

Aus der Anatomischen Anstalt der Ludwig Maximilian Universität München
Vorstand (kommisarische Leitung): Prof. Dr. med Laurenz Wurzinger

CT-Osteoabsorptiometrie und Histomorphometrie nach
Patellarsehnenplastik des vorderen Kreuzbandes beim Schaf

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Annick Hélène Weber
Aus München
2009

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität zu München

Berichterstatter: Prof. Dr. med M. Müller-Gerbl
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med Gerd Ullrich Müller-Lisse

Dekan: Prof. Dr. med Dr, h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung: 14.10.2010

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Allgemeine Einleitung	5
1.2	Anatomische und pathologische Grundlagen	7
1.2.1	Aufbau des Kniegelenkes	7
1.2.2	Das vordere Kreuzband	9
1.2.3	Ruptur des vorderen Kreuzbandes	11
1.3	Die subchondrale Knochenlamelle	16
1.3.1	Morphologie	16
1.3.2	Funktion	17
1.3.3	Darstellung der subchondralen Mineralisierungsmuster	19
1.3.3.1	Röntgendensitometrie	19
1.3.3.2	CT-Osteoabsorptiometrie	20
1.4	Tiermodell	21
1.4.1	Aufbau des Schafkniegelenks	21
1.4.2	Unterschiede im Kniegelenksaufbau von Mensch und Schaf	21
1.5	Fragestellung	23
2	Material und Methoden	24
2.1	Material	24
2.2	Methoden	26
2.2.1	CT-Osteoabsorptiometrie (CT-OAM)	26
2.2.1.1	Anfertigung der CT-Datensätze	26
2.2.1.2	Rekonstruktion der Densitogramme mittels CT-Osteoabsorptiometrie	26
2.2.1.3	Auswertung der Lage der Dichtemaxima	29
2.2.1.4	Statistik	31
2.2.2	Histologie und Morphometrie	32
2.2.2.1	Methylmethacrylat-Einbettung	32
2.2.2.2	Mai-Grünwald-Giemsä Färbung	33
2.2.2.3	Morphometrische Auswertung	33
2.2.2.4	Statistik	37
3	Ergebnisse	38
3.1	CT-Osteoabsorptiometrie	38
3.1.1	Dichtemuster und Lage der Dichtemaxima der Kontrollegruppe	38
3.1.2	Dichtemuster und Lage der Dichtemaxima der Operierten Gruppe	40
3.1.3	Vergleich der Testgruppen	42
3.2	Histologie und morphometrische Untersuchung	44
3.2.1	Trabekel	44

3.2.1.1 Anzahl der Trabekel	44
3.2.1.2 Dicke der Trabekel	45
3.2.1.3 Abstand der Trabekel	46
3.2.2. Kalzifizierte Zone (KalZ)	47
3.2.2.1 Mittlere Dicke der kalzifizierten Zone	47
3.2.2.2 Maximale Dicke der kalzifizierten Zone	48
3.2.2.3 Minimale Dicke der kalzifizierten Zone	49
3.2.3 Subchondrale Lamelle (SL)	51
3.2.3.1 Mittlere Dicke der subchondralen Lamelle	51
3.2.3.2 Maximale Dicke der subchondralen Lamelle	52
3.2.3.3 Minimale Dicke der subchondralen Lamelle	53
4 Diskussion	56
4.1 Diskussion der Materialien	57
4.1.1 Übertragbarkeit des Tiermodell	57
4.1.2. Beurteilung der Kontrollgruppe	59
4.2. Diskussion der Methoden	60
4.2.1 Beurteilung der CT-OAM	60
4.2.2 Beurteilung der histomorphometrischen Untersuchung	60
4.3 Diskussion der Ergebnisse	62
4.3.1 Ergebnisse der CT-OAM	62
4.3.2 Ergebnisse der Histomorphometrie	64
4.3.3 Gegenüberstellung der Ergebnisse	67
4.4 Ausblick	69
5 Zusammenfassung	71
6 Literaturverzeichnis	73
Danksagung	82
Lebenslauf	83

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einleitung

Knieverletzungen zählen heutzutage zu den häufigsten Sportverletzungen (Louw et al., 2008). Sie treten gehäuft insbesondere bei Fußball, Handball, Volleyball, Rugby (Dallalana et al., 2007) oder Skifahren auf (Childs, 2002). Eine der häufigsten Knieverletzungen ist dabei die Ruptur des vorderen Kreuzbandes (Corry et al., 2000; Flynn et al., 2005; Linko et al., 2005). Das Auftreten dieser Verletzung wird durch die zunehmende „sportliche Aktivität“ innerhalb der verschiedenen Bevölkerungsgruppen begünstigt.

Für die Therapie der Ruptur des vorderen Kreuzbandes stehen sowohl konservative als auch operative Optionen zur Verfügung. Die Therapie der Wahl ist heutzutage die Patellarsehnenplastik. Ohne Rekonstruktion des Kreuzbandes kommt es als Folge dieses Verletzungsmechanismus obligat zur Arthrose. Mittels Rekonstruktion lassen sich zwar kurzfristig gute Ergebnisse erzielen, allerdings wird die Entwicklung der Arthrose dadurch letztlich nur verzögert (Corry et al., 2000; Murray, 2009).

Ein stark erhöhtes Risiko für frühzeitige Arthrose (Bahr et al., 2005) oder für andere Folgeschäden wie Meniskus- und Knorpelläsionen sowie chronische Instabilität als Langzeitschäden (Metak et al., 1999) lassen sich weder durch eine konservative noch durch eine operative Therapie (rekonstruktive Verfahren) völlig verhindern (Irvine et al., 1992; Baker, 1998); (Haim et al., 2006; Hanypsiak et al., 2008). Bis heute stellt sich die Frage nach der Ursache dieser häufigen Spätfolge. Erklärungen hierfür lassen sich möglicherweise in der Pathomechanik finden.

Hinweise auf die zugrunde liegende Pathomechanik geben die subchondralen Mineralisierungsmuster, welche schon sehr früh auf zellulärer Ebene die individuelle mechanische Situation sowie die aktuellen Spannungszustände widerspiegeln (Anetzberger et al., 1994). Dazu wurde von Mueller-Gerbl 1998 Untersuchungen am menschlichen Knie durchgeführt, welche die Mineralisierungsverteilungen unter physiologischen Bedingungen zeigen. Im Gegensatz dazu fanden sich unter pathologischen Bedingungen, z. B. bei Genu varum, abweichende Mineralisierungsmuster mit Verschiebungen der Dichtemaxima. Nach Umstellungsosteotomie und konsekutiver Wiederherstellung physiologischer Verhältnisse kam es ein Jahr postoperativ zu einer signifikanten Verschiebung der Mineralisierungsmaxima hin zu physiologischen Verteilungsmuster. Die Untersuchung der subchondralen Mineralisierungsmuster mittels CT-OAM lässt also Rückschlüsse darauf zu, ob eine Pathomechanik vorliegt und wie sich diese unphysiologische Spannungsverteilung entwickelt.

Es wurde im Rahmen dieser Arbeit mittels CT-OAM geprüft, ob nach Transplantation des vorderen Kreuzbandes eine Pathomechanik vorliegt und in einem zweiten Ansatz

anschließend mittels histologischer Verfahren die zugrunde liegende Morphologie untersucht. Dieser Schritt lässt Aussagen darüber zu, inwieweit die Mineralisierungsmuster und die strukturellen Parameter korrelieren.

1.2 Anatomische und pathologische Grundlagen

1.2.1 Aufbau des Kniegelenkes

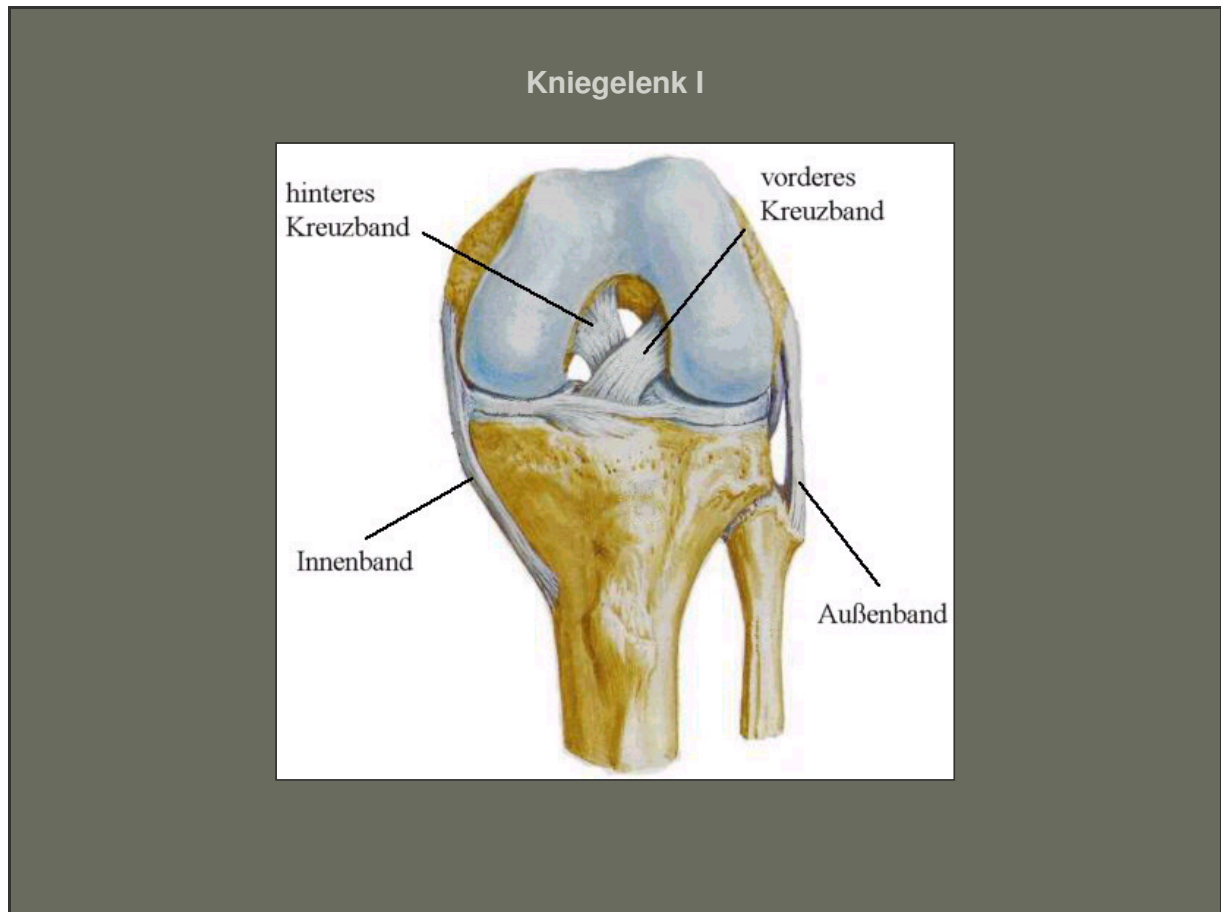


Abbildung 1 Schematischer Aufbau des humanen Kniegelenks. Über den Kreuzbändern befindet sich der Femur darunter die Tibia und Fibula. Die Patella ist in dieser Abbildung nicht dargestellt (Putz et al., 2000)

Das Kniegelenk verbindet den Oberschenkel (Femur) mit dem Unterschenkel (Tibia). Es setzt sich aus 2 Gelenken zusammen, nämlich das Femoropatellargelenk und das Femorotibialgelenk.

