULAR SEPARATION (Tb.SP. [MM]) IN FEMUR UND TIBIA.....	102
TABELLE 23: DURCHSCHNITTLICHE CROSS SECTIONAL AREA (T.AR. [MM ²]) IN TIBIAE	102
TABELLE 24: DURCHSCHNITTLICHE CORTICAL BONE AREA (B.AR. [MM ²]) IN TIBIAE	103
TABELLE 25: DURCHSCHNITTLICHE CORTICAL AREA FRACTION (B.AR./T.AR. [%]) IN TIBIAE	104
TABELLE 26: DETAILÜBERSICHT DER VERSUCHSTIERE	105
TABELLE 27: GESAMTÜBERSICHT DER IM AR ERZIELTEN MAXIMALGESCHWINDIGKEITEN (V _{MAX.}) IN M _{MIN.}	106

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: STUFENSHEMA DER MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE DER KNIEGELENKSARTHROSE..	11
ABBILDUNG 2: MÄNNLICHE STR/ORT-MAUS IM ALTER VON 6 WOCHEN IN DER SPF-NAHEN HALTUNG	27
ABBILDUNG 3: GRAPHISCHE ABBILDUNG DES STUDIENDESIGNS.	36
ABBILDUNG 4: SCHEMATISCHER AUFBAU DES KLEINTIERLAUFBANDS.	44
ABBILDUNG 5: ÜBERSICHT DES AUGMENTATION-RUN-PROTOKOLLS.....	45
ABBILDUNG 6: GEWEBEPRÄPARATION	46
ABBILDUNG 7: DIE REFERENZEBENEN UND REGIONS OF INTEREST (ROIs) IM μ -CT	50
ABBILDUNG 8: ANATOMISCHE LANDMARKEN UND KOMPARTIMENTIERUNG FÜR DIE HISTOLOGISCHE SCHWEREGRAD-EINSCHÄTZUNG DER KNIEGELENKSARTHROSE	56
ABBILDUNG 9: MODERATES LAUFTRAINING FÜHRT ZU EINER TRANSIENTEN STEIGERUNG DER MAXIMALGESCHWINDIGKEIT.	59
ABBILDUNG 10: MODERATES LAUFTRAINING HAT KEINEN EINFLUSS AUF DIE PHYSIOLOGISCHE GEWICHTSENTWICKLUNG IN MÄNNLICHEN STR/ORT-MÄUSEN.	60
ABBILDUNG 11: MODERATES AUSDAUERTRAINING FÜHRTE BEI ZEITLICH BEGRENZTER DURCHFÜHRUNG ZU EINEM SIGNIFIKANTEN KORTIKALEN KNOCHENAUFBAU IN TIBIAE	63
ABBILDUNG 12: MODERATES LAUFTRAINING FÜHRTE ZU KEINER MODULATION DER KRANKHEITSPROGRESSION IN MÄNNLICHEN STR/ORT-MÄUSEN.	66

Abkürzungsverzeichnis

ADITT	Angular Degree of Internal Tibial Torsion	OARSI	Osteoarthritis Research Society International
ANOVA	Varianzanalyse	PFA	Paraformaldehyd
AR	Augmentation Run	PFE	Patellofemorale Endoprothese
B.Ar.	Bone Area	PFOA	Patellofemorale Arthrose
Bi-CR	Bi-Cruciate Retaining	PPI	Protonenpumpeninhibitor
bspw.	Beispielsweise	PRP	Plättchenreiches Plasma
BV	Bone Volume	PS	Posterior Stabilisiert
bzgl.	Bezüglich	QTL	Quantitative Trait Loci
CCK	Condylar Constrained Knee	ROI	Region of Interest
COX-2	Cyclooxygenase 2	SEM	Standardabweichung
CR	Cruciate Retaining	SPF	Specific Pathogen Free
Cs.Th.	Cross-Sectional Thickness	SYSADOA	Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis
DGOU	Dt. Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie	T.Ar.	Tissue Area
engl.	Englisch	Tb.N.	Trabecular Number
EZM	Extrazellulärmatrix	Tb.Sp.	Trabecular Separation
HE	Hämatoxylin-Eosin (Färbung)	Tb.Th.	Trabecular Thickness
ICRS	International Cartilage Research Society	TENS	Transkutane Elektrische Nervenstimulation
inkl.	Inklusive	TEP	Totalendoprothese
KG	Körpergewicht	UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
KTEP	Knietotalendoprothese	UC	Ultrakongruente Gleitfläche
LoS	Locomotive Syndrome	Vmax.	Maximalgeschwindigkeit
NMES	Neuromuskuläre elektrische Nervenstimulation	μCT	Mikro- computertomographie
NSAID	Non-steroidal antirheumatic drug		
NSAR	Nicht-steroidales Antirheumatikum		

Zusammenfassung

Die Kniegelenksarthrose ist eine der weltweit häufigsten muskuloskelettalen Erkrankungen, mit steigenden sozioökonomischen Kosten in modernen, demographisch überalternden Gesellschaften. Gleichzeitig versuchen immer mehr Menschen durch individuelle sportliche Betätigung der eigenen Gesundheit im Sinne einer Krankheitsprävention zuträglich zu sein. Eine der beliebtesten und das Stadtbild prägendsten Formen ist hierbei der Laufsport. Ziel dieses Experiments war es den Einfluss eines moderaten und regelmäßigen Lauftrainings auf den Knochen und die primäre Gonarthrose zu untersuchen. Unter Verwendung des STR/ort-Mausstamms, einem anerkannten Modell zur Erforschung der primären Kniegelenksarthrose, erfolgte die Etablierung eines regelmäßigen und moderaten Lauftrainings. 42 männliche Versuchstiere partizipierten zu identischen Trainingsanforderungen und -belastungen in unterschiedlichen Lebensaltern – respektive Krankheitsstadien ihrer primären Gonarthrose. Im Alter von 9 Monaten erfolgte die in-vitro μ CT-Analyse knöcherner Strukturparameter in Tibia und Femur, sowie die histologische Aufarbeitung der Kniegelenke mit konsekutiver Evaluation der Inzidenz und Schwere osteoarthrotisch-degenerativer Veränderungen.

Es zeigte sich eine Steigerung der individuellen Maximalgeschwindigkeiten sowie eine altersabhängige Zunahme an kortikaler und trabekulärer Knochenmasse in Folge des Laufbandtrainings. Das osteoinduktive Potenzial war für jene Individuen am größten, welche im mittleren Lebensalter am Training teilnahmen und im Bereich der tibialen Diaphysenmitte am stärksten ausgeprägt. Die Inzidenz und Schwere der osteoarthrotischen Kniegelenksläsionen verblieb stammtypisch und folglich unverändert.

Die hierin erhobenen Daten deuten in der Zusammenschau darauf hin, dass Knorpel- und Knochengewebe nicht gleichermaßen von einem regelmäßigen Lauftraining moderater Intensität profitieren. Das osteoinduktive Potenzial durch das hierin etablierte Training variierte altersabhängig.

Künftige Forschungsanstrengungen könnten sich auf die altersspezifischen Belastungsanforderungen des Knochens sowie Angaben zur praktischen Ausgestaltung optimierter osteoinduktiver Trainingsbedingungen fokussieren.

1 Einführung

1.1 Demographische Veränderungen als Herausforderung der modernen Gesellschaft

Die Spezies des Homo Sapiens hat eine einzigartige Evolution in der Geschichte der Welt durchlaufen und in den vergangenen Jahrtausenden eine unvergleichliche Entwicklung, vom sogenannten Höhlenmenschen zum digital vernetzten und global zusammenarbeitenden Individuum, erlebt. Anders formuliert, wurde der *Jäger und Sammler* zum *Digital Native* der Neuzeit und profitiert heute, in soziokultureller und wirtschaftlicher Hinsicht, von sämtlichen Errungenschaften seiner Vorfahren. In den letzten Jahrhunderten hat die Menschheit nicht nur gelernt, mit vielen potenziell lebensbedrohlichen Gefahren umzugehen, sondern mehr noch, diese in vielen Bereichen abzuwenden. Unzählige medizinische Meilensteine, die in den vergangenen Jahrzehnten und Jahrhunderten erreicht wurden, tragen heute ganz wesentlich zu dieser Entwicklung bei und sind einem Großteil der Weltbevölkerung niedrigschwellig – der industrialisierten Welt sogar nahezu selbstverständlich – zugänglich.

Beispielhaft für die unzähligen Errungenschaften medizinischer Forschung in der jüngsten Menschheitsgeschichte, können hierfür die Entdeckung von Mikroorganismen durch Antoni van Leeuwenhoek im Jahr 1675 sowie der erste Nachweis eines Bakteriums als Krankheitsursache durch Robert Koch im Jahr 1878 angesehen werden. Aber auch die Zufallsbeobachtung antibiotischer Effekte durch Alexander Fleming im Jahr 1928, welche zur heutigen industriellen Entwicklung von Antibiotika führte, sowie die erstmalige vollständige Entschlüsselung des menschlichen Genoms im Jahr 2000, stellen beachtenswerte medizinische Meilensteine dar. Bedingte die spanische Grippe vor etwas über 100 Jahren weltweit ca. 20 bis 50 Millionen Todesopfer¹, sehen wir uns heute in der Lage auf eine pandemische Bedrohungslage als Weltgemeinschaft international zusammenarbeitend zu reagieren und innerhalb kürzester Zeit mehrere potente Impfstoffe und potenzielle Therapieansätze zu entwickeln^{2 3}.

Auf Grund des immer weiter fortschreitenden Wissenszuwachses und verbesserter Lebensumstände, hat es die Menschheit so geschafft, die Lebenserwartung des Einzelnen über die Jahrhunderte weltweit deutlich zu steigern⁴. Aktuell liegt die durchschnittliche Lebenserwartung in Deutschland für Männer zwischen 75,8 und 81,2 Jahren und für Frauen zwischen 81,8 und 85,7 Jahren⁵. Gleichzeitig bedingt eine seit mehreren Jahrzehnten erniedrigte Geburtenrate eine zunehmende Ungleichheit in der Altersverteilung der Gesellschaft^{6 7}. Darüber hinaus ist heute davon auszugehen, dass diese Entwicklung auch in Zukunft weiter fortschreiten wird⁷.

Das Problem einer überalternden Gesellschaft ist jedoch kein uninationales Phänomen, sondern stellt eine Herausforderung für zahlreiche moderne Industrienationen dar⁸. Konkret kann in der (über-)alternden Gesellschaft eine Steigerung der Prävalenz altersdegenerativer und chronischer Erkrankungen verzeichnet werden. Diese bedingen durch steigende Inzidenzen, prolongierte Therapiezeiten und eine Abnahme des sozialversicherungspflichtigen Bevölkerungsanteils, eine zunehmende sozioökonomische Belastung^{9 10}. Gleichzeitig wird im modernen Alltag eine fortschreitende physische Inaktivität beobachtet und das Risiko für Übergewicht und kardiovaskuläre Erkrankungen steigt^{11 12 13} – der *Digital Native* als ungesund alternde *Couch-Potatoe*.

In Anbetracht dieser demographischen Entwicklungen und der hieraus resultierend zu erwartenden, sozioökonomischen Belastungen, erscheint eine Verbesserung der Krankheitsprävention bereits heute als zunehmend relevant für zukünftige Generationen. Neben einem allgemeinen Anstieg der Gesundheitsausgaben in Deutschland in den letzten Jahrzehnten, kann auch eine Steigerung der Ausgaben für Prävention und Gesundheitsschutz verzeichnet werden. Gleichwohl liegt, gemessen an der Gesamtheit der öffentlichen Gesundheitsausgaben, der Anteil für präventive Maßnahmen bei lediglich 3,47%.¹⁴ Durch Einschränkungen in Folge der Covid-19-Pandemie haben diese Ausgaben, im Vergleich zu den Vorjahren, zuletzt noch weiter abgenommen¹⁵.

Im Allgemeinen gehören Erkrankungen des muskuloskelettalen Apparats – vorrangig auch arthrotische Gelenkerkrankungen, mit steigender Prävalenz im

Alter – nach kardiovaskulären und maligne neoplastischen Erkrankungen, zu den häufigsten chronischen Erkrankungen in Deutschland, die zu einer stationären Behandlungsbedürftigkeit führen⁹. Somit besteht für diese Erkrankungsgruppe ein besonderes Interesse in der Prävention und frühzeitigen Krankheitsdetektion sowie weiterer Forschungsanstrengung hinsichtlich pathogenetischer Einflussfaktoren und potenzieller Therapieansätze.

Als Modellregion für demographische Gesellschaftsveränderungen, samt deren Herausforderungen und möglicher Bewältigungsstrategien, kann Japan betrachtet werden. Zum heutigen Zeitpunkt besitzt das Land eine der weltweit ältesten Gesellschaften, welche auf Grund dessen auch als *super aged society* bezeichnet wird¹⁶. Muskuloskeletale Erkrankungen wurden hier bereits frühzeitig als wesentliche Risikofaktoren für eine Pflegebedürftigkeit im Alter erkannt und deren frühzeitige Detektion und Prävention ein wichtiges gesamtgesellschaftliches Ziel¹⁷.

Im Jahr 2007 wurde erstmals der Begriff des *Locomotive Syndrome* (LoS) definiert, mit dessen Hilfe ein besseres Krankheitsbewusstsein und Krankheitsverständnis in der Allgemeinbevölkerung ermöglicht werden sollte. Konkret beschreibt es eine eingeschränkte Beweglichkeit in Folge einer Beeinträchtigung der zum Bewegungsapparat zugehörigen Organe (Knochen, Gelenke, Bänder, Muskeln, Rückenmark und periphere Nerven) und einem damit erhöhten Risiko für körperliche Einschränkung^{17 18}. Seitdem lag ein starker Fokus auf der Öffentlichkeitsarbeit und dem Ausbau von Präventionsprogrammen, mit Hilfe derer nicht nur eine stärkere gesellschaftliche Aufmerksamkeit für das Thema im Allgemeinen erzielt, sondern auch eine Vielzahl konkreter Handlungsempfehlungen formuliert werden konnte^{18 19}. Somit kann dieses Konzept bereits heute als erfolgreich angesehen werden und als Beispiel für andere Gesellschaften mit zunehmender Überalterung dienen. Einen ganz wesentlichen Bestandteil bilden dabei seit jeher Sport- und Bewegungskonzepte, mit denen multiple Komponenten des Bewegungsapparates stimuliert und bestenfalls positiv beeinflusst werden können.

Eine Steigerung der sportlichen Aktivität im alltäglichen Leben wurde als essentieller Grundbaustein für eine gesünder alternde Gesellschaft erkannt und bietet die Möglichkeit einer eigenverantwortlichen Krankheitsprävention für den Einzelnen. Zum Erreichen einer größtmöglichen Wirksamkeit bedarf es jedoch einer langanhaltenden Adhärenz, welche bestmöglich durch

- (I) konkrete und einfach zu befolgende Handlungsanweisungen,
- (II) niedrighschwellige Ausgangsvoraussetzungen und
- (III) zeitflexible Umsetzbarkeit bestärkt wird.

Somit eignen sich per sé nicht alle Sportangebote gleichermaßen. Im Laufsport, bspw. in Form von Joggen, können jedoch all diese Charakteristika wiedergefunden werden, was bereits heute dazu beiträgt, dass das moderne Stadtbild von Läufer*innen unterschiedlichsten Alters und verschiedenster Motivationen geprägt ist.

Doch wie ist dieser Trend in Bezug auf eine der häufigsten chronischen Erkrankungen des Alters, die Kniegelenksarthrose, zu bewerten? Und in wie weit profitieren unterschiedliche Gewebe des muskuloskelettalen Apparates, bspw. Knochen und Gelenkknorpel, von der gleichen Trainingsbelastung?

1.2 Gonarthrose

1.2.1 Definition

Gemäß der aktuell gültigen Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) bezeichnet der Begriff ‚Gonarthrose‘ (Synonym: Kniegelenksarthrose, Arthrose des Kniegelenks) „[...] alle degenerativen Erkrankungen des Kniegelenkes (femoro-tibial und femoro- patellar) [...], die durch eine progressive Zerstörung des Gelenkknorpels unter Mitbeteiligung der Gelenkstrukturen wie Bänder, Knochen, synovialer und fibröser Gelenkkapsel sowie periartikulärer Muskulatur gekennzeichnet sind. Klinisch imponiert die Erkrankung mit entzündlichen und nicht entzündlichen Phasen. Nur ein Teil der Patienten mit radiologischen Veränderungen hat Funktionsstörungen oder Schmerzen“²².

1.2.2 Epidemiologie und sozioökonomische Relevanz

Weltweit stellt die Kniegelenksarthrose die häufigste Gelenkerkrankung dar²³²⁴²⁰. Bei einer Gesamtprävalenz von 23,8%, gaben in Deutschland 2012 28% der Frauen und 20% der Männer an, eine Arthrose ärztlich diagnostiziert bekommen zu haben²⁵. Geschlechtsunabhängig beschreibt mehr als die Hälfte der Betroffenen eine Lokalisation im Kniegelenk²⁶, wobei Frauen im Vergleich zu Männern signifikant häufiger betroffen sind²⁵. Die Krankheitshäufigkeit steigt dabei mit zunehmendem Lebensalter und betrifft in der Altersgruppe der über 65-Jährigen näherungsweise jede zweite Frau und jeden dritten Mann²⁵. Somit gewinnt die Gonarthrose in der fortschreitend überalternden Gesellschaft an zunehmender Relevanz – sowohl in individueller als auch, gesamtgesellschaftlich betrachtet, sozioökonomischer Hinsicht.

Bedeutsam ist eine Differenz in der Prävalenz der radiologisch diagnostizierten Gonarthrose und der Häufigkeit einer klinischen Beschwerdesymptomatik bei betroffenen Patient*innen, unabhängig von Ethnie, Alter und radiologischem Schweregrad²⁷²⁸²⁹.

1.2.3 Pathogenese

Die Ätiologie der Gonarthrose ist derart heterogener Natur, dass sich keine einfache und allgemeingültige Beschreibung der pathogenetisch zugrundeliegenden Vorgänge formulieren lässt.

Als wesentliche Einflussfaktoren können

- (I) genetische Faktoren,
- (II) (bio)mechanische Veränderungen und Belastungen,
- (III) metabolische Einflüsse,
- (IV) lokale Entzündungsmechanismen sowie
- (V) Veränderungen der Regenerationskapazität des Gelenkknorpels

benannt werden ²². In der Folge kommt es stets zu einer progredienten Degeneration der gelenkbildenden Strukturen und einer konsekutiven, oftmals schmerzhaften Funktionseinschränkung, welche im Endstadium bis zum vollständigen Funktionsverlust des Gelenkes führen kann.

Der betroffene hyaline Gelenkknorpel zeichnet sich physiologisch durch die Abwesenheit von Nerven, Blut- und Lymphgefäßen aus und wird folglich als bradytrophes Gewebe definiert. Er setzt sich zu lediglich 5% aus Chondrozyten zusammen, während 95% der Gewebestruktur aus der extrazellulären Matrix (EZM) besteht – einem Kollagenetzwerk samt hierin eingebetteten, strukturbildenden Molekülen. Den Hauptanteil dieser Moleküle stellen Proteoglykane dar. Diese können Signalmoleküle (bspw. Wachstumsfaktoren und Chemokine) binden und Signalkaskaden initiieren, wodurch sie die extrazelluläre Matrix zu einer bioaktiven Matrix machen. Chondrozyten nehmen mittels anaboler und kataboler Prozesse – bspw. einer vermehrten Expression matrix-degradierender Enzyme – Einfluss und tragen so zur Homöostase bei.

Kommt es in Folge äußerer Reize zu einem Ungleichgewicht zwischen anabolen und katabolen Stoffwechselprozessen, bei gleichzeitig überschrittener oder erschöpfter Regenerationskapazität des hyalinen Gelenkknorpels, ist ein progredienter Knorpelverlust die Folge. In einem mehrstufigen Prozess zeigen sich nach initialer Knorpelerweichung anfänglich superfizielle Einrisse der Knorpeloberfläche, welche sich im weiteren Krankheitsverlauf bis auf den Knochen ausdehnen. Im Endstadium ist ein

vollständiger Verlust des hyalinen Gelenkknorpels zu verzeichnen. Begleitend tritt eine vermehrte Knochenneubildung auf, die in peripherer Lokalisation als osteophytäre Anbauten und subchondral als Sklerosierung ersichtlich wird. Eine zusätzlich entstehende Synovitis kann sowohl reaktiv – durch abgelöste Knorpelbestandteile (Detritus) – als auch durch eine rezeptorvermittelte Aktivierung synovialer Fibroblasten und Makrophagen spezifisch bedingt sein. Eine in der Folge vermehrte Zytokinbildung und -freisetzung bewirkt eine weitere Aggravation chondrozytär-kataboler Prozesse, wodurch ein Circulus vitiosus in der Pathogenese der Arthrose beschrieben werden kann.

1.2.4 Diagnostik und röntgenologische Klassifikation

Zur Diagnosestellung einer Kniegelenksarthrose sollten sowohl klinische Aspekte (Anamnese, körperliche Untersuchung, klinische Funktionstests), als auch radiologische Kriterien verwendet werden. Letztere dienen vor allem auch der konkreteren Einschätzung des Ausprägungsgrades der Kniegelenksdestruktion ²².

Als Klassifikationssysteme finden diesbezüglich die untenstehend aufgeführten Einteilungen nach *Kellgren und Lawrence* (siehe Tabelle 1), nach *Ahlbäck* (siehe Tabelle 2) sowie der erweiterten *Outerbridge-Kriterien* (siehe Tabelle 3) Verwendung.

Tabelle 1: Röntgenologische Klassifikation nach *Kellgren und Lawrence*

	Gelenkfläche	Gelenkspaltverschmälerung	Osteophyten
Stadium I	Geringe subchondrale Sklerosierung	Keine	Keine
Stadium II	Angedeutete Unregelmäßigkeit	Gering	Beginnend
Stadium III	Deutliche Unregelmäßigkeit	Ersichtlich	Ausgeprägt
Stadium IV	Deformierung/Nekrose der Gelenkpartner	Ausgeprägt bis zur vollständigen Destruktion	

Quelle: S2k-Leitlinie Gonarthrose (2024) ²²

Tabelle 2: Röntgenologische Klassifikation nach Ahlbäck

Morphologie	
Typ 1	Gelenkspaltverschmälerung
Typ 2	Aufhebung des Gelenkspalts
Typ 3	Geringe Knochenarrosion
Typ 4	Mäßige Knochenarrosion
Typ 5	Massive Knochenarrosion, oft mit Subluxation und sekundärer lateraler Arthrose

Quelle: S2k-Leitlinie Gonarthrose (2024) ²²

Tabelle 3: Klassifikation von Knorpelschäden nach Outerbridge und International Cartilage Research Society (ICRS) Hyaline Cartilage Lesion Classification System

Outerbridge (1961)	ICRS Grad (2003)	ICRS Beschreibung
	0	Keine erkennbaren Defekte
1	1 a	Intakte Oberfläche, Fibrillationen und/oder leichte Erweichung
	b	Zusätzlich oberflächliche Risse / Fissuren
2	2	Läsionstiefe < 50% der Knorpeldicke (abnormaler Knorpel)
3	3 a	Läsionstiefe > 50% der Knorpeldicke, nicht bis zur kalzifizierenden Schicht (schwer abnormaler Knorpel)
	b	Läsionstiefe > 50% der Knorpeldicke, bis zur kalzifizierenden Schicht
	c	Läsionstiefe > 50% der Knorpeldicke, bis zur subchondralen Platte
4	d	Läsionstiefe > 50% der Knorpeldicke, mit Blasenbildung
	4 a/b	Vollständige Knorpelläsion mit Durchbruch der subchondralen Platte

Quelle: S2k-Leitlinie Gonarthrose (2024) ²²

1.2.5 Therapie

Die Konsultation eines Arztes / einer Ärztin erfolgt häufig erst nachdem erste Symptome seitens der Patient*innen verspürt werden. Ganz grundlegend können hierbei die Aspekte von Arthrose-assoziierten Schmerzen unterschiedlicher und variierender Qualität (Belastungs-, Bewegungs-, Anlauf-, Ruhe-, Nachtschmerz) sowie funktioneller Beschwerden und Einschränkungen differenziert werden²². Letztere können in ihrer Ausprägung ebenfalls differieren und den Alltag Betroffener in unterschiedlicher Art und Weise beeinflussen (bspw. Steifheit, Gehstrecke, Hinken, Schwierigkeiten beim An-/Auskleiden etc.). So heißt es in der aktuell gültigen Leitlinienempfehlung der DGOU folglich, dass „die Therapie anhand eines individuellen Versorgungsplans mittels gemeinsamer Entscheidungsfindung durch Arzt/Ärztin und Patient*in erfolgen [sollte]“²². Für die individuelle Ausgestaltung stehen hierfür verschiedene Therapieansätze zur Verfügung.

1.2.5.1 Konservativer Therapieansatz

Als First-Line Therapie stehen konservative Therapiemaßnahmen im Vordergrund. Sie stellen die Grundlage der Therapie dar und bieten dem weiteren Maßnahmenaus- und -aufbau eine komplementäre Basis. Als konkrete Behandlungsoptionen stehen eine Vielzahl an Therapieansätzen zu Verfügung. Eine Übersicht bietet Tabelle 4.

Welche davon im individuellen Therapie- und Versorgungsplan den Anforderungen und Bedürfnissen der Patient*innen am meisten entspricht und den größten Benefit erwarten lässt, muss patienten- und fallbezogen im persönlichen Gespräch eruiert werden. Zudem ist eine Re-Evaluation und gegebenenfalls Anpassung während des Krankheitsverlaufs notwendig. Insbesondere dann, wenn eine Therapieeskalation zur operativen Versorgung in Erwägung gezogen wird²².

Tabelle 4: Übersicht konservativer Therapiemaßnahmen bei Gonarthrose

Therapiemaßnahme	Leitlinienempfehlung		Konsensstärke [%]
	Ja	Nein	
I. Orthopädietechnik			
Gonarthrose Orthesen (Unterschenkel- / Knieorthesen)	E		100
II. Bewegungstherapie / Trainingstherapie			
Aquatisches Training	S1		100
Laufbandtraining	S2		81
	E		88
III. Vibrationstraining			
		X	100
IV. Traktionsbehandlung			
		X	100
V. Massagetherapie			
		X	94
VI. Elektrotherapie			
Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)	E		94
Neuromuskuläre elektrische Stimulation (NMES)		X	94
Lasertherapie		X	100
Interferenzstrom	E		81
Kurzwelle		X	91
Mikrowelle		X	100
Stoßwellentherapie		X	100
Ultraschall		X	100
Infrarottherapie		X	94
VII. Ergotherapie			
	E		100
VIII. Naturheilkunde			
Akupunktur	E		91
Balneologie / Hydrotherapie	E		100
Blutegel		X	100
Weihrauch		X	82
Phytotherapie (oral)			
- Kurkuma / curcumoidhaltige Präparate	E		69
- Pycnogenol		X	82
- Piasclidine		X	82
- Phytodolor		X	82
Phytotherapie (topisch)		X	88
- Beinwelleextrakt-Gel	E		81

S1: soll verwendet / angewendet werden, **S2:** sollte verwendet / angewendet werden,

E: kann erwogen werden, **X:** keine Empfehlung.

Quelle: S2k-Leitlinie Gonarthrose (2024) ²²

1.2.5.2 Medikamentöser Therapieansatz

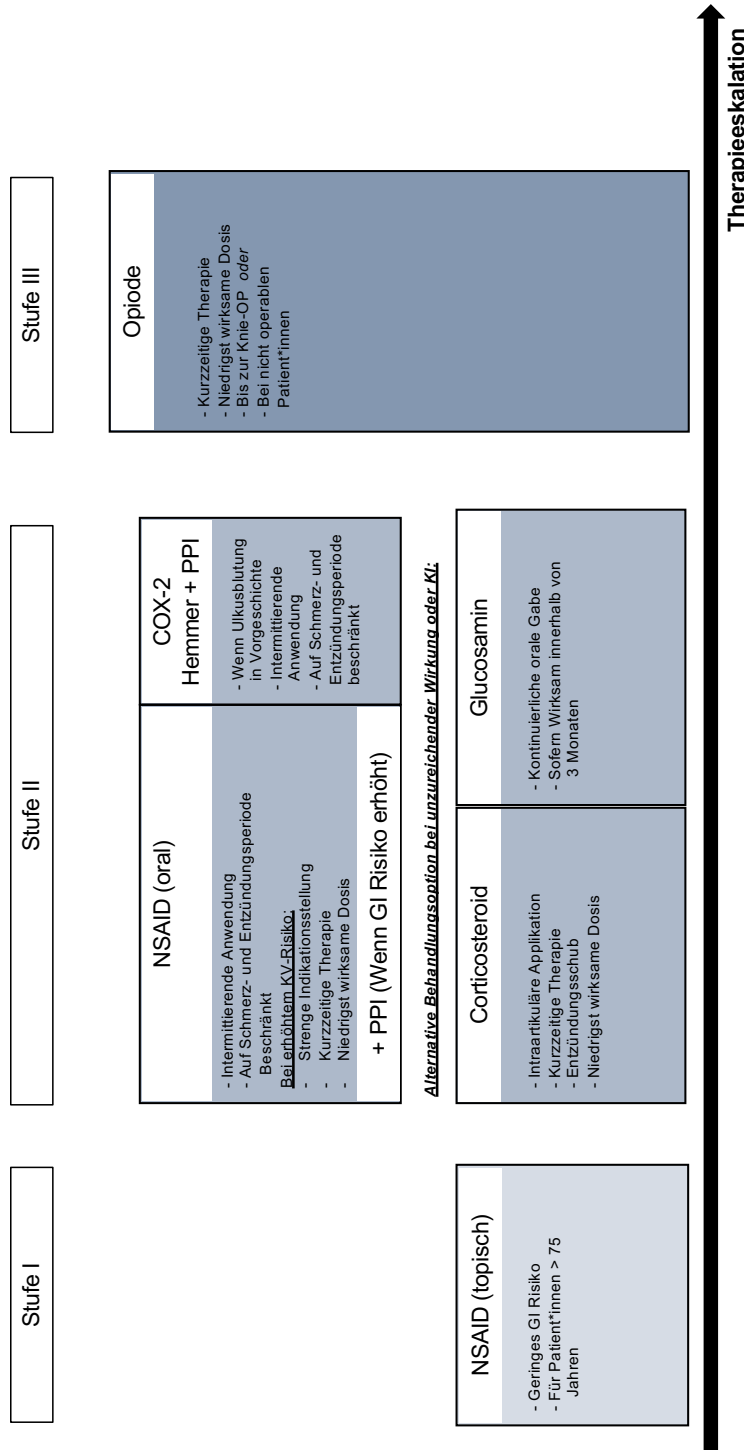


Abbildung 1: Stufenschema der medikamentösen Therapie der Kniegelenksarthrose.

Therapieeskalation, wenn (I) niedrigere Stufe unwirksam, (II) niedrigere Stufe kontraindiziert ist, (III) UAW besteht, (IV) das Risiko für eine UAW erhöht ist.

NSAID: non-steroid antiinflammatory drug (Synonym: NSAR), **GI:** gastrointestinal(es), **KV:** kardiovaskulär(es),

PPI: Protonenpumpeninhibitor, **OP:** Operation, **UAW:** unerwünschte Arzneimittelwirkung (Synonym: Nebenwirkung).

Quelle: Abbildung modifiziert aus S2k-Leitlinie Gonarthrose (2024) ²²

Eine medikamentöse Therapiestrategie bietet keinen kausalen Therapieansatz, stellt jedoch eine wichtige Säule in der multimodalen Behandlung der Kniegelenksarthrose dar. Sie richtet sich nach der individuellen Schmerzbelastung der Patient*innen und verfolgt das Ziel einer suffizienten und individuellen Symptomkontrolle. Hierfür bietet der aktuellen Leitlinie folgend, eine mehrstufige Strategie mit sukzessiver Therapieeskalation die Möglichkeit einer individuellen symptomadaptierten Therapiesteuerung und -anpassung. Einen Überblick bietet Abbildung 1.

Stufe 1:

Die Initialtherapie besteht aus der topischen Applikation von NSAIDs (non-steroid antiinflammatory drugs, Synonym: NSAR) im betroffenen Bereich bzw. Gelenk, welche im Vergleich zur oralen Einnahme weniger systemische Nebenwirkungen bedingt. Gleichwohl konnte ein teils überlegener Effekt zur oralen Einnahme gezeigt werden^{30 31 32 33}. Da im Rahmen des arthrosebedingten Entzündungsgeschehens auch periartikuläre Strukturen affiziert und symptombestimmend sein können, kann eine topische Anwendung zur Reduktion der oral eingenommenen Dosis beitragen²². Eine besondere Bedeutung ergibt sich in der Therapie multimorbider und hochaltriger Patient*innen, welche häufig ein erhöhtes Risikoprofil für gastrointestinale sowie kardiovaskuläre Nebenwirkungen aufweisen und weiterhin im klinischen Alltag häufig bereits polypharmazeutisch therapiert werden^{22 34}.

Stufe 2:

Im nächsten Schritt wäre eine Umstellung auf eine orale NSAID-Einnahme möglich, welche nicht nur analgetische, sondern ergänzend auch antiphlogistische Effekte bewirkt. In Anbetracht des potenziellen Nebenwirkungsspektrums sollte eine Einnahme nur zeitlich begrenzt und bedarfsadaptiert erfolgen²². In der Therapie exazerbierter Schmerzepisoden sollte die Einnahme gleichwohl bis zum vollständigen Abklingen der Entzündungszeichen (Schmerzen, Gelenkschwellung, lokale Überwärmung) fortgeführt werden²². Unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils der Patient*innen und zur Prophylaxe gastrointestinaler Komplikationen, kann gegebenenfalls eine Ergänzung um einen Protonenpumpeninhibitor (PPI)

sowie die Verwendung eines Präparats aus der Substanzklasse der COX-2 Inhibitoren (selektive Hemmung der Cyclooxygenase 2) empfehlenswert sein²².

Bei unzureichendem Behandlungserfolg oder bestehenden Kontraindikationen für oben genannte Therapie, ist alternativ ein Therapieversuch mit Glucosaminen aus der Substanzklasse der *SYSADOA* (Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis) sowie die intraartikuläre Injektion von Corticosteroiden und/oder Hyaluronsäure und/oder Plättchen-Reichem-Plasma (PRP) möglich.

Glucosamine charakterisiert ein äußerst langsamer Wirkeintritt. In bisherigen Studien konnten für die orale Einnahme hinsichtlich eines analgetischen Effekts über den eines Placebos hinaus, lediglich widersprüchliche Ergebnisse dokumentiert werden^{35 36}. Zudem werden potenziell strukturmodifizierende und chondroprotektive Effekte diskutiert, welche jedoch ebenfalls bislang nicht sicher nachgewiesen werden konnten^{37 38 39 40}. Gleichwohl stehen anderweitig, mit der intraartikulären Injektion von Corticosteroiden, Hyaluronsäure und Plättchen-Reichem-Plasma, nur signifikant invasivere Therapieoptionen als Alternative zur Verfügung, weshalb weiterhin eine Berücksichtigung in der aktuell gültigen Leitlinienempfehlung erfolgt²².

Corticoidgaben konnten einen nachweislich analgetischen Therapieeffekt für Patient*innen über einen Zeitraum von 1 bis 24 Wochen erzielen^{41 42 43 44 45}. Zu berücksichtigen ist, dass bei prolongierter Anwendung ein Progress der Grunderkrankung mit fortschreitender kartilaginärer Destruktion zu erwarten ist^{46 47 48}.

Auch intraartikulär applizierte Hyaluronsäure konnte einen analgetischen Effekt undulierender Stärke zeigen und kann gegebenenfalls in einer Kombination mit Corticosteroiden eine mögliche Therapieoption darstellen^{43 49}. Von Besonderheit ist hierbei, dass die hierfür verwendeten Präparate eine sehr heterogene Gruppe an Substanzen bilden und hinsichtlich ihrer chemisch-physikalischen Eigenschaften stark variieren (Molekulargewicht, Struktur, Vernetzungsmethode, rheologisches Verhalten, Kombination mit anderen Molekülen)²². Dies führt bei unklarer Übertragbarkeit der Ergebnisse zu einer erschwerten Vergleichbarkeit in klinischen Studien.

Die Verwendung und intraartikuläre Applikation von Plättchen-Reichem-Plasma (PRP) stellt eine vergleichsweise neue Therapieoption dar. Der zugrundeliegende Wirkmechanismus ist bis heute noch nicht abschließend verstanden ²², jedoch konnte in zahlreichen Studien ein positiver Effekt auf Leitsymptome wie Schmerz und funktionelle Beschwerden gezeigt werden ⁵⁰
^{51 52 53 54 55}.

Bei allen Therapievarianten mit intraartikulärer Wirkstoffinjektion besteht mit jeder Anwendung das Risiko einer Erregertranslokation und, hierdurch bedingt, einer sekundär septischen Arthritis.

Stufe 3:

Im Falle frustraner Therapieversuche mittels nicht-medikamentöser Ansätze, ausbleibenden Wirkeffekten oder Kontraindikationen für eine NSAID-basierte Therapie und operativ nicht zu versorgenden Patient*innen, besteht als letzte Möglichkeit die Option einer Therapie mit Opioiden. Grundsätzlich sollte auch diese - wenn möglich - auf einen Zeitraum von Maximal 12 Wochen begrenzt bleiben. Bei chronisch bestehenden Arthrose-assoziierten Schmerzen kann gegebenenfalls eine Langzeitanwendung von mehr als 3 Monaten erwogen werden, wenn die Patient*innen eine signifikante Schmerzlinderung erfahren und eine gute Verträglichkeit erlebt haben ²². Dennoch bleibt die Verwendung auf Grund des mannigfaltigen Nebenwirkungsspektrums ⁵⁶ und gleichzeitig fehlender Wirksamkeit über das Maß einer NSAID-basierten Therapie hinaus ^{57 58}, umstritten.

1.2.5.3 Operativer Therapieansatz

Die Entscheidung zur operativen Therapie steht am Ende des Maßnahmenportfolios und benötigt eine individuelle Abstimmung mit den Patient*innen unter Einbeziehung und Berücksichtigung einzelfallbezogener krankheits- sowie patientenspezifischer Faktoren (siehe Tabelle 5). Grundsätzlich sollte erst nach dem Ausschöpfen der konservativen Therapieansätze und hierunter ausbleibendem Therapieerfolg eine operative Versorgung erwogen werden ²².

Ist die Indikation zur Operation gestellt, kann zwischen gelenkerhaltenden und gelenkersetzenden Therapieverfahren unterschieden werden. Stehen letztere erst als Ultima Ratio in der Therapiestrategie, können die gelenkerhaltenden Verfahren auch in früheren Krankheitsstadien Anwendung finden, um gegebenenfalls auch einen Progress der Gonarthrose zu verlangsamen ²². Einen Überblick über die einsetzbaren Verfahren bietet Tabelle 6.

Allen gemein sind mögliche Komplikationen wie Hämatombildung, Wundheilungsstörung, Infektion, tiefe Beinvenenthrombose, Thrombose/Embolie, Gefäßverletzung, Nervenverletzung und Kompartmentsyndrom ²².

Tabelle 5: Übersicht für eine Indikationsstellung prä-operativ zu berücksichtigender Faktoren

Patientenspezifische Faktoren	Krankheitsspezifische Faktoren
Alter	Krankheitsstadium
Aktivitätsgrad	Zu erwartender natürlicher Krankheitsverlauf
Allgemeinzustand	Funktionszustand des Gelenks
Komorbiditäten	Voroperationen am Gelenk
Andere Gelenkerkrankungen	
Leidensdruck	
Compliance bzw. Adhärenz	
Arbeitssituation	
Soziales Umfeld	

Quelle: S2k-Leitlinie Gonarthrose (2024) ²²

Tabelle 6: Übersicht operativer Therapiemaßnahmen bei Gonarthrose

Therapiemaßnahme	Leitlinienempfehlung		Konsensstärke [%]
	Ja	Nein	
I. Gelenkerhaltende Verfahren			
Arthroskopische Lavage, Debridement		X	81
Arthroskopische Meniskus chirurgie	E		75
Arthroskopische Knorpelersatzverfahren		X	81
Osteotomien (bei Achsdeformitäten)	S2		100
II. Gelenk ersetzende Verfahren			
Unikondyläre Endoprothese	S2		88
Patellofemorale Endoprothese	E		88
Totalendoprothese (Gekoppelt / Ungekoppelt)	S1		100
Arthrodesse	E		81
Individualprothetik		X	

S1: soll verwendet / angewendet werden, **S2:** sollte verwendet / angewendet werden, **E:** kann erwogen werden, **X:** keine Empfehlung. Quelle: S2k-Leitlinie Gonarthrose (2024) ²²

Im Weiteren wird lediglich auf die Therapieverfahren näher eingegangen, die in der aktuell gültigen Leitlinie der DGOU ²² eine Anwendungsempfehlung erhalten haben.

I. Gelenkerhaltende operative Verfahren mit Leitlinienempfehlung

I.i Arthroskopische Meniskus chirurgie

Verspüren Patient*innen zusätzlich zu allgemeinen Arthrose-assoziierten Beschwerden vordergründig ‚mechanische Symptome‘ (bspw. Gelenkblockaden) einer Meniskuskäsion oder eines freien Gelenkkörpers, kann eine Indikation zur Arthroskopie zur Beschwerdelinderung bestehen ²². Eine genaue Anamneseerhebung, klinische Untersuchung und Objektivierung mittels Bildgebung sind notwendig. Konservative Maßnahmen sollten zuvor ausgeschöpft und ohne ausreichenden Therapieerfolg verblieben sein.

I.ii Osteotomie

„Bei vorbestehender extraartikulärer Deformität und medial (lateral) betonter Varus- (Valgus-) Gonarthrose ist die valgusierende (varisierende) Tibiakopfosteotomie (Femurosteotomie) eine mittelfristig effektive therapeutische Option vor allem für jüngere Patienten“ ²²

II. Gelenkersetzende operative Verfahren mit Leitlinienempfehlung

In der Entscheidungsfindung und Indikationsstellung für ein gelenkersetzendes Therapieverfahren müssen die Irreversibilität einer Resektion von Gelenkoberflächen sowie gegebenenfalls notwendige Wechseloperationen besondere Berücksichtigung erfahren²². Hierfür erfolgte die Festlegung von Hauptkriterien (Mindestvoraussetzungen, zwingend notwendig), Nebenkriterien (empfehlungsverstärkend, nicht zwingend notwendig), absoluter und relativer Kontraindikationen sowie modifizierbarer Risikofaktoren (empfehlungsabschwächend)⁵⁹ (siehe Tabelle 7 und Tabelle 8).

Tabelle 7: Übersicht der Haupt- und Nebenkriterien zur Indikationsstellung eines Gelenkersatzes bei Gonarthrose

Empfehlungsverstärkende Faktoren

I. Hauptkriterien

Knieschmerz (≥ 3 Monate bestehend)

Nachweis eines fortgeschrittenen Strukturschadens (Kellgren & Lawrence \geq Grad 3)

Versagen konservativer Therapiemaßnahmen (Therapiedauer ≥ 3 Monate)

Eingeschränkte Lebensqualität durch die Kniegelenkerkrankung (≥ 3 Monate bestehend)

Leidensdruck durch die Kniegelenkerkrankung

II. Nebenkriterien

Einschränkungen der Gehstrecke

Einschränkungen bei langem Stehen

Einschränkungen beim Treppensteigen

Fehlstellung der Beinachse

Instabilität des Kniegelenks

Einschränkungen der Kniebeweglichkeit

Einschränkungen der Beinkraft

Schwierigkeiten beim Hinsetzen, beim Knien, bei der Körperhygiene

Notwendige Unterstützung durch Hilfspersonen

Schwierigkeiten bei Haushaltstätigkeiten

Schwierigkeiten bei der Nutzung von Verkehrsmitteln

Einschränkungen im Sozialleben, bei der Berufsausübung und bei sportlicher Aktivität

Vermeidung von Nebenerkrankungen (kardiovaskulär)

Quelle: S2k-Leitlinie Indikation Knieendoprothese (2023)⁵⁹

Tabelle 8: Übersicht der Kontraindikationen und Risikofaktoren für einen Kniegelenkersatz

Empfehlungsabschwächende Faktoren
I. Absolute Kontraindikationen
Fluide Infektion im betroffenen Gelenk
Nicht ausgeheilte anderweitig aktive Infektion (Gelenke, Weichteile, hämatogen streuend)
Sonstige KI für Operation (bspw. akutes kardiovaskuläres Ereignis)
II. Relative Kontraindikationen
Stark verkürzte Lebenserwartung aufgrund von Begleiterkrankungen
Sehr hoher BMI ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$)
III. Modifizierbare Risikofaktoren
Bestmögliche Blutzuckereinstellung (HbA1c $< 8\%$ anstreben)
Empfehlung zur Gewichtsreduktion bei BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
Empfehlung zur Nikotinkarenz mindestens 1 Monat vor geplanter Operation
Prä-operative Anämiediagnostik mit ggf. Optimierung bei Behandlungsbedürftigkeit
Operation frühestens 6, besser 12 Wochen nach intraartikulärer Corticoidinjektion
Empfehlung zur fachspezifischen Abklärung bei Verdacht auf eine nicht ausreichend therapierte psychische Erkrankung
Adäquate medikamentöse Einstellung aktiv entzündlich-rheumatischer Erkrankungen
IV. Weitere Risikofaktoren
Abgelaufene Infektion im Kniegelenk
Erhöhtes Infektionsrisiko
Erhöhtes perioperatives Risiko (ASA 3 und 4)
Sonstige Komorbiditäten bzw. Medikamente, die das Operationsrisiko erhöhen
Suchtmittelabhängigkeit und -missbrauch (inkl. Nikotin, Alkohol)
Unrealistische patientenseitige Erwartungen
<u>Quelle: S2k-Leitlinie Indikation Knieendoprothese (2023) ⁵⁹</u>

II.i Unikondyläre Endoprothese

“Bei isolierter medialer oder lateraler Gonarthrose soll die unikondyläre Endoprothese [...] in Betracht gezogen werden [...], da sie „[...] als weniger invasive Alternative zur Knieendoprothese (KTEP) bei bestimmten Patienten mit einer auf ein Gelenkskompartiment beschränkten Arthrose [gewertet wird]“ ²².

Im Vergleich zur Verwendung einer Totalendoprothese waren weniger perioperative Komplikationen, eine schnellere Genesung, sowie ein postoperativ höheres Aktivitätslevel und bessere Bewegungsumfänge zu verzeichnen ²².

II.ii Patellofemorale Endoprothese (PFE)

Von allen Varianten der unikompartimentellen Arthrosen des Kniegelenks macht die isolierte patellofemorale Arthrose (PFOA) den geringsten prozentualen Anteil aus²². In der Genese haben neben Trochlea-Dysplasien und Gelenkinstabilitäten, seltener auch posttraumatische Zustände und der Befund einer patella alta einen Einfluss²².

Hinsichtlich der Operationstechnik kann unterschieden werden, ob lediglich der destruierte Knorpelbereich (Inlay-Technik) oder die Gesamtheit der Trochlea (Onlay-Technik) ersetzt wird. Korrelierend wird bei den verwendeten Implantaten zwischen Onlay- und Inlayprothesen unterschieden.

Auf Grund der niedrigen Prävalenz findet auch die Implantation patellofemoraler Endoprothesen (PFE) nur vergleichsweise selten Anwendung. In Folge dessen können nur selten suffiziente Fallzahlen pro Jahr für die Operateur*innen erzielt werden und der Aufbau eines Erfahrungsschatzes sowie einer verfahrensspezifischen Expertise ist erschwert²². So hat der patellofemorale Gelenkersatz eine hohe Revisionswahrscheinlichkeit und macht die Richtigkeit der Indikationsstellung in besonderer Weise erforderlich. Gleichwohl kann „bei isolierter Gonarthrose [...] die patellofemorale Endoprothese eine therapeutische Option sein“²².

II.iii Totalendoprothese (TEP)

Hierbei erfolgt die Entfernung der destruierten Gelenkanteile inklusive der knöchernen Anteile der proximalen Tibia und des distalen Femurs, mit anschließendem Ersatz durch ein bikondyläres Implantat. Als Artikulationsebene dient eine dazwischen eingebrachte Gleitfläche, welche in Abhängigkeit des Implantats und der Operationstechnik in seiner Form variiert. In der Regel muss das vordere Kreuzband reseziert werden²². In Abhängigkeit des Erhalts des hinteren Kreuzbands (*Cruciate Retaining* – CR) oder dessen Resektion, sind unterschiedliche Arten der Endoprothese einbringbar (posterior stabilisiert – PS; ultrakongruente Gleitflächen – UC).

Neuere Prothesen ermöglichen auch den Erhalt des vorderen Kreuzbands (*Bi-Cruciate Retaining* – Bi-CR). Zudem besteht die Möglichkeit der Verwendung teilgekoppelter (*condylar constrained knee* – CCK) und gekoppelter Prothesen mit Rotationsmöglichkeit (*Rotating Hinge*)²².

Eine zusätzliche Fixierung der Prothese durch intraossär platzierte Prothesenstiele dient der Vermeidung einer frühzeitigen Implantatlockerung und ist bei höhergradig gekoppelten Prothesen, Osteoporose, hochgradigem Übergewicht oder Knochendefekten indiziert ²².

II.iv Arthrodesse

Die operative Versteifung des Gelenks kann „bei ausgedehntem Knochen- und Weichteildefekt und/oder Insuffizienz des Streckapparates [...] eine therapeutische Option sein“ ²².

1.2.6 Prävention

Neben den therapeutischen Maßnahmen gewinnt der Aspekt der Krankheitsprävention in allen progressiv überalternden Gesellschaften zunehmend an Bedeutung. Vor allem in Anbetracht

- (I) der hohen und anzunehmend weiter steigenden Prävalenz,
- (II) der relevanten Implikationen für die individuelle Lebensqualität und Alltagserfahrung der Betroffenen, sowie
- (III) der, gesamtgesellschaftlich betrachtet, steigenden sozioökonomischen Belastung in Folge der resultierenden Therapiekosten ⁶⁰.

Da die Pathogenese in der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle multifaktorieller Natur ist (siehe Kapitel 1.2.3), zeigt sich die Formulierung und Ausgestaltung primärpräventiv wirksamer Maßnahmen erschwert. Zudem fehlen bislang validierte Surrogatparameter, welche eine Früherkennung ermöglichen und zu einer suffizienten Sekundärprävention beitragen könnten ^{61 62 63 64 60}. Den aktuell gültigen Leitlinien auf nationaler ²² und internationaler Ebene ^{34 65} folgend, liegt somit der Fokus vor allem in der Tertiärprävention und Begleitung bereits symptomatischer Patient*innen. Im Vordergrund steht hierbei die positive Beeinflussung des Bewegungsapparates mittels Kräftigung der Muskel-, Band- und Gelenkstrukturen, sowie des Körpergewichts als relevante und modifizierbare Risikofaktoren.

1.2.6.1 Körperliche Aktivität und Sport

Grundsätzlich ist zu sagen, dass jedwede Form der körperlichen bzw. sportlichen Aktivität besser als Bewegungsabstinenz ist und durch Muskelaufbau zu einer Kräftigung des Bewegungsapparates beiträgt ^{66 67 68}. Gleichwohl zeigte sich, dass bestimmte Hochrasanz- und Kraftsportarten (engl.: *high impact sports*) mit einem erhöhten Risiko für Kniegelenksarthrose ⁶⁹ und zudem mit einem erhöhten Verletzungsrisiko einhergehen ⁶⁰, was sie als adäquate Präventivmaßnahmen disqualifiziert. Hierzu zählen bspw. Fußball, Basketball, Wrestling, Gewichtheben und professionell ausgeübter Langstreckenlauf. Im Allgemeinen konnte jedoch durch eine Vielzahl verschiedener Trainings- und Sportregime (Kräftigungstraining, Aerobic, propriozeptives Training, Tai Chi, Yoga) eine Verbesserung hinsichtlich der

Schmerzsymptomatik, der Gelenkbeweglichkeit, der Gelenkdurchblutung sowie der individuell bewerteten Lebensqualität verzeichnet werden^{70 71 66 72 73 68 74}.

Hinsichtlich eines objektivierbar protektiven Effekts zeigt sich eine uneindeutige Datenlage. Felson et al. fanden in einer Langzeit Follow-Up Studie hinsichtlich des Auftretens einer Kniegelenksarthrose keinen protektiven Effekt durch allgemeine körperliche Aktivität und sportliche Betätigung⁷⁵. Hingegen postulieren Chang et al., nach Datenerhebung über einen 8-Jahreszeitraum und Evaluation der Inzidenz bei Patient*innen mit einem vorab erhöhten Risiko zur Ausbildung einer Kniegelenksarthrose, die Möglichkeit eines protektiven Effekts durch körperliche Anstrengung auf einem niedrigen bis moderaten Level⁷⁶. Unterstützt wird dies durch aktuelle Ergebnisse, die ein erhöhtes Risiko für einen radiologisch nachweisbaren Krankheitsprogress in Folge unzureichender körperlicher Betätigung aufzeigen⁶⁷. Dass durch Beübung ein Effekt auch auf Zytokinebene erzielt werden kann, konnte bereits durch Helmark et al. gezeigt werden und bietet einen möglichen Erklärungsansatz⁷⁷.

Neben landbasierten Übungen und Sportarten bringt auch die Trainingsgestaltung im Wasser besondere Vorteile, da sie einen Muskelaufbau unter besonders schonender Umgebung für Gelenk- und Bandapparat ermöglicht^{78 79 80}. Hierdurch sind die Übungen im besonderen Maße für Betroffene mit Kniegelenksarthrose geeignet, wenngleich ein vor allem zeitlich beschränkter Effekt nachgewiesen werden konnte⁸¹. Letztlich werden durch die *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) landbasierte Übungen hinsichtlich ihrer Empfehlung priorisiert³⁴.

Zusammenfassend muss in der praktischen Umsetzung eine patientenindividuelle Strategie entwickelt werden, welche die einzelnen Besonderheiten, Stärken und Schwächen sowie persönliche Präferenzen der Betroffenen berücksichtigt. Nur so kann letztlich auch eine langfristige Maßnahmenadhärenz erreicht werden. „Betroffene sollen frühzeitig regelmäßiges Kräftigungs- und Beweglichkeitstraining durchführen“²². Zudem sollen „unphysiologische und kniebelastende Aktivitäten im Alltag, Beruf und Sport [...] vermieden werden“²².

1.2.6.2 Gewichtsreduktion

Leitlinienübergreifend wird eine Gewichtsreduktion bei Übergewicht als zweite relevante Säule in der Krankheitsprävention gewertet und Betroffenen empfohlen^{22 65 34}. Dass hierdurch das Risiko an einer Kniegelenksarthrose zu erkranken signifikant reduziert werden kann, ist bereits seit den 1990er Jahren evident⁸² und konnte bis heute in zahlreichen Studien bestätigt werden⁸³. Messier et al. konnten zeigen, dass auch in der Tertiärprävention die hierdurch erzielten Positiveffekte auf Arthrose-assoziierten Schmerz, funktionelle Einschränkungen und Bewertung der individuellen Lebensqualität, mit dem Umfang der Gewichtsreduktion korrelieren⁸⁴.

Anders betrachtet, konnte im Rahmen eines 10-jährigen Follow-Up nachgewiesen werden, dass ein erhöhter BMI ($> 30\text{kg/m}^2$) ein signifikant erhöhtes Risiko bedingt, eine Kniegelenksarthrose zu erleiden⁸⁵. Zheng et al. kalkulierten einen konkreten Risikozuwachs von 35% in Folge einer Steigerung des BMI je 5 kg/m^2 ⁸⁶. Durch die DGOU wird folglich in der aktuell gültigen Leitlinienfassung empfohlen, bei Patient*innen einen BMI unter 25 kg/m^2 anzustreben²².

Gleichwohl wird in der Literatur die Eignung des BMI als Risikofaktor und Bewertungsparameter diskutiert, da er keine Differenzierung der Körperzusammensetzung ermöglicht (engl.: *lean mass vs. fat mass*) und die Stoffwechsellage Betroffener nicht adäquat abbilden kann⁸⁷. Dass die Annahme einer präventiven Wirkung durch die solitäre Reduktion des Gewichts - und hieraus resultierender optimierter Gelenkbelastung - zu kurz gegriffen ist, wird durch neuere Erkenntnisse bestärkt⁸⁸. So ist Übergewicht oftmals mit weiteren krankheitsrelevanten Faktoren und alterierten Stoffwechselprozessen vergesellschaftet (u.a. Hyper- und Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus), so dass es in einer Vielzahl der Fälle als Komponente eines metabolischen Syndroms betrachtet werden muss.

Inwieweit gar die Ausbildung arthrotischer Gelenkveränderungen als möglicher Aspekt des metabolischen Syndroms zu bewerten ist, müssen zukünftige Untersuchungen zeigen⁸⁹. Durch eine erfolgreiche Optimierung der Lifestyle-Faktoren wird nicht ausschließlich auf das Körpergewicht, sondern auf eine Vielzahl an möglichen Einflussfaktoren eingewirkt.

1.3 Laufsport im Kontext der Gonarthrose

Bereits heute versuchen viele Menschen durch individuelle und regelmäßige körperliche Betätigung das eigene Wohlbefinden und die Fitness – letztlich die eigene Gesundheit – aufrechtzuerhalten und Krankheiten vorzubeugen. Durch die sozialen Medien unterstützt und vorangetrieben, führte dies in Teilen bis zur Postulierung eines *Fitness Booms*, wengleich eine generationsabhängige Suszeptibilität und Affinität den gesamtgesellschaftlichen Effekt abmildern.

Im Zuge dessen hat auch der Laufsport in den letzten Jahrzehnten global an immer weiter steigendem Zuspruch gewonnen und ist im heutigen Stadtbild eine alltägliche Erscheinung. Begünstigend wirken hierbei unter anderem die als intuitiv wahrgenommene Technik (Laufen als natürlicher Bewegungsablauf), der grundsätzlich niedrige Ausstattungsbedarf und somit vergleichsweise geringe Kostenfaktor sowie die große Flexibilität hinsichtlich der Anforderungen an örtliche (nahezu überall auszuüben) und zeitliche Gegebenheiten (individuelle Anpassung von Frequenz, Dauer, Distanz). All dies trägt zu einer Senkung der individuellen Hemmschwelle bei, erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Partizipation und qualifiziert den Laufsport als geeignete sportliche Aktivität für eine Vielzahl gesunder aber auch bereits vorerkrankter Menschen, um im Alltag (wieder) aktiver zu sein.

Unbestritten ist, dass bereits durch einen ‚normalen‘ aufrechten Gang die auf die tibiofemorale Gelenkfläche einwirkende Kraft erhöht und durch alltagsbedingte Anforderungen zusätzlich gesteigert wird (Laufen: 3-4x KG, Treppengang hoch: 4,3x KG, Treppengang runter: 6x KG)⁶². Dies gilt umso mehr für die auf den Gelenkapparat einwirkende Kraft während sportlicher Betätigungen. So wird die durch das eigene Körpergewicht bedingte Krafeinwirkung während ebenerdigen Joggens um den Faktor 9, im Falle eines Streckenanstiegs bis um den Faktor 14, erhöht⁶². Von besonderer Bedeutung ist dies vor allem auch unter Berücksichtigung einer kumulativen Belastung in Folge von Übergewicht, ein Negativtrend in modernen Gesellschaften, mit seit Jahren steigender Prävalenz^{11 12 13}.

Dass sich eine Schädigung des Gelenkapparates und im speziellen auch des Gelenkknorpels in Folge einer Überlastung einstellen kann, konnte bereits

gezeigt werden ⁹⁰. Fraglich blieb, inwieweit diese Überlastungsgrenze auch durch regelmäßiges Lauftraining erreicht wird. Vielzählige Studien adressierten die Frage hinsichtlich eines potenziellen Effekts auf die Inzidenz einer Gonarthrose sowie einer Risikomodulation für ein Fortschreiten bereits existierender Knorpelschädigungen bei Betroffenen. Jedoch ist die Untersuchung auf Grund verschiedener Aspekte diffizil. So bedingt zum einen das protrahierte Zeitintervall bis zum Auftreten erster Symptome eine langjährige Beobachtungszeit. Zum anderen besitzen multiple externe Faktoren relevantes Einflusspotenzial, sind in Teilen jedoch nur schwer voneinander zu differenzieren und in prospektiven Studien nur schwerlich adäquat zu kontrollieren. Der überwiegende Teil der Untersuchungen stellt Fallkontroll- und Querschnittsstudien dar, während eine Minderheit prospektiver Natur ist. Weiterhin zeigen sich in mehreren Reviews und Metaanalysen ^{91 92 69 93} studienübergreifende Limitationen, die zu einer Einschränkung der Aussagekraft beitragen. So waren die Studienpopulationen oftmals in ihrer Größe eingeschränkt und bestimmte Subgruppen – vor allem Frauen und nicht-professionelle Sportler – unterrepräsentiert ⁶⁹. Zudem erfolgte überwiegend keine Beschränkung auf die Untersuchung des ‚reinen‘ Laufsports (bspw. in Form von Joggen), sondern die Miteinbeziehung laufverwandter oder -inkludierender Sportarten (bspw. Triathlon, Orientierungslauf) ⁹². Und auch die Kontrolle hinsichtlich relevanter Stör- und Einflussfaktoren (bspw. Körpergewicht, (frühere) Verletzungen, Gelenkbelastung durch Arbeitstätigkeit) zeigte sich unzureichend oder erfolgte nur eingeschränkt ⁹².