Das Femoropatellargelenk liegt zwischen Femur und Patella. Dabei handelt es sich um ein Schlittengelenk, bei dem die Patella in einer Furche des Oberschenkelknochens (Trochlea ossis femoris) gleitet. Die Patella ist als Sesambein Teil der Ansatzsehne des Musculus quadriceps femoris. Ihre Aufgaben liegen in der Verlängerung des Hebelarmes des M. quadriceps femoris, in der Senkung des Widerstandes bei der Gleitbewegung der Sehne über den Knochen und zusätzlich in der Führung der Sehne des M. quadriceps femoris.

Das Femorotibialgelenk befindet sich zwischen Femur und Tibia. Bei diesem Gelenk handelt es sich um ein Kondylengelenk. Es setzt sich zusammen aus Femur, Tibia, Patella, zwei Seitenbändern, zwei Kreuzbändern und zwei Menisken (Abbildung 1).

Die Bewegung des Kniegelenkes entspricht einer Roll-Gleit Bewegung, bei der Tibia und Femur übereinander gleiten (Nickel et al., 1984; Böhringer, 1993).

Zwischen Tibia und Femur liegen der mediale und der laterale Meniskus, deren Aufgabe in der Gelenkführung und der Druckverteilung liegt. Die Kniegelenkkapsel wird durch das Innenband verstärkt.

Das Kniegelenk besitzt 2 Freiheitsgrade: Extension 0° und Flexion 130°, Außenrotation bis 40° und Innenrotation bis 10°.

Die Außen und Innenrotation ist nur bei gebeugtem Kniegelenk möglich, da die Innenrotation durch das vordere und hintere Kreuzband gehemmt wird und die Außenrotation durch das äußere und innere Seitenband. Die Seitenbänder stabilisieren das Kniegelenk in der Frontalebene (Abbildung 2).

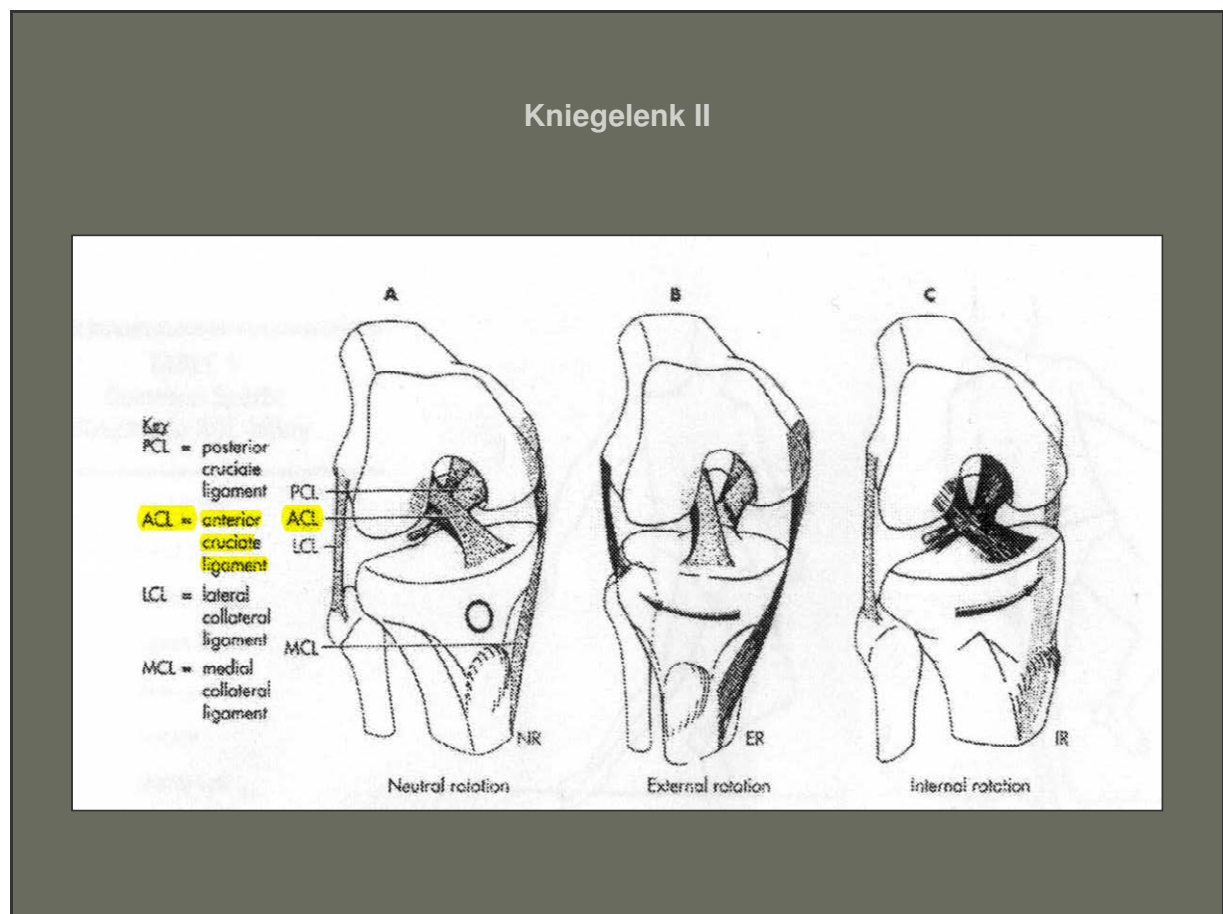


Abbildung 2 Position der kniegelenksstabilisierenden Bänder und ihre Stützfunktion bei verschiedenen Rotationsbewegungen (Girgis et al., 1975; Childs, 2002).

1.2.2 Das vordere Kreuzband

Das Ligamentum cruciatum anterius des Menschen ist ein ca. 2 cm dickes, multifaszikuläres Kollagenfaserbündel mit spiralförmigem, intra-artikulären, extrasynovialen Verlauf (Haus et al., 1987; Deehan et al., 2005).

Dieses Faserbündel teilt sich in einen antero-medialen und einen postero-lateralen Teil auf, wobei der antero-mediale Teil in der Beugstellung die größere Anspannung erfährt und als Konsequenz, das postero-laterale Bündel in der Streckstellung stärker gespannt ist (Sakane et al., 1997).

Es hat seinen Ursprung an der medialen Fläche des Condylus lateralis des Femurs und zieht zur Area intercondylaris anterior der Tibia (Arnoczky, 1983) (Abbildung 3).

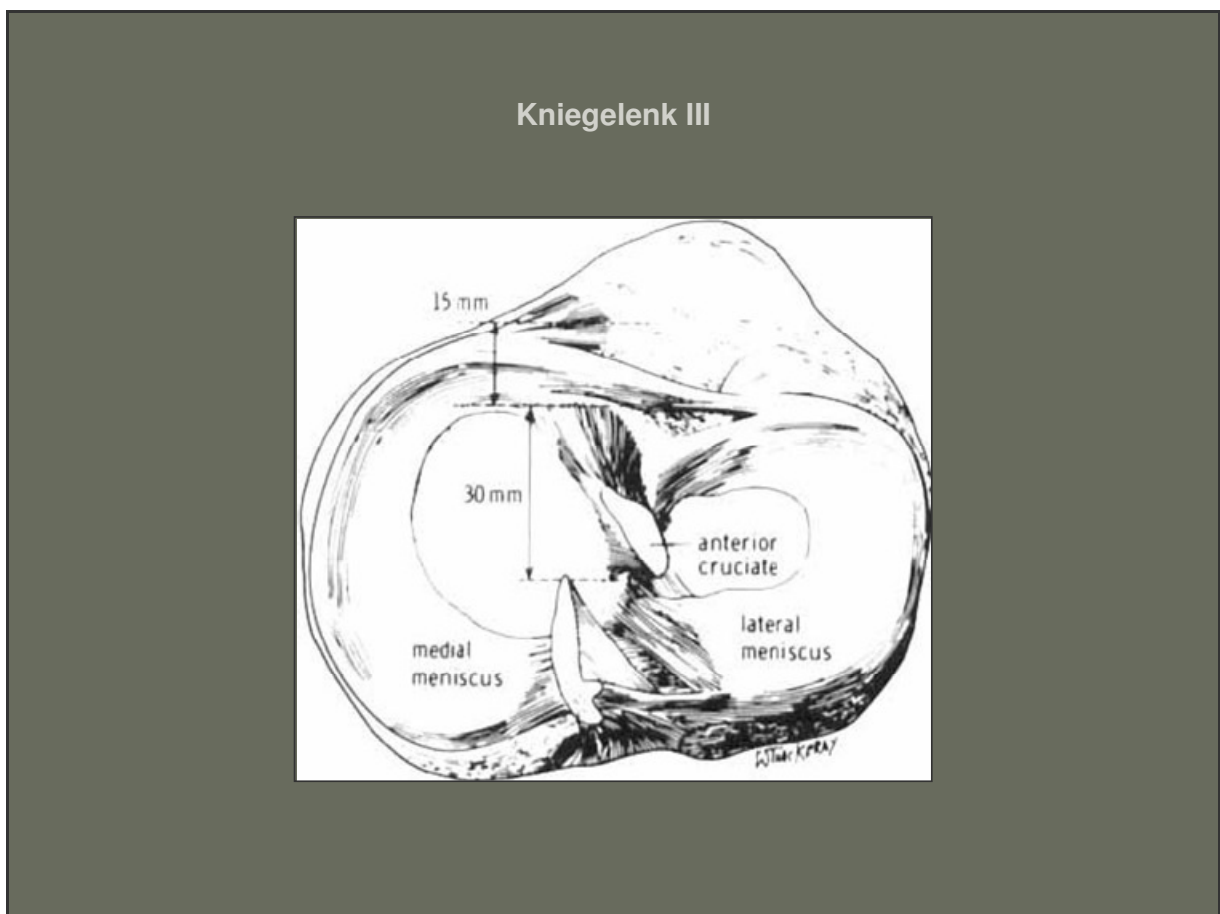


Abbildung 3 Ausdehnung der Fixationsfläche des vorderen Kreuzbandes auf der Tibiagelenkfläche (Girgis et al., 1975; Arnoczky, 1983).

Das vordere Kreuzband ist zusammen mit dem hinteren Kreuzband ein zentrales Führungselement für die physiologische Roll-Gleit Bewegung des Kniegelenkes (Wirth et al., 1974). Die Aufgabe der Kreuzbänder liegt in der Stabilisierung des Kniegelenkes und in der Rotationsbewegung vor allem im gestreckten Zustand (Duthon 2006). Sie verhindern ein

Abgleiten der Gelenkfläche nach vorne oder hinten bzw. hemmen die Rotation vor allem nach innen. Sie entsprechen im weitesten Sinn einer Führungsschiene für den Bewegungsablauf. Somit verhindern sie pathologische Bewegungen vor allem in der Sagittalebene (Verhinderung der Subluxation der Tibia nach ventral) (Abbildung 4).

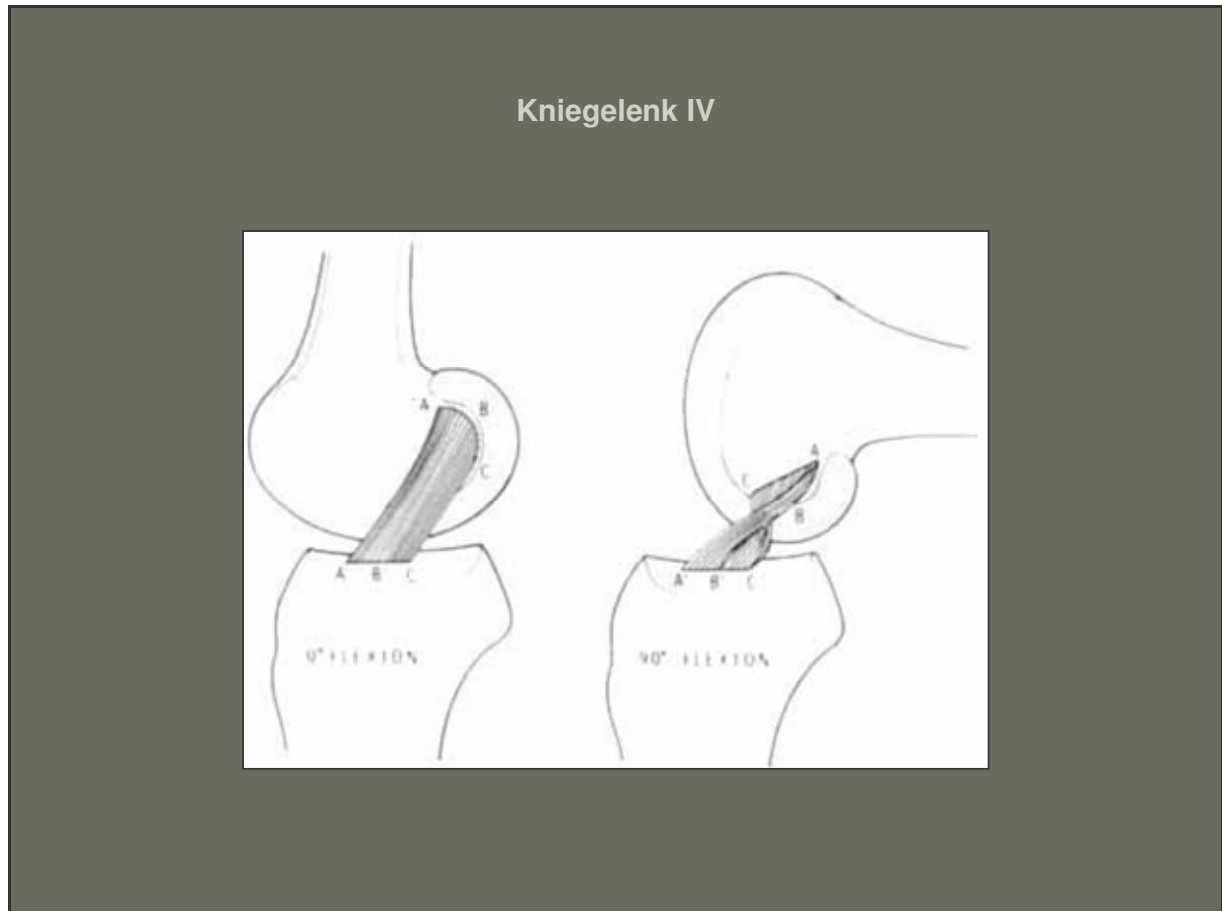


Abbildung 4 Spannungsverhältnisse bei Extension (linke Abbildung) und Flexion (rechte Abbildung) (Girgis et al., 1975; Arnoczky, 1983).

Als Konsequenz der Funktionsweise des Kreuzbandes kommt es bei einer Ruptur zum so genannten vorderen Schubladenphänomen, welches sich mithilfe des Lachman-Test nachweisen lässt wobei sich bei gebeugtem Knie der Unterschenkel von hinten nach vorne schieben lässt (Moll et al., 2003) und zu einem positiven Subluxationstest dem Pivot Shift Test (Lane et al., 2008). Mit Hilfe dieser Tests wird auch im Falle einer operativen Rekonstruktion die Stabilität des Kniegelenkes geprüft.

Bezüglich der Vaskularisation gibt es 2 Hauptkomponenten. Zum einen, die Gefäßkomponente: die Aa. genus dist. lat. et med., welche jeweils paarig aus der A. poplitea entspringen (Kennedy et al., 1974) und das Rete articulare genus. Dieses Arteriengeflecht

versorgt den vorderen Bereich des Kniegelenkes und entspringt ebenfalls aus der A. poplitea (Moll et al., 2003).

Zum anderen, die Weichteilkomponente, : der synoviale Überzug der Kreuzbänder und der infrapatellare Fettkörper, welche von einem Kapillarnetz durchzogen sind. Die Blutversorgung erfolgt hierbei über die A. genus medialis (Arnoczky et al., 1979; Arnoczky, 1983; Böhringer, 1993).

Eine wichtige Rolle für die Innervation spielen einerseits der N. tibialis, andererseits Mechanorezeptoren mit vasomotorischen, propriozeptiven und sensorischen Funktionen. Man unterscheidet hier 3 Subtypen. Zum Messen der Beschleunigung und der Geschwindigkeit mit gleichzeitiger Positions- und Bewegungsänderung dienen zwei langsam adaptierende Mechanorezeptoren vom Ruffinotyp und zur Signalisierung der Bewegungsabläufe ein dritter, schnell adaptierender, Rezeptor vom Typ der Pacinikörperchen. Zusätzlich sind für die Schmerzwahrnehmung noch freie Nervenendigungen vorhanden (Arnoczky, 1983) (Schutte et al., 1987) (Deehan et al., 2005). Durch die Mechanorezeptoren beeinflussen die Kreuzbänder über ein neurologisches Feedback-System die muskuläre Stabilisierung des Gelenkes (Goldstein et al., 2001). Im weitesten Sinne entsprechen die Kreuzbänder einem sensorischem Organ, welches das ZNS mit Informationen über auf das Gelenk einwirkende Kräfte versorgt (Wroble et al., 1990).

1.2.3 Ruptur des vorderen Kreuzbandes

Bei der Ruptur des vorderen Kreuzbandes handelt es sich um eine sehr häufige Verletzung (Daniel et al., 1994). Jährlich kommt es z. B. in den Vereinigten Staaten zu mehr als 250.000 Rupturen des vorderen Kreuzbandes (Huston et al., 2000; Griffin et al., 2006), davon 38.000 bei Frauen (Toth et al., 2001). Frauen sind allerdings im direkten Vergleich 2-8 mal häufiger betroffen als Männer, die dieselben Sportarten ausüben (Gwinn et al., 2000; Huston et al., 2000).

Vor allem bei Mannschaftssportarten wie Fußball oder Basketball sind Frauen einer wesentlich höheren Verletzungsgefahr ausgesetzt als Männer (Arendt et al., 1995).

Am häufigsten von dieser Verletzung betroffen ist dabei die Altersgruppe von 15-25, die oft „Stop and Go“- Sportarten wie Tennis oder Squash bzw. Mannschaftssportarten wie Fußball oder Handball betreibt (Griffin et al., 2000; Griffin et al., 2006).

Man unterscheidet 2 Verletzungsmechanismen (Childs, 2002):

1. Verletzungen, die aufgrund eines Kontaktes (Zusammenprall mit einer anderen Person oder Sturz) entstehen (sog. contact injury). Pathogenetisch sind hierfür die abrupte Dezeleration, plötzlicher Richtungswechsel sowie das Einwirken von Scherkräften durch

seitlichen Varus- oder Valgus-Stress die wichtigsten Auslöser (Boden et al., 2000; Childs, 2002).

2. Kreuzbandrisse, zu denen es ohne direkten Kontaktmechanismus kommt (non contact injury). 70 % der Verletzungen ereignen sich auf diese Weise (Haim et al., 2006).

Die häufigsten Verletzungsmechanismen sind dabei sog. Valgus- Rotations-Traumen, wobei das Kniegelenk fixiert ist und es zu einer Verdrehung des Oberkörpers gegen das Knie kommt. Ebenso ist eine ruckartige Innenrotation des Kniegelenkes als Ursache eines Risses des vorderen Kreuzbandes möglich. Diese Verletzungsmuster entstehen häufig im Rahmen von Dezelerations-Vorgängen wie abruptem Abbremsen, Landen aus einer Sprungbewegung oder aufgrund eines Richtungswechsels (Boden et al., 2000; Childs, 2002; Deehan et al., 2005) (Abbildung 5).



Abbildung 5 Mögliche Verletzungsmechanismen des vorderen Kreuzbandrisses (Childs, 2002)

Die vordere Kreuzbandruptur kann als Einzelverletzung singulär auftreten. Häufiger ist allerdings, vor allem bei Kontakt-Verletzungen, eine Kombination mit Innenband sowie Meniskusverletzungen (in bis zu 50% der Fällen) (Fithian et al., 2002) oder anderen

Bandverletzungen des Knies zu beobachten (Unhappy Triad) (Childs, 2002; Stevens et al., 2006).

Hinsichtlich der therapeutischen Versorgung unterscheidet man zwischen akuter und chronischer Läsion sowie zwischen operativem und konservativem Procedere.

Das Ziel jeder operativen Rekonstruktion sollte es sein, die Stabilität des Knies wiederherzustellen, eine gute Beweglichkeit zu erhalten, sowie eine zusätzliche Verletzung des Knorpels oder der Menisci zu verhindern (Deehan et al., 2005).

Die Versorgung der akuten Kreuzbandruptur erfolgt operativ, entweder durch Augmentationsnaht, oder durch autologes oder allogenes Transplantat (Scherer et al., 1996; Baer et al., 2007). Wobei als autologe Transplantate die Patellarsehne sowie Harmstring Sehnen (Sehne der Mm. semitendinosus und gracilis) und die Sehne des M. quadriceps verwendet werden.

Bei der Therapie der chronischen Kreuzbandläsion stellt die Patellarsehnenplastik die Methode der Wahl dar (Scherer et al., 1996). Dabei stellt die Operationstechnik nach Brückner mit einer Anwendungshäufigkeit von 62,5% die mit Abstand am häufigsten verwendete Operationsmethode dar (Scherer, 1992; Bohringer et al., 1995). Dabei wird die Patellarsehne als freies Transplantat verwendet und mit Knochenblöcken verankert.

Seit einigen Jahren wird zunehmend öfter das Verfahren der Kreuzbandrekonstruktion mittels Zwei-Bündel Technik verwendet, Langzeitergebnisse dieser Operationsmethode stehen allerdings noch aus (Shen et al., 2007; Steckel et al., 2007).

Daneben besteht alternativ die Möglichkeit einer konservativen Therapie.