Gleichwohl zeigt sich in der Gesamtbewertung ein in weiten Teilen übereinstimmendes Ergebnis, mit dem Schluss, dass sich auch in Folge regelmäßiger Ausübung von Laufsportarten eine gelenkschädigende Belastung einstellen kann. Um diese zu erreichen bedarf es jedoch einer professionellen Ausübung ^{94 95 69}, während für den Bereich des Amateursports kein Zusammenhang zur Entwicklung einer Kniegelenksarthrose beschrieben werden konnte ^{91 92 95 93}. Problematisch ist, dass für die Differenzierung zwischen amateurhafter und professioneller Ausübung keine festen Definitionsgrenzen existieren und die Zuschreibung studienindividuell erfolgte (orientierend: $\leq 60\text{km/Woche}$ Laufdistanz: nicht-professionell; $\geq 60\text{km/Woche}$

Laufdistanz: professionell). Zudem bleibt ein mit der Sportintensität (Frequenz, Dauer, Distanz) positiv korrelierendes Risiko für eine Kniegelenksverletzung bestehen, einer der Hauptrisikofaktoren für eine Gonarthrose.

1.4 Das STR/ort-Mausmodell



Abbildung 2: Männliche STR/ort-Maus im Alter von 6 Wochen in der SPF-nahen Haltung

1.4.1 Herkunft des STR/ort-Mausstammes

Der STR/ort-Mausstamm stellt einen Inzuchtstamm dar, welcher aus dem STR/1N-Stamm hervorgegangen ist.

Bereits in den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts erfolgte durch Strong et al. eine über mehrere Generationen ausgedehnte Verpaarung von CBA-, JK- und N-Mäusen, welche das Ziel verfolgte, eine Gruppe von Mäusen zu erlangen, welche eine größtmögliche biologische Variabilität bei gleichzeitig möglichst niedriger Inzidenz spontan-auftretender aber in Mäusen typischer Tumorerkrankungen aufweist⁹⁶. Im Ergebnis entstand hieraus der NH- und letztlich NHO-Mausstamm⁹⁶, aus deren weiterer Verpaarung im Jahr 1951 der STR/1N-Stamm als Zufallsereignis hervorging^{97 98}. Dieser Stamm wies als charakteristische Eigenschaften bereits das auch im STR/ort-Stamm typische fleckhafte Fellmuster (braun/schwarz – weiß), eine Obesitas und die bereits in

jungem Alter ausgeprägte Gelenkarthrose auf ⁹⁸. Die Umbenennung zum heute bekannten STR/ort-Stamm erfolgte nach nicht-geschwisterlicher Verpaarung des STR/1N-Stamms über mehrere Generationen und erneuter Inzucht am *Institute of Orthopaedics* in Stanmore (Vereinigtes Königreich) ⁹⁹ ¹⁰⁰.

1.4.2 Phänotypische Ausprägung und ätiopathogenetische Einflussfaktoren der Osteoarthrose in der STR/ort-Maus

In der STR/ort-Maus können osteoarthrotische Gelenkveränderungen im Knie-, Ellbogen-, Kiefer- und Sprunggelenk beobachtet werden ¹⁰¹ ¹⁰¹ ¹⁰² ¹⁰³ ¹⁰⁴. Die Ausprägung unterliegt hierbei einem sexuellen Dimorphismus, welcher zu einer deutlich höheren Prävalenz in männlichen Tieren beiträgt, während die Weibchen signifikant seltener und weniger schwer betroffen sind ¹⁰⁵ ¹⁰⁶. Erste Anzeichen arthrotischer Gelenkveränderungen können in männlichen Tieren bereits ab einem Alter von 18 Wochen verzeichnet werden. Die Inzidenz steigt korrelierend zum Lebensalter weiter an ¹⁰⁵. Ausgangspunkt der degenerativen Prozesse stellt der Insertionspunkt des vorderen Kreuzbandes im Bereich des medialen Tibiaplateaus dar, der Bereich der auch während des gesamten Krankheitsverlaufes die am stärksten ausgeprägten Veränderungen aufweist ¹⁰⁵ ¹⁰⁰. Mit zunehmendem Alter und progredientem Krankheitsfortschritt können eine zunehmende Erosion der Knorpeloberfläche, subchondrale Sklerosierungen und letztlich osteophytäre An- und Umbauprozesse in den betroffenen Gelenken verzeichnet werden ¹⁰⁵, welche ebenso im fortschreitenden Krankheitsprozess beim Menschen auftreten. Poulet et al. konnten zeigen, dass es begleitend zu Gangveränderungen der betroffenen Tiere kommt, welche bereits im Frühstadium des Krankheitsprozesses detektiert werden können. Gleichwohl zeigten ihre Untersuchungen, dass hinsichtlich der arthrotischen Gelenkdestruktion keine Schmerzreaktion der Tiere zu verzeichnen ist ¹⁰⁷.

Hinsichtlich der Ätiologie der Kniegelenksarthrose im STR/ort-Mausmodell konnte bislang kein abschließendes und allumfängliches Bild gezeichnet

werden. In vielzähligen Untersuchungen konnten multiple pathogenetische Einflussfaktoren eruiert werden, so dass letztlich eine multifaktorielle Genese als Grundlage der ‚idiopathischen‘ Osteoarthrose diskutiert wird. Als zentrale Prozesse konnten

- (I) Veränderungen in der Zusammensetzung und Integrität der extrazellulären Matrix (EZM) des hyalinen Gelenkknorpels ^{108 109 110},
- (II) Veränderungen des chondrozytären Phänotyps ^{111 112 113 110},
- (III) Veränderungen in zellulären Signalkaskaden ^{114 115 116 117 118 110},
- (IV) ein erhöhter oxidativer Stress ^{119 120 121}, sowie
- (V) mechanische Einflussfaktoren (Instabilität des Bandapparats ^{101 122}, Patelladislokationen ^{105 123 124 100}, Tibiatorsion ^{124 125}) nachgewiesen werden.

1.4.3 Der Knochenphänotyp im STR/ort-Stamm

Im Vergleich zu anderen Mausstämmen imponiert in allen Tieren des STR/ort-Stamms eine hohe Knochenmasse, die sowohl auf den trabekulären als auch kortikalen Anteil des Knochens zurückzuführen ist. Sie ist bereits in den ersten Lebenswochen evident und wird mit zunehmendem Alter weiter gesteigert, woraus letztlich auch eine erhöhte Knochenstabilität resultiert ^{126 127}. Im Falle des kortikalen Knochens ist diese Zunahme durch einen progredienten enostalen Knochenaufbau bedingt ¹²⁷.

Zusätzlich besteht ein stamminterner sexueller Dimorphismus, der bei STR/ort-Weibchen zu einer signifikant erhöhten trabekulären Knochenmasse beiträgt und bis zum Alter von neun Monaten zu einem nahezu vollständigen Verschluss des Knochenmarkraums führt, wodurch eine extramedulläre Hämatopoese und Splenomegalie bedingt wird ^{125 127 128}. Pasold et al. konnten zeigen, dass hierfür eine erhöhte Anzahl und gesteigerte Aktivität der Osteoblasten bei gleichzeitig bestehender Osteoklastendysfunktion ursächlich ist und letztlich zu einem Ungleichgewicht zugunsten eines pathologisch gesteigerten Knochenaufbaus führt ¹²⁷.

Weiterhin können in STR/ort-Mäusen mittels μ -CT-Analysen und histologischen Aufarbeitungen bereits in jungem Alter subchondrale Sklerosierungen dargestellt werden, welche sich in positiver Korrelation zum

Alter und negativer Korrelation zur Gelenkknorpeldicke entwickeln¹¹⁰. Staines et al. konnten hierfür einen zugrundeliegenden Defekt in der enchondralen Ossifikation beschreiben, der letztlich zu einer beschleunigten Transition von Knorpel- zu Knochengewebe beiträgt und Chondrozyten der Wachstumsfugen als auch des hyalinen Gelenkknorpels gleichermaßen betrifft¹¹⁰. Diese Sklerosierungseffekte imponierten hierbei seiten-, gelenkkompartiment- sowie altersspezifisch und tragen zu einer alterierten Knochenarchitektur bei¹²⁹. In der Folge zeigt sich eine veränderte Morphologie der Wachstumsfugen mit vorzeitigem Verschluss, ein modifiziertes Wachstum – vorrangig der langen Röhrenknochen – sowie eine grundsätzlich aberrante Knochenbildung und Matrixmineralisierung¹¹⁰. Eine weitere Besonderheit konnte erstmals durch Naruse et al. beschrieben und später durch Uchida et al. weiter untermauert werden. Sie wiesen eine mit dem Alter zunehmende und nach innen gerichtete Torsion der Tibia nach (engl.: *angular degree of internal tibial torsion*, kurz: ADITT) – ein Effekt der zwar in beiden Geschlechtern nachweisbar ist, sich bei den Männchen jedoch deutlich stärker ausgeprägt zeigt^{124 125}. Zudem konnte in männlichen STR/ort-Mäusen eine ausgeprägte Krümmung der Tibia entlang der Längsachse, sowie eine im Querschnitt größere Knochenelliptizität beschrieben werden¹²⁸.

1.4.4 Übergewicht und Fettstoffwechselstörung in der STR/ort-Maus

Im Vergleich zu anderen wissenschaftlich verwendeten Inzuchtstämmen weist die STR/ort-Maus geschlechtsunabhängig ein deutlich erhöhtes Körpergewicht auf – eine Eigenschaft die bereits im elterlichen STR/1N-Stamm beschrieben werden konnte⁹⁸. Zu Teilen werden die Tiere deshalb auch als ‚adipös‘ bezeichnet, obwohl bereits 1979 Walton et al. berichteten, dass dies kritisch zu betrachten ist¹³⁰. Konkret besteht ein sexueller Dimorphismus, der bei Weibchen zu einer veritablen Fettleibigkeit mit vor allem abdominellen Fettdepots führt, während bei Männchen das erhöhte Körpergewicht nicht durch einen übermäßigen Anteil an Fettgewebe, sondern vielmehr durch das sonstige Weichgewebe bedingt wird^{130 131}.

Eine nähere Charakterisierung des Phänotyps unternahm Uchida et al. im Jahr 2009. Sie konnten zeigen, dass im STR/ort-Stamm eine Störung des Fettstoffwechsels vorliegt. Konkret resultiert hieraus eine Hypercholesterinämie, eine Dyslipidämie mit erhöhten Serumlevel für HDL, LDL und Triglyceriden, reduzierte Serumspiegel für Adiponectin sowie eine Hyperinsulinämie mit Insulinresistenz¹³¹. Zuvor konnten bereits Jaeger et al. mittels Mikrosatellitenanalyse drei Quantitative Trait Loci (QTL) in Zusammenhang zum Fettstoffwechsel und der Regulation des Körpergewichts isolieren (I. HDL: *Hdlq41* auf Chromosom 1; II. HDL-Level: *Hdl40* auf Chromosom 18; III. Triglycerid: *Triglq2* auf Chromosom 11; IV. Fettsäuresynthase: *Fasn* auf Chromosom 11)¹²⁶.

In mehreren Untersuchungen ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem erhöhten Körpergewicht und der Inzidenz oder Schwere der Kniegelenksarthrose nachweisen^{130 126}, so dass diese als zwei voneinander unabhängige Faktoren im STR/ort-Mausmodell imponieren.

1.4.5 Qualifikation des STR/ort-Mausmodells zur Verwendung im hierin durchgeführten experimentellen Design

Mit der Zielsetzung der Untersuchung eines Trainingseinflusses auf die Kniegelenksarthrose und Knochenstruktur zu unterschiedlichen Alters- sowie Krankheitsstadien, war auch die Inklusion präsymptomatischer Individuen erforderlich. In Anbetracht der menschlichen Lebenszeitspanne und gleichzeitig prolongierten Phase bis zur Krankheitsentwicklung und -progression, wäre eine derartige Untersuchung am Menschen zwar grundsätzlich möglich, jedoch nur mit ausgesprochen aufwendigem Ressourceneinsatz und letztlich auch großem finanziellem Aufwand denkbar. Gleichzeitig wäre die Aussagekraft angesichts der multiplen weiteren und letztlich nicht umfänglich kontrollierbaren Einflussfaktoren, zumindest eingeschränkt.

Die Entscheidung für eine Untersuchung im Mausmodell ermöglicht in Anbetracht der deutlich kürzeren Lebenszeitspanne sowie hohen Vermehrungsrate, eine relevant effizientere Untersuchung – sowohl in

zeitlicher als auch finanzieller Hinsicht. Zudem können potenziell modifizierende Umweltfaktoren besser kontrolliert und die Aussagekraft der Untersuchungsergebnisse somit gesteigert werden.

Konkret ist der STR/ort-Stamm hierfür prädestiniert, da er bereits seit Jahrzehnten bekannt und umfänglich charakterisiert ist ^{99 100}. Die Krankheitssymptome ähneln denen des Menschen stark ¹³², gleichwohl sind keine invasiv manipulativen Maßnahmen für die Krankheitsentstehung notwendig. Es stellt somit das bestmögliche – und zum aktuellen Zeitpunkt einzige ¹³³ – Mausmodell zur Untersuchung der primären Kniegelenksarthrose dar.

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Als eine der ursprünglichsten Bewegungsformen zeichnet sich der Laufsport durch seine praktische Zugänglichkeit und ‚Einfachheit‘ aus und wird bereits von einer Vielzahl von Menschen zur Steigerung der täglichen Bewegung und Fitness genutzt. Durch eine individuelle Gestaltung der Belastungsintensität bietet er die Möglichkeit einer zieladaptierten Ausübung und kann somit auch altersunabhängig zur Befriedigung und Erfüllung verschiedenster Bedürfnisse und Motivationen genutzt werden.

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss eines moderaten und regelmäßig durchgeführten Lauftrainings auf den Krankheitsverlauf der Kniegelenksarthrose, einer der häufigsten chronischen Erkrankungen des muskuloskelettalen Apparates^{20 21}, sowie die Knochenstruktur zu untersuchen.

Auf Grundlage der Hypothese, dass durch ein moderates Lauftraining eine Modulation des Schweregrades der Kniegelenksarthrose und eine Veränderung der Knochenstruktur erzielt werden kann, sollten im Speziellen folgende Fragen mit Hilfe dieser Untersuchung beantwortet werden:

- I. Kann durch ein moderates Laufbandtraining ein Trainingsbenefit in zwei verschiedenen Geweben des muskuloskelettalen Apparates erzielt werden?
- II. Hat der Zeitpunkt – in Bezug auf das Alter, respektive das Krankheitsstadium – zu dem das Training durchgeführt wird, einen Einfluss?
- III. Gibt es einen Zeitpunkt im Leben, der als *Window of Opportunity* die Möglichkeit einer positiven Krankheitsmodulation im Sinne einer primären oder tertiären Krankheitsprävention bietet?

Auf Grund des protrahierten Krankheitsverlaufs und der Vielzahl potenziell einflussnehmender Umweltfaktoren beim Menschen, erfolgte die Untersuchung unter kontrolliert experimentellen Bedingungen am STR/ort-Mausmodell.

2 Material und Methoden

2.1 Das Studiendesign

Es erfolgte der sukzessive Einschluss von 42 männlichen STR/ort-Mäusen im Alter zwischen 4 und 6 Lebenswochen. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich bis zum 9. Lebensmonat der Versuchstiere. Die Zuteilung zur Kontroll- bzw. einer von drei Interventionsgruppen erfolgte direkt nach Einschluss in das Experiment und unterlag dem Zufallsprinzip. In Abhängigkeit der Gruppenzuordnung erfolgte während unterschiedlicher Lebenszeitspannen ein regelmäßiges Lauftraining auf einem Kleintierlaufband (siehe Kapitel 2.3.2. und Abbildung 3). Versuchstiere der Kontrollgruppe nahmen zu keinem Zeitpunkt des Experimentes an einem regelmäßigen Lauftraining teil. Somit konnten verschiedene Relationsszenarien von sportlicher Betätigung zu Krankheitsaktivität abgebildet werden, die in ihren Grundzügen auch auf den Menschen übertragbar sind. Tabelle 9 bietet hierfür eine Übersicht.

In Vorbereitung des Laufbandtrainings erfolgte zuvor eine individuelle Eingewöhnung (siehe Kapitel 2.3.1). Zudem absolvierten die Tiere an unterschiedlichen Lebenszeitpunkten *Augmentation-Runs* (kurz: AR, Synonym: Steigerungsläufe), die der Evaluation der individuellen Leistungsgrenze sowie des Trainingseffekts dienten (siehe Kapitel 2.3.3).

Das Gewicht der Tiere wurde während der gesamten Beobachtungszeit umtägig gemessen.

Nach Erreichen des neunten Lebensmonats erfolgte die Euthanasie der Versuchstiere und die anschließende Gewebeasservierung der Hinterläufe (siehe Kapitel 2.3.4). Der jeweils linke Hinterlauf wurde einer histologischen Aufarbeitung mit anschließender Evaluation des Schweregrads der Kniegelenksarthrose zugeführt (siehe Kapitel 2.3.6 bis 2.3.9) und diente weiterhin der Analyse der Knochenstrukturparameter mittels μ CT (siehe Kapitel 2.3.5). Am rechten Hinterlauf wurden zum Zweck einer späteren Chondrozytenisolation und Proteinanalyse der jeweils rechte Hüftkopf sowie die distale Femur- und proximale Tibiametaphyse abgesetzt. Schlussendlich waren diese Analysen jedoch auf Grund methodischer Probleme nicht erfolgreich durchführbar.

Tabelle 9: Gegenüberstellung menschlicher Verhaltensszenarien im Umgang mit OA-Beschwerden und deren experimenteller Abbildungen

Szenarien menschlichen Verhaltens im Umgang mit OA-Beschwerden	Übertragung in das experimentelle Setting	Korrespondierende Interventionsgruppe
Lebenslange sportliche Aktivität, die auch nach Einsetzen arthrotischer Gelenkbeschwerden fortgeführt wird.	Versuchstiere beginnen bereits in jungem Alter und noch vor ersten Zeichen / Symptomen der OA und partizipieren – trotz im Verlauf auftretender Degenerationen – fortlaufend und kontinuierlich am Lauftraining.	M2-9
Lebenslange sportliche Aktivität, die in Folge erster Symptome und Beschwerden vollkommen reduziert wird.	Versuchstiere partizipieren in jungem Alter am Training aber beenden die Teilnahme mit dem Auftreten erster Symptome der Gelenkdegeneration.	M2-5
Erste Symptome und Beschwerden werden als Anlass gesehen mit einer sportlichen Aktivität zu beginnen. Diese wird fortan regelmäßig durchgeführt.	Versuchstiere beginnen die Trainingsteilnahme erst nachdem erste Zeichen bzw. Symptome der Kniegelenksarthrose auftreten, partizipieren dann jedoch kontinuierlich.	M4-9
Es besteht lebenslang keine Alltagsintegration einer regelmäßigen sportlichen Aktivität.	Versuchstiere partizipieren zu keinem Zeitpunkt an einem regelmäßigen Lauftraining.	Kontrolle

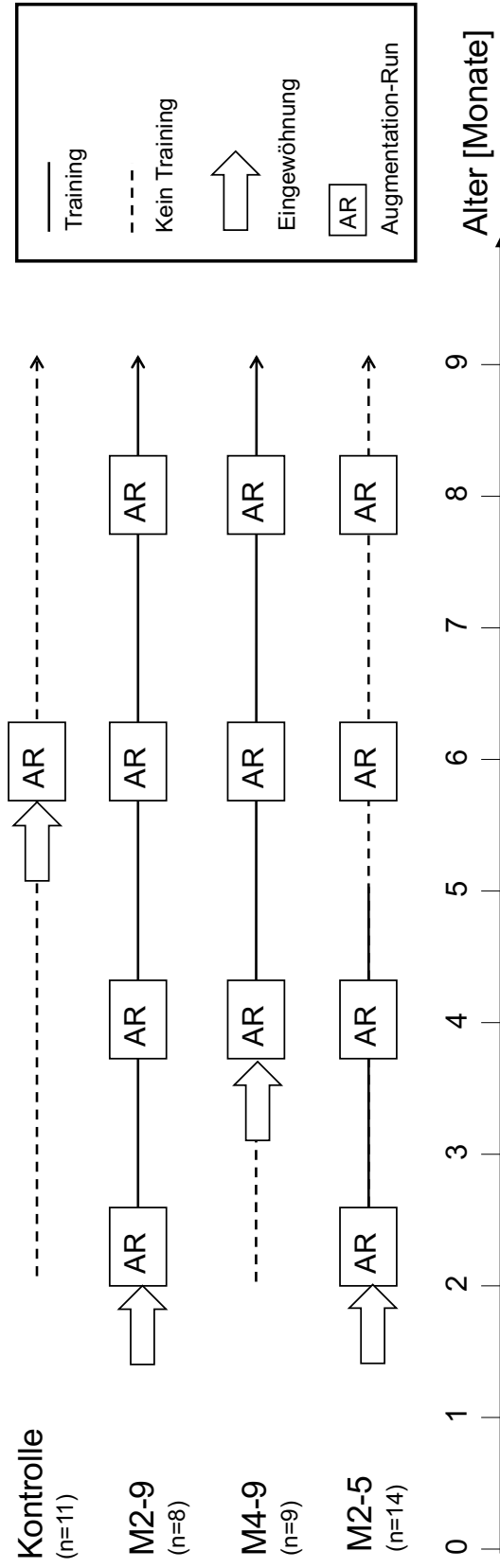


Abbildung 3: Graphische Abbildung des Studiendesigns

Männliche STR/ort-Mäuse (n=42) wurden nach dem Zufallsprinzip der Kontrolle oder einer von drei Interventionsgruppen (M2-9, M4-9, M2-5) zugeordnet. Lebensabschnitte mit regelmäßigem Lauftraining sind durch Linien gekennzeichnet; Eingewöhnungsphasen und Augmentation-Runs (AR) durch Piktogramme abgebildet.

2.2 Materialien

2.2.1 Verbrauchsmaterialien

Tabelle 10: Auflistung der verwendeten Verbrauchsmaterialien

Bezeichnung	Hersteller	Artikelnummer
Einmal-Skalpell ‚Präzisa Plus‘ 21	Dahlhausen & Co. GmbH	1100000521
Falcon™ Tubes 15ml	Fisher Scientific	05-527-90
HistoBond®+ Objektträger (76x26x1mm)	Paul Marienfeld GmbH & Co. KG	0810421
Kanülen Microlance™ 3 (27 G3/4)	BD Medical	302200
Kanülen Microlance™ 3 (30 G1/2)	BD Medical	304000
Menzel Deckgläser (24x50mm)	Fisher Scientific	10088949
Omnifix®-F Tuberkulinspritze 1ml	B. Braun Melsungen AG	9161406V
Rotilabo® - Einbettkassetten, POM, blau	Carl Roth GmbH+Co.KG	K114.1

2.2.2 Geräte

Tabelle 11: Auflistung der verwendeten Geräte

Bezeichnung	Hersteller	Verwendung
AxioCam MRc5 Kamerakopf	Carl Zeiss AG	Histologische Aufnahmen
Axioplan 2 Hellfeldmikroskop	Carl Zeiss AG	Histologie
Axioskop 40 Mikroskop	Carl Zeiss AG	Histologische Aufnahmen
Digitalwaage MXX-212	Denver Instrument	Gewichtskontrolle
Hyrax M55 Mikrotom	Carl Zeiss AG	Histologie
In Vivo X-RAY Microtomograph Skyscan 1076	Bruker Corporation	Ossäre Schnittbildgebung
Leica M651Mikroskop	Leica Mikrosysteme GmbH	Asservierung
Olympus BX51 Mikroskop	Olympus Corporation	Histologische Aufnahmen
Process Control Treadmill 303401	TSE Systems GmbH	Lauftraining
Rodent Treadmill (081016-01)	TSE Systems GmbH	Lauftraining
Stablampe KL 200	Schott AG	Gewebeasservierung

2.2.3 Software

Tabelle 12: Auflistung der verwendeten Software

Bezeichnung	Hersteller	Verwendung
AxioVision (Version: 6.1.7601)	Carl Zeiss AG	Histologische Auswertung
Bookends (Version: 13.1.5)	Sonny Software	Literaturverwaltung
CT Analyser (Version: 1.15.4.0)	Bruker Corporation	Auswertung der ROI
DataViewer (Version: 1.5.1.2)	Bruker Corporation	Ausrichtung, Definieren der ROI
Microsoft® Excel für Mac (Version: 16.16.19)	Microsoft Corporation	Datenarchivierung
Microsoft® PowerPoint für Mac (Version:16.16.19)	Microsoft Corporation	Abbildungen
Microsoft® Word für Mac (Version: 16.16.19)	Microsoft Corporation	Dissertationsschrift
NRecon GPU (Version: 1.6.6.0)	Bruker Corporation	3D-Rekonstruktion
Olympus cellSens Standard (Version: 1.14)	Olympus Corporation	Histologische Aufnahmen
SigmaPlot (Version:13.0)	Systat Software GmbH	Statistische Analyse / Abbildungen
SkyScan-1076 (Version: 4.1)	Bruker Corporation	Computertomographie
SPSS® Statistics (Version: 25)	IBM	Statistische Analyse
TSE TreadMill (Version: 4.1.1 (3822))	TSE Systems GmbH	Lauftraining
ZEN 2 (blue edition)	Carl Zeiss AG	Histologische Aufnahmen

2.2.4 Chemikalien

Tabelle 13: Auflistung der verwendeten Chemikalien

Bezeichnung	Hersteller	Artikelnummer
Ammoniak	Apotheke Universitätsklinikum Rostock	
Auqa dest.	Apotheke Universitätsklinikum Rostock	
Eosin	Carl Roth GmbH + Co. KG	3137.1
Essigsäure	Apotheke Universitätsklinikum Rostock	
Ethanol 96%, 80%, 70%	Apotheke Universitätsklinikum Rostock	
Hämalaunlösung	Merck KGaA	109249
HCl 37%	Carl Roth GmbH + Co. KG	
Kanadabalsam	Carl Roth GmbH + Co. KG	8016.1
Ketaminhydrochlorid 10%	Bremer Pharma GmbH	
NaCl 0,9%	B. Braun Melsungen AG	3570160
Paraffin	Merck KGaA	8002-74-2
Propanol	Apotheke Universitätsklinikum Rostock	
Roti-Histol	Carl Roth GmbH + Co. KG	6640.1
Stab. Methanol (Formafix 4% gepuffert)	Grimm med. Logistik GmbH	F10010G-10
USEDECALC®	MEDITE GmbH	40-3310-00
Xylazinhydrochlorid 2% (Rompun®)	Bayer AG	

2.2.5 Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten 42 Männchen vom STR/ort-Mausstamm, die im Institut für Experimentelle Chirurgie der Universitätsmedizin Rostock durch Frau Ilona Klamfuß und Frau Karin Gerber gezüchtet wurden.

Die Tiere wurden im Alter von vier bis sechs Wochen in das Experiment eingeschlossen und zufällig einer der vier Versuchsgruppen zugeteilt (siehe Abbildung 3). Die Unterbringung erfolgte bis zum Alter von neun Monaten in der zentralen Versuchstierhaltung der Universitätsmedizin Rostock und unterlag den Richtlinien einer SPF-nahen-Haltung (*specific pathogen free*).

In den Räumen herrschte ein 20-facher Luftwechsel bei 20°C +/- 2°C und eine relative Luftfeuchtigkeit von 60% +/- 20%. Ein Tag-Nacht-Wechsel fand bei 200 Lux und 30-minütiger Dämmerungsphase im 12 Stunden Rhythmus statt.

Alle Experimente wurden durch das Landesamt für Landwirtschaft, Lebensmittelsicherheit und Fischerei M-V genehmigt (Aktenzeichen: 7221.3-1-079/16) und sind nach gültigen Richtlinien und Gesetzen durchgeführt worden. Für eine Detailübersicht aller inkludierten Versuchstiere siehe auch Tabelle 26 (Anhang).

Eine Begutachtung der Tiere wurde täglich vorgenommen und das Gewicht an jedem zweiten Tag mit Hilfe einer Digitalwaage bestimmt. Eine Abnahme des Körpergewichts von $\geq 10\%$ führte zu einem temporären Ausschluss vom Lauftraining, der bis zu einer Normalisierung des Gewichts auf den Ausgangswert anhielt. Ab einer Abnahme des Körpergewichts von $\geq 20\%$ galt ein Trainingsausschluss als in perpetuum.

2.3 Methoden

2.3.1 Eingewöhnung am Laufband

Nach dem Protokoll von Koenen et al. ¹³⁴ wurde vor der ersten Teilnahme an einem Lauftraining oder AR allen Individuen in einer zwölf-tägigen Eingewöhnungsphase das Erkunden der neuen Umgebung ermöglicht und die mit dem Laufband assoziierten Abläufe schrittweise nähergebracht.

Die Anforderungen an die Versuchstiere steigerten sich dabei sukzessive hinsichtlich zwei Faktoren: Zum einen steigerte sich die Laufbandgeschwindigkeit von initial 0 m/min. an Tag 1 auf 18 m/min. an Tag 10. Zum anderen verlängerte sich auch die Dauer der körperlichen Aktivität auf dem Laufband. Zum Abschluss der Eingewöhnungsphase wurde ein AR durchgeführt, mit dessen Hilfe die initiale Maximalgeschwindigkeit der Tiere vor dem Trainingsbeginn ermittelt wurde. In Tabelle 14 ist der schrittweise Eingewöhnungsprozess noch einmal detailliert dargestellt.