Allerdings liefern alle Möglichkeiten der autologen vorderen Kreuzbandrekonstruktionen bisher keine völlig befriedigenden Langzeitergebnisse (Beynon et al., 2005; Beynon et al., 2005). Diese negativen Konsequenzen im Hinblick auf Heilung werden unter dem Begriff „ACL injury cascade“ zusammengefasst. In diesem Komplex der Folgen gehen sowohl die Subluxation des Gelenkes als auch mögliche Begleitverletzungen mit ein (Daniel et al 1993) (Abbildung 6).



Abbildung 6 ACL Injury Cascada nach Fithian et al 2002 (Fithian et al., 2002)

Die Behandlungsmethodik der Ruptur des vorderen Kreuzbandes nimmt in der Orthopädie eine Sonderstellung ein. Gerade auf dem aktuellen Forschungsstand gibt es immer noch Unstimmigkeiten bezüglich der optimalen Therapie (Fithian et al., 2002). Eine wichtige Rolle spielt hierbei vor allem die Tatsache, dass selbst nach operativer Therapie die Langzeitfolge der Arthrose nicht verhindert werden kann.

Mit dem Reißen des vorderen Kreuzbandes wird dem Knie sein zentrales Führungs- und Stabilitätselement genommen. Mögliche Folgen sind Meniskus- oder Knorpelschäden sowie eine Prädisposition für frühzeitig auftretende degenerative Veränderungen. Das Ziel bei der Versorgung von Patienten mit vorderer Kreuzbandruptur ist es, diese Folgen zu verhindern und den Patienten die Möglichkeit zu geben, das gewünschte Maß an körperlicher Aktivität bzw. sportlicher Betätigungsmöglichkeit wieder zu erlangen.

Deshalb muss bei jedem Patienten individuell je nach Alter, Anspruch an körperlicher Aktivität und sonstige Lebensumstände eine entsprechende Therapie gewählt werden. Dabei ermöglicht nach derzeitigem Wissensstand die operative Therapie in der Regel eine bessere Wiederaufnahme sportlicher Aktivitäten und minimiert die Wahrscheinlichkeit für das

Auftreten von Langzeitschäden (Lobenhoffer et al., 1993; Goldstein et al., 2001; Deehan et al., 2005).

Bei 50-70 % der Patienten mit nicht operativ therapierter vorderer Kreuzbandruptur sind nach ca 20 Jahren radiographische Veränderungen nachweisbar: ein erster Hinweis auf Arthroseentstehung (Gillquist et al., 1999; Beynnon et al., 2005).

Wenn man allerdings die Kosten der verschiedenen Therapieoptionen vergleicht, so kostet die operative Therapie mit \$11 500 ein Mehrfaches im Vergleich zu \$2000 für eine konservative Therapie (Goldstein et al., 2001). Diese Durchschnittswerte aus der amerikanischen Fachliteratur dürften in Relation auch für die Behandlungsposten in Deutschland gelten. Der Kostenfaktor ist im Hinblick auf die Bemühungen um Ausgabenkürzungen auch im deutschen Gesundheitswesen nicht zu vernachlässigen.

Die große Herausforderung heutzutage besteht darin, zu verstehen, vorherzusehen und möglichst zu verhindern, dass nach Ruptur des vorderen Kreuzbandes die physische Beweglichkeit und damit die Aktivität und Lebensqualität des Patienten auf lange Sicht zu stark eingeschränkt wird (Fithian et al., 2002). Deshalb sollte es das Ziel sein, für den jeweiligen Patienten die individuell angepasste Therapieoption, sei es eine konservative oder operative Therapie, zu finden. Die Folgen und Einschränkungen infolge einer Ruptur sind umso gravierender, je höher das sportliche Niveau bzw. das Aktivitätslevel der betroffenen Person vor der Verletzung war.

1.3 Die subchondrale Knochenlamelle

1.3.1 Morphologie

Der Fachterminus „Subchondrale Knochenplatte“ ist ein in der Literatur vielfach verwendeter Begriff, um die anatomischen Strukturen im gelenknahen Bereich des subchondralen Knochens zusammenzufassen. Bezüglich der Definitionen im Hinblick auf die genaue Abgrenzung der untersuchten Strukturen dieses Bereiches gibt es je nach Untersucher und Fragestellung deutliche Abweichungen.

Diese Strukturen umfassen einerseits die kalzifizierte Zone des Gelenkknorpels, andererseits die darunter liegende Zone der Knochenlamelle, welche in die Spongiosa übergeht. Duncan et al. sowie Clark und Huber beschreiben die subchondrale Knochenplatte als Grenze zwischen dem Gelenkknorpel und der Markhöhle. Diese besteht aus der kalzifizierten Zone und der subchondralen Lamelle (Duncan et al., 1987); (Clark et al., 1990); (Muller-Gerbl, 1998). Milz und Putz sprechen von einer „Subchondralen Mineralisierungszone“ (Milz et al., 1994) Dieses umfasst den kalzifizierten Knorpelanteil einerseits und die darunter liegende subchondrale Knochenlamelle andererseits. Die darunter liegende Trabekel-Strukturen werden bei dieser Betrachtungsweise nicht berücksichtigt. Böhringer et al. beziehen bei ihren Beschreibungen die subchondrale Spongiosa dagegen mit ein (Bohringer et al., 1995).

Die vorliegende Arbeit orientiert sich bezüglich der Definition der subchondralen Knochenplatte an dem in Abbildung 7 dargestellten Schema nach Müller-Gerbl. Die subchondrale Knochenplatte umfasst hierbei sowohl die kalzifizierte Zone als auch die unmittelbar darunter liegende subchondrale Lamelle. Die daraus entspringenden Trabekel werden als „Unterstützende Trabekel“ bezeichnet, welche bereits zum subartikulären Bereich gerechnet werden (Muller-Gerbl, 1998).

Diese beiden Strukturen wurden im Rahmen der zu behandelnden Fragestellung gesondert voneinander untersucht bzw. ihre Dicke gemessen. Die subchondrale Lamelle markiert dabei sozusagen den Übergang von der kalzifizierten Zone der subchondralen Knochenplatte zu den Trabekeln der Spongiosa und stellt somit eine Transitionszone dar. Die subartikulären Trabekel der Spongiosa wurden in einem getrennten Bearbeitungs-Punkt ebenfalls untersucht.



Abbildung 7 Schematische Darstellung des hyalinen Gelenkknorpels und der darunter liegenden subchondralen Knochenschicht (Muller-Gerbl, 1998)

1.3.2 Funktion

Anpassungsvorgänge im Bereich von Knochen und Knorpel wurden bereits über einen langen Zeitraum untersucht und beschrieben. Ende des 19. Jahrhunderts beschrieb Julius Wolff Umbauvorgänge in der Architektur des Knochens nach mechanischer Beanspruchung. Daraus leitet sich das Wolff'sche Transformationsgesetz ab, welches besagt, dass jede Funktionsstörung bzw. Funktionsänderung eines Gelenkes eine Strukturveränderung zur Folge hat (Wolff, 1892).

Mitte des 20. Jahrhunderts stellt Pauwels die Folgen von mechanischer Beanspruchung für Knorpel, Bänder und Sehnen dar. Er beschreibt in seiner Theorie der „kausalen Histogenese“ Zusammenhänge zwischen der Funktion und der daraus resultierenden Morphologie der Binde- und Stützgewebe (Pauwels, 1965; Muller-Gerbl, 1998).

Diese Forschungsansätze von Pauwels wurden u. a. von Carter und Kummer weitergeführt und vertieft. Carter fasste die Ergebnisse und die untersuchten Phänomene in dem Begriff „loading history“ zusammen (Carter, 1984). Dieser umfasst die zeitliche Summation der Spannungsverteilung an der Gelenkfläche. Demnach hat dies einen adaptiven

stressregulierten Umbau zu Folge (Carter et al., 1992). Kummer beschrieb die Reaktion von Knochen auf „Stress“ als eine Art Feedbacksystem: danach führt Aktivität zur Hypertrophie und Inaktivität zu Atrophie (Kummer, 1995). Auf die hyaline Gelenkfläche übertragen resultiert daraus der Gedanke, dass die Dickenverteilung des Gesamtknorpels als auch die Dickenverteilung der kalzifizierten Zone nicht homogen sind, sondern mit der mechanischen Langzeitbeanspruchung korrelieren (Muller-Gerbl, 1998).

Lokale Langzeitbeanspruchung bzw. unterschiedliche physiologisch und pathologisch bedingte Druckverteilungen im Bereich der Gelenkflächen resultieren in einem typischen subchondralen Mineralisierungsmuster. Dieses Phänomen und die dabei auftretende Veränderungen und Verschiebungen wurden bereits verschiedentlich untersucht und beschrieben (Noble et al., 1985; Muller-Gerbl et al., 1993; Anetzberger et al., 1994; Milz et al., 1994; Bohringer et al., 1995; Muller-Gerbl, 1998).

Müller-Gerbl untersuchte die Mineralisierungsmuster an verschiedenen Gelenken, unter physiologischen und pathophysiologischen Beanspruchungen.

Bei Gesunden fand sich dabei für das Tibiaplateau sowohl im medialen als auch im lateralen Kompartiment ein zentrales Dichtemaximum. Die Knochendichte nahm zur Peripherie hin konzentrisch ab, war aber medial höher als lateral, wo sich die Bereiche höchster Dichte eher medio-dorsal zeigten (Anetzberger et al., 1994); (Muller-Gerbl, 1998). Im Gegensatz dazu kam es bei Patienten mit Fehlstellungen vom Typ des Genu valgum im lateralen Bereich zu einer Dichtezunahme des Mineralisierungsmusters und medial zu einer Abnahme der Dichte sowie zu einer Verschiebung des Dichtemaximums nach lateral.

Bei Patienten mit Fehlstellung vom Typ des Genu varum wurden die Mineralisierungsmuster vor und nach einer operativen Umstellungsosteotomie verglichen. Dabei zeigte sich ein Jahr postoperativ insgesamt eine signifikante Reduktion der Mineralisierung (Muller-Gerbl, 1998). Diese Untersuchungen belegen die Aussagekraft der subchondralen Mineralisierungsverteilung hinsichtlich der Beanspruchung eines Gelenkes. Dabei spielen für die Mineralisierungsmuster und die Spannungsverteilungen - über einen längeren Zeitraum beobachtet - mehrere Faktoren eine Rolle: zum einen die Größe und Lage der Kontaktfläche, zum anderen die Höhe und Richtung der einwirkenden Kraft. Lage und Größe sind umso physiologischer, wenn sie sich in relativ zentraler Lage befinden und dabei weder zu wenig noch zu viel Kontakt aufweisen. Zu hohe Krafteinwirkung führt dagegen, zu schnelleren unphysiologischen Veränderungen (Abbildung 8)

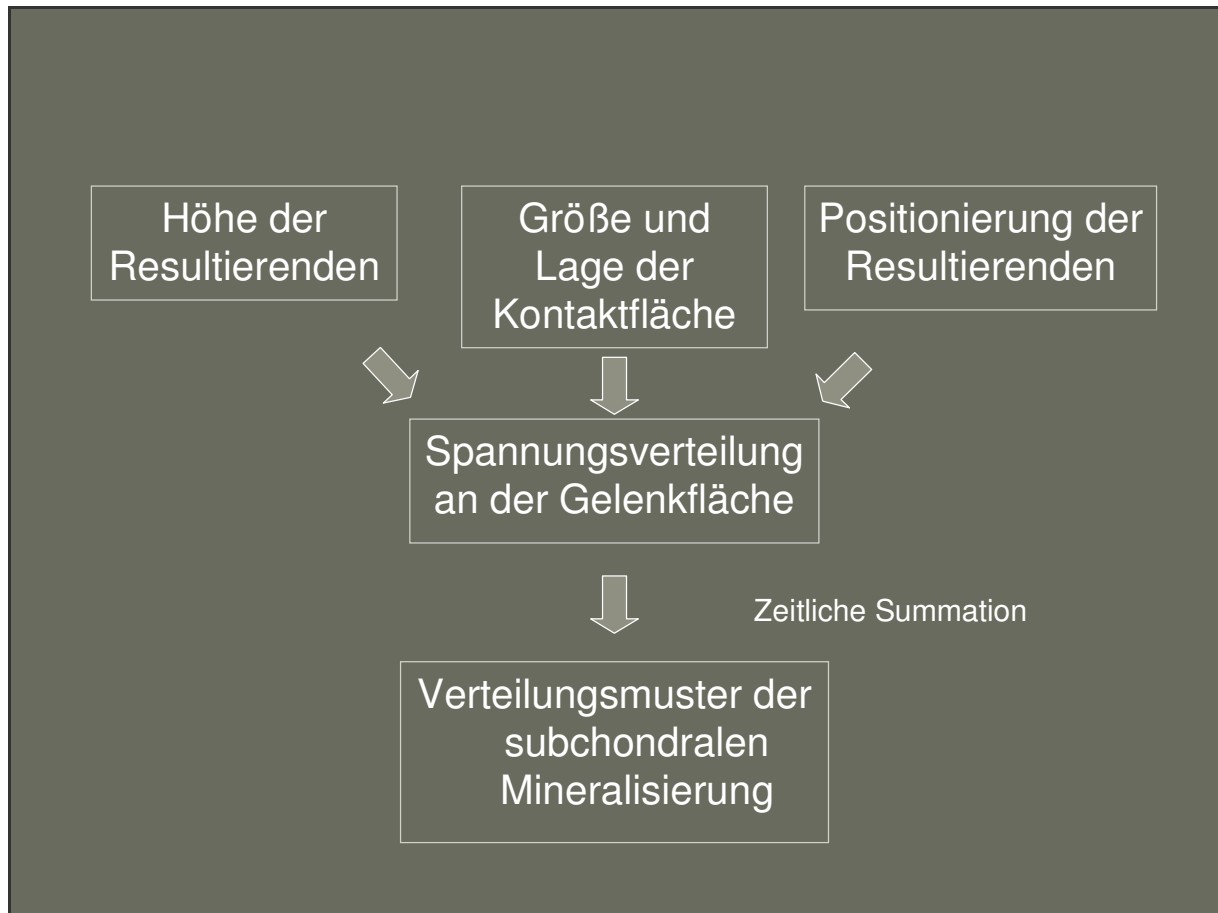


Abbildung 8 Spannungsverteilung an der Gelenkfläche und Einfluss auf die Mineralisierungsmuster (Anetzberger et al., 1995)

1.3.3 Darstellung der subchondralen Mineralisierungsmuster

Um die an der Gelenkfläche auftretenden Veränderungen zu erfassen und zu quantifizieren, ist eine entsprechende Darstellungsmöglichkeit unabdingbar. Prinzipiell gibt es zwei etablierte Methoden zur Darstellung der Dichteverteilung der subchondralen Knochenlamelle, zum einen die bereits ältere Röntgendensitometrie, zum anderen das Verfahren der CT-Osteabsorptiometrie. Der grundlegende Unterschied zwischen diesen beiden Methoden besteht darin, dass die Röntgendensitometrie wegen der Aufarbeitungsmethode des Untersuchungsmaterials nicht am Lebenden angewendet werden kann.

1.3.3.1 Röntgendensitometrie

Das Verfahren der Röntgendensitometrie hat Pauwels erstmals 1955 beschrieben. Es wurde dann zuerst von Konermann (Konermann, 1971), anschließend von Schleicher et al. (Schleicher et al., 1980) weiterentwickelt. Bei dem Ergebnis handelt es sich um ein Summationsbild von äquidensiten Bereichen in Röntgenbildern. Technisch wird das Präparat

des zu untersuchenden Knochens in dünne Schichten zersägt, welche jeweils geröntgt werden. Diese Röntgenbilder dienen als Vorlage für Äquidensitätsbilder. Gleiche Graustufen stellen jeweils Bereiche mit vergleichbarer Knochendichte dar.

Diese Methode hat allerdings mehrere Nachteile. Sie liefert keine Informationen über die flächenhafte Gelenkbeanspruchung. Der Aussagewert bezüglich quantitativer Dichteverteilung ist begrenzt. Da das Untersuchungsmaterial bei der Untersuchung zerstört wird kann es nur einmalig verwendet werden und eignet sich nicht für Verlaufsuntersuchungen und Darstellung am Menschen (Mayer, 2005).

1.3.3.2 CT-Osteoabsorptiometrie

Die CT-OAM basiert auf dem Verfahren der Computertomographie, welche ursprünglich 1971 von Hounsfield und Cormack entwickelt wurde. Müller-Gerbl et al entwickelten daraus zum Nachweis der lokalen Dichteverteilung am Lebendem das Verfahren der CT-OAM (Muller-Gerbl et al., 1989). Diese Methode erlaubt eine flächenhafte Darstellung der subchondralen Knochendichte, ausgedrückt in Hounsfield Einheiten, und der Mineralisierungsverteilung in einem Densitogramm. Die lokale Beanspruchung der Gelenkfläche lässt sich somit anhand von morphologischen Parametern beschreiben (Muller-Gerbl et al., 1990) Die CT-OAM bietet eine Reihe von Vorteilen, unter anderem die vielfältigen Einsatzmöglichkeiten. Dieses Verfahren eignet sich zum einen zur Grundlagenforschung, für diagnostische Untersuchungen sowie zu Verlaufskontrollen, da es sich um ein nicht invasives schmerzloses Verfahren handelt. Es lassen sich hiermit zeitliche Verläufe dokumentieren und Aussagen über die Entwicklung der mechanischen Situationen im Gelenken machen (Muller-Gerbl et al., 1992).

1.4 Tiermodell

Zu Studienzwecken werden häufig Tiermodelle herangezogen, um Fragestellungen am Menschen zu klären, obwohl sich kein Tiermodell der experimentellen Chirurgie eins zu eins auf die klinische Situation am Menschen übertragen lässt. Wichtige Kriterien zur Auswahl der geeigneten Tierspezies sind Physiologie, topographische und funktionelle Anatomie sowie die morphometrischen Proportionen. Von den in der Kniegelenkschirurgie häufig verwendeten Tieren ist das Schaf in diesen Aspekten dem Menschen am nächsten. Aus diesen Gründen wurde das Schaf als Versuchstier gewählt. Ein Nachteil bei der Wahl des Schafes als Versuchstier liegt allerdings in der „fehlenden Compliance“. Das Schaf als Herdentier hat eine hohe Neigung zu Panikreaktionen: es zeigt ein stark ausgeprägtes Fluchtverhalten, bei dem es keinerlei Rücksicht auf Schmerzen nimmt (Kasperczyk et al., 1986; Scherer, 1992; Pearce et al., 2007).

1.4.1 Aufbau des Schafkniegelenks

Der Aufbau des Schafkniegelenks stellt sich wie folgt dar: Die Gelenkfacetten von Tibia und Femur sind konvex. Das Gelenk besteht aus einem antero-lateralen und einem postero-lateralen Komplex, wobei der antero-laterale Komplex durch die Sehne des M. extensor digitorum longus und der postero-laterale Komplex durch den M. popliteus verstärkt wird. Die Fibula ist nur rudimentär ausgebildet und dementsprechend funktionslos. Der Radius der Ruheposition des Kniegelenkes liegt zwischen 0-35-60°. Die Meniski sind scheibenförmig angelegt. Das vordere Kreuzband besteht aus zwei Faserbündeln mit entsprechenden tibialen Ansätzen.

1.4.2 Unterschiede im Kniegelenksaufbau von Mensch und Schaf

Vergleicht man die Unterschiede in der funktionellen und topographischen Anatomie der Kniegelenke von Mensch und Schaf so fällt folgendes auf: bezüglich der Bewegung des Kniegelenkes im Allgemeinen zeigt sich beim Schaf eine stärkere passive Flexion und eine erhöhte Schlussrotation sowie ein Extensionsdefizit von 15-20°. Die Fibula spielt für die Mechanik und Stabilität des Knies beim Menschen eine wichtige Rolle, wohingegen sie beim Schaf nur rudimentär ausgebildet ist,

Die Gelenkfacetten von Femur und Tibia sind beim Schaf jeweils konvex geformt während beim Menschen die Gelenkfacette der Tibia konkav und die Gelenkfläche des Femurs konvex geformt sind.

Die Bandbelastung des Schafknies ist mit der des Menschen vergleichbar. Allerdings verhalten sich die Ausprägung bzw. die Dicke und die Belastbarkeit der vorderen und

hinteren Kreuzbänder genau spiegelverkehrt. Beim Schaf ist das vordere Kreuzband wesentlich stärker und belastbarer als beim Menschen (Kasperczyk et al., 1986). Der antero-mediale Faserbündel-Anteil ist im Vergleich zum postero-lateralen Teil deutlich stärker ausgeprägt. Das vordere Kreuzband des Schafes setzt sich, ebenso wie das des Menschen aus zwei Faserbündeln zusammen. Im Gegensatz zum vorderen Kreuzband ist beim Schafsknie das hintere Kreuzband schwächer ausgebildet (Tabelle 1).

Histologisch zeigt sich beim Schaf eine erhöhte Dichte des trabekulären Knochens (Pearce et al., 2007). Die Vaskularisation des Schafkniegelenkes erfolgt über die A. genus proximalis lateralis, welche aus der A. caudalis. femoris distalis entspringt. Im Gegensatz zur Vaskularisation des Kniegelenkes des Menschen fehlt beim Schaf die A. genus proximalis. Trotz der dargestellten Unterschiede sind doch viele funktionale Gemeinsamkeiten feststellbar, so dass entsprechende Vergleiche möglich sind.