Tabelle 14: Protokollübersicht zur Eingewöhnung am Laufband

Tag	Anforderung / Ziel	Dauer
1	Freies Erkunden des Laufbandes	10 Minuten
3	Laufübung bei 9 m/min. Laufbandgeschwindigkeit	10 Minuten
5	Laufübung bei 12 m/min. Laufbandgeschwindigkeit	15 Minuten
8	Laufübung bei 12 m/min. Laufbandgeschwindigkeit + Steigerung auf 15 m/min. Laufbandgeschwindigkeit	10 Minuten 5 Minuten
10	Laufübung bei 12 m/min. Laufbandgeschwindigkeit + Steigerung auf 15 m/min. Laufbandgeschwindigkeit + Steigerung auf 18 m/min. Laufbandgeschwindigkeit	10 Minuten 5 Minuten 5 Minuten
12	Augmentation-Run (AR)	individuell

Quelle: modifiziert nach Koenen et al. ¹³⁴

2.3.2 Das Lauftraining

Im Anschluss an die Eingewöhnung an das Laufband erfolgte die regelmäßige Durchführung eines moderaten Laufbandtrainings. Zwischen den drei Interventionsgruppen (M2-9, M2-5, M4-9) unterschieden sich die konkreten Trainingsumstände und Trainingsanforderungen nicht. Alle Versuchstiere absolvierten dreimal wöchentlich einen Trainingslauf, der jeweils 45 Minuten andauerte und mit einer initialen Laufbandgeschwindigkeit von 10 m/min . begann. Nach fünf Minuten wurde die Geschwindigkeit auf 15 m/min . gesteigert, bevor sie nach weiteren fünf Minuten auf die maximale Trainingsgeschwindigkeit von 20 m/min . erhöht wurde. Diese blieb für die restliche Trainingszeit von 35 Minuten konstant, sodass die Versuchstiere pro Trainingslauf eine Gesamtstrecke von 825 m zurückzulegen hatten.

Der Unterschied zwischen den Versuchsgruppen ergibt sich bei der Betrachtung zweier zeitlicher Aspekte. Zum einen variiert das Alter in dem die Individuen mit dem Training beginnen – konkret zwischen dem zweiten und vierten Lebensmonat. Zum anderen unterscheiden sich die Gruppen hinsichtlich der Gesamtdauer des Trainings. Während Individuen der Gruppe M2-9 für insgesamt sieben Monate am Training teilnahmen, liefen Versuchstiere aus der Gruppe M4-9 für insgesamt fünf und Vertreter der Gruppe M2-5 für lediglich drei Monate auf dem Laufband. Versuchstiere aus der Kontrollgruppe nahmen zu keinem Zeitpunkt des Experiments an regelmäßigen Lauftrainings teil (siehe Abbildung 3).

Es soll an dieser Stelle noch einmal betont werden, dass die Teilnahme am hier angebotenen Lauftraining freiwillig war und kein Tier durch schmerzauslösende Reize, wie bspw. Stromschläge oder Ähnliches, zur Teilnahme oder Weiterführung des Lauftrainings angehalten wurde.

Die Trainingsumgebung war bewusst derart gestaltet, dass eine Verweigerung der Trainingsteilnahme für die Versuchstiere zu jedem Zeitpunkt möglich war. Konkret war die Vorrichtung zur Trainingsdurchführung so konzipiert, dass sie in einen Lauf- und einen dahinterliegenden Sicherheitsbereich unterteilt war. Der Laufbereich ermöglichte den Tieren eine individuelle Geschwindigkeitsanpassung, da er mit ca. 40 cm Länge ausreichend Platz

bot, um den Tieren ein relatives Vorausrennen bzw. Zurückfallen auf dem Laufband zu ermöglichen. Der Sicherheitsbereich war durch einen festen Untergrund gekennzeichnet, der den Tieren bei Verlassen des Laufbereiches eine Erholung garantierte. Beide Abschnitte wurden lediglich durch einen Vorhang aus herunterhängenden Messingketten voneinander getrennt, den die Tiere zwar mieden und der sie somit bei zu weitem Zurückfallen zum Weiterlaufen animierte, gleichzeitig jedoch stets zu passieren war. Somit war ein Zurückfallen der Tiere in den Sicherheitsbereich zu jedem Zeitpunkt möglich, wenn diese mit der Geschwindigkeit des Laufbandes nicht mehr mithalten konnten. Ein Aufsatz unterteilte die gesamte Fläche aus Lauf- und Sicherheitsbereich in sechs gleichgroße Bahnen, wodurch jeweils sechs Mäuse gleichzeitig das Training absolvieren konnten (siehe Abbildung 4).

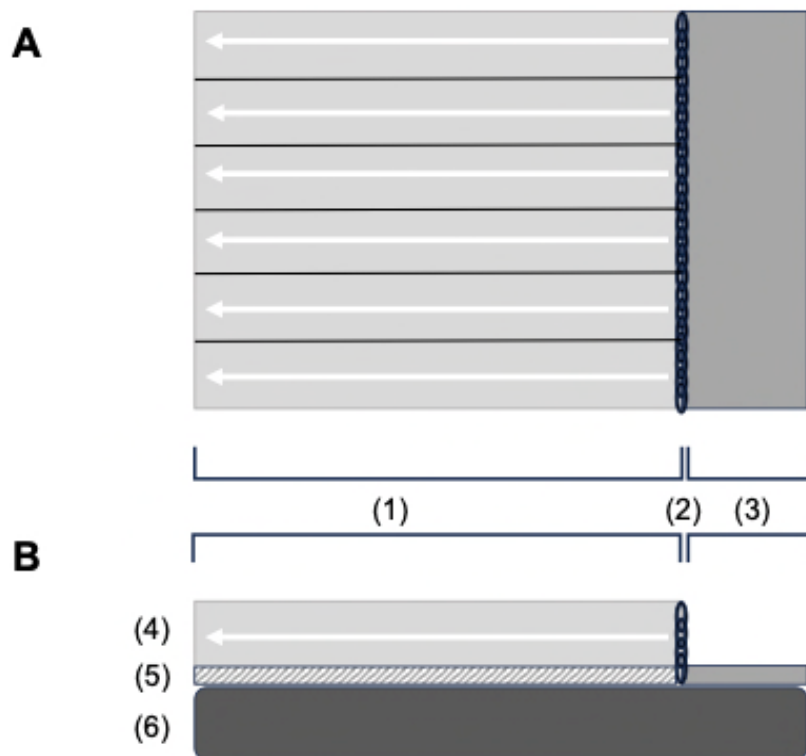


Abbildung 4: Schematischer Aufbau des Kleintierlaufbands.

A: Draufsicht, **B:** Seitansicht, **(1):** Laufbereich (ca. 40cm), **(2):** passierbarer Trennvorhang aus Kettengliedern (Messing), **(3):** Sicherheitsbereich, **(4):** Plexiglas-Aufbau zur Absturzsicherung und Bahnabtrennung, **(5):** Laufband, **(6):** Tischaufbau; Pfeile zeigen die Laufrichtung an.

2.3.3 Augmentation Run zur Evaluation von Trainingsintensität und Trainingseffekt

Als Surrogatparameter zur Sicherstellung einer moderaten Trainingsintensität erfolgte die Verwendung der individuellen Maximalgeschwindigkeit ($V_{\max.}$) der Versuchstiere. Diese wurde im Rahmen von *Augmentation-Runs* (kurz: AR) ermittelt, welche auf dem Grundprinzip eines Steigerungslaufes basierten. Das hierzu verwendete Protokoll wurde erstmals 2017 von Koenen et al. ¹³⁴ als *Run-To-Exhaustion-Test* (kurz: R-T-E) beschrieben und ist dem Protokoll von Ingalls et al. entlehnt ¹³⁵. Die Initialgeschwindigkeit des Laufbandes lag während einer dreiminütigen Aufwärmphase bei $10,2 \text{ m}/\text{min.}$. Über einen Zeitraum von zwei Minuten folgte eine Steigerung auf $15 \text{ m}/\text{min.}$, bevor nach weiteren zwei Minuten die Geschwindigkeit auf $18 \text{ m}/\text{min.}$ erhöht wurde. Nach drei Minuten schloss sich eine weitere Steigerung um $3 \text{ m}/\text{min.}$ an, die fortan alle drei Minuten wiederholt wurde. Die Steigerung wurde solange fortgesetzt, bis eine Geschwindigkeit erreicht war, bei der die Tiere nicht mehr mit dem Laufband mithalten konnten und in den Sicherheitsbereich des Laufbandes zurückfielen. Gleichzeitig wurde diese Geschwindigkeit als individuelle Maximalgeschwindigkeit ($V_{\max.}$) gewertet. Ein erster AR wurde am Ende der Eingewöhnungsphase und somit vor Beginn des regelmäßigen Lauftrainings durchgeführt. Versuchstiere, die einer der drei Interventionsgruppen zugeteilt waren, durchliefen fortan alle acht Wochen erneut einen AR. Individuen der Kontrollgruppe nahmen an nur einem AR teil, der im Alter von sechs Monaten durchgeführt wurde.

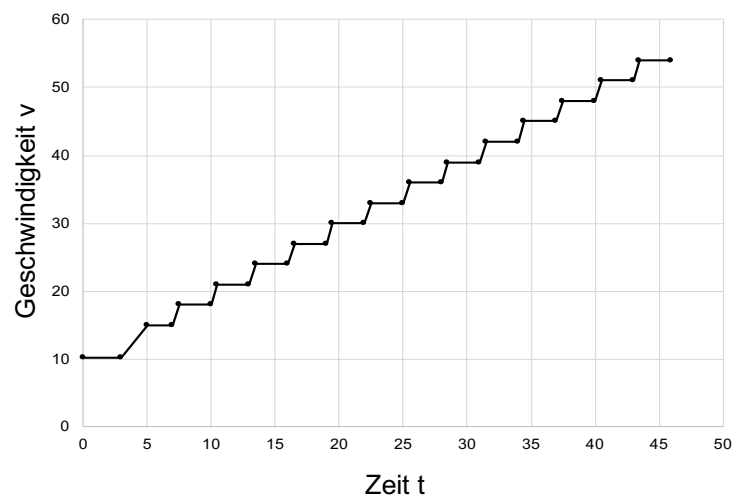


Abbildung 5: Übersicht des Augmentation-Run-Protokolls

2.3.4 Euthanasie und Gewebeasservierung

Im Alter von neun Monaten erfolgte die Euthanasie der Versuchstiere mittels zervikaler Dislokation. Um eine ausreichende Anästhesie zum Zeitpunkt des Todes zu gewährleisten, wurde jedem Individuum zuvor eine Kombination aus Ketaminhydrochlorid (187,5mg je kg KG) und Xylazinhydrochlorid (12,5mg je kg KG) intraperitoneal injiziert.

Zum Zweck der Gewebeasservierung erfolgte anschließend eine mediane Hautinzision und extraperitoneale Präparation nach lateral und kaudal. Diese wurde entlang der Hinterläufe fortgesetzt und bis zu den Sprunggelenken ausgedehnt. Beide Hinterläufe wurden auf diese Weise vollständig von Fell befreit (siehe Abbildung 6). Unter Schonung des Caput femoris erfolgte anschließend die Eröffnung des Hüftgelenks und die Inzision des Ligamentum capitis femoris, bevor sich das Absetzen der Hinterläufe und die vollständige Resektion von Muskel- und Fettgewebe anschloss (siehe Abbildung 6). Abschließend wurden die Pfoten im Bereich der Sprunggelenke abgesetzt und die Hinterläufe in 4% Paraformaldehyd (PFA) überführt. Nach 14 Tagen wurden die Präparate für 30 Minuten mit fließendem Leitungswasser gespült und anschließend in 70% vol. Ethanol aufbewahrt.



Abbildung 6: Gewebepräparation

2.3.5 Röntgenologische Schnittbildgebung

2.3.5.1 Vorbereitung und Durchführung

Vor der Anfertigung mikrotomographischer Aufnahmen wurden die knöchernen Hinterläufe für 30 Minuten unter fließendem Leitungswasser gespült und anschließend in 2 ml Eppendorf Tubes überführt. Diese wurden luftblasenfrei mit 0,9% NaCl befüllt und über Nacht bei 4°C gelagert.

Die Bildgebung erfolgte am darauffolgenden Tag mittels eines Mikro-Computertomographen (μ -CT) der Firma Bruker SkyScan. Hierzu wurden bis zu vier probengefüllte Eppendorf Tubes auf den Schiebetisch des Gerätes platziert und unter Verwendung von Styroporformen fixiert. Anschließend wurde ein erster Übersichtsscan in niedriger Auflösung angefertigt, anhand dessen eine exakte Festlegung von Scanbereichen für jede einzelne Probe vorgenommen werden konnte. Darauffolgend wurden unter den in Tabelle 15 aufgeführten Einstellungen hochauflösende Aufnahmen der Hinterläufe angefertigt.

Tabelle 15: Verwendete Einstellungen im Programm SkyScan-1076

Parameter	Einstellung
Isotropische Voxelgröße	9 μ m
Filter	Al 0,5mm
Rotationsschritt der Röntgenquelle	0,5°
Mittelwertberechnung des Bildfeldes	3
Röhrenspannung	49kV
Stromstärke der Röntgenquelle	200 μ A

2.3.5.2 Rekonstruktion und Berechnungen

Tabelle 16: Verwendete Einstellungen im Programm NRecon

Parameter	Einstellung	Funktion
Smoothing Kernel	Gaussian	Reduktion von Bildrauschen
Smoothing	2	Reduktion von Bildrauschen
Ring Artifacts Reduction	6	Ausgleich von Artefakten
Beam Hardening Correction	30%	Korrektur niedrigenergetischer Strahlung
Defect Pixel Masking	<20%	Ausgleich von Pixelartefakten

Im weiteren Verlauf folgte die Rekonstruktion der Bilddateien unter Verwendung des Programms NRecon (Softwareversion: 1.6.6.0) und den in Tabelle 16 aufgeführten Einstellungen.

Im Programm DataViewer (Softwareversion: 1.5.1.2) erfolgte anschließend eine einheitliche Ausrichtung der Knochenscans in der Sagittal-, Transversal- und Coronarebene.

In einem weiteren Schritt wurden im Programm CT Analyser (Version: 1.15.4.0), unter Festlegung verschiedener *Regions of Interest* (kurz: ROI), jene Bereiche definiert, in denen eine Analyse des kortikalen bzw. trabekulären Knochens erfolgen sollte. Dies folgte dem 2018 von Hollinski et al. veröffentlichten Protokoll ¹³⁶.

Für die Analyse des Femurs wurde jene Schnittebene als obere Referenz definiert, in welcher der Femurhals in axialer Betrachtung vollständig durchgängig erscheint. Als untere Referenzebene diente die distale Epiphysenfuge. Die Gesamtheit der Ebenen dazwischen wurde als 100% definiert (siehe Abbildung 7).

Die Analyse des kortikalen Knochens erfolgte im Bereich der Diaphyse. Hierzu wurden, ausgehend von der Mitte zwischen oberer und unterer Referenzebene, jeweils 5% der Ebenen nach proximal und distal analysiert.

Die Festlegung der ROI erfolgte manuell durch periostale Umrandung und anschließende Interpolation.

Die Analyse der Spongiosa des Femurs wurde im Bereich der distalen Metaphyse durchgeführt und 5% proximal der unteren Referenzebene des Femurs begonnen. Der Analysebereich erstreckte sich nach proximal und umfasste ebenfalls 10% der festgelegten Gesamtebenenzahl des Femurs. Die ROI wurde hier durch mittig positionierte Kreise in der oberen und unteren Referenzebene und sich anschließende Interpolation definiert. Der Kreisdurchmesser entsprach der Hälfte des Außendurchmessers der jeweiligen Referenzebene (siehe Abbildung 7).

Analog erfolgte das Vorgehen zur Analyse der Tibia. Hierzu wurden initial die proximale Epiphysenfuge als obere Referenzebene und der distale Anteil der tibiofibularen Syndesmose als untere Referenzebene definiert. Im Vergleich zum Femur erfolgte die Analyse der kortikalen Strukturparameter umfassender und erstreckte sich über insgesamt 11 Analysebereiche. Die Gesamtzahl der Ebenen zwischen oberem und unterem Referenzpunkt wurde in zehn Bereiche identischen Umfangs geteilt und eine weitere 11. Ebene gleicher Größe unterhalb der unteren Referenzebene definiert (siehe Abbildung 7). Die Analyse der tibialen Spongiosa erfolgte - analog zu der des Femur - metaphysär und umfasste den Bereich von 5-15% unterhalb der oberen Referenzebene. Die Festlegung der ROI erfolgte sowohl für die kortikale als auch trabekuläre Analyse wie zuvor beschrieben.

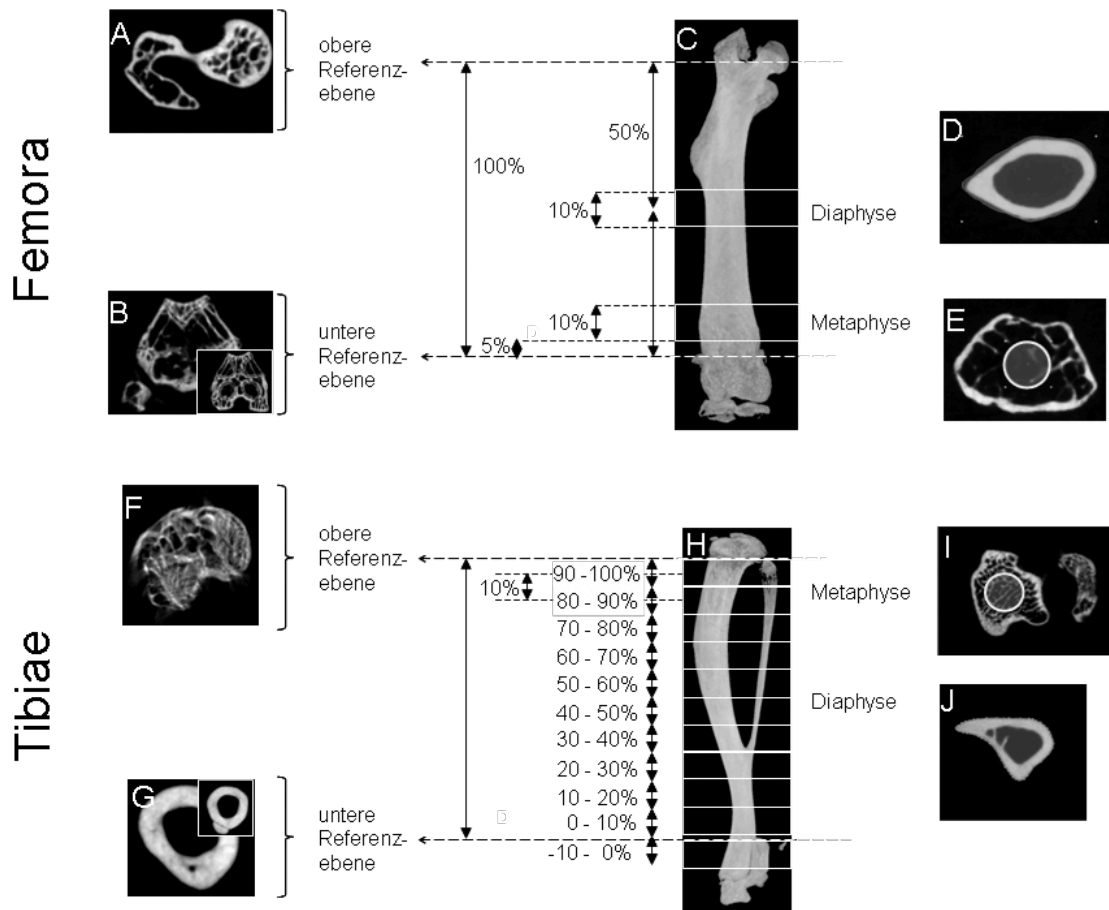


Abbildung 7: Die Referenzebenen und Regions of Interest (ROIs) im μ -CT

Bei Femur (A-E) und Tibia (F-J) wurden die oberen (A&F) sowie unteren Referenzebenen (B&G) festgelegt und davon ausgehend die Analysebereiche definiert. Die kortikalen Parameter wurden in diaphysären (D&J) und die trabekulären (E&I) im metaphysären Knochen ermittelt. In B&G illustrieren die kleinen Bilder jene Ebenen, die sich unmittelbar unterhalb der Referenzebenen befinden und mit denen diese nicht verwechselt werden dürfen. Quelle: Hollinski, 2018 ¹³⁶

Unter Verwendung der BatMan 64-Implementierung des CT Analyser (Version: 1.15.4.0) erfolgte in einem letzten Schritt die zwei- bzw. dreidimensionale Rekonstruktion des kortikalen und trabekulären Knochens sowie die eigentliche Berechnung der in Tabelle 17 aufgeführten Strukturparameter.

Tabelle 17: Übersicht der untersuchten Strukturparameter in der μ -CT Analyse

Parameter		Beschreibung	Standardeinheit
Kortikal			
T.Ar.	Mean Total Cross-Sectional Tissue Area	Mittlere Gesamtgewebefläche	mm ²
B.Ar.	Mean Total Cross-Sectional Bone Area	Mittlere Gesamtknochenfläche	mm ²
B.Ar./T.Ar.	Bone Area / Tissue Area	Verhältnis von Gesamtknochen- zu Gesamtgewebefläche	%
Cs.Th.	Cross-Sectional Thickness	Kortikale Dicke	mm
Trabekulär			
BV/TV	Bone Volume / Tissue Volume	Verhältnis von Knochen- zu Gewebevolumen	%
Tb.Th.	Trabecular Thickness	Durchschnittliche Trabekeldicke	mm
Tb.N.	Trabecular Number	Durchschnittliche Trabekelanzahl	1/mm
Tb.Sp.	Trabecular Separation	Durchschnittlicher Trabekelabstand	mm

2.3.6 Erstellen der histologischen Schnitte

Nachdem alle erforderlichen Schnittbildgebungsprozesse abgeschlossen waren, wurden die Hinterläufe in histologische Einbettkassetten überführt und für sieben Tage in PFA 4% fixiert. Anschließend wurden die Präparate, nach einer halbstündigen Spülung unter fließendem Leitungswasser, für drei bis fünf Tage in USEDECALC[®] gegeben, um die knöchernen Strukturen vor dem Fixieren in Paraffin zu entkalken. Bevor die Präparate letztlich in 70% vol. Ethanol überführt und in Paraffin eingebettet werden konnten, erfolgte eine erneute halbstündige Spülung unter fließendem Leitungswasser.

Um eine gute Qualität der histologischen Präparate zu erreichen, wurden die Paraffinblöcke tiefgekühlt gelagert und erst kurz vor der Bearbeitung entnommen. Unter Verwendung eines Knochenmessers und einer am Mikrotom eingestellten Wassertemperatur zwischen 36,5°C und 37°C wurden multiple Frontalschnitte der Kniegelenke angefertigt. Bis zum Erreichen einer adäquaten Schnitttiefe, in der die zu beurteilenden Gelenkflächen sichtbar waren, wurden initial ca. 900 – 1000 µm mit einer Schnittdicke von je 20 µm angeschnitten. War eine erste beurteilungsfähige Schnittebene erreicht, wurden fortan Präparate mit einer Dicke von 5 µm erstellt.

Vor dem endgültigen Überführen und Fixieren auf dem Objektträger, wurden die Schnitte in einem gesonderten 45°C warmen Wasserbad geglättet. Abschließend wurden alle Präparate nach untenstehendem Protokoll gefärbt (siehe Tabelle 18).

2.3.7 Histologische Färbung

Tabelle 18: HE-Färbeprotokoll nach Herstellerangaben Merck KGaA

Schrittfolge	Zeitangabe	Anmerkung
Entparaffinieren		
(1) Roti-Histol I	10 Minuten	
(2) Roti-Histol II	10 Minuten	
Wässern		
(3) Propanol I	5 Minuten	
(4) Propanol II	5 Minuten	
(5) Ethanol 96%	5 Minuten	
(6) Ethanol 80%	5 Minuten	
(7) Ethanol 70%	5 Minuten	
(8) Aqua dest- I	5 Minuten	
(9) Aqua dest. II	5 Minuten	
Kernfärbung		
(10) Hämalun	45 Sekunden	Verdünnung mit Aqua bidest.im Verhältnis 1:25
Bläuen		
(11) Fließendes H ₂ O	25 Minuten	
Wässern		
(12) Aqua dest.	5 Minuten	

Plasmafärbung

(13)	Eosin	80 Sekunden	250ml Eosin 0,5% + 500µl Eisessig
(14)	Aqua dest.	>3x eintauchen	Farbintensität prüfen

Entwässern

(15)	Ethanol 70% + 1 Tropfen NH ₃	>3x eintauchen	
(16)	Ethanol 80%	>2x eintauchen	
(17)	Ethanol 96%	>2x eintauchen	
(18)	Propanol I	>2x eintauchen	
(19)	Propanol II	>2x eintauchen	
(20)	Roti-Histol I	10x eintauchen	
(21)	Roti-Histol II	45 Minuten	

Eindecken

(22)	In Kanadabalsam mit 1-2 Tropfen Xylol verdünnt	Über Nacht	Deckgläschen mit Bleiklötzchen beschweren
------	--	------------	--

2.3.8 Begutachtung der histologischen Schnitte

Im Anschluss an die Anfertigung der histologischen Schnitte erfolgte deren mikroskopische Begutachtung und Auswertung.

Ziel war es, für jedes Tier das individuelle Ausprägungsmuster und den Schweregrad arthrotischer Gelenkveränderungen festzustellen und quantitativ einzuschätzen. Hierbei dienten die Empfehlungen zum histologischen Scoring der *OARSI histopathology initiative* als Bewertungsgrundlage¹³⁷.

Gemäß dem Scoring-System konnten je nach Schweregrad und Ausprägung Punktwerte von 0 bis maximal 6 vergeben werden. Eine genaue Abstufung und Beschreibung der Bewertungskriterien wird in Tabelle 19 aufgeführt.

Tabelle 19: Histologische Schweregradeinteilung der Arthrose nach OARSI

Schweregrad	Histologische Kriterien
0	Normaler Knorpel, Gelenkfläche glatt, Färbung unauffällig
0,5	Verlust der Färbung ohne strukturelle Veränderungen
1	Geringfügige Faserung / Inhomogenität der Gelenkfläche ohne Knorpelverlust
2	Vertikale Einrisse bis in die Tangentialzone des Knorpels und geringfügiger Verlust der Oberflächenschicht
3	Weniger als 25% der Gelenkfläche weisen vertikale Einrisse / Erosionen bis in die Schicht des mineralisierten Knorpels auf
4	25 – 50% der Gelenkfläche weisen vertikale Einrisse / Erosionen bis in die Schicht des mineralisierten Knorpels auf
5	50 – 75% der Gelenkfläche weisen vertikale Einrisse / Erosionen bis in die Schicht des mineralisierten Knorpels auf
6	Mehr als 75% der Gelenkfläche weisen vertikale Einrisse / Erosionen bis in die Schicht des mineralisierten Knorpels auf

Quelle: The OARSI histopathology initiative¹³⁷

Um auch Aussagen über die Lokalisation arthrotischer Veränderungen innerhalb des Gelenks treffen zu können, wurde jedes Gelenk für dessen Begutachtung in vier Bereiche eingeteilt und Veränderungen des hyalinen Knorpels in jedem Quadranten gesondert eingeschätzt. Als anatomische Landmarken dienten hierbei die Insertionsstellen der Kreuzbänder an Femur und Tibia sowie der Gelenkspalt. Die Gelenkflächen der medialen und lateralen Femurkondyle sowie des medialen und lateralen Tibiaplateaus wurden so je einem Quadranten zugeordnet (siehe Abbildung 8).

Es flossen stets alle zur Verfügung stehenden histologischen Schnitte eines Gelenks in die Beurteilung mit ein, um den höchsten zu ermittelnden Punktwert eines Quadranten zu bestimmen. Das arithmetische Mittel der Maximalwerte aller vier Quadranten ergab den Gesamtscore eines Gelenks.

Die Begutachtung und Auswertung wurden durch zwei voneinander unabhängige Gutachter vorgenommen.

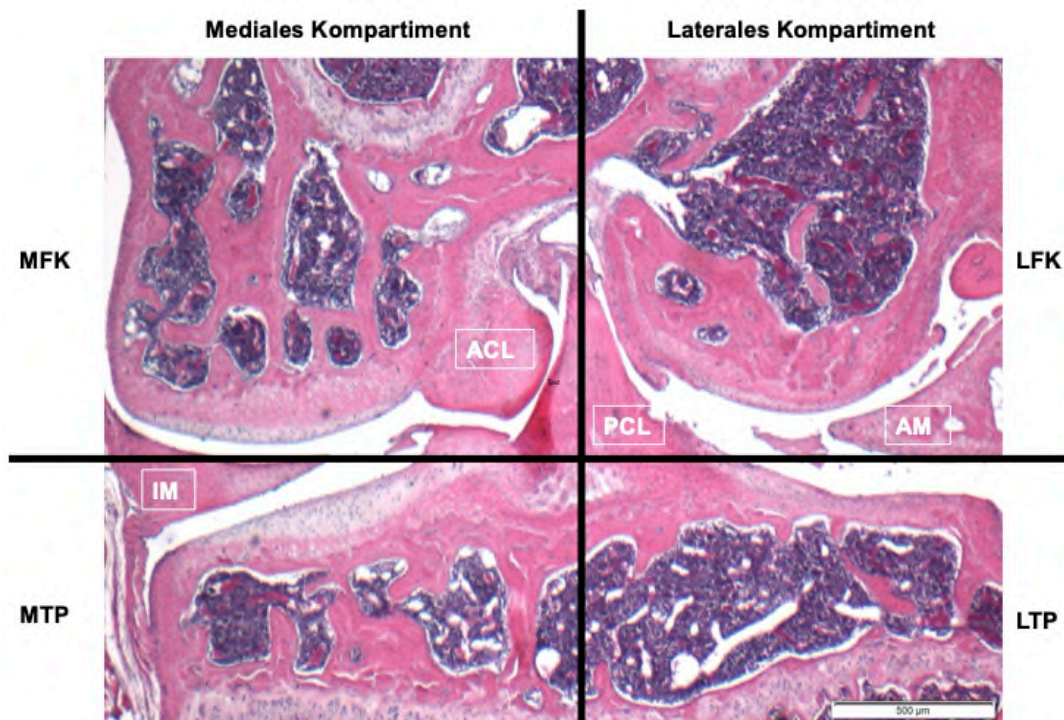


Abbildung 8: Anatomische Landmarken und Kompartimentierung für die histologische Schweregradeinschätzung der Kniegelenksarthrose

Querschnitt eines linken Kniegelenks in 40-facher Vergrößerung, HE-Färbung.