Vergleich der topographischen und funktionellen Anatomie des Kniegelenkes von Schaf und Mensch

Spezies	Mensch	Schaf
Verhalten Funktion		
Aktivitätsgrad	niedrig/hoch	hoch
Compliance	gut	keine
ROM - Ruhestellung	0 - 0 - 90°	0 - 35 - 60°
ROM - Aktivität	5 - 0 - 145°	0 - 20 - 160°
Schlußrotation	5°	10°
Skelett-Anatomie		
Fibula	hohe Funktionalität	Rudiment
Gelenk	Trochoginglismus	Ginglismus
Gelenkfacette Femur	1	3
Gelenkfacette Tibia	2	2
Geometrie Gelenkfacetten	konkav/konvex	konvex/konvex
Femoropatellargelenk	1. Kapselbandführung 2. Formschluß	1. Formschluß 2. Kapselbandführung
Stabilisierung		
anterolateral	kein anatomisches Pendant	zusätzliche intraartikuläre extrasynoviale Sehne
posterolateral	M. Popliteus schwach	starker, zweiköpfiger M. Popliteus
Meniskus		
Menisci - Fixation	fest	weniger fest
Geometrie	C - förmig	scheibenförmig
VKB		
VKB - Faszikel	2	2
tibialer Ansatz	interkondylär	suprakondylär

Tabelle 1 Vergleich der Anatomie des Kniegelenkes von Mensch und Schaf nach (Scherer, 1992)

1.5 Fragestellung

Nach Ruptur des vorderen Kreuzbandes kommt es auch bei erfolgreicher operativer Rekonstruktion fast immer zur Entwicklung von Arthrose, auch wenn diese Auswirkungen sich in der Regel erst nach 10 oder mehr Jahren bemerkbar machen, also im Vergleich zur konservativen Therapie stark verzögert. Diese Tatsache ist ein Hinweis darauf, dass trotz operativer Rekonstruktion, postoperativ unphysiologische Spannungsverteilungen am Kniegelenk vorliegen müssen. Daher wurde in dieser Arbeit Kniegelenke von Schafen, nach Transplantation des vorderen Kreuzbandes mittels CT-OAM untersucht. Diese spiegelt wie bereits erläutert, die aktuelle Spannungsverteilung in Form der subchondralen Mineralisierungsmuster wider. Anschließend wurden ergänzend histomorphometrisch strukturelle Parameter untersucht. Diesen operierten Kniegelenken sind Kniegelenke mit intaktem Kreuzband gegenübergestellt worden, um die unterstellten Unterschiede in der Spannungsverteilung empirisch zu belegen.

2 Material und Methoden

2.1 Material

Für die vorliegende Arbeit wurden insgesamt 25 Kniegelenke von erwachsenen Merinoschafen untersucht. Von diesen 25 Kniegelenken waren 16 korrespondierende rechte und linke Kniegelenke von 8 Schafen. Zusätzlich wurden noch 4 linke und 5 rechte Kniegelenke untersucht, Die Kniegelenke wurden teilweise CT-osteabsorptometrisch, teilweise histomorphometrisch, aber auch mit Hilfe beider Methoden untersucht. Einen Überblick über die verwendeten Präparate und Methoden gibt Tabelle 2.

Material und Methoden			
links	rechts	CT-OAM	Histomorphometrie
Schaf 11	Schaf 1	X	—
Schaf 2	Schaf 12	X	—
Schaf 3	Schaf 13	X	—
Schaf 4	Schaf 14	X	—
Schaf 5	Schaf 15	X	—
2177 L	2177 R	X	X
2170 L	2170 R	X	X
3009 L	3009 R	X	X
56 L	—	—	X
696 L	—	—	X
805 L	—	—	X
281 L	—	—	X
—	2188 R	X	—
—	13 R	X	—
—	19 R	X	—
—	17/2 R	X	—
—	18/2 R	X	—

Tabelle 2 Übersicht über die verwendeten Materialien und durchgeführten Untersuchungen

Am linken Kniegelenk wurde jeweils eine freie Patellarsehnenplastik nach Brückner-Jones durchgeführt, das rechte Kniegelenk diente als intra-individuelle Kontrolle. Die Versuchstiere für das zu untersuchende Material hatten bei der Tötung ein Alter von 48 Wochen. Die Untersuchungen erfolgten nach Genehmigung durch die Ethikkommission, die Tierschutzkommission sowie die Regierung von Oberbayern unter Beachtung der Tierschutzbestimmungen. Die Versuchsdurchführung, mit der Aufzucht und der operativen

Behandlung der Versuchstiere oblag dem Institut für experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München. Die anschließende Auswertung war Gegenstand dieser Arbeit.

2.2 Methoden

2.2.1 CT-Osteoabsorptiometrie (CT-OAM)

2.2.1.1 Anfertigung der CT-Datensätze

Die CT-Schichtaufnahmen der Kniegelenke wurden im Computertomographen (Somatom Plus, Fa. Siemens, Erlangen) in einer Extensionsstellung von 180 Grad erstellt. Die Tibiaplateaus wurden im Abstand von 2 mm sagittal geschichtet. Als CT-Fenster kam eine Spanne zwischen 350 und 2000 Hounsfield Einheiten (HU) zur Ausführung.

2.2.1.2 Rekonstruktion der Densitogramme mittels CT-Osteoabsorptiometrie

Erster Editierschritt:

Die CT- Datensätze wurden in eine Workstation eingelesen (IBM RISC System / 6000). Eine Weiterverarbeitung erfolgte mittels eines Bildverarbeitungsprogrammes (ANALYZE, Mayo Foundation, Rochester, Minesota). Dadurch konnte in den einzelnen CT-Schichtaufnahmen das Tibiaplateau von den übrigen Gelenksanteilen (Patella, Femur und Fibula) selektiert werden (Abbildung 9).

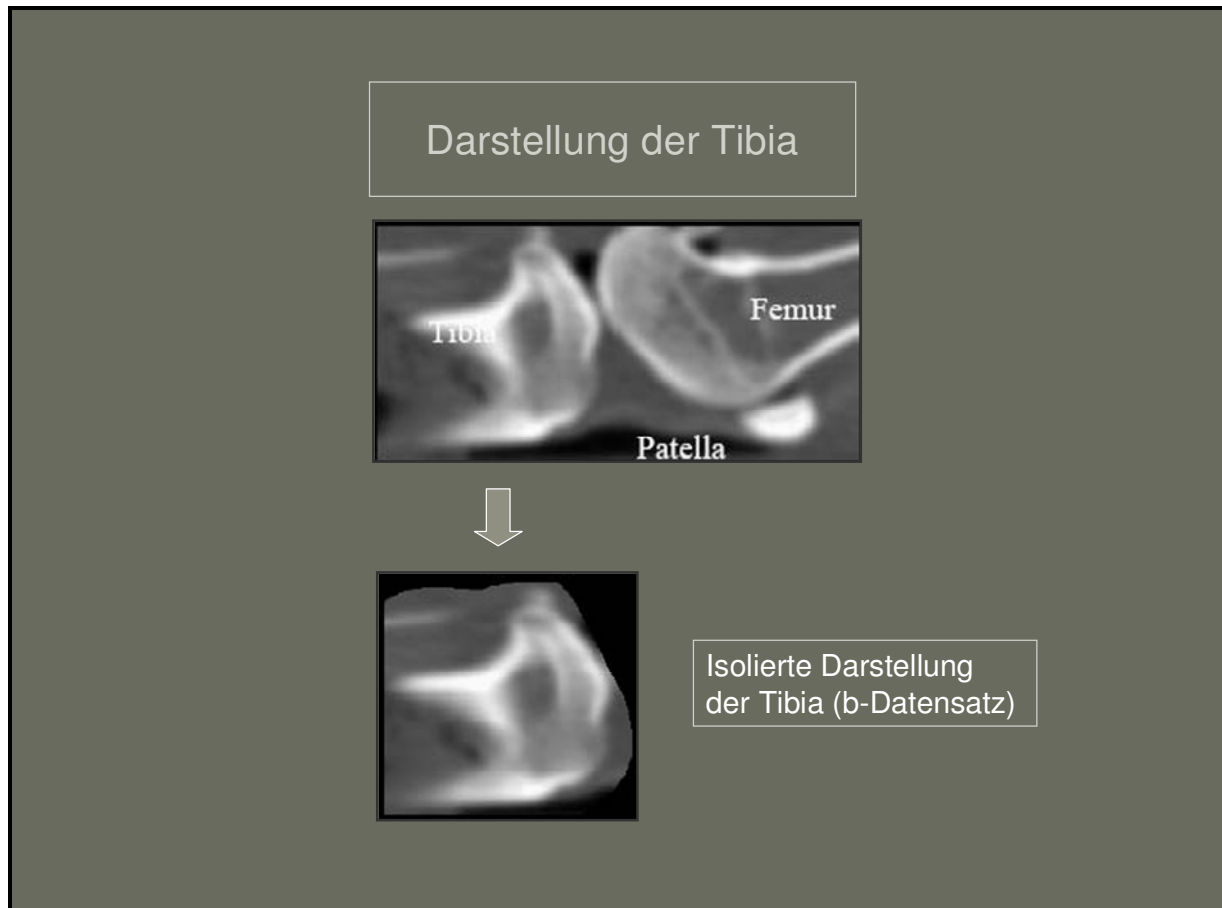


Abbildung 9 CT-Schichtaufnahme der Kniegelenks-Fläche (Femur, Tibia und Patella) und Extraktion der Tibia als b-Datensatz.

Die nun isolierte Darstellung der Tibia wurde als eigener Datensatz (b-Datensatz) gespeichert. Aus diesem Datensatz erfolgte anschließend eine dreidimensionale Rekonstruktion mittels des Algorithmus „Voxel Gradient Shading“. Als Ergebnis erhielt man eine frei drehbare dreidimensionale Darstellung der Tibia, diese wurde so eingestellt, dass der Betrachter von proximal (Ansicht senkrecht von oben) auf die Gelenkfläche schaut (Abbildung 10/ A).

Zweiter Editierschritt:

Aus den einzelnen Tibia-Schnittbildern des b-Datensatzes wurden selektiv die subchondrale Knochenplatte ausgeschnitten und als eigener c-Datensatz isoliert gespeichert. Dieser so erhaltene c-Datensatz fand zur Bildrekonstruktion der subchondralen Knochenplatte Verwendung (Abbildung 10/ C). Dies erfolgte unter Gebrauch des Intensity Projektions Algorithmus. Damit erhält man eine schematische flächenhafte Darstellung der subchondralen Knochenplatten, welche der räumlichen Anordnung der Dichteverteilung und des Mineralisierungsmusters der Gelenkflächen entspricht (Abbildung 10).

Zur besseren Unterscheidung der unterschiedlichen Knochendichten wurde diese Ansicht der subchondralen Knochenplatte mit Falschfarben belegt. Im Rahmen der Falschfarbendarstellung sind die einzelnen Grauwerte in 13 Graustufenbereiche (Dichtestufen) von jeweils 100 Hounsfield-Einheiten (HU) unterteilt worden. Diese erstreckten sich dabei über einen Wertebereich von 200 HU >bis<1400 HU.

Dritter Editierschritt:

Das Rekonstruktionsbild der Tibia und das farbige Densitogramm der Dichteverteilung der subchondralen Knochenplatte waren übereinander zu projizieren. Das Ergebnis ist eine dreidimensionale proximale Ansicht auf das Tibiaplateau, dessen mediale und laterale Gelenkfläche jeweils eine farbige Darstellung der Dichteverteilungen im subchondralen Knochen zeigt (Abbildung 10/ D).