MFK: mediale Femurkondyle, **LFK:** Laterale Femurkondyle, **MTP:** mediales Tibiaplateau, **LTP:** laterales Tibiaplateau, **IM:** Innenmeniskus, **AM:** Außenmeniskus, **ACL:** vorderes Kreuzband, **PCL:** hinteres Kreuzband.

2.3.9 Statistische Auswertung

Zur statistischen Analyse der Daten wurde die Software SigmaPlot (Systat Software GmbH, Version: 13.0) und SPSS® Statistics (IBM, Version: 25) verwendet. Mittels des Shapiro-Wilk Tests wurde auf das Vorliegen der Normalverteilung untersucht. Bei entsprechendem Vorliegen wurden die Daten als Mittelwert dargestellt und der Vergleich mehrerer Gruppen mittels ANOVA durchgeführt. Bei nicht vorhandener Normalverteilung wurden die Daten als Median abgebildet und mittels des Kruskal-Wallis Tests inklusive anschließender post-Tests analysiert.

Alle P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen und die Signifikanzniveaus wie folgt differenziert:

* P = 0,01 – 0,05

** P = 0,001 – 0,01

*** P = 0,0001 – 0,001

3 Ergebnisse

3.1 Moderates Lauftraining führt zu einer transienten Steigerung der Maximalgeschwindigkeit

Im Rahmen des Versuches ermittelten wir die individuelle Maximalgeschwindigkeit ($V_{\max.}$) der Tiere mit Hilfe eines AR, welcher dem Grundprinzip eines Steigerungslaufes nachempfunden ist. Beginnend mit einem ersten Lauf am Ende der Eingewöhnungsphase wurde so in einem Abstand von acht Wochen die Entwicklung der $V_{\max.}$ in den verschiedenen Versuchsgruppen ermittelt. Ziel war es, zum einen die Angemessenheit der Trainingsintensität zu evaluieren und zum anderen, eine Aussage über mögliche positive oder negative Effekte des Trainings auf die Laufgeschwindigkeit der Tiere treffen zu können.

Trotz zufälliger Gruppenzuteilung der Versuchstiere zeigte sich vor Beginn des Lauftrainings ein statistisch signifikanter Unterschied in den Maximalgeschwindigkeiten der Gruppen M2-9 und M2-5 ($P= 0,003$). So erreichten die Tiere der Gruppe M2-9 im Alter von zwei Monaten im Median eine Maximalgeschwindigkeit von $27 \text{ m}/_{\text{min.}}$, während Versuchstiere der Gruppe M2-5 im gleichen Alter eine mediane $V_{\max.}$ von $33 \text{ m}/_{\text{min.}}$ erzielten.

Individuen der Gruppe M4-9, die im Alter von vier Monaten mit dem Training begannen, liefen in ihrem ersten AR im Median $30 \text{ m}/_{\text{min.}}$ (siehe Abbildung 9). Unabhängig vom Alter zu Trainingsbeginn zeigte sich, dass nahezu alle Tiere ihre maximale Laufgeschwindigkeit innerhalb der ersten zwei Monate des Trainings steigern konnten. Dabei profitierten Versuchstiere, deren initiale Maximalgeschwindigkeit bei niedrigeren Werten lag (M2-9) in größerem Maße vom Trainingsangebot, als Individuen mit bereits initial hoher Laufgeschwindigkeit (M2-5). Dies führte auch dazu, dass zum Zeitpunkt von vier Monaten kein signifikanter Unterschied mehr in den Laufgeschwindigkeiten der einzelnen Gruppen vorlag (siehe Abbildung 9).

Bemerkenswert ist, dass der Anstieg der maximalen Laufgeschwindigkeit zeitlich begrenzt erscheint. So kann in allen Interventionsgruppen mit Fortschreiten des Trainings eine Abnahme der $V_{\max.}$ beobachtet werden.

Es erscheint jedoch nicht so, als wäre dies als einfache Konsequenz des zunehmenden Alterungsprozesses der Tiere zu verstehen, da die Folge von initial zunehmender und im weiteren Verlauf abnehmender Maximalgeschwindigkeit bei Tieren unterschiedlichen Alters (M2-9 und M4-9) gleichermaßen auftrat.

Versuchstiere, die der Kontrollgruppe zugeordnet waren und dementsprechend an keinem regelmäßigen Lauftraining teilnahmen, führten lediglich einen AR im Alter von sechs Monaten durch. In diesem waren sie im Vergleich zu den Interventionsgruppen am langsamsten (siehe Abbildung 9).

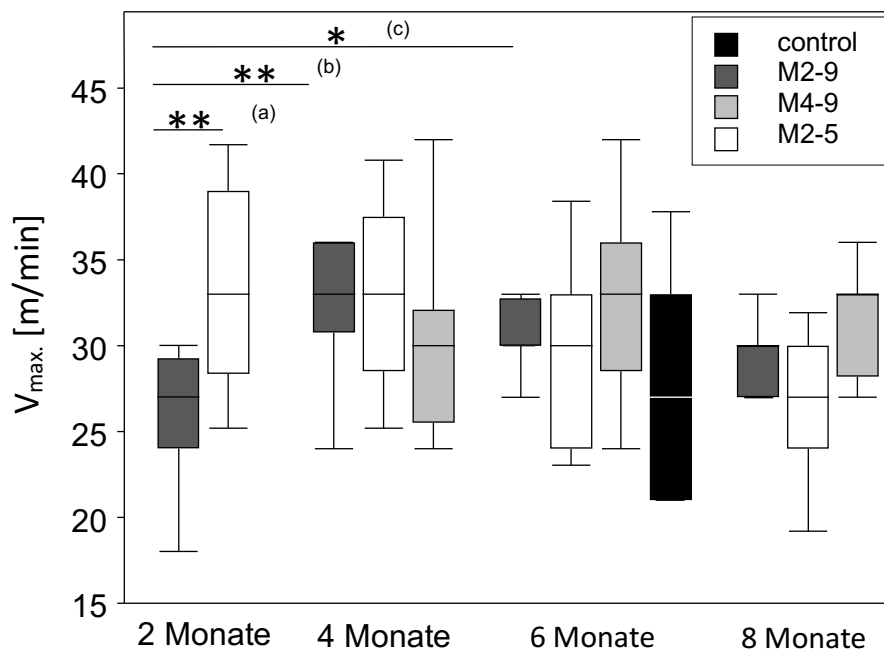


Abbildung 9: Moderates Lauftraining führt zu einer transienten Steigerung der Maximalgeschwindigkeit.

Augmentation-Runs (kurz: AR) wurden im Alter von zwei, vier, sechs und acht Monaten durchgeführt. In Abhängigkeit der Versuchsgruppen waren die Versuchstiere zu diesen Zeitpunkten bereits mit dem Laufband vertraut und befanden sich entweder am Beginn, inmitten oder bereits nach Abschluss des Trainings. Tiere der Kontrollgruppe nahmen nur an einem AR im Alter von sechs Monaten teil. Die Daten sind als Box-Plot dargestellt und wurden mittels ANOVA und Holm-Sidak-Test miteinander verglichen. Statistisch signifikante Unterschiede sind mittels * gekennzeichnet: (a) $P=0,003$, (b) $P=0,002$, (c) $P=0,03$.

3.2 Moderates Lauftraining hat keinen Einfluss auf die physiologische Gewichtsentwicklung in männlichen STR/ort-Mäusen

Das Körpergewicht der Versuchstiere wurde an jedem zweiten Tag mit Hilfe einer Digitalwaage bestimmt und diente als weiterer Parameter zur Kontrolle der körperlichen Verfassung sowie der Überprüfung der Trainingstauglichkeit. Das in diesem Versuch durchgeführte moderate Lauftraining hatte keinen Einfluss auf die physiologische Gewichtsentwicklung der Versuchstiere. So zeigte sich über die gesamte Beobachtungszeit ein ähnlicher Verlauf in allen Interventionsgruppen, der auch im Vergleich zur Kontrollgruppe zu keinem Zeitpunkt statistische Signifikanz aufwies (siehe Abbildung 10).

Bis zum Alter von neun Monaten erreichten die Tiere ein Gewicht zwischen 37 g und 46 g und wiesen einen für STR/ort-Mäuse typischen, durch leichte Korpulenz geprägten, Körperbau auf.

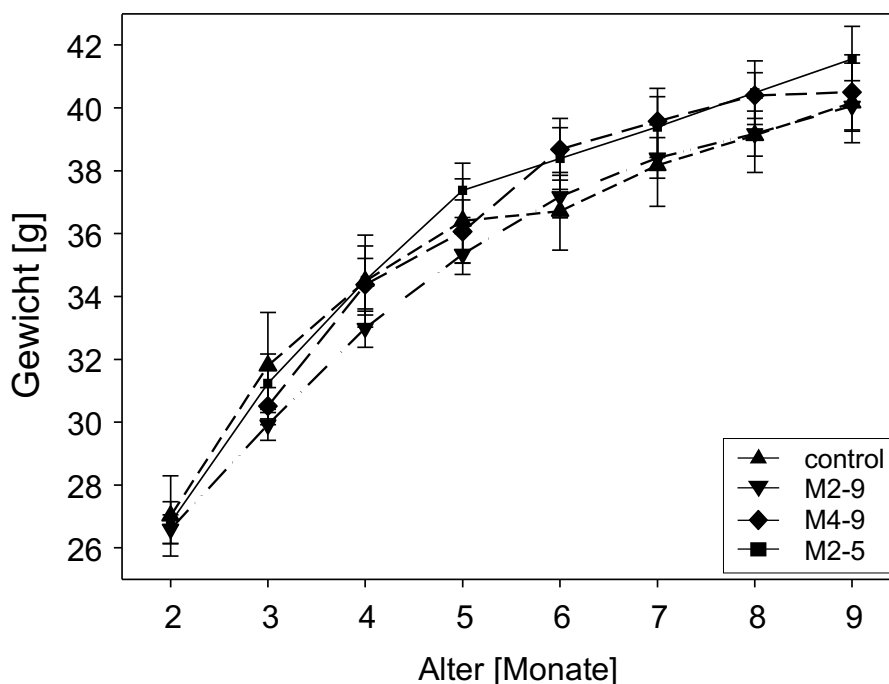


Abbildung 10: Moderates Lauftraining hat keinen Einfluss auf die physiologische Gewichtsentwicklung in männlichen STR/ort-Mäusen.

Dargestellt sind die durchschnittlichen Gewichtsverläufe der unterschiedlichen Experimentiergruppen. Das Gewicht wurde an jedem zweiten Tag bestimmt und anschließend das arithmetische Mittel für jede Gruppe und jeden Monat errechnet. Der S.E.M. ist abgebildet.

Insgesamt acht Versuchstiere sind noch vor Erreichen des neunten Monats und somit frühzeitig verstorben. Hierbei war die Mortalität in den drei Interventionsgruppen unterschiedlich verteilt. Während in den Gruppen M2-9 und M4-9 jeweils nur ein Tier frühzeitig verstarb, waren in der Gruppe M2-5 sechs Tiere betroffen. Im Median lag das Sterbealter bei 32 Wochen.

Mit Hilfe postmortalen Untersuchungen konnte kein kausaler Zusammenhang zwischen dem vorzeitigen Versterben und einer Teilnahme am Lauftraining eruiert werden.

3.3 Moderates Ausdauertraining führt bei zeitlich begrenzter Durchführung zu einem signifikanten kortikalen Knochenaufbau in Tibia und Femur

Ein Ziel des Versuches war es, die Frage zu beantworten, ob es im Leben der STR/ort-Maus ein Zeitfenster bzw. *Window of Opportunity* gibt, in dem es möglich ist, durch regelmäßiges und moderates Ausdauertraining Knochenmasse aufzubauen. Im Alter von neun Monaten erfolgte hierzu eine Analyse kortikaler und trabekulärer Knochenparameter der linken Hinterläufe via μ -CT.

In der Analyse kortikaler Strukturparameter der mittleren Femurdiaphyse der Gruppe M2-5 zeigte sich eine im Vergleich zur Gruppe M4-9 und Kontrolle signifikante Verbreiterung der femoralen Kortikalis (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Übersicht der kortikalen Strukturparameter des Femurs nach Abschluss des Lauftrainings im Alter von neun Monaten

Gruppe	T.Ar.[mm ²]	B.Ar.[mm ²]	B.Ar./T.Ar. [%]	Cs.Th. [mm]
Kontrolle	1.794 ± 0.044	1.449 ± 0.051	80.84 ± 2.26	0.329 ± 0.009*
M2-9	1.901 ± 0.079	1.562 ± 0.087	82.28 ± 3.44	0.352 ± 0.011
M2-5	1.885 ± 0.076	1.685 ± 0.094	89.23 ± 2.6	0.386 ± 0.014*♦
M4-9	1.887 ± 0.05	1.56 ± 0.063	82.63 ± 2.37	0.335 ± 0.013♦
P-Wert	n.s.	n.s.	n.s.	*0.007 / ♦0.023

Die Analysen wurden im Bereich der mittleren Diaphyse des Femurs via μ -CT durchgeführt. Die Daten zeigen das arithmetische Mittel ± SEM. Zum Gruppenvergleich wurden One-Way-ANOVA und Holm-Sidak-Test angewandt. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit Sternchen (*) und Rhomben (♦) markiert.

Weiterhin verzeichneten wir bei Mäusen, die ausschließlich im mittleren Alter am Training teilnahmen (M4-9), einen signifikanten Zuwachs der kortikalen Dicke (Cs.Th.) der Tibiae, welcher sich über mehrere Analysebereiche erstreckte. Den stärksten Effekt zeigte das Training dabei im Bereich der Diaphysenmitte (siehe Abbildung 11). Während sich bei Tieren der Gruppe M2-5 ein vergleichbarer aber auf den Bereich der mittleren Diaphyse beschränkter Zuwachs der Kortikalis zeigte, wiesen Individuen deren Trainingsteilnahme sich ununterbrochen bis zum Alter von neun Monaten fortsetzte (M2-9), keine signifikanten Veränderungen der Knochenstruktur auf.

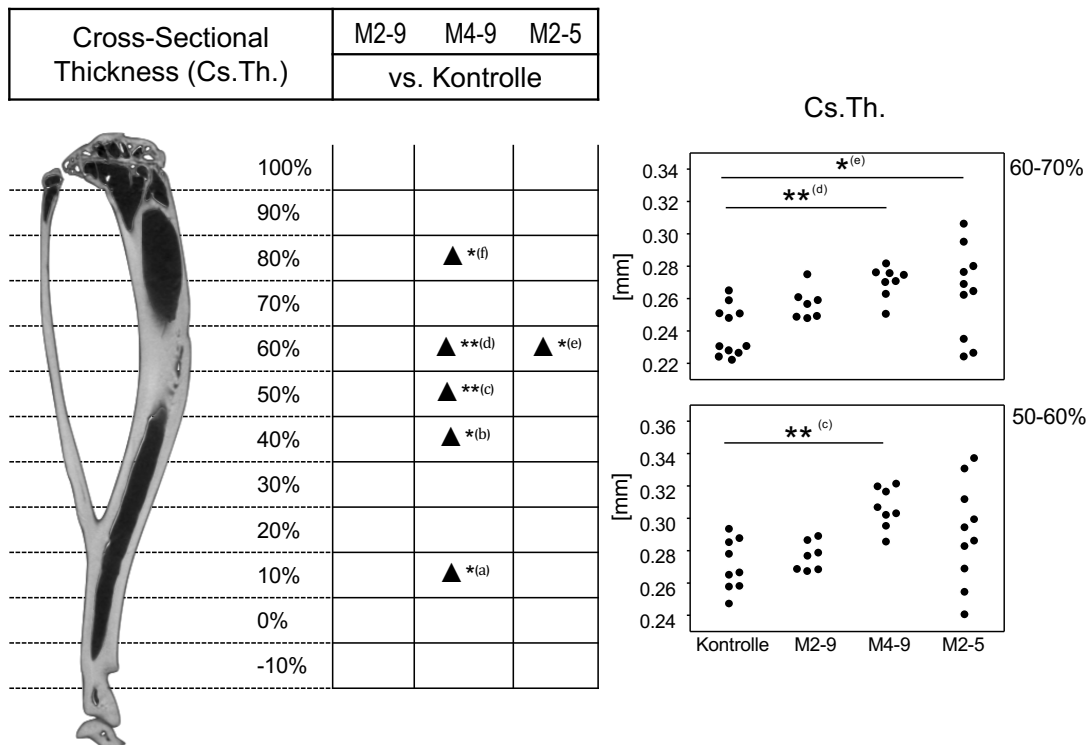


Abbildung 11: Moderates Ausdauertraining führte bei zeitlich begrenzter Durchführung zu einem signifikanten kortikalen Knochenaufbau in Tibiae

Zur Untersuchung kortikaler Strukturparameter wurden die Tibiae in 11 gleichgroße Analysebereiche untergliedert und via μ -CT analysiert. Der Vergleich der Kortikalisdicke in den jeweiligen Interventionsgruppen fand zu den Werten der Kontrollgruppe statt. Bereiche mit signifikantem Knochenzuwachs sind mit Dreiecken (▲) markiert. Exemplarisch sind in der rechten Bildhälfte die korrespondierenden Einzelwerte für die Bereiche von 50-60% und 60-70% als Dot-Plots abgebildet. Zum Gruppenvergleich wurden One-Way-ANOVA und Holm-Sidak-Test angewandt. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen sind mit Sternchen (*) markiert: **(a)** $P=0.032$, **(b)** $P=0.047$, **(c)** $P=0.002$, **(d)** $P=0.006$, **(e)** $P=0.022$, **(f)** $P=0.037$.

In der Analyse trabekulärer Strukturen des Femurs wies der Bereich der distalen Metaphyse bei jenen Tieren eine Zunahme im Verhältnis von Knochen- zu Gewebevolumen (BV/TV) auf, bei denen ausschließlich im mittleren Lebensalter ein Lauftraining stattfand (M4-9). Dies erreichte auch statistische Signifikanz, verglichen zur Kontrollgruppe (P=0.049) und den Individuen der Gruppe M2-5 (P=0.05) (siehe Tabelle 21).

Ähnliche, wenn auch nicht signifikante Veränderungen trabekulärer Strukturen zeigten sich weiterhin auch im Bereich der proximalen Metaphyse der Tibia. Zusammenfassend zeigen die hier erhobenen Daten somit, dass das moderate und regelmäßig durchgeführte Ausdauertraining einen signifikanten Einfluss auf den kortikalen und trabekulären Knochen bei männlichen STR/ort-Mäusen nahm. Am effektivsten erscheint das Training, wenn es im mittleren Alter durchgeführt wird.

Tabelle 21: Übersicht trabekulärer Strukturparameter in Femur und Tibia nach Abschluss des Lauftrainings im Alter von neun Monaten.

	BV/TV [%]	P-Wert	Tb.Th. [mm]	P-Wert	Tb.N. [1/mm]	P-Wert
Femur						
Kontrolle	6.6 ± 1.7	◆	0.072 ± 0.004		0.857 ± 0.158	
M2-9	7.9 ± 1.2	0.0266*	0.072 ± 0.006	n.s.	1.069 ± 0.125	n.s.
M4-9	11.8 ± 1.5	◆▲	0.085 ± 0.003		1.374 ± 0.155	
M2-5	6.9 ± 2.6	▲	0.065 ± 0.006		0.901 ± 0.289	
Tibia						
Kontrolle	4.2 ± 1.4		0.049 ± 0.006		0.667 ± 0.194	
M2-9	5.7 ± 2.7	n.s.	0.045 ± 0.006	n.s.	1.019 ± 0.374	n.s.
M4-9	7.9 ± 1.9		0.057 ± 0.004		1.307 ± 0.24	
M2-5	7.8 ± 2.5		0.063 ± 0.006		1.105 ± 0.302	

Die Analysen wurden im Bereich der distalen Metaphyse des Femurs, sowie im Bereich der proximalen Metaphyse der Tibia via μ -CT durchgeführt. Die Daten zeigen das arithmetische Mittel \pm SEM. Zum Gruppenvergleich wurden One-way-ANOVA und Kruskal-Wallis-Test mit Post-Tests angewandt. Statistisch signifikante Werte der Kruskal-Wallis-Testung sind mit einem * markiert. ◆ M4-9 vs. Kontrolle: P=0.049; ▲ M4-9 vs. M2-5: P=0.05.

Für ergänzende trabekuläre Werte siehe Anhang.

3.4 Moderates Lauftraining führt zu keiner Modulation der Krankheitsprogression in männlichen STR/ort-Mäusen

Zuletzt wurde der Einfluss des Trainings auf den Schweregrad der osteoarthrotischen Kniegelenksveränderungen in den STR/ort-Mäusen untersucht. Hierzu wurden im Alter von neun Monaten die Kniegelenke histologisch aufbereitet und mit Hilfe des OARSI-Scoring Systems durch zwei voneinander unabhängige Gutachter evaluiert. Die numerische Bewertungsskala reichte dabei von 0 Punkten, einem vollständig intakten und gesunden hyalinen Gelenkknorpel entsprechend, bis maximal 6 Punkte, wenn deutlich fortgeschrittene arthrotische Veränderungen auf mehr als 75% der Gelenkfläche ersichtlich waren und/oder Erosionen bis in die Schicht des mineralisierten Knorpels aufgetreten sind (siehe Tabelle 19) ¹³⁷.

Es zeigte sich, dass alle Versuchsgruppen im medialen Kompartiment höhere Scoring-Werte erzielten als in den beiden lateral gelegenen Quadranten und gleichzeitig die arthrotisch bedingte Knorpeldestruktion der tibialen Gelenkflächen stärker ausgeprägt war als die der Femurkondylen (siehe Abbildung 12). Dieses Muster wurde bereits von Walton et al. ¹⁰⁵ als ein für STR/ort-Mäuse charakteristisches Bild beschrieben und lässt daher keinen spezifischen Einfluss des Lauftrainings auf die Lokalisation der Knorpelschäden ersichtlich werden.

Weiterhin zeigte sich, sowohl im Vergleich zur Kontrollgruppe als auch im Vergleich der einzelnen Interventionsgruppen zueinander, kein statistisch signifikanter Unterschied in den OA-Scores (siehe Abbildung 12). Somit lässt sich weder ein zuträglicher noch negativer Einfluss von lebenslangem Lauftraining moderater Intensität auf die Schwere und Progression der primären OA in männlichen STR/ort-Mäusen beschreiben.

4 Diskussion

4.1 Der besondere Ansatz dieses Experiments

Im Unterschied zu vorangegangenen Untersuchungen des STR/ort-Mausstamms wurde im hierin durchgeführten Experiment

- (I) ein moderates und einheitliches Lauftraining etabliert, welches zu verschiedenen Zeitpunkten im Leben der Versuchstiere durchgeführt wurde. Dies ermöglicht, eine Aussage über den Einfluss des Interventionszeitpunktes abzuleiten.
- (II) das Lauftraining unter kontrollierten Bedingungen über einen prolongierten Zeitraum von bis zu sieben Monaten durchgeführt. Bedingt durch diesen langen Beobachtungszeitraum ermöglicht es somit die Beurteilung von Trainingseinfluss und Trainingseffekt im Langzeitverlauf.

Unter Verwendung von in-vitro μ -CT-Analysen wurden Veränderungen knöcherner Strukturparameter in Femur und Tibia bestimmt und weiterhin, mit Hilfe histologischer Untersuchungen, der Einfluss auf den hyalinen Gelenkknorpel evaluiert. Ziel war es somit zu untersuchen, ob der Trainingseffekt auf zwei verschiedene Gewebe des muskuloskelettalen Apparates (Gelenkknorpel und Knochen) variiert, wenn der Trainingsreiz zu unterschiedlichen Alterszeitpunkten – respektive Krankheitsstadien der primären Kniegelenksarthrose – ausgeübt wird.

4.1.1 Unzureichende Methoden zur in-vivo Evaluation der OA

Die Festlegung der unterschiedlichen Altersspannen, in denen die verschiedenen Interventionsgruppen am Lauftraining teilnahmen, erfolgte auf Grundlage vorangegangener Studien^{105 99 106 124}. Diese konnten zeigen, dass männliche STR/ort-Mäuse im Alter von zwei bis vier Monaten erste arthrotische Gelenkdegenerationen entwickeln. Durch weitere Progression der Veränderungen sind im Alter von ca. zehn Monaten bei nahezu allen Tieren

deutliche Gelenkdestruktionen nachweisbar. Dennoch betonen Mason et al.⁹⁹, dass der individuelle Krankheitsverlauf zwischen den Individuen deutlich variiert und unterstreichen somit gleichzeitig das Problem, dass jedwede rigide Zeiteinteilung niemals dem tatsächlichen und individuellen Krankheitsstand aller Versuchstiere entsprechen kann. Für eine veritable und somit optimale Anpassung der Trainingszeitpunkte an den individuellen Krankheitsfortschritt der Versuchstiere bedarf es einer validen in-vivo Methode zur Bestimmung des individuellen Arthrosegrades. Nach Poulet et al.¹⁰⁷ seien zu dieser Beurteilung Veränderungen in der Pfotenauftrittsfläche oder Verweigerungsverhalten hinsichtlich der Trainingsteilnahme denkbare non-invasive Parameter. Auch in dem hier durchgeführten Versuch bestand für die Versuchstiere zu jedem Zeitpunkt die Möglichkeit der Trainingsverweigerung. Gleichwohl Individuen der Gruppen M2-9 und M4-9 auch zu jenen Zeitpunkten am Training teilnahmen, zu welchen davon auszugehen ist, dass bereits deutliche arthrotische Gelenkveränderungen bestanden, kam es dennoch nur vereinzelt und tagesabhängig zu einer Trainingsverweigerung. Dies lässt an der Eignung des Verweigerungsverhaltens als valider Parameter zur frühzeitigen Detektion degenerativer Gelenkveränderungen – zumindest im STR/ort-Stamm – zweifeln. Im Allgemeinen erscheinen indirekte Parameter als alleinige Beurteilungskriterien als zu wenig aussagekräftig und folglich ungeeignet.

Dem entgegen steht der Ansatz von Hubbard-Turner et al.¹³⁸, die unter Verwendung diagnostischer Ultraschalluntersuchungen den individuellen Arthrosegrad von C57Bl/6J-Mäusen in vierwöchigem Abstand evaluierten und somit den individuellen Krankheitsverlauf der Versuchstiere über die Zeit abbilden konnten. Wenngleich die Verwendung und Aussagekraft von Ultraschalluntersuchungen doch im besonderen Maße von den Fähigkeiten und Erfahrungen des durchführenden Untersuchers abhängig sind, stellt die Verwendung non-invasiver bildgebender Verfahren zum Monitoring der Krankheitsprogression einen durchaus interessanten Ansatz für zukünftige experimentelle Vorhaben dar. Zur Verbesserung der Vergleichbarkeit und Vorbeugung untersucherabhängiger Unterschiede wären jedoch abgestimmte Kriterienkataloge und Untersuchungsprotokolle wünschenswert.

4.1.2 Ein Mangel an Untersuchungszeitpunkten in Anbetracht des langen Beobachtungszeitraums

Der hierin festgelegte Beobachtungszeitraum von sieben Monaten stellt ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal zu vorangegangenen Untersuchungen dar. Gleichzeitig bedingt er eine Schwäche des hier etablierten experimentellen Designs, da es innerhalb der Beobachtungszeit keine Fixpunkte zur Zwischenevaluation des Arthrosegrades und/oder der Knochenstruktur gab. Wie zuvor beschrieben, liegt dies in Teilen im bis dato Fehlen validierter in-vivo Methoden inklusiver einheitlicher Kriterienkataloge begründet. Zum anderen geht jedwede Untersuchungsanstrengung mit einer relevanten Mehrbelastung für die Versuchstiere einher (bspw. notwendige Narkotisierungen / Sedierungen für in-vivo Untersuchungen), die in ihrer Gesamtheit hinsichtlich tierschutzrechtlicher Aspekte zu bewerten und abzuwägen sind. Gleichzeitig steigt mit jeder Mehrbelastung das Risiko für Negativevents und ein vorzeitiges Versterben der Versuchstiere.

Alternativ wären zusätzliche in-vitro Analysen zu frühzeitigeren Alters- und Trainingszeitpunkten denkbar, wofür es jedoch einer relevant größeren Untersuchungskohorte bedürfte.

Retrospektiv wären zusätzliche Analysezeitpunkte, insbesondere am Wechsel der Aktivitätsphasen (bspw. Non-Trainingsphase zu Trainingsphase und vice versa), wünschenswert gewesen, um das zeitliche Dunkelfeld bis zum Analysezeitpunkt einzuschränken und die Dynamik innerhalb der Non-Trainingsphase besser beurteilen zu können.

4.2 Das Trainingsregime

Einen wesentlichen und zentralen Bestandteil dieses Versuches stellt das regelmäßig durchgeführte Lauftraining dar, welches in Form eines Ausdauertrainings gestaltet wurde. In dreimal wöchentlich stattfindenden Trainingseinheiten und bei einer jeweiligen Gesamttrainingsdauer von 45 Minuten erreichten die Versuchstiere auf dem Laufband eine Maximalgeschwindigkeit von 20 m/min . In Anbetracht dieser

Trainingsparameter und der somit zurückgelegten Gesamtstrecke von 825 m je Trainingstag wurde die Trainingsintensität als moderat betitelt.

4.2.1 Prä-experimentelle Intensitätsbeurteilung kaum veritabel – retrospektiv aber valide

Grundlage dieser Intensitätseinschätzung bilden vorangegangene Untersuchungen ^{139 140 141}, in denen die intrinsisch motivierten Laufaktivitäten verschiedener Mausstämme untersucht wurden. Die beschriebenen Ergebnisse zeigen, dass die täglichen Aktivitätslevel verschiedener Mausstämme mit variierendem genetischem Background deutlich über den hierin gestellten Aktivitätsanforderungen liegen. Dennoch fällt eine gesicherte Einschätzung der durch das Training tatsächlich erreichten Intensität in Folge verschiedener Faktoren schwer.

(I) Die Leistungsfähigkeit variiert nachweislich in Abhängigkeit des genetischen Backgrounds der Versuchstiere ^{139 140} und der gewählten Trainingsumgebung (bspw. Laufband oder Laufrad) ^{142 139}. Konkrete Untersuchungen für den hierin untersuchten STR/ort-Mausstamm fehlen diesbezüglich.

(II) Obwohl bereits zahlreiche Studien durchgeführt wurden, in denen Versuchstiere an einem regelmäßigen Lauftraining partizipierten ^{143 144 145}, sind diese trotz gleicher Intensitätseinstufung hinsichtlich ihrer Trainingsanforderungen nur eingeschränkt vergleichbar. Objektive Parameter wie Trainingsgeschwindigkeit, -länge, -distanz, -umgebung und Streckenprofil variieren nach individuellem Ermessen der Autoren und erschweren somit eine studienübergreifend einheitliche Definition der Trainingsbelastungen.

(III) Ungeachtet der gewählten Trainingsparameter und -umgebung entstehen auch in Folge der experimentellen Durchführung und Abläufe zusätzliche Stressoren, welche ebenso zum Belastungsempfinden der Versuchstiere beitragen, doch nur eingeschränkt objektivierbar sind. Derartige Auslöser stellen bspw. das erforderliche Handling der Tiere im Zwangsgriff oder aber die Trainingsdurchführung entgegen der circadianen Rhythmik dar.

Um dennoch eine stetige Evaluation der Trainingsadäquatheit sowie Kontrolle der körperlichen Eignung der Versuchstiere zu gewährleisten, fand sowohl eine regelmäßige Erhebung des Körpergewichts, als auch die Bestimmung der individuellen Maximalgeschwindigkeiten im Rahmen der Augmentation-Runs (AR) statt.

In der Zusammenschau unterstützen die erhobenen Daten retrospektiv die Einstufung einer erreichten Trainingsbelastung von moderater Intensität, da

(I) entgegen vorangegangenen Untersuchungen mit stärkeren Trainingsbelastungen^{146 134 147 136} die Entwicklung der ossären Strukturen nicht durch einen signifikanten Knochenverlust begleitet war.

(II) sich trotz vorhandener genetischer Prädisposition des untersuchten Stammes und annehmbar bereits in Teilen vorgeschädigtem Knorpel zum Zeitpunkt der Trainingsdurchführung, kein Negativeffekt auf die hyalinen Knorpelstrukturen der Kniegelenke nachweisen ließ.

(III) sich in allen Gruppen eine vergleichbare und für Vertreter des STR/ort-Stammes typische Entwicklung der Gewichtsverläufe zeigte. Die Versuchstiere konnten ungeachtet einer Trainingsteilnahme stetig Gewicht aufbauen und erlebten keinen signifikanten Gewichtsverlust, wie er bspw. im Rahmen einer trainingsassoziierten Überbelastung zu erwarten gewesen wäre.

(IV) sich gleichzeitig in Folge der Trainingsteilnahme positive Trainingseffekte hinsichtlich der individuellen Maximalgeschwindigkeiten einstellten. Nahezu alle Individuen profitierten im Zuge der Trainingsteilnahme von einer transienten Geschwindigkeitssteigerung und erwiesen sich bei kontinuierlicher Trainingsfortführung in der Lage, diese weitestgehend aufrechtzuerhalten.

4.2.2 Moderates Laufbandtraining führt zu einer Zunahme und Persistenz der Laufgeschwindigkeit – auch in höherem Alter

Unter dem Einfluss des Lauftrainings erscheinen altersbedingte Reduktionen der Laufgeschwindigkeit abgeschwächt, auch wenn zwischenzeitlich erzielte Peakwerte der V_{\max} nicht über die Zeit aufrechterhalten werden konnten (siehe Abbildung 9). So waren die Versuchstiere bei kontinuierlicher

Trainingsfortführung auch in fortgeschrittenem Alter in der Lage, höhere Maximalgeschwindigkeiten zu erzielen als nicht mehr trainierende oder gänzlich untrainierte Versuchstiere. Im Vergleich der Ergebnisse des letzten zum jeweils erstmalig durchgeführten AR, steigerte sich somit die Maximalgeschwindigkeit der Gruppen M2-9 und M4-9 im Median um 3 $\text{m}/\text{min.}$, während Versuchstiere der Gruppe M2-5 im Median um 6 $\text{m}/\text{min.}$ langsamer wurden. Weiterhin präsentierten sich die Individuen der Kontrollgruppe im Alter von sechs Monaten als am langsamsten, wenn zu gleichaltrigen Versuchstieren der Interventionsgruppen verglichen.

Somit belegt dies nicht nur einen positiven Trainingseffekt des hierin realisierten Laufprotokolls auf Grundlage einer ausreichend anspruchsvollen Trainingsintensität, sondern rechtfertigt gleichzeitig die Abgrenzung zu Belastungseinstufungen niedrigerer Intensitäten. Zudem ist davon auszugehen, dass auch auf das kardiovaskuläre System sowie die Kraft- und Koordinationsfähigkeit der Versuchstiere ein positiver Effekt in Folge der Trainingsteilnahme erzielt werden konnte, wenngleich dies nicht explizit im Rahmen dieses Versuches objektiviert wurde.

4.3 Negativevents

Insgesamt 8 der 42 Versuchstiere verstarben vor dem vollendeten 9. Lebensmonat und somit vor Erreichen des eigentlichen experimentellen Endpunkts. Jeweils ein Versuchstier entfiel hierbei den Interventionsgruppen M2-9 und M4-9, während in der Gruppe M2-5 sechs Tiere vorzeitig verstarben. In fünf Fällen verstarben die Tiere im 8. und 9. Lebensmonat. Zwei Tiere verstarben im 6. Lebensmonat (M2-5) und ein Tier verstarb im Alter von 5 Monaten (M2-5). Somit verstarben insgesamt drei der acht Versuchstiere in einem Alter, in dem sie gemäß ihrer Gruppenzuteilung regelmäßig am Lauftraining partizipierten.

Gleichwohl alle Individuen einer der drei Interventionsgruppen zugehörig waren, konnte mittels postmortaler Untersuchung kein kausaler Zusammenhang zwischen dem vorzeitigen Versterben und einer Teilnahme am Lauftraining eruiert werden. Alle Tiere wurden gemäß den geltenden

Tierschutzvorgaben bei ersten Anzeichen einer körperlichen Verschlechterung vom Lauftraining ausgeschlossen und bis zum Zeitpunkt einer vollständigen Erholung nicht wieder in den experimentellen Ablauf eingebunden.

Ein im elterlichen STR/1N-Stamm beschriebener Risikofaktor für ein vorzeitiges Versterben männlicher Individuen ist eine urogenitale Okklusion mit sekundärer Infektion ¹⁶⁵. Sokoloff et al. beschreiben ein erstes Auftreten der Komplikationen ab dem 5. Lebensmonat mit sukzessiver Steigerung der Inzidenz bis zum 11. Lebensmonat. Ursächlich seien **(I)** hämorrhagische Verschlüsse, **(II)** Cystolithiasis und **(III)** Cystourethritis ¹⁶⁵.

Eine orientierende postmortale Untersuchung der hier vorzeitig verstorbenen Individuen erbrachte in einer überwiegenden Zahl der Fälle den Nachweis vesikaler Hämorrhagien. Auch unter Berücksichtigung des zeitlichen Auftretens sehen wir diese als am ehesten ursächlich für das vorzeitige Versterben an und werteten die Ereignisse als Komplikation des genetischen Backgrounds.

Sokoloff et al. beschreiben weiterhin einen präventiven Effekt durch Kastration ¹⁶⁵, welche in weiteren Untersuchungen des STR/ort-Stamms mit einem prolongierten Beobachtungszeitraum zu berücksichtigen wäre.

4.4 Die Knochenstruktur

Nach Abschluss der Beobachtungszeit und Erreichen des neunten Lebensmonats der Versuchstiere erfolgten an den Femora und Tibiae der jeweils linken Hinterläufe in-vitro Analysen knöcherner Strukturparameter. Unter Verwendung eines μ -CT wurde hinsichtlich trabekulärer Veränderungen jeweils der Bereich der proximalen und distalen Metaphyse untersucht, während die Bereiche zur Analyse kortikaler Strukturen in Femur und Tibia differenzierten (siehe Kapitel 2.3.5). So wurden, gemäß dem Protokoll von Hollinski et al. ^{147 136}, Veränderungen der Tibiae über deren gesamte Länge evaluiert. Die kortikalen Analysen des Femurs blieben hingegen auf einen Abschnitt im Bereich der mittleren Diaphyse begrenzt.

4.4.1 Moderates Laufbandtraining führt in den Interventionsgruppen M2-5 und M4-9 zu einem Aufbau kortikaler Knochenmasse

Es zeigte sich, dass sowohl bei Versuchstieren aus der Gruppe M2-5 als auch bei Individuen der Gruppe M4-9 ein statistisch signifikanter Knochenzuwachs der tibialen Kortikalis zu verzeichnen war. Diese Zunahme an Knochenmasse blieb bei Tieren, die ausschließlich im mittleren Alter am Training teilnahmen (M4-9), nicht auf einen kleinen Analysebereich begrenzt, sondern erstreckte sich über die Hälfte der analysierten Gesamtlänge. Wie zu erwarten war, traten die Effekte auf Höhe der Diaphysenmitte und somit des Bereichs der größten Biege- und Kraftbeanspruchung am deutlichsten auf. Bei Individuen die lediglich in jungem Alter am Lauftraining partizipierten (M2-5), blieben die Veränderungen der Knochenmasse auf den Bereich der Diaphysenmitte begrenzt. Gleichzeitig war in dieser Interventionsgruppe aber auch eine Steigerung der kortikalen Knochenmasse des Femurs nachweisbar.

Somit zeigen die hierin dargestellten Daten zum einen, dass ein moderates Lauftraining zum kortikalen Knochenaufbau in männlichen STR/ort-Mäusen beitragen kann. Zum anderen weisen sie einen unterschiedlichen Effekt auf den kortikalen Knochen in Abhängigkeit der Interventionsgruppen nach, obwohl sowohl die Trainingsanforderungen als auch die Trainingsumstände identisch gestaltet waren. Konkret resultieren somit zwei interessante Fragen:

(I) Wieso konnten Individuen der Gruppe M2-9 keinen signifikanten Aufbau ihrer kortikalen Knochenmasse betreiben, obwohl sie in den jeweils gleichen Lebensabschnitten wie die profitierenden Gruppen (M2-5 und M4-9) am Training partizipierten?

(II) Wieso profitierten Individuen, die ausschließlich im mittleren Lebensalter trainierten (M4-9), stärker von der sportlichen Betätigung als Versuchstiere, deren Training lediglich in jungem Alter stattfand (M2-5)?

4.4.2 Der Trainingszeitpunkt ist von größerer Bedeutung als die Trainingsdauer

Dem experimentellen Aufbau entsprechend unterschieden sich die Interventionsgruppen hinsichtlich der Trainingsgestaltung und -umsetzung, ausschließlich in Bezug auf die Trainingsdauer und den Trainingszeitpunkt.

In Abhängigkeit der jeweiligen Gruppenzuteilung variierte die Zeitspanne, in der die Versuchstiere aktiv am Training teilnahmen folglich zwischen drei (M2-5), fünf (M4-9) und sieben Monaten (M2-9). Gleichwohl erscheinen diese zeitlichen Unterschiede nur von untergeordnetem Einfluss, da die Individuen mit der längsten Trainingszeit keine Veränderungen des Knochens aufwiesen, während die deutlichsten Effekte nicht etwa bei den Versuchstieren mit der kürzesten Trainingsdauer, sondern bei einer Gesamttrainingszeit von fünf Monaten zu verzeichnen waren. Somit erscheint der Zeitpunkt, zu dem in Form einer moderaten körperlichen Belastung auf den Knochen eingewirkt wird, für eine erfolgreiche Steigerung der Knochenmasse von entscheidenderer Bedeutung zu sein als die absolute Dauer des durchgeführten Trainings.

Dass körperliche Inaktivität einen Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Osteopenie darstellt, ist bereits hinlänglich bekannt ¹⁴⁸. Somit ist nicht auszuschließen, dass nach dreimonatigem Training bei den Versuchstieren der Gruppe M2-5 ein zu den Ergebnissen der Gruppe M4-9 vergleichbarer Knochenaufbau stattgefunden hat, welcher jedoch bis zum Analysezeitpunkt im Alter von neun Monaten durch ossäre Remodelling-Prozesse bereits in Teilen wieder kompensiert wurde.

Gleichwohl würde dies nicht erklären, warum Individuen der Gruppe M2-9 nicht gleichermaßen durch das Training in jungem Alter profitieren und die gewonnene Knochenmasse durch das weiter fortgesetzte Training aufrechterhalten, wenn nicht gar weiter ausbauen konnten. Vielmehr deuten die Daten daraufhin, dass der kortikale Knochen am meisten von einer erst später einsetzenden regelmäßigen Belastung profitiert, welche in der hier durchgeführten Untersuchung im Alter von vier Monaten begann.

4.4.3 Die ossäre Trainings susceptibilität variiert altersabhängig und beeinflusst somit das osteoinduktive Trainingspotenzial

Auch Koenen und Hollinski untersuchten in vorangegangenen Studien unter anderem den Einfluss verschiedener Trainingsregime auf den murinen Knochenstoffwechsel^{134 136}. Die Annahme, dass die Tiere ein größeres osteoinduktives Potenzial unter anaeroben Trainingsbedingungen entwickeln würden, veranlasste sie dazu, ein bewusst anspruchsvolles Trainingsprotokoll zu gestalten^{146 147}. Konkret absolvierten die Versuchstiere in beiden Untersuchungen ein bis zu acht Wochen andauerndes Sprint-Intervalltraining von mittlerer oder hoher Intensität, bei welchem die Laufbandgeschwindigkeit auf Grundlage der individuellen Maximalgeschwindigkeit der Tiere festgelegt wurde (bspw. 60 % V_{max} . oder 80 % V_{max}). Koenen konnte mit ihrem Experiment zeigen, dass höhere Trainingsbelastungen bei männlichen STR/ort-Mäusen zu einem signifikanten Verlust des kortikalen Knochens der Tibia führten^{146 134}. Und auch bei den von Hollinski untersuchten C57BL/6J-Mäusen zeigte sich, dass die Kortikalis der Männchen in Folge des Sprint-Intervalltrainings im Bereich der distalen Tibia ebenfalls an Knochenmasse abnahm^{147 136}.

Dass jedoch grundsätzlich ein Knochenaufbau mit Hilfe eines Lauftrainings erzielt werden kann, konnte durch Wallace et al. gezeigt werden¹⁴⁴. Sie untersuchten ebenfalls C57BL6-Mäuse, die sich in ihrer Wachstumsphase befanden und etablierten ein Lauftraining, welches im Alter von zwei Monaten begann. Während einer dreiwöchigen Beobachtungszeit liefen die Versuchstiere täglich bei einer Laufbandgeschwindigkeit von lediglich 12 m/min. und einem Anstieg von 5°. Trotz oder gerade auf Grund dieser ausgesprochen moderaten Trainingsbedingungen und kurzen Trainingsdauer waren die Männchen in der Lage ihre kortikale Knochenmasse im Bereich der mittleren Diaphyse der Tibiae signifikant zu steigern¹⁴⁴. Somit stehen die Beobachtungen von Koenen und Hollinski nicht nur in deutlichem Kontrast zu den Ergebnissen von Wallace et al., sondern auch zu den hierin präsentierten Daten, die ebenfalls eine Steigerung der Knochenmasse bei Versuchstieren vergleichbaren Alters (M2-5) und gleichen Geschlechts belegen. Die hier vorliegenden Ergebnisse zeigen nicht nur, dass die männlichen Versuchstiere von dem angebotenen moderaten Lauftraining durch eine Steigerung der

Knochenmasse profitierten, sondern widersprechen auch der Annahme Koenens und Hollinskis, dass durch eine Steigerung der Trainingsbelastung gleichermaßen eine Steigerung des osteoinduktiven Potenzials erreicht werden kann. Viel mehr deuten die Daten in der Zusammenschau darauf hin, dass sich eine Belastung, die in jungem Alter mit zu hoher Intensität auf den Knochen der Männchen einwirkt, negativ auf dessen Entwicklung – bis zum Knochenverlust – auswirken kann und bestärken gleichzeitig den Ansatz einer altersadaptierten Belastung zur optimalen Beeinflussung der Knochenentwicklung. Es erscheint notwendig die Trias aus Trainingsintensität, Trainingsfrequenz und Trainingsdauer optimal aufeinander abzustimmen und regelmäßig altersadaptiert zu modifizieren, um eine optimale Belastung für den Knochen und ein größtmögliches osteoinduktives Potenzial zu etablieren.

In der hier durchgeführten Untersuchung zeigte das Laufbandtraining mit einer Maximalgeschwindigkeit von 20 m/min. den besten Effekt, wenn es im Alter zwischen vier und neun Monaten durchgeführt wurde. Die gleichen Trainingsanforderungen erzielten bei Versuchstieren im Alter zwischen zwei und fünf Monaten einen immer noch positiven Trainingseffekt, wenngleich er in dieser Altersgruppe schwächer ausgeprägt war. Es ist denkbar, dass die angebotene Trainingsbelastung für die Versuchstiere im jungen und mittleren Alter nicht gleichermaßen adäquat gestaltet war und geringere Trainingsanforderungen in der Gruppe M2-5 zu größeren Trainingseffekten geführt hätten.

Gleichwohl bleibt ungeklärt, weshalb kein signifikanter Einfluss auf die Knochenmasse der Individuen nachweisbar war, deren Lauftraining die gesamte Beobachtungszeit andauerte (M2-9). Ein Verlust an Knochenmasse in Folge einer relativen Überbelastung zu Beginn der Trainingszeit und einer sich anschließenden Kompensationsphase, mit steigendem Alter und fortwährendem Training, ist nicht auszuschließen. Gleichwohl erscheint dieses Szenario unter Berücksichtigung der hierin präsentierten Daten unwahrscheinlich. Zukünftig wären zur näheren Differenzierung weitere Analysezeitpunkte in unterschiedlichen Alters- und Trainingsstadien wünschenswert und notwendig.

4.4.4 Der trabekuläre Knochen zeigt sich weniger trainingsresponsiv

Analog zu den Ergebnissen der kortikalen Analysen zeigte sich auch in der Untersuchung der trabekulären Knochenstruktur ein gruppenabhängiger Effekt. Ausschließlich Versuchstiere der Gruppe M4-9 profitierten in der distalen Metaphyse des Femurs durch eine signifikante Zunahme des Verhältnisses von Knochen- zu Gewebevolumen (BV/TV). Eine korrespondierende Zunahme in der proximalen Metaphyse der Tibia zeichnete sich lediglich in Tendenzen ab und erreichte keine Signifikanz. Hinsichtlich der Trabekelanzahl (Tb.N.) und Trabekeldichte (Tb.Th.) konnte in keinem Analysebereich eine signifikante Veränderung verzeichnet werden.

Bereits in früheren Studien^{149 150 151} konnte gezeigt werden, dass sich Veränderungen des murinen Knochens in Folge eines Laufbandtrainings im Allgemeinen eher in Veränderungen kortikaler an Stelle trabekulärer Strukturparameter abzeichnen. Ein Effekt den auch die hierin erhobenen Untersuchungsergebnisse widerspiegeln. Zudem umfasste die μ CT-Analyse weder die Gesamtheit der Knochen noch der Spongiosa im untersuchten Knochenabschnitt, sondern lediglich definierte Bereiche (Regions of Interest, kurz: ROI), um somit eine Verfälschung der Werte durch Einbeziehung kortikaler Strukturen zu vermeiden (siehe Kapitel 2.3.5.2). Dies mildert jedoch bei lediglich geringer Effektstärke zusätzlich die Wahrscheinlichkeit eines Veränderungsnachweises.

Wenngleich sich der Einfluss des Lauftrainings auf den trabekulären Knochen in nur einem analysierten Parameter widerspiegelt, ist dennoch beachtenswert, dass dieser Effekt in eben jener Versuchsgruppe nachweisbar ist, die auch hinsichtlich ihrer kortikalen Struktur am meisten profitieren konnte (M4-9). Es unterstützt die Annahme, dass die durch das Training ausgeübte Belastung nicht für alle Altersgruppen gleichermaßen adäquat war und das osteoinduktive Potenzial des Trainings altersabhängig variiert. Gleichwohl wäre für zukünftige Untersuchungen eine Ausweitung der Untersuchungsabschnitte zu erwägen.

4.4.5 Begrenzte Analysemethoden der Knochenstruktur

Mit der Verwendung eines μ -CT zur Untersuchung der Knochenstruktur beschränkt sich die hierin erfolgte Analyse auf geometrische Aspekte der Knochenmatrix. Aussagen hinsichtlich etwaiger Änderungen in der Knochenstabilität oder der feingeweblichen Knochenstruktur können folglich nicht abgeleitet werden. Hierfür wären ergänzende Untersuchungsmethoden wie bspw. ein 3-Punkt-Biegetest und eine histomorphometrische Untersuchung notwendig. Letztere wäre vor allem dahingehend eine wertvolle Ergänzung, da hieraus auch nähere Informationen hinsichtlich des Zeitpunktes eines Knochenaufbaus abgeleitet werden können und es somit den Bedarf zusätzlicher Zwischenevaluationen reduzieren könnte. Konkret werden im Zuge dieses Verfahrens knochenspezifische Marker zu variierenden Zeitpunkten systemisch appliziert. Durch eine spätere mikroskopische Untersuchung können so Aussagen hinsichtlich **(I)** der Qualität und Struktur (Geflecht- vs. Lamellenknochen), **(II)** dem Zeitpunkt des Knochenaufbaus, **(III)** dem Ausmaß des Zugewinns, sowie **(IV)** der Lokalisierung (enostal vs. periostal) getroffen werden ^{166 167}. In der Zusammenschau kann somit also die Dynamik eines Knochenaufbaus abgebildet werden. Gleichwohl ist der methodische Aufwand sehr umfangreich und die letztendliche Untersuchung auf einen umschriebenen Analysebereich begrenzt ¹⁶⁷. Da in vorangegangenen Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe in Folge höherer Trainingsbelastungen kein anaboler Effekt auf den Knochen in männlichen Versuchstieren gezeigt werden konnte ^{134 136}, stellt die derzeitige Untersuchung mit dem hierin etablierten Anforderungsmodell den ersten Nachweis einer positiven Dynamik in männlichen STR/ort-Mäusen dar. Eine umfängliche Untersuchung der gesamten Knochenlänge war für eine Eingrenzung der am stärksten responsiven Bereiche notwendig. Für zukünftige Untersuchungen wäre jedoch eine ergänzende histomorphometrische Aufarbeitung wünschenswert, die vorzugsweise den Bereich der tibialen Diaphysenmitte abbildet.

4.5 Die Kniegelenksarthrose

Ein weiterer Fokus dieses Experimentes lag in der Untersuchung der osteoarthrotischen Kniegelenksveränderungen der Versuchstiere und in der Beantwortung folgender Fragen:

- (I) Welchen Einfluss hat ein moderates Lauftraining auf den Ausprägungsgrad der primären OA in männlichen STR/ort-Mäusen, wenn es regelmäßig durchgeführt wird?
- (II) Ist der Zeitpunkt, zu dem das Lauftraining ausgeführt wird, ein hierbei einflussnehmender Faktor?

Im Alter von neun Monaten erfolgte hierzu die histologische Untersuchung der Kniegelenke und die darauf basierende Evaluation des Schweregrades osteoarthrotischer Gelenkveränderungen. Hierbei lagen der gesamten Auswertung die Empfehlungen der OARSI-Histopathology Initiative ¹³⁷ sowie deren offiziell herausgegebenes Scoring-System zu Grunde (siehe Tabelle 19).

4.5.1 Das STR/ort-Stamm typische OA-Muster bleibt erhalten

Im Allgemeinen bestätigte sich auch nach unserer Aufarbeitung das für den STR/ort-Stamm typische und bereits in früheren Untersuchungen ^{105 101 152 99 128} beschriebene Verteilungsmuster der hyalinen Knorpelschäden. So wurden vor allem in den medialen Gelenkkompartimenten und tibialen Anteilen der Gelenkflächen höhere Scoring-Werte erzielt. Bis heute ist nicht abschließend erörtert, worin dieses charakteristische Verteilungsmuster der Läsionen und die daraus resultierende Schwerpunktverteilung begründet liegt. Gleichwohl wird eine Vielzahl potenzieller Einflussfaktoren diskutiert ^{99 153 100}, die an der Krankheitsgenese mitwirken und den individuellen Krankheitsverlauf, sowie das Ausprägungsmuster der Läsionen beeinflussen können (siehe Kapitel 1.4.2.) Im Rahmen der multifaktoriellen Genese wirkt das hierin angebotene Lauftraining dabei am ehesten als verstärkender Faktor auf mechanische

Parameter (bspw. Fehlstellungen, Gelenkschwächen) und somit nur indirekt auf die phänotypische Ausprägung ein.

Im Zuge einer vorangegangenen Untersuchung der Kreuzbänder von STR/ort-Mäusen ¹²² konnte eine grundlegende ligamentäre Schwäche, ebenso wie eine erhöhte Aktivität von Matrix-Metalloproteasen Typ 2 (MMP-2) nachgewiesen werden. Dies stützt zum einen die Annahme einer allgemeinen Schwäche des Bandapparates mit hieraus resultierenden Gelenkinstabilitäten ¹⁰⁰, bietet zum anderen aber auch einen validen Erklärungsansatz für das vielfach beschriebene Bild medialer Patelladislokationen ^{105 101 123 152 124}. Naruse et al. ¹²⁴ beschreiben, dass Knorpeldegenerationen der patellofemorale Gelenkfläche ersten phänotypischen OA-Ausprägungen entsprechen und somit auch einen Auslöser für progrediente Degenerationen darstellen können. Sie kommen nach 3D- μ CT-Analysen ergänzend zu dem Schluss, dass das Auftreten der Patelladislokationen in Zusammenhang mit abnormen, internen Torsionsentwicklungen der Tibiae stehe ¹²⁴. Wenngleich die Ergebnisse anderer Untersuchungen ^{154 100} die Eindeutigkeit dieses Zusammenhangs in Frage stellen, konnten auch in einer später durchgeführten Analyse der Knochenmorphologie spezifische Formveränderungen der Tibiae in männlichen STR/ort-Mäusen nachgewiesen und eine verstärkte Krümmung, sowie Querschnittselliptizität der Unterschenkelknochen beschrieben werden ¹²⁸.

All diese Faktoren können zu einer Fehlstellung im Achsapparat und konsekutiver Fehlbelastungen kongruierender Gelenkflächen beitragen. Ein regelmäßig durchgeführtes Lauftraining – wie hierin etabliert – könnte in der Folge zu einer Verstärkung der Fehlbelastungen, sowie hieraus resultierender degenerativer und destrukturierender Prozesse beitragen.

4.5.2 Mechanische Belastung zur Modulation histologischer Ausprägungen zu gering

Poulet et al. ¹⁵⁵ konnten für STR/ort-Mäuse zeigen, dass eine wiederholte mechanische Belastung den Krankheitsverlauf beeinträchtigen und zu einer Progression arthrotischer Knorpelschäden der mediotibialen Gelenkfläche

beitragen kann. Konkret wandten sie in ihrem Experiment eine externe Kraft von 9 N an, die einem Vielfachen der Kraft entspricht, die in Folge eines Sprunges aus 30 cm Höhe zu erwarten wäre ¹⁵⁶. Gleichzeitig liegt die Kraftereinwirkung damit auch deutlich über jener, die durch ein Laufbandtraining erreicht wird, wie es hierin durchgeführt wurde. Obgleich durch die regelmäßige Teilnahme am Lauftraining auch in der hier vorliegenden Untersuchung eine repetitive mechanische Belastung auf die Kniegelenke der Versuchstiere einwirkte, zeigten sich im Kontrast zu den Ergebnissen von Poulet et al. dennoch keine statistisch signifikanten Unterschiede in der histologischen Untersuchung. Konkret dieser Unterschied zwischen den Ergebnissen unterstreicht jedoch die Bedeutung und Notwendigkeit der Berücksichtigung der aufgetragenen Belastungen, sowie der hierdurch tatsächlich auf die Gelenke einwirkenden Kräfte.

Da in keiner der Interventionsgruppen statistische Signifikanz erreicht wurde, erscheint der Zeitpunkt, zu dem eine moderate Belastung der Gelenke stattfindet, als potenziell progressionsmodulierender Einflussfaktor nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. Gleichwohl gestaltete sich die Belastung der Gelenke in Folge des Lauftrainings lediglich gering, da mit dem experimentellen Design auch explizit nur eine moderate Belastung für die Versuchstiere angestrebt wurde. Es kann unter Berücksichtigung der oben genannten Ausführungen angenommen werden, dass sich mit einer Steigerung der mechanischen Belastung negative Effekte auf die Krankheitsprogression einstellen. Gleichzeitig ist nicht auszuschließen, dass bei gesteigerten Belastungsintensitäten der Trainingszeitpunkt als Einflussfaktor an Bedeutung gewinnt. Für zukünftige Untersuchungen erscheint daher die Frage interessant, ab welcher konkreten Belastung eine Schädigung hyaliner Knorpelstrukturen auftritt und ob diese Belastungsgrenze altersabhängig variiert oder stets zu einer obligaten Schädigung führt. Auch inwieweit Vorschädigungen kartilaginärer Strukturen dabei modulierend wirken, wäre ein denkbarer Schwerpunkt zukünftiger Untersuchungen.

4.5.3 Trainingskontinuität und Sozialverhalten als potenziell modifizierende Einflussgrößen

Die genaue Betrachtung der Scoring-Werte lässt neben dem Trainingszeitpunkt noch einen weiteren zeitlichen Aspekt als möglichen Einflussfaktor vermuten. Wenngleich nicht statistisch signifikant, zeigen sich dennoch in geringfügigen Tendenzen Unterschiede in der Höhe der in den Interventionsgruppen ermittelten OA-Scores. So erscheinen die Versuchstiere, deren Trainingsphase über die gesamte Beobachtungszeit anhielt (M2-9), im Alter von neun Monaten geringfügig niedrigere Scoring-Werte aufzuweisen als Versuchstiere, deren Trainingsteilnahme sich auf einen begrenzten Zeitraum der Beobachtungszeit beschränkte (M2-5, M4-9). Diese Unterschiede sind am ehesten im Bereich der mediotibialen Gelenkfläche und somit dem stammspezifisch besonders stark arthrotisch veränderten medialen Gelenkkompartiment ersichtlich (siehe Abbildung 12). Auf Grundlage der aktuell vorliegenden Daten lässt sich keine sichere Aussage zur Bedeutung dieser in Tendenzen unterschiedlichen Scoring-Werte ableiten. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass neben der Intensität und dem Zeitpunkt, auch der Kontinuität einer Belastung eine Bedeutung zuzuschreiben ist. Im hierin durchgeführten Experiment lag kein Schwerpunkt in der Untersuchung dieses spezifischen Aspekts, obwohl die Beobachtungszeit mit insgesamt sieben Monaten vergleichsweise lang gestaltet war. Mit der Aufgliederung der Untersuchungsgruppen in Abhängigkeit des Alters und somit auch indirekt des Krankheitsfortschritts, lag der Untersuchungsfokus auf der Bedeutung des Trainingszeitpunktes. Daher bedarf es zukünftig weiterer Untersuchungen, in denen die Frage nach einer möglichen Bedeutung der Trainingskontinuität weiter beleuchtet wird. Zudem ist bei niedrigen Effektstärken im Rahmen der moderaten Trainingsbelastung bestmöglich eine größere Kohorte für die Untersuchung zu wählen und/oder eine stärkere Belastungsintensität anzustreben.