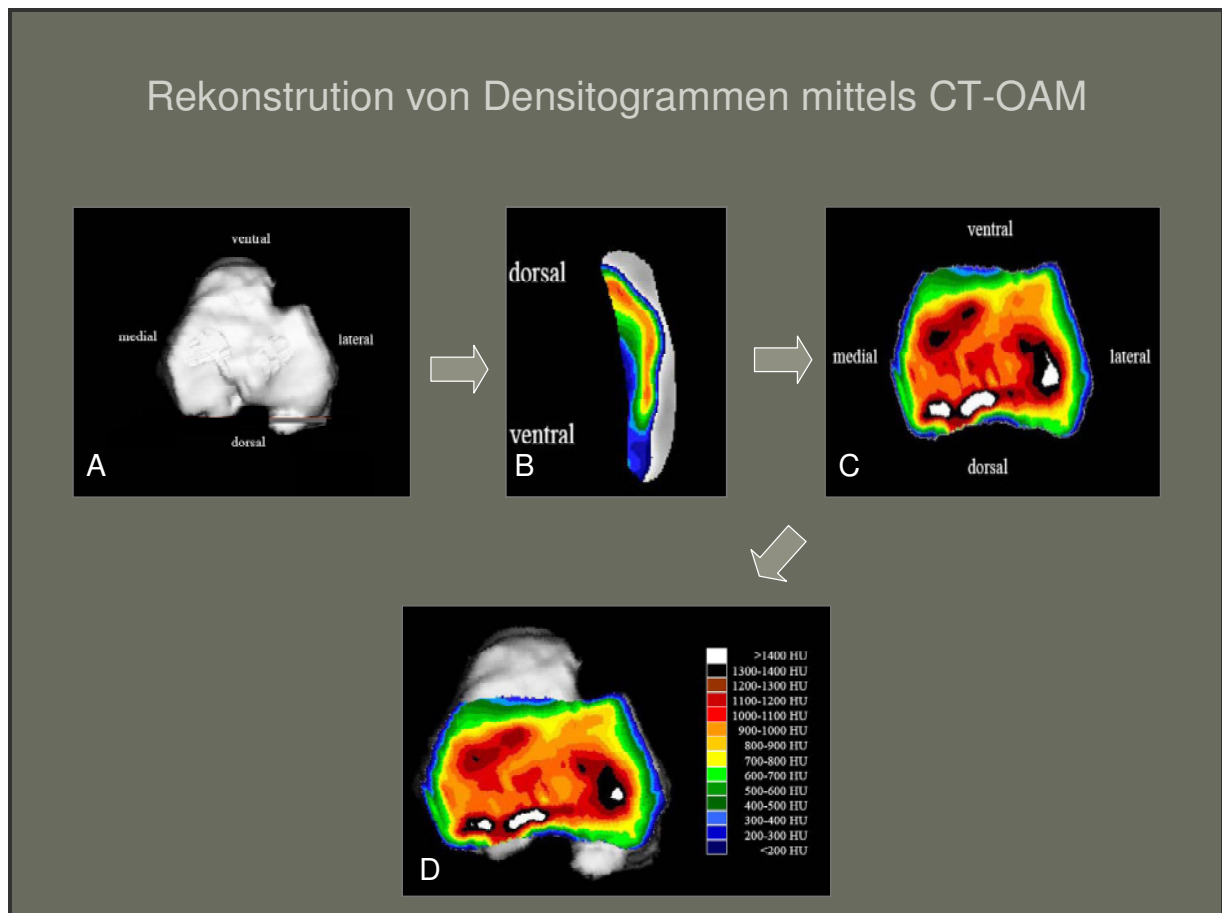


Abbildung 10 Darstellung der Entstehungsschritte eines Densitogrammes

- A Dreidimensionale Rekonstruktion des Tibiaplateaus in einer Ansicht von proximal dargestellt
- B Selektive Darstellung der subchondralen Knochenplatte in sagittaler Schnitfführung (c- Datensatz)
- C Rekonstruktion der subchondralen Knochenplatte und flächenhafte Darstellung der Mineralisierungsverteilung in Falschfarben
- D Übereinanderprojektion der Gelenkfläche und des Densitogrammes der subchondralen Knochenplatte

2.2.1.3 Auswertung der Lage der Dichtemaxima

Die Lage der Dichtemaxima konnte sowohl an den linken wie auch an den rechten Kniegelenken bestimmt werden. Auf die anatomischen Grenzen der Tibia wurde ein standardisiertes Koordinatensystem mit 20 mal 40 Einheiten angelegt. Um eine möglichst genaue Lokalisation der Dichtemaxima zu erhalten, wurde für das Anlegen der X-Achse des rechtwinkligen Koordinatensystems die Tangente der horizontalen dorsalen Verbindung der Tibiacondylen als Orientierung verwendet. Mit Hilfe von X- und Y-Koordinaten konnten die Dichtemaxima bestimmt, ausgemessen und anschließend statistisch ausgewertet werden.

Die Kniegelenke wurden nicht gespiegelt, allerdings wurde der Nullpunkt für das Koordinatensystem jeweils in der unteren lateral dorsalen Ecke gewählt, so dass die Werte ohne Umrechnung miteinander verglichen werden konnten (Abbildung 11). Um die so gemessenen Maxima der jeweiligen Gelenkflächen gut überblicken zu können, wurden zunächst zur Veranschaulichung die Koordinaten aller Maxima in ein Schema projiziert. Daraus sind die Lage als auch die Veränderungen der Maxima ersichtlich.

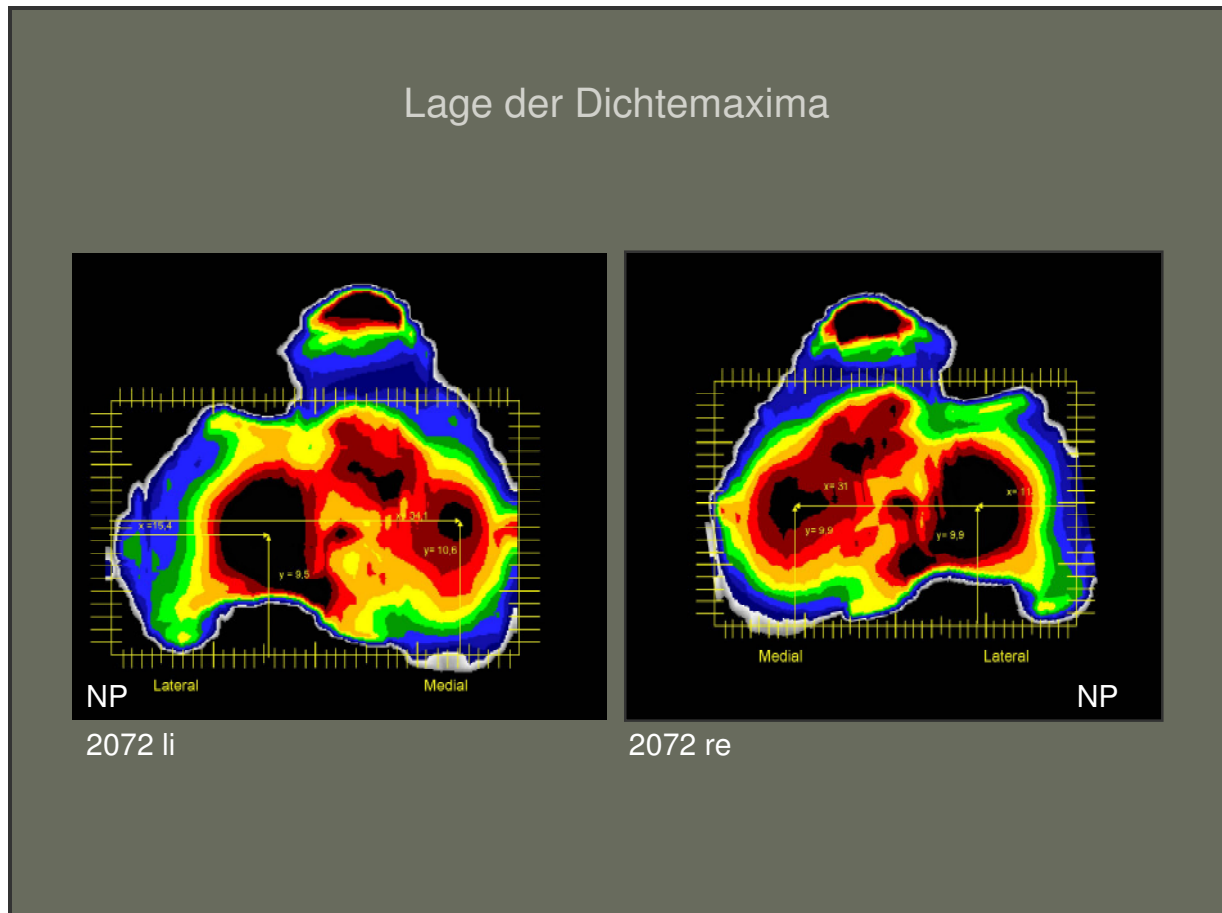


Abbildung 11 Präparate 2072 li und 2072 re

Direkte Vergleichbarkeit der Messwerte von linken und rechten Kniegelenken anhand des Koordinatensystems mit dem Nullpunkt im lateral dorsalen Bildbereich.

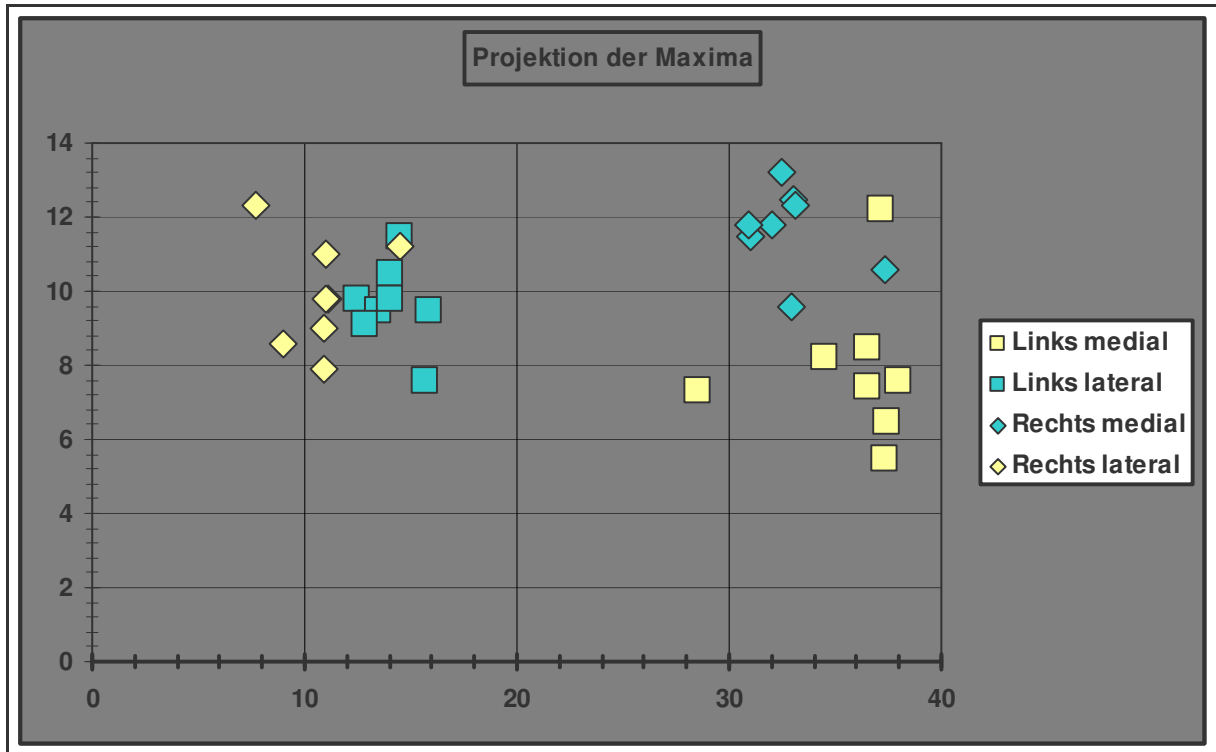


Abbildung 12 Darstellung aller gemessenen Maxima in einem Punktdiagramm

2.2.1.4 Statistik

Die statistische Auswertung der CT-OAM Bilder erfolgte analog zur Auswertung der morphometrischen Messungen mit einem Statistik-Programm aus dem Internet mit der Internet Adresse: <http://www.statpages.org>. (Die Seite wurde zuletzt aufgerufen am 20.05.2009.)