Ein gänzlich anderer Erklärungsansatz folgt der Überlegung, dass das Sozialverhalten der Versuchstiere maßgeblich durch die alltägliche Umgebung und die vorhandenen Möglichkeiten zur individuellen Beschäftigung beeinflusst wird¹⁵⁷. Die oftmals und auch in diesem Experiment verwendete

Gruppenhaltung männlicher Mäuse birgt stets ein Verletzungsrisiko durch aggressives Verhalten und soziale Hierarchiekämpfe und steigt mit zunehmender Gruppengröße sukzessive an^{158 159}. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Individuen seltener sozial-aggressives Verhalten aufwiesen und besser in der Lage waren mit sozial herausfordernden Situationen umzugehen, wenn ihnen die Möglichkeit zur physischen Betätigung und sozialen Interaktion gegeben war¹⁶⁰. Es ist folglich denkbar, dass sich auch im hier vorliegenden Experiment vergleichbare Effekte in der sozialen Auseinandersetzung der Versuchstiere eingestellt haben und Individuen der Gruppe M2-9 in Folge der anhaltenden und regelmäßigen sportlichen Betätigung einem geringeren Verletzungsrisiko ausgesetzt waren. Dem steht entgegen, dass somit die Risikokonstellation für Individuen der Kontrollgruppe am größten gewesen wäre, sich jedoch nicht in der Erhebung der individuellen OA-Scores widerspiegelt.

4.5.4 Sportliche Aktivität behält ihren Stellenwert - trotz histologisch unverändertem OA-Muster

In Folge des Lauftrainings konnten keine signifikanten Unterschiede in der histologischen Untersuchung verzeichnet werden. Somit lässt sich ableiten, dass sich in Folge des Trainings keine signifikante Krankheitsprogression einstellte und der Schweregrad der Kniegelenksarthrose, ungeachtet des Trainingszeitpunktes und der Trainingsdauer, bei den männlichen STR/ort-Mäusen unbeeinflusst blieb. Es soll an dieser Stelle noch einmal betont werden, dass dies hinsichtlich verschiedener Aspekte als positiv zu bewerten ist:

(I) In der Betrachtung des experimentellen Designs unterstützt es die Aussage, dass die hierin ausgeübte Trainingsbelastung auf eine moderate Intensität begrenzt blieb und zu keiner Überbelastung beigetragen hat.

(II) Hinsichtlich aktueller Empfehlungen^{161 162 34} unterstützt es die Annahme, dass sich eine moderate sportliche Betätigung nicht negativ auf die Krankheitsprogression auswirkt und Patient*innen mit arthrotischen Kniegelenksbeschwerden anzuraten ist. Vor allem da,

(III) die regelmäßige sportliche Betätigung auch dann ohne negativen Effekt blieb, wenn davon auszugehen ist, dass zu Trainingsbeginn bereits erste arthrotische Knorpelschädigungen vorhanden waren und die Individuen die Trainingsteilnahme von einem minimalen Aktivitätslevel ausgehend begannen (M4-9).

Andererseits könnte der hierin nicht nachweisbare Einfluss des Lauftrainings auf die Krankheitsprogression und -schwere der primären OA zu dem Eindruck führen, dass eine sportliche Betätigung hinsichtlich einer erfolgreichen Krankheitsbewältigung unerheblich ist und keinen Benefit bietet. Das eine derartige Schlussfolgerung für betroffene Patient*innen zu kurz gegriffen wäre, zeigen Goh et al.⁷¹ im Rahmen einer Meta-Analyse, in welcher sie den Einfluss verschiedener Sportarten bzw. Trainingsübungen auf **(I)** das Schmerzempfinden, **(II)** die subjektiv wahrgenommenen Funktionseinschränkungen, **(III)** die objektive Leistungsfähigkeit und **(IV)** die Lebensqualität bei Patient*innen mit Knie- und Hüftgelenksarthrose evaluierten. Im Vergleich zu Kraft-, Dehnungs- und Gleichgewichtsübungen, zeigten sich sowohl Ausdauertraining (bspw. Schwimmen oder Joggen) als auch Übungen, in denen Körper und Geist gleichermaßen angesprochen werden (bspw. Tai Chi oder Yoga), als am effektivsten zum Bewirken einer Schmerzreduktion und beim Erreichen von Verbesserungen erlebter Funktionseinschränkungen. Damit stehen diese Ergebnisse im Einklang mit vorangegangenen Analysen^{163 164 70}, in denen die positive Wirkung von Ausdauersportarten und deren Bedeutung als Übungsbestandteil zur Verbesserung OA-assoziiertes Symptome gezeigt werden konnte. Wenngleich eine Untersuchung vergleichbarer Parameter und deren Beeinflussung durch das hierin angebotene Lauftraining als sinnvolle Ergänzung des vorliegenden experimentellen Designs erscheint, so zeigt der STR/ort-Mausstamm eine besondere Eigenschaft, die ihn für eine derartige Evaluation disqualifiziert. Denn trotz progredienter Kniegelenksarthrose zeigen die Männchen kein Schmerzempfinden in Bezug auf die arthrotischen Gelenkveränderungen¹⁰⁷, wodurch eine derart gerichtete Untersuchung in diesem Stamm nicht zielführend wäre.

4.6 Zusätzliche Limitationen des Studiendesigns

4.6.1 Unilaterale Untersuchung

Ein zu berücksichtigender Aspekt des vorliegenden Experiments besteht in der nur einseitig durchgeführten Analyse (linker Hinterlauf) der ossären und kartilaginären Strukturen. Zum Zeitpunkt der Gewebeasservierung wurden zum Zweck einer späteren – schlussendlich jedoch nicht erfolgreich durchführbaren – Chondrozytenisolation und Proteinanalyse, der jeweils rechte Hüftkopf sowie die distale Femur- und proximale Tibiametaphyse abgesetzt. Eine Untersuchung der ossären und kartilaginären Strukturen des rechten Hinterlaufs war somit nicht mehr durchführbar. Wenngleich arthrotische Veränderungen im direkten Seitenvergleich linksseitig betont aufzutreten erscheinen ¹²⁴, wäre rückblickend eine beidseitige Evaluation dennoch wünschenswert gewesen.

4.6.2 Eingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse

Letztlich muss auch die Übertragbarkeit der hierin gewonnenen Ergebnisse kritisch beurteilt werden. Die Entscheidung zur Verwendung des STR/ort-Mausmodells fußt auf vielerlei Vorteile, die es als etabliertes und umfänglich charakterisiertes Untersuchungsmodell der primären OA auszeichnen. Allem voran seine genetische Prädisposition, die eine Untersuchung des Krankheitsbildes ohne die Verwendung invasiver Verfahren zur Arthroseinduktion ermöglicht ^{168 169 100}. Gleichwohl ist unklar, inwieweit die hierin beschriebenen Ergebnisse auf sekundäre Formen der Kniegelenksarthrose übertragbar sind oder sich in Individuen mit einem anderen genetischen Background reproduzieren ließen. Bereits frühere Untersuchungen ^{143 170 171} verdeutlichen den Einfluss unterschiedlicher genetischer Ausstattungen auf die Wirkung eines Lauftrainings und unterstreichen somit die Notwendigkeit einer modellbezogenen Betrachtung der Ergebnisse.

Zudem wird der Stamm durch einen sexuellen Dimorphismus charakterisiert, welcher unter anderem die Ausprägung osteoarthrotischer Kniegelenksveränderungen, wie auch den Knochenphänotyp betrifft. Frühere Untersuchungen ^{134 146} konnten zeigen, dass sich auch die Reaktion auf variierende Laufregime geschlechtsabhängig unterscheidet. Demnach tolerieren weibliche STR/ort-Mäuse nicht nur höhere Trainingsbelastungen besser, sondern benötigten diese auch, um von dem Training profitieren zu können und Knochenmasse aufzubauen. Mit dem hier durchgeführten Experiment wurde erstmals untersucht, welchen Einfluss ein Lauftraining von moderater Intensität auf die primäre Kniegelenksarthrose in männlichen Individuen des STR/ort-Mausmodells hat. Nähere Erkenntnisse hinsichtlich einer intersexuellen Übertragbarkeit bedürfen zukünftiger Untersuchungen mit Vertretern beider Geschlechter.

Schlussendlich bleibt die Frage nach einer Übertragbarkeit der Untersuchungsergebnisse auf den Menschen, die sich stets in der Interpretation von im Tiermodell gewonnen Ergebnissen stellt.

Im Menschen wird die Kniegelenksarthrose aktuell – je nach Literatur – hinsichtlich ihrer Ätiologie und klinischen Ausprägung in drei bis fünf Formen unterschieden: **(I)** altersassoziiert, **(II)** posttraumatisch, **(III)** metabolisch, **(IV)** genetisch und **(V)** Schmerz-sensitiv ^{89 172}. Dies allein zeigt, wie komplex sich die dahinterliegende Pathophysiologie darstellt und schließt gleichermaßen aus, dass ein alleiniges Modell zur Untersuchung aller Varianten bestmöglich geeignet ist. Zusätzlich werden bei näherer Betrachtung grundlegende Unterschiede zwischen dem Menschen und der Maus offensichtlich ¹³²:

(I) Die mechanische Belastung der Gelenke in Menschen (groß, Zweifüßler) und Maus (klein, Vierfüßler) variiert.

(II) Die Suszeptibilität der Geschlechter für die Entwicklung einer Kniegelenksarthrose ist umgekehrt (Mensch: ♀ > ♂, STR/ort-Maus: ♂ > ♀)
Zudem bestehen weitere Unterschiede hinsichtlich der Gelenkgröße, der gelenkspezifischen Biomechanik und histologischer Charakteristika (Zellularität, Gewebsschichtung) ¹⁷².

All dies macht eine uneingeschränkte Übertragung der Ergebnisse, sowie generalisierende Ableitungen obsolet. Gleichwohl können sie Ansatzpunkte

für zukünftige Untersuchungen, Analyseschwerpunkte und Betrachtungsweisen bieten. Zudem tragen sie zu einer umfänglicheren Beschreibung und Charakterisierung des STR/ort-Mausmodells bei.

5 Ausblick

Als eine der häufigsten chronisch degenerativen und altersassoziierten muskuloskelettalen Erkrankungen besitzt die Kniegelenksarthrose, unabhängig von ihrer Ätiologie, bereits heute gesamtgesellschaftliche Relevanz. Durch hohe sozioökonomische Kosten und eine ausgeprägte Affektion der individuellen Lebensqualität Betroffener, wird sie in unserer modernen aber demographisch zunehmend überalternden Gesellschaft in dieser Hinsicht zukünftig nur noch bedeutender werden. Gleichsam wird auch das Krankheitsverständnis und das Wissen über mögliche Therapieoptionen an Wert gewinnen. Neben dem Umgang mit bereits affizierten Gelenkstrukturen nimmt jedoch auch die Krankheitsprävention einen enormen Stellenwert ein – eine Tatsache, die sich bis dato nicht in allen westlichen Gesellschaften widerspiegelt. Als *superaged society* nimmt Japan bereits heute mit der Postulierung des *locomotive syndrome* eine Vorreiterrolle ein und zeigt, wie es gelingen kann ein gesellschaftliches Krankheitsbewusstsein aufzubauen, Präventivmaßnahmen alltagsorientiert einzubinden und letztlich Krankheitsfolgen abzumildern. Wir wissen bereits heute um die Risikofaktoren für eine Krankheitsentstehung, von denen viele auf der einen Seite gesamtgesellschaftlich stetig zunehmen (bspw. Alter) und gleichsam nicht unveränderlich sind (bspw. Übergewicht). Für einen größtmöglichen Erfolg präventiver Maßnahmen bedarf es eines niedrighwelligen Angebots mit alltagspraktikabler Umsetzbarkeit und – bestmöglich – krankheitsübergreifendem Effekt. Eigenschaften, die in sportlichen Aktivitäten wiedergefunden werden können und deren Wichtigkeit in der Maßnahmengestaltung nicht zu unterschätzen sind. Da besonders chronisch degenerative Erkrankungen nur selten als voneinander unabhängig zu betrachten sind, ist das Verständnis pathophysiologisch zugrundeliegender Gemeinsamkeiten und deren möglicher Therapieansätze von Bedeutung. Zudem ist die Erkennung frühzeitiger Krankheitsstadien, idealerweise noch vor dem Auftreten erster radiologischer Veränderungen und subjektiver Krankheitssymptome, enorm wichtig für die frühzeitige Therapieeinleitung sowie dem Schaffen eines Krankheitsbewusstseins bei Patient*innen. Obwohl dies einen relevanten Bestandteil aktueller Forschungsanstrengungen

darstellt, existiert bis dato kein validierter Biomarker für eine Früherkennung. Gleichwohl stellt dies einen der relevantesten Ansatzpunkte für zukünftige Therapien dar und käme einer Revolution im Umgang mit der Erkrankung gleich.

Literaturverzeichnis

1. World, H. O. Pandemic influenza risk management: a WHO guide to inform and harmonize national and international pandemic preparedness and response. (2017).
2. Mallah, S. I. *et al.* COVID-19: breaking down a global health crisis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob Annals of clinical microbiology and antimicrobials* **20**, 35 (2021).
3. Tsai, S.-C. *et al.* Approaches towards fighting the COVID-19 pandemic (Review). *Int J Mol Med International journal of molecular medicine* **47**, 3–22 (2021).
4. Liou, L., Joe, W., Kumar, A. & Subramanian, S. V. Inequalities in life expectancy: An analysis of 201 countries, 1950–2015. *Social Science & Medicine* **253**, 112964 (2020).
5. Rau, R. & Schmertmann, C. P. District-Level Life Expectancy in Germany. *Dtsch Arztebl Int* **117**, 493–499 (2020).
6. (ed) *Demography report*. (Publications Office of the European Union, 2015).
7. Pöttsch, O. & Rößger, F. *Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung* (Statistisches Bundesamt, 2015).
8. Nations, U. *World Population Prospects: 2015 Revision, Key Findings and Advance Tables* (Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2015).
9. Nowossadeck, E. Population aging and hospitalization for chronic disease in Germany. *Dtsch Arztebl Int* **109**, 151–157 (2012).
10. Nowossadeck, E., Prütz, F. & Teti, A. Population change and the burden of hospitalization in Germany 2000-2040: Decomposition analysis and projection. *PLoS One* **15**, e0243322 (2020).
11. World, H. O. Global recommendations on physical activity for health. *Recommandations mondiales sur l'activité physique pour la santé Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud* (2010).
12. World, H. O. *WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour* (World Health Organization, 2020).
13. Ekelund, U. *et al.* Do the associations of sedentary behaviour with cardiovascular disease mortality and cancer mortality differ by physical activity level? A systematic review and harmonised meta-analysis of data from 850 060 participants. *Br J Sports Med* **53**, 886–894 (2019).
14. Statistisches Bundesamt, Z. B. Gesundheitsausgaben in Deutschland in Mio.€, Gliederungsmerkmale: Jahre, Art der Einrichtung, Art der Leistung, Ausgabenträger. (2021).
15. Schempp, N. & Römer, K. *Präventionsbericht 2021: Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung-Primärprevention und Gesundheitsförderung, Leistungen der sozialen Pflegeversicherung-Prävention in stationären Pflegeeinrichtungen* (Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS) GKV-Spitzenverband, 2021).
16. Bundesamt, S. Basistabelle Bevölkerung im Alter von 65 Jahren und mehr. (2021).

17. Nakamura, K. A “super-aged” society and the “locomotive syndrome”. *Journal of Orthopaedic Science* **13**, 1–2 (2008).
18. Ishibashi, H. Locomotive syndrome in Japan. *Osteoporosis and Sarcopenia* **4**, 86–94 (2018).
19. Ikemoto, T. & Arai, Y.-C. Locomotive syndrome: clinical perspectives. *Clin Interv Aging Clinical interventions in aging* **13**, 819–827 (2018).
20. Cross, M. *et al.* The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* **73**, 1323–1330 (2014).
21. Vina, E. R. & Kwok, C. K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol Current opinion in rheumatology* **30**, 160–167 (2018).
22. Beckmann, J. *et al.* S2k-Leitlinie Gonarthrose. 191 (2024).
23. WHO Scientific Group on the Burden of Musculoskeletal Conditions at the Start of the New Millennium. (2003 : Geneva, S. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millenium : report of a WHO scientific group. *WHO technical report series; 919* (2003).
24. Woolf, A. D. & Pfleger, B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ Bulletin of the World Health Organization* **81**, 646–656 (2003).
25. Robert-Koch-Institut. *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«*. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes (RKI).
26. Fuchs, J., Rabenberg, M. & Scheidt-Nave, C. [Prevalence of selected musculoskeletal conditions in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **56**, 678–686 (2013).
27. Hannan, M. T., Felson, D. T. & Pincus, T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* **27**, 1513–1517 (2000).
28. Bedson, J. & Croft, P. R. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskelet Disord* **9**, 116 (2008).
29. Wang, K. *et al.* Radiographic Knee Osteoarthritis and Knee Pain: Cross-sectional study from Five Different Racial/Ethnic Populations. *Sci Rep* **8**, 1364 (2018).
30. Derry, S. *et al.* Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* **5**, CD008609 (2017).
31. Persson, M. S. M., Stocks, J., Walsh, D. A., Doherty, M. & Zhang, W. The relative efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and capsaicin in osteoarthritis: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* **26**, 1575–1582 (2018).
32. Zeng, C. *et al.* Comparative efficacy and safety of acetaminophen, topical and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for knee osteoarthritis: evidence from a network meta-analysis of randomized controlled trials and real-world data. *Osteoarthritis Cartilage* **29**, 1242–1251 (2021).
33. Wolff, D. G., Christophersen, C., Brown, S. M. & Mulcahey, M. K. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee

- osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Phys Sportsmed* **49**, 381–391 (2021).
34. Bannuru, R. R. *et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* **27**, 1578–1589 (2019).
 35. Clegg, D. O. *et al.* Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* **354**, 795–808 (2006).
 36. Runhaar, J. *et al.* Subgroup analyses of the effectiveness of oral glucosamine for knee and hip osteoarthritis: a systematic review and individual patient data meta-analysis from the OA trial bank. *Ann Rheum Dis* **76**, 1862–1869 (2017).
 37. Sawitzke, A. D. *et al.* The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum* **58**, 3183–3191 (2008).
 38. Yang, S., Eaton, C. B., McAlindon, T. E. & Lapane, K. L. Effects of glucosamine and chondroitin supplementation on knee osteoarthritis: an analysis with marginal structural models. *Arthritis Rheumatol* **67**, 714–723 (2015).
 39. Martel-Pelletier, J. *et al.* First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis* **74**, 547–556 (2015).
 40. Raynauld, J. P. *et al.* Long-Term Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on the Progression of Structural Changes in Knee Osteoarthritis: Six-Year Followup Data From the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **68**, 1560–1566 (2016).
 41. Arroll, B. & Goodyear-Smith, F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *BMJ* **328**, 869 (2004).
 42. Arden, N. K. *et al.* A randomised controlled trial of tidal irrigation vs corticosteroid injection in knee osteoarthritis: the KIVIS Study. *Osteoarthritis and Cartilage* **16**, 733–739 (2008).
 43. Bannuru, R. R. *et al.* Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* **61**, 1704–1711 (2009).
 44. Hepper, C. T. *et al.* The efficacy and duration of intra-articular corticosteroid injection for knee osteoarthritis: a systematic review of level I studies. *J Am Acad Orthop Surg* **17**, 638–646 (2009).
 45. Jüni, P. *et al.* Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* **2015**, CD005328 (2015).
 46. McAlindon, T. E. *et al.* Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **317**, 1967–1975 (2017).
 47. Charlesworth, J., Fitzpatrick, J., Perera, N. K. P. & Orchard, J. Osteoarthritis- a systematic review of long-term safety implications for osteoarthritis of the knee. *BMC Musculoskelet Disord* **20**, 151 (2019).
 48. Zeng, C. *et al.* Intra-articular corticosteroids and the risk of knee osteoarthritis progression: results from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage* **27**, 855–862 (2019).

49. Miller, L. E. & Block, J. E. US-Approved Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections are Safe and Effective in Patients with Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Saline-Controlled Trials. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* **6**, 57–63 (2013).
50. Marmotti, A. *et al.* PRP and articular cartilage: a clinical update. *Biomed Res Int* **2015**, 542502 (2015).
51. Meheux, C. J., McCulloch, P. C., Lintner, D. M., Varner, K. E. & Harris, J. D. Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthroscopy* **32**, 495–505 (2016).
52. Hohmann, E., Tetsworth, K. & Glatt, V. Is platelet-rich plasma effective for the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis of level 1 and 2 randomized controlled trials. *Eur J Orthop Surg Traumatol* **30**, 955–967 (2020).
53. Tan, J., Chen, H., Zhao, L. & Huang, W. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of 26 Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy* **37**, 309–325 (2021).
54. Belk, J. W. *et al.* Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med* **49**, 249–260 (2021).
55. McLarnon, M. & Heron, N. Intra-articular platelet-rich plasma injections versus intra-articular corticosteroid injections for symptomatic management of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* **22**, 550 (2021).
56. Miller, M., Stürmer, T., Azrael, D., Levin, R. & Solomon, D. H. Opioid analgesics and the risk of fractures in older adults with arthritis. *J Am Geriatr Soc* **59**, 430–438 (2011).
57. Avouac, J., Gossec, L. & Dougados, M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* **15**, 957–965 (2007).
58. Labianca, R. *et al.* Adverse effects associated with non-opioid and opioid treatment in patients with chronic pain. *Clin Drug Investig* **32 Suppl 1**, 53–63 (2012).
59. Lange, T. *et al.* S2k-Leitlinie Indikation Knieendoprothese. 43 (2024).
60. Hunter, D. J. & Bierma-Zeinstra, S. Osteoarthritis. *Lancet* **393**, 1745–1759 (2019).
61. Lotz, M. *et al.* Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives. *Ann Rheum Dis* **72**, 1756–1763 (2013).
62. Vannini, F. *et al.* Sport and early osteoarthritis: the role of sport in aetiology, progression and treatment of knee osteoarthritis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* **24**, 1786–1796 (2016).
63. Hunter, D. J., Nevitt, M., Losina, E. & Kraus, V. Biomarkers for osteoarthritis: current position and steps towards further validation. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **28**, 61–71 (2014).
64. Blanco, F. J. Osteoarthritis year in review 2014: we need more biochemical biomarkers in qualification phase. *Osteoarthritis Cartilage* **22**, 2025–2032 (2014).
65. Kolasinski, S. L. *et al.* 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **72**, 149–162 (2020).

66. Ferreira, R. M., Torres, R. T., Duarte, J. A. & Gonçalves, R. S. Non-Pharmacological and Non-Surgical Interventions for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Reumatol Port* **44**, 173–217 (2019).
67. Simic, M. *et al.* Clinical risk factors associated with radiographic osteoarthritis progression among people with knee pain: a longitudinal study. *Arthritis Res Ther* **23**, 160 (2021).
68. Restuccia, R., Ruggieri, D., Magaudo, L. & Talotta, R. The preventive and therapeutic role of physical activity in knee osteoarthritis. *Reumatismo* **74**, (2022).
69. Driban, J. B., Hootman, J. M., Sitler, M. R., Harris, K. P. & Cattano, N. M. Is Participation in Certain Sports Associated With Knee Osteoarthritis? A Systematic Review. *J Athl Train Journal of athletic training* **52**, 497–506 (2017).
70. Fransen, M. *et al.* Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2015).
71. Goh, S.-L. *et al.* Relative Efficacy of Different Exercises for Pain, Function, Performance and Quality of Life in Knee and Hip Osteoarthritis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Sports Med Sports medicine (Auckland, N.Z.)* **49**, 743–761 (2019).
72. You, Y., Liu, J., Tang, M., Wang, D. & Ma, X. Effects of Tai Chi exercise on improving walking function and posture control in elderly patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **100**, e25655 (2021).
73. Hu, L. *et al.* Tai Chi exercise can ameliorate physical and mental health of patients with knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* **35**, 64–79 (2021).
74. Biswas, I., Nalbant, G., Lewis, S. & Chattopadhyay, K. Key characteristics of effective yoga interventions for managing osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* **44**, 1647–1677 (2024).
75. Felson, D. T. *et al.* Effect of recreational physical activities on the development of knee osteoarthritis in older adults of different weights: The Framingham Study. *Arthritis Care & Research Arthritis & Rheumatism* **57**, 6–12 (2007).
76. Chang, A. H. *et al.* Association of Long-term Strenuous Physical Activity and Extensive Sitting With Incident Radiographic Knee Osteoarthritis. *JAMA Netw Open* **3**, e204049 (2020).
77. Helmark, I. C. *et al.* Exercise increases interleukin-10 levels both intraarticularly and peri-synovially in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* **12**, R126 (2010).
78. Lau, M. C. *et al.* Physiotherapist-designed aquatic exercise programme for community-dwelling elders with osteoarthritis of the knee: a Hong Kong pilot study. *Hong Kong Med J* **20**, 16–23 (2014).
79. Dias, J. M. *et al.* Hydrotherapy improves pain and function in older women with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther* **21**, 449–456 (2017).
80. Taglietti, M. *et al.* Effectiveness of aquatic exercises compared to patient-education on health status in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* **32**, 766–776 (2018).

81. Bartels, E. M. *et al.* Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* **3**, CD005523 (2016).
82. Felson, D. T. Does excess weight cause osteoarthritis and, if so, why? *Ann Rheum Dis* **55**, 668–670 (1996).
83. de Vos, B. C. *et al.* Long-term effects of a lifestyle intervention and oral glucosamine sulphate in primary care on incident knee OA in overweight women. *Rheumatology (Oxford)* **56**, 1326–1334 (2017).
84. Messier, S. P. *et al.* Intentional Weight Loss in Overweight and Obese Patients With Knee Osteoarthritis: Is More Better? *Arthritis Care Res (Hoboken)* **70**, 1569–1575 (2018).
85. Grotle, M., Hagen, K. B., Natvig, B., Dahl, F. A. & Kvien, T. K. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord* **9**, 132 (2008).
86. Zheng, H. & Chen, C. Body mass index and risk of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open* **5**, e007568 (2015).
87. Sowers, M. R. & Karvonen-Gutierrez, C. A. The evolving role of obesity in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* **22**, 533–537 (2010).
88. Niu, J., Clancy, M., Aliabadi, P., Vasan, R. & Felson, D. T. Metabolic Syndrome, Its Components, and Knee Osteoarthritis: The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheumatol* **69**, 1194–1203 (2017).
89. Appleton, C. T., Hawker, G. A., Hill, C. L. & Pope, J. E. Editorial: “Weighing in” on the Framingham Osteoarthritis Study: Measuring Biomechanical and Metabolic Contributions to Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol* **69**, 1127–1130 (2017).
90. Visser, A. W. *et al.* The relative contribution of mechanical stress and systemic processes in different types of osteoarthritis: the NEO study. *Ann Rheum Dis* **74**, 1842–1847 (2015).
91. Hansen, P., English, M. & Willick, S. E. Does running cause osteoarthritis in the hip or knee? *PM R* **4**, S117–21 (2012).
92. Timmins, K. A., Leech, R. D., Batt, M. E. & Edwards, K. L. Running and Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *The American Journal of Sports Medicine Am J Sports Med* **45**, 1447–1457 (2016).
93. Alentorn-Geli, E. *et al.* The Association of Recreational and Competitive Running With Hip and Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy J Orthop Sports Phys Ther* **47**, 373–390 (2017).
94. Schueller-Weidekamm, C., Schueller, G., Uffmann, M. & Bader, T. Incidence of chronic knee lesions in long-distance runners based on training level: findings at MRI. *Eur J Radiol* **58**, 286–293 (2006).
95. Lefèvre-Colau, M.-M. *et al.* Is physical activity, practiced as recommended for health benefit, a risk factor for osteoarthritis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine Special Issue: Osteoarthritis / Coordinated by Emmanuel Coudeyre and François Rannou* **59**, 196–206 (2016).
96. Strong, L. C. Genetic Nature of the Constitutional States of Cancer Susceptibility and Resistance in Mice and Men. *Yale J Biol Med* **17**, 289–299 (1944).

97. Snell, G. D. *et al.* Standardized Nomenclature for Inbred Strains of Mice Second Listing*: Prepared by The Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice. *Cancer Research Cancer Res* **20**, 145–169 (1960).
98. Sokoloff, L., Crittenden, L. B., Yamamoto, R. S. & Jay Jr., G. E. The genetics of degenerative joint disease in mice. *Arthritis & Rheumatism* **5**, 531–546 (1962).
99. Mason, R. M. *et al.* The STR/ort mouse and its use as a model of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* **9**, 85–91 (2001).
100. Staines, K. A., Poulet, B., Wentworth, D. N. & Pitsillides, A. A. The STR/ort mouse model of spontaneous osteoarthritis - an update. *Osteoarthritis and Cartilage* **25**, 802–808 (2017).
101. Walton, M. Degenerative joint disease in the mouse knee; radiological and morphological observations. *The Journal of Pathology J. Pathol.* **123**, 97–107 (1977).
102. Dreesen, D. & Halata, Z. Age-Related Osteo-Arthrotic Degeneration of the Temporomandibular Joint in the Mouse. *Cells Tissues Organs* **139**, 91–96 (1990).
103. Evans, R. G., Collins, C., Miller, P., Ponsford, F. M. & Elson, C. J. Radiological scoring of osteoarthritis progression in STR/ORT mice. *Osteoarthritis and Cartilage* **2**, 103–109 (1994).
104. Kumagai, K. *et al.* Spontaneously developed osteoarthritis in the temporomandibular joint in STR/ort mice. *Biomed Rep Biomedical reports* **3**, 453–456 (2015).
105. Walton, M. Degenerative joint disease in the mouse knee; histological observations. *The Journal of Pathology* **123**, 109–122 (1977).
106. Mahr, S., Menard, J., Krenn, V. & Muller, B. Sexual dimorphism in the osteoarthritis of STR/ort mice may be linked to articular cytokines. *Ann Rheum Dis* **62**, 1234–1237 (2003).
107. Poulet, B. *et al.* Modifications of gait as predictors of natural osteoarthritis progression in STR/Ort mice. *Arthritis Rheumatol* **66**, 1832–1842 (2014).
108. Gaffen, J. D., Gleave, S. J., Crossman, M. V., Bayliss, M. T. & Mason, R. M. Articular cartilage proteoglycans in osteoarthritic STR/Ort mice. *Osteoarthritis and Cartilage* **3**, 95–104 (1995).
109. Chambers, M. G. *et al.* Matrix metalloproteinases and aggrecanases cleave aggrecan in different zones of normal cartilage but colocalize in the development of osteoarthritic lesions in STR/ort mice. *Arthritis Rheum* **44**, 1455–1465 (2001).
110. Staines, K. A. *et al.* Endochondral Growth Defect and Deployment of Transient Chondrocyte Behaviors Underlie Osteoarthritis Onset in a Natural Murine Model. *Arthritis & Rheumatology* **68**, 880–891 (2016).
111. Chambers, M. G., Kuffner, T., Cowan, S. K., Cheah, K. S. E. & Mason, R. M. Expression of collagen and aggrecan genes in normal and osteoarthritic murine knee joints. *Osteoarthritis and Cartilage* **10**, 51–61 (2002).
112. Mistry, D., Oue, Y., Chambers, M. G., Kayser, M. V. & Mason, R. M. Chondrocyte death during murine osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* **12**, 131–141 (2004).

113. Poulet, B. *et al.* Time-series transcriptional profiling yields new perspectives on susceptibility to murine osteoarthritis. *Arthritis Rheum* **64**, 3256–3266 (2012).
114. Chambers, M. G., Bayliss, M. T. & Mason, R. M. Chondrocyte cytokine and growth factor expression in murine osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* **5**, 301–308 (1997).
115. Blaney Davidson, E. N., Vitters, E. L., van der Kraan, P. M. & van den Berg, W. B. Expression of transforming growth factor- β (TGF β) and the TGF β signalling molecule SMAD-2P in spontaneous and instability-induced osteoarthritis: role in cartilage degradation, chondrogenesis and osteophyte formation. *Annals of the Rheumatic Diseases Ann Rheum Dis* **65**, 1414 (2006).
116. Blaney Davidson, E. N. *et al.* Resemblance of osteophytes in experimental osteoarthritis to transforming growth factor beta-induced osteophytes: limited role of bone morphogenetic protein in early osteoarthritic osteophyte formation. *Arthritis Rheum* **56**, 4065–4073 (2007).
117. Staines, K. A., MacRae, V. E. & Farquharson, C. Cartilage development and degeneration: a Wnt Wnt situation. *Cell Biochemistry and Function Cell Biochem Funct* **30**, 633–642 (2012).
118. Pasold, J. *et al.* Reduced expression of Sfrp1 during chondrogenesis and in articular chondrocytes correlates with osteoarthritis in STR/ort mice. *Experimental Cell Research* **319**, 649–659 (2013).
119. Regan, E. *et al.* Extracellular superoxide dismutase and oxidant damage in osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* **52**, 3479–3491 (2005).
120. Watari, T. *et al.* Evaluation of the effect of oxidative stress on articular cartilage in spontaneously osteoarthritic STR/OrtCrlj mice by measuring the biomarkers for oxidative stress and type II collagen degradation/synthesis. *Exp Ther Med* **2**, 245–250 (2011).
121. Yui, N. *et al.* The DNA Repair Enzyme Apurinic/Apyrimidinic Endonuclease (Apex Nuclease) 2 Has the Potential to Protect against Down-Regulation of Chondrocyte Activity in Osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences* **15**, 14921–14934 (2014).
122. Anderson-MacKenzie, J. M., Billingham, M. E. & Bailey, A. J. Collagen Remodeling in the Anterior Cruciate Ligament Associated with Developing Spontaneous Murine Osteoarthritis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **258**, 763–767 (1999).
123. Walton, M. Patella displacement and osteoarthrosis of the knee joint in mice. *The Journal of Pathology J. Pathol.* **127**, 165–172 (1979).
124. Naruse, K. *et al.* Osteoarthritic Changes of the Patellofemoral Joint in STR/OrtCrlj Mice Are the Earliest Detectable Changes and may be Caused by Internal Tibial Torsion. *Connect Tissue Res* **50**, 243–255 (2009).
125. Uchida, K. *et al.* Differential Age-Related Bone Architecture Changes between Female and Male STR/Ort Mice. *Experimental Animals* **61**, 59–66 (2012).
126. Jaeger, K. *et al.* The genetics of osteoarthritis in STR/ort mice. *Osteoarthritis Cartilage* **16**, 607–614 (2008).
127. Pasold, J. *et al.* High bone mass in the STR/ort mouse results from increased bone formation and impaired bone resorption and is

- associated with extramedullary hematopoiesis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* **31**, 71–81 (2013).
128. Javaheri, B. *et al.* Sexually dimorphic tibia shape is linked to natural osteoarthritis in STR/Ort mice. *Osteoarthritis and Cartilage* **26**, 807–817 (2018).
129. Stok, K. S. *et al.* Revealing the interplay of bone and cartilage in osteoarthritis through multimodal imaging of murine joints. *Bone* **45**, 414–422 (2009).
130. Walton, M. Obesity as an Aetiological Factor in the Development of Osteoarthrosis. *Gerontology* **25**, 36–41 (1979).
131. UCHIDA, K. *et al.* Hyperlipidemia and Hyperinsulinemia in the Spontaneous Osteoarthritis Mouse Model, STR/Ort. *Experimental Animals* **58**, 181–187 (2009).
132. Poulsen, R. C., Jain, L. & Dalbeth, N. Re-thinking osteoarthritis pathogenesis: what can we learn (and what do we need to unlearn) from mouse models about the mechanisms involved in disease development. *Arthritis Res Ther* **25**, 59 (2023).
133. Xu, L., Kazezian, Z., Pitsillides, A. A. & Bull, A. M. J. A synoptic literature review of animal models for investigating the biomechanics of knee osteoarthritis. *Front Bioeng Biotechnol* **12**, 1408015 (2024).
134. Koenen, K. *et al.* Sprint Interval Training Induces A Sexual Dimorphism but does not Improve Peak Bone Mass in Young and Healthy Mice. *Sci Rep Scientific reports* **7**, 44047 (2017).
135. Ingalls, C. P., Barnes, W. S. & Smith, S. B. Interaction between clenbuterol and run training: effects on exercise performance and MLC isoform content. *J Appl Physiol (1985)* **80**, 795–801 (1996).
136. Hollinski, R. *et al.* Young and healthy C57BL/6 J mice performing sprint interval training reveal gender- and site-specific changes to the cortical bone. *Sci Rep Scientific reports* **8**, 1529 (2018).
137. Glasson, S. S., Chambers, M. G., Van Den Berg, W. B. & Little, C. B. The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the mouse. *Osteoarthritis Cartilage* **18 Suppl 3**, S17–23 (2010).
138. Hubbard-Turner, T., Guderian, S. & Turner, M. J. Lifelong physical activity and knee osteoarthritis development in mice. *Int J Rheum Dis* **18**, 33–39 (2015).
139. Lerman, I. *et al.* Genetic variability in forced and voluntary endurance exercise performance in seven inbred mouse strains. *Journal of Applied Physiology* **92**, 2245–2255 (2002).
140. Lightfoot, J. T., Turner, M. J., Daves, M., Vordermark, A. & Kleeberger, S. R. Genetic influence on daily wheel running activity level. *Physiological Genomics* **19**, 270–276 (2004).
141. Bartling, B. *et al.* Sex-related differences in the wheel-running activity of mice decline with increasing age. *Exp Gerontol* (2016).
142. Lambert, M. I., Van Zyl, C., Jaunky, R., Lambert, E. V. & Noakes, T. D. Tests of running performance do not predict subsequent spontaneous running in rats. *Physiology & Behavior* **60**, 171–176 (1996).
143. Lapvetelainen, T. *et al.* Lifelong moderate running training increases the incidence and severity of osteoarthritis in the knee joint of C57BL mice. *Anat Rec* **242**, 159–165 (1995).

144. Wallace, J. M. *et al.* Exercise-induced changes in the cortical bone of growing mice are bone- and gender-specific. *Bone* **40**, 1120–1127 (2007).
145. Berman, A. G., Hinton, M. J. & Wallace, J. M. Treadmill running and targeted tibial loading differentially improve bone mass in mice. *Bone Rep Bone reports* **10**, 100195 (2019).
146. Koenen, K. Effekt von osteoinduktivem Laufbandtraining und pharmakologischer Intervention auf die STR/ort Maus. (2017).
147. Hollinski, R. Der geschlechtsdimorphe osteoinduktive Effekt von Sprint-Intervalltraining auf gesunde C57BL/6J Mäuse. 1 Online-Ressource (2018).
148. Kirk, B., Zanker, J. & Duque, G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment-facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **11**, 609–618 (2020).
149. Yeh, J. K., Liu, C. C. & Aloia, J. F. Effects of exercise and immobilization on bone formation and resorption in young rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* **264**, E182–E189 (1993).
150. Chen, M. M., Yeh, J. K., Aloia, J. F., Tierney, J. M. & Sprintz, S. Effect of treadmill exercise on tibial cortical bone in aged female rats: A histomorphometry and dual energy X-ray absorptiometry study. *Bone* **15**, 313–319 (1994).
151. Iwamoto, J., Takeda, T. & Ichimura, S. Effects of Exercise on Bone Mineral Density in Mature Osteopenic Rats. *Journal of Bone and Mineral Research J Bone Miner Res* **13**, 1308–1317 (1998).
152. Schünke, M., Tillmann, B., Brück, M. & Müller-Ruchholtz, W. Morphologic characteristics of developing osteoarthrotic lesions in the knee cartilage of str/in mice. *Arthritis & Rheumatism* **31**, 898–905 (1988).
153. Watanabe, K., Oue, Y. & Ikegawa, S. [Animal models for bone and joint disease. Mouse models develop spontaneous osteoarthritis]. *Clin Calcium* **21**, 286–293 (2011).
154. Das-Gupta, E. P., Lyons, T. J., Hoyland, J. A., Lawton, D. M. & Freemont, A. J. New histological observations in spontaneously developing osteoarthritis in the STR/ORT mouse questioning its acceptability as a model of human osteoarthritis. *Int J Exp Pathol International journal of experimental pathology* **74**, 627–634 (1993).
155. Poulet, B., Westerhof, T. A. T., Hamilton, R. W., Shefelbine, S. J. & Pitsillides, A. A. Spontaneous osteoarthritis in Str/ort mice is unlikely due to greater vulnerability to mechanical trauma. *Osteoarthritis and Cartilage* **21**, 756–763 (2013).
156. De Souza, R. L. *et al.* Non-invasive axial loading of mouse tibiae increases cortical bone formation and modifies trabecular organization: A new model to study cortical and cancellous compartments in a single loaded element. *Bone* **37**, 810–818 (2005).
157. Weber, E. M., Dallaire, J. A., Gaskill, B. N., Pritchett-Corning, K. R. & Garner, J. P. Aggression in group-housed laboratory mice: why can't we solve the problem. *Lab Animal* **46**, 157–161 (2017).
158. Weinreich, S., Capkova, J., Hoebe-Hewryk, B., Boog, C. & Ivanyi, P. Grouped caging predisposes male mice to ankylosing enthesopathy. *Ann Rheum Dis Annals of the rheumatic diseases* **55**, 645–647 (1996).

159. Nicholson, A. *et al.* The response of C57BL/6J and BALB/cJ mice to increased housing density. *J Am Assoc Lab Anim Sci Journal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS* **48**, 740–753 (2009).
160. Pietropaolo, S. *et al.* Long-term effects of the periadolescent environment on exploratory activity and aggressive behaviour in mice: social versus physical enrichment. *Physiology & Behavior* **81**, 443–453 (2004).
161. Nelson, A. E., Allen, K. D., Golightly, Y. M., Goode, A. P. & Jordan, J. M. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The Chronic Osteoarthritis Management Initiative of the U.S. Bone and Joint Initiative. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* **43**, 701–712 (2014).
162. Stöve, J. S2k-Leitlinie Gonarthrose. 78 (2018).
163. Roddy, E., Zhang, W. & Doherty, M. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rheum Dis Annals of the rheumatic diseases* **64**, 544–548 (2005).
164. Uthman, O. A. *et al.* Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. *BMJ : British Medical Journal BMJ* **347**, f5555 (2013).
165. SOKOLOFF, L. & BARILE, M. F. Obstructive genitourinary disease in male STR/IN mice. *Am J Pathol The American journal of pathology* **41**, 233–246 (1962).
166. Slyfield, C. R., Tkachenko, E. V., Wilson, D. L. & Hernandez, C. J. Three-dimensional dynamic bone histomorphometry. *J Bone Miner Res* **27**, 486–495 (2012).
167. Erben, R. G. & Glösmann, M. Histomorphometry in rodents. *Methods Mol Biol* **816**, 279–303 (2012).
168. Lampropoulou-Adamidou, K. *et al.* Useful animal models for the research of osteoarthritis. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology* **24**, 263–271 (2014).
169. Kuyinu, E. L., Narayanan, G., Nair, L. S. & Laurencin, C. T. Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* **11**, 19 (2016).
170. Lapveteläinen, T. *et al.* More knee joint osteoarthritis (OA) in mice after inactivation of one allele of type II procollagen gene but less OA after lifelong voluntary wheel running exercise. *Osteoarthritis Cartilage* **9**, 152–160 (2001).
171. Lapveteläinen, T. *et al.* Lifelong voluntary joint loading increases osteoarthritis in mice housing a deletion mutation in type II procollagen gene, and slightly also in non-transgenic mice. *Annals of the Rheumatic Diseases* **61**, 810–817 (2002).
172. Drevet, S., Favier, B., Brun, E., Gavazzi, G. & Lardy, B. Mouse Models of Osteoarthritis: A Summary of Models and Outcomes Assessment. *Comp Med* **72**, 3–13 (2022).

Anhang

Tabelle 22: Durchschnittliche Trabecular Separation (Tb.Sp. [mm]) in Femur und Tibia

	Kontrolle	M2-9	M2-5	M4-9	P-Wert
Femur	0.482 ± 0.029	0.54 ± 0.067	0.448 ± 0.045	0.444 ± 0.056	n.s.
Tibia	0.59 ^[M]	0.643 ^[M]	0.517 ^[M]	0.545 ^[M]	n.s.

µCT-Analysen erfolgten im Bereich der distalen Metaphyse des Femurs, bzw. der proximalen Metaphyse der Tibia. Die Daten zeigen das arithmetische Mittel ± SEM, sowie den Median (^[M]). One-way ANOVA und Kruskal-Wallis-Test (inkl. Post-tests) wurden für gruppenübergreifende Vergleiche durchgeführt. Kontrolle (n=11/11), M2-9 (n=7/8), M4-9 (n=8/9), M2-5 (n=10/14).

Tabelle 23: Durchschnittliche Cross Sectional Area (T.Ar. [mm²]) in Tibiae

Tibiaabschnitt	Kontrolle	M2-9	M2-5	M4-9	P-Wert
-10% - 0%	1.77 ^[M]	1.039 ^[M]	1.003 ^[M]	1.035 ^[M]	n.s.
0% - 10%	0.991 ± 0.033	1.074 ± 0.026	1.077 ± 0.027	1.07 ± 0.037	n.s.
10% - 20%	1.125 ± 0.042	1.244 ± 0.035	1.242 ± 0.035	1.189 ± 0.048	n.s.
20% - 30%	1.234 ± 0.048	1.381 ± 0.039	1.369 ± 0.034	1.326 ± 0.056	n.s.
30% - 40%	1.093 ± 0.043	1.214 ± 0.038	1.206 ± 0.035	1.169 ± 0.054	n.s.
40% - 50%	1.128 ± 0.043	1.245 ± 0.043	1.224 ± 0.035	1.217 ± 0.052	n.s.
50% - 60%	1.218 ± 0.042	1.311 ± 0.042	1.308 ± 0.03	1.307 ± 0.052	n.s.
60% - 70%	1.278 ± 0.039	1.36 ± 0.046	1.366 ± 0.032	1.379 ± 0.05	n.s.
70% - 80%	1.355 ± 0.042	1.418 ± 0.06	1.44 ± 0.04	1.43 ± 0.059	n.s.
80% - 90%	1.58 ± 0.056	1.67 ± 0.092	1.657 ± 0.04	1.641 ± 0.058	n.s.
90% - 100%	3.291 ± 0.165	3.187 ± 0.148	3.125 ± 0.085	3.405 ± 0.108	n.s.

Die Daten zeigen das arithmetische Mittel ± SEM, sowie den Median (^[M]). One-way ANOVA und Kruskal-Wallis-Test (inkl. Post-tests) wurden für gruppenübergreifende Vergleiche durchgeführt. Kontrolle (n=11/11), M2-9 (n=7/8), M4-9 (n=8/9), M2-5 (n=10/14).

Tabelle 24: Durchschnittliche Cortical Bone Area (B.Ar. [mm²]) in Tibiae

Tibiaabschnitt	Kontrolle	M2-9	M2-5	M4-9	P-Wert
-10% - 0%	0.805 ± 0.025	0.849 ± 0.017	0.836 ± 0.015	0.847 ± 0.028	n.s.
0% - 10%	0.854 ± 0.031	0.926 ± 0.029	0.948 ± 0.03	0.894 ± 0.031	n.s.
10% - 20%	0.997 ± 0.039	1.08 ± 0.036	1.131 ± 0.036	1.041 ± 0.04	n.s.
20% - 30%	1.095 ± 0.042	1.18 ± 0.039	1.242 ± 0.034	1.168 ± 0.059	n.s.
30% - 40%	0.956 ± 0.034	1.041 ± 0.037	1.088 ± 0.039	1.023 ± 0.055	n.s.
40% - 50%	0.987 ± 0.033	1.061 ± 0.04	1.104 ± 0.034	1.061 ± 0.051	n.s.
50% - 60%	1.034 ± 0.033	1.1 ± 0.036	1.163 ± 0.026	1.117 ± 0.048	n.s.
60% - 70%	1.063 ± 0.034	1.135 ± 0.035	1.194 ± 0.023	1.177 ± 0.049	n.s.
70% - 80%	1.056 ± 0.038	1.133 ± 0.034	1.187 ± 0.025	1.162 ± 0.056	n.s.
80% - 90%	1.077 ± 0.047	1.163 ± 0.045	1.203 ± 0.023	1.188 ± 0.057	n.s.
90% - 100%	1.596 ^[M]	1.758 ^[M]	1.904 ^[M]	1.831 ^[M]	n.s.

Die Daten zeigen das arithmetische Mittel ± SEM, sowie den Median (^[M]). One-way ANOVA und Kruskal-Wallis-Test (inkl. Post-tests) wurden für gruppenübergreifende Vergleiche durchgeführt. Kontrolle (n=11/11), M2-9 (n=7/8), M4-9 (n=8/9), M2-5 (n=10/14).

Tabelle 25: Durchschnittliche Cortical Area Fraction (B.Ar./T.Ar. [%]) in Tibiae

Tibiaabschnitt	Kontrolle	M2-9	M2-5	M4-9	P-Wert	Post-Test
-10% - 0%	78.1*	81.9	82.1*	82.4*	0.009	*0.005 / *0.045
0% - 10%	86.1 ± 0.642	86.2 ± 1.4	87.9 ± 0.952	85.5 ± 0.579	n.s.	
10% - 20%	88.6 ± 0.719	86.8 ± 1.21*	91 ± 1.27*	87.7 ± 0.674	0.031	*0.037
20% - 30%	88.2 ± 1.03	85.5 ± 1.52	90.7 ± 0.925	87.9 ± 1.43	n.s.	
30% - 40%	87.8 ± 1.71	85.8 ± 2.22	90.1 ± 1.39	87.4 ± 1.91	n.s.	
40% - 50%	87.8 ± 1.47	85.3 ± 2	90.2 ± 1.39	87.2 ± 1.77	n.s.	
50% - 60%	85.1 ± .913	84 ± 1.51*	88.9 ± 1.06*	85.4 ± 1.06	0.032	*0.041
60% - 70%	83.1 ± 0.859*	83.6 ± 1.4	87.5 ± 0.842*	85.2 ± 1.03	0.024	*0.026
70% - 80%	79.1 ± 1.2	80.2 ± 1.63	82.6 ± 1.05	81.1 ± 1.4	n.s.	
80% - 90%	68.1 ± 1.51	70.1 ± 1.97	72.8 ± 1.1	72.2 ± 1.51	n.s.	
90% - 100%	53.6 ± 2.34	56.2 ± 2.99	62.9 ± 1.79	58.5 ± 3.99	n.s.	

Die Daten zeigen das arithmetische Mittel ± SEM. One-way ANOVA und Kruskal-Wallis-Test (inkl. Post-tests) wurden für gruppenübergreifende Vergleiche durchgeführt und Unterschiede quantifiziert. Sternchen (*) und Rhomben (◊) markieren signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Kontrolle (n=11/11), M2-9 (n=7/8), M4-9 (n=8/9), M2-5 (n=10/14).

Tabelle 26: Detailübersicht der Versuchstiere

Versuchstier-ID	Geburtsdatum	Exitus	Alter bei Exitus [Wochen]	Vorzeitiger Exitus
Kontrollgruppe (n=11)				
1546.(1)-1	22.08.2016	02.05.2017	36,1	
1551.(2)-1	29.08.2016	09.05.2017	36,1	
1552.(2)-1	29.08.2016	09.05.2017	36,1	
1554.(3)-1	08.09.2016	19.05.2017	36,1	
1556.(3)-1	11.09.2016	19.05.2017	35,7	
1561.(4)-2	19.09.2016	27.05.2017	35,7	
1577.(8)-2	30.10.2016	08.07.2017	35,9	
1594.(11)-3	17.11.2016	29.07.2017	36,3	
1596.(11)-4	17.11.2016	02.08.2017	36,9	
1604.(12)-1	21.11.2016	30.07.2017	35,9	
1610.(13)-3	28.11.2016	04.08.2017	35,6	
M2-9 (n=8)				
1589.(10)-1	16.11.2016	29.07.2017	36,4	
1590.(10)-3	16.11.2016	02.08.2017	37	
1591.(10)-2	16.11.2016	29.07.2017	36,4	
1592.(10)-4	16.11.2016	09.06.2017	29,3	X
1593.(11)-1	17.11.2016	29.07.2017	36,3	
1595.(11)-2	17.11.2016	02.08.2017	36,9	
1600.(12)-1	21.11.2016	30.07.2017	35,9	
1601.(12)-3	21.11.2016	02.08.2017	36,3	
M4-9 (n=9)				
1559.(4)-1	19.09.2016	30.05.2017	36,1	
1560.(4)-3	19.09.2016	27.05.2017	35,7	
1562.(5)-1	11.10.2016	16.06.2017	35,4	X
1574.(8)-1	30.10.2016	08.07.2017	35,9	
1576.(8)-3	30.10.2016	10.07.2017	36,1	
1581.(9)-1	03.11.2016	15.07.2017	36,3	
1582.(9)-3	03.11.2016	17.07.2017	36,6	
1583.(9)-2	03.11.2016	15.07.2017	36,3	
1584.(9)-4	03.11.2016	17.07.2017	36,6	
M2-5 (n=14)				
1607.(13)-1	28.11.2016	04.08.2017	35,6	
1608.(13)-3	28.11.2016	04.08.2017	35,6	
1609.(13)-1	28.11.2016	04.08.2017	35,6	
1614.(14)-1	13.12.2016	23.08.2017	36,1	
1617.(14)-1	14.12.2016	23.08.2017	36	
1623.(15)-1	19.01.2017	19.09.2017	34,7	X
1624.(15)-3	19.01.2017	03.07.2017	23,6	X
1645.(16)-1	10.04.2017	02.08.2017	16,3	X
1646.(17)-1	14.04.2017	01.09.2017	20	X
1647.(17)-3	14.04.2017	21.12.2017	35,9	
1684.(18)-1	09.08.2017	19.04.2018	36,1	
1685.(18)-3	09.08.2017	19.04.2018	36,1	
1686.(18)-2	09.08.2017	19.04.2018	36,1	
1687.(18)-4	09.08.2017	19.04.2018	36,1	

Tabelle 27: Gesamtübersicht der im AR erzielten Maximalgeschwindigkeiten (V_{\max})in m/min .

Gruppe	Tier-ID	Monat 2	Monat 4	Monat 6	Monat 8
Kontrolle	1546.(1)-1	–	–	33	–
	1551.(2)-1	–	–	33	–
	1552.(2)-1	–	–	27	–
	1554.(3)-1	–	–	39	–
	1556.(3)-1	–	–	30	–
	1561.(4)-2	–	–	21	–
	1577.(8)-2	–	–	24	–
	1594.(11)-3	–	–	27	–
	1596.(11)-4	–	–	27	–
	1604.(12)-1	–	–	21	–
	1610.(13)-3	–	–	21	–
M2-9	1589.(10)-1	27	36	33	33
	1590.(10)-3	18	33	33	28,8
	1591.(10)-2	27	30	30	27
	1592.(10)-4	24	36	30	–
	1593.(11)-1	30	33	30	30
	1595.(11)-2	27	36	32	30
	1600.(12)-1	24	33	30	30
	1601.(12)-3	30	24	27	27
M4-9	1559.(4)-1	–	27	30	27
	1560.(4)-3	–	24	24	27
	1562.(5)-1	–	30	36	33
	1574.(8)-1	–	30	36	33
	1576.(8)-3	–	24	33	29,4
	1581.(9)-1	–	42	33	33
	1582.(9)-3	–	30	42	36
	1583.(9)-2	–	27	33	33
	1584.(9)-4	–	34,2	27	33
M2-5	1607.(13)-1	39	42	36	30
	1608.(13)-3	42	39	39	32,4

Anhang

1609.(13)-1	41,1	39	33	24
1614.(14)-1	27	30	33	30
1617.(14)-1	28,8	30	33	27
1623.(15)-1	39	33	30	27
1624.(15)-3	23,4	24	–	–
1645.(16)-1	27	–	–	–
1646.(17)-1	33	33	–	–
1647.(17)-3	33	33	22,8	24
1684.(18)-1	39	36	27,6	27
1685.(18)-3	30	27	24	27
1686.(18)-2	36	33	27	24
1687.(18)-4	33	27	24	18

Thesen

- I. Ein moderates Laufbandtraining führt zu einer Steigerung der individuellen Maximalgeschwindigkeiten männlicher STR/ort-Mäuse und trägt bei Trainingskontinuität zu einem Abmildern altersassoziierter Geschwindigkeitsreduktionen bei.
- II. Die regelmäßige Durchführung eines Laufbandtrainings moderater Intensität führt zu einem Aufbau an Knochenmasse in männlichen STR/ort-Mäusen.
- III. Im STR/ort-Mausmodell zeigt sich der kortikale Knochen stärker trainingsresponsiv als der trabekuläre Knochen. Der stärkste Effekt ist hierbei in der Diaphysenmitte der Tibia zu verzeichnen.
- IV. Für einen Knochenaufbau mittels Lauftraining hat der Trainingszeitpunkt im Leben eine größere Bedeutung als die absolute Trainingsdauer.
- V. Das osteoinduktive Potenzial, das durch ein regelmäßiges Lauftraining etabliert werden kann, variiert altersabhängig und korreliert nicht direkt mit der Trainingsintensität.
- VI. Die Inzidenz und Schwere osteoarthrotischer Kniegelenksdegenerationen bleibt im STR/ort-Mausmodell von einem moderaten Laufbandtraining unberührt – unabhängig vom Ausprägungsgrad der Läsionen zum Trainingszeitpunkt.
- VII. Im STR/ort-Mausmodell stellt Verweigerungsverhalten keinen adäquaten non-invasiven Parameter zur Evaluation des individuellen Krankheitsfortschritts der primären OA dar.

Danksagung

Mein tiefer Dank gilt zu aller erst meiner Doktormutter und Betreuerin Frau Prof. Dr. Müller-Hilke, ohne welche dieses Projekt nicht möglich gewesen wäre. Für ihre Unterstützung und Hilfe, konstruktive Kritik sowie endlose Geduld bin ich zutiefst dankbar. Gleichzeitig möchte ich mich für das (unbeabsichtigte) Austesten der Strapazierfähigkeit einiger dieser Eigenschaften aufrichtig entschuldigen.

Weiterer Dank gilt Frau Marlies Dettmer für ihren Rat, die Einarbeitung und ihre tatkräftige Unterstützung in der Durchführung der histologischen Aufarbeitungen. Herrn Dr. Robby Engelmann, Herrn Dr. Robin Hollinski sowie Herrn Dr. Paul Lübcke für die Einarbeitungen im Labor und in einen Großteil der Methodik, ihre Unterstützung und offenen Ohren bei verschiedensten Fragestellungen.

Zudem möchte ich Frau Prof. Dr. Brigitte Vollmar danken, an deren Institut für experimentelle Chirurgie (Rudolf-Zenker-Institut) mir die notwendige Infrastruktur – vom Laufband und der Tierhaltung, bis zum μ CT – zur Verfügung gestellt wurde. Explizit seien hierbei Frau Ilona Klamfuß und Frau Karin Gerber hervorgehoben, ohne deren Arbeit und Enthusiasmus in der Tierzucht dieses Vorhaben nicht zu realisieren gewesen wäre.

Herrn Tim Buchholz, Herrn Dr. Julien P. Irmer und Frau Luise Barthel gilt meine große Dankbarkeit und Anerkennung für ihre aufwendige Korrekturarbeit, konstruktive Kritik und freundschaftliche Ermutigung.

Schlussendlich möchte ich auch meiner Familie und Partnerin danken, die nicht nur unendliche Geduld für mich aufbrachten, sondern stets an mich und die Fertigstellung dieser Arbeit geglaubt haben – manchmal mehr, als ich es selbst konnte.

Finish it before it finishes you – Florence Gaub

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere durch eigenhändige Unterschrift eidesstattlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, wurden als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Rostock, der 03. Januar 2025