Es wurden für alle betrachteten Parameter Mittelwert und Standardabweichung bestimmt. Die Messwerte der rechten und linken Gelenkflächen wurden auch mit dem Paardifferenztest nach Wilcoxon für unverbundene Stichproben verglichen, das Signifikanzniveau betrug dabei $p < 0,05$.

2.2.2 Histologie und Morphometrie

Zur histologischen Aufarbeitung der Präparate wurden an den Kniegelenken das Tibiaplateau entnommen und zur Einbettung in Methylmethacrylat vorbereitet. Das Tibiaplateau ist dabei circa 4-5 cm unterhalb der Gelenkfläche in der Horizontalebene vom Femur entfernt worden.

2.2.2.1 Methylmethacrylat-Einbettung

Die Methylmethacrylat-Einbettung gliedert sich in zwei Phasen, eine Vorbereitungs- und eine Vakuumphase:

Zu Beginn der Vorbereitungsphase wurden die Tibiaplateaus nach Entfernung von Gelenkkapselanteilen 2 Stunden fließend gewässert. Danach wurden die Präparate entfettet und dehydriert mittels einer aufsteigenden Alkoholreihe (50%, 70%, 80%, 90%, 100% Ethanolanteil). Wegen der Größe der Präparate musste für jede Stufe der Alkoholreihe ein Zeitraum von einer Woche anstatt den bei kleinen Präparaten üblichen 3 Tage eingeplant werden. Zur Induktion der mechanischen Scherkräfte fand ein Rüttler Verwendung. Zum Abschluss der Vorbereitungsphase wurden die Präparate in einem 14-tägigem Acetonbad endgültig entfettet.

Dieser Vorbereitungsphase schloss sich die Vakuumphase an.

Dabei wurden unter Vakuumverschluss die Tibiaplateaus Zwei Wochen lang in einem reinen Methylmethacrylat-Bad getränkt. Daraufhin erfolgte nach einem 14Tage dauerndem Vakuum die Einbettung in ein Methylmethacrylat-Gemisch (1000ml Methylmethacrylat, 220 ml Plastoid N, 30 g getrocknetes Benzoylperoxid). Bei normalen Druckverhältnissen im 18°C warmen Wasserbad fand die abschließende Polymerisation des Gemisches statt.

Anschließend wurden aus den ausgehärteten Methylmethacrylatblöcken die Tibiaplateaus mit einer Bandsäge entsprechend der Gelenkfläche ausgesägt und dabei je nach Größe entweder durch einen Schnitt in der Sagittalebene in einen medialen und einen lateralen Gelenkflächen-Block geteilt oder als ein Gelenkflächen-Block mit medialem und lateralem Gelenkanteil belassen.

Danach konnten aus den Präparaten mit einer Innenlochsäge (SP 1600, Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Deutschland) Frontalschnitte erstellt werden. Dazu wurden die jeweiligen Gelenkflächen-Blöcke auf die Halterung der Säge parallel zur Frontalebene des Tibiaplateaus aufgeklebt, so dass der dorsale Anteil der Gelenkflächen sich unten in der Halterung befand; so ergab sich eine Schnittrichtung bzw. Schnittabfolge für die Gelenkfläche von ventral nach dorsal.

Anschließend wurde jeder dieser Blöcke komplett in Frontalschnitte gesägt. Diese hatten abwechselnde Dicken von 1 x 1000 µm (Intervall) und 2 x 100 µm (für Färbung verwendet).

2.2.2.2 Mai-Grünwald-Giemsa Färbung

Vor dem eigentlichen Färbevorgang waren die Schnitte, um ein besseres Ergebnis zu erhalten, zuerst in 0,1%iger Ameisensäure drei Minuten lang und anschließend 1 Stunde in 40% Methanol anzuätzen. Anschließend wurden die Schnitte kurz mit Aqua dest. gespült. Die erste Färbung fand dann in May-Grünwald-Lösung statt und dauerte bei 60°C im Brutschrank 30 Minuten. Im zweiten Arbeitsschritt wurden die Schnitte 40 Minuten bei 60°C im Brutschrank in Giemsa-Lösung gefärbt, und abschließend wurden die Schnitte dreimal kurz in Aqua dest. gespült: dabei war für die zweite Spülung das Aqua dest. mit einem Tropfen Eisessig versetzt.

Nach dem eigentlichen Färbevorgang wurden die Schnitte für einen Zeitraum von mindestens zehn Tagen zwischen Glasplättchen gepresst, um ein Verformen der noch feuchten Präparate zu verhindern. Zuletzt wurden die gefärbten Tibiaschnitte auf Glasobjektträger aufgezogen, mit Eukitt eingedeckt und anschließend mit Gewichten bis zur vollständigen Aushärtung beschwert. Vor der morphometrischen Auswertung waren die völlig ausgehärteten Schnitte mit Hilfe eines Skalpell und 100% Alkohol zu reinigen und zu säubern.

2.2.2.3 Morphometrische Auswertung

Die morphometrische Auswertung erfolgte mit Hilfe eines Bildanalysesystems (KS 400, Firma Zeiss GmbH, Jena, Deutschland). Für die Messung wurden der mediale und der laterale Teil der Gelenkflächen verwendet. Für jeden dieser Teile wurden zwei Messbereiche festgelegt, welche mit einem geeichten Maßstab in jedem Präparat dann auszumessen und anschließend zu untersuchen waren:

Bereich 1: Vom lateralen Rand aus gemessen ein Bereich von 4 mm nach zentral

Bereich 2: Im zentralen Bereich der Gelenkfläche ein Bereich von 4 mm

Mit einem Maßstab konnte jeweils genau die Mitte der Gelenkfläche ermittelt und mit einem roten Punkt gekennzeichnet werden. Von diesem Punkt aus wurde das Lot auf die Gelenkfläche gefällt, um die Mitte des oben beschriebenen Bereichs 2 zu bestimmen (Abbildung 13/1a).

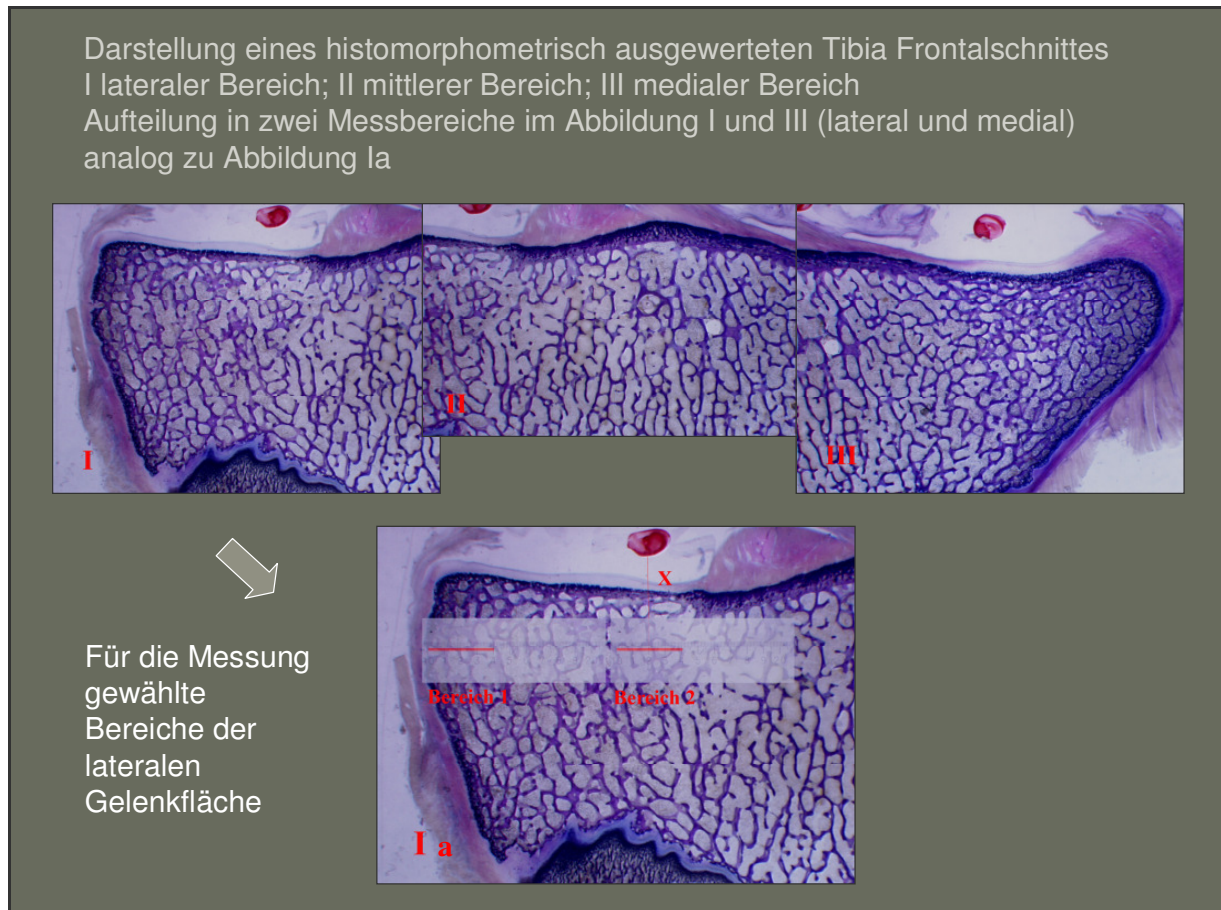


Abbildung 13 Präparat 805L12 (Zur Erklärung: Schnittpräparat 805L12 (L für linkes Kniegelenk) 12 (12. Schnitt in der Schnittabfolge)

I,II, III: Übersichtsdarstellung einer gesamten Tibiagelenkfläche im histologischen Frontalschnitt in der Mai-Grünwald-Giemsa Färbung.

Für beide Gruppen und Messbereiche (VKB-Plastik, gesund) konnten in Anlehnung an die Untersuchungen von Anetzberger et al 1995 (Anetzberger et al., 1995) an den Gelenkflächen jeweils folgende Parameter ermittelt werden:

Anzahl der Trabekel

Dicke der Trabekel

Abstand der Trabekel

Mittlere Dicke der kalzifizierten Zone (Fläche/Länge)

Mittlere Dicke der subchondralen Lamelle (Fläche/Länge)

Max. Dicke der KalZ (MW aus 3 Messwerten)

Max. Dicke der SL (MW aus 3 Messwerten)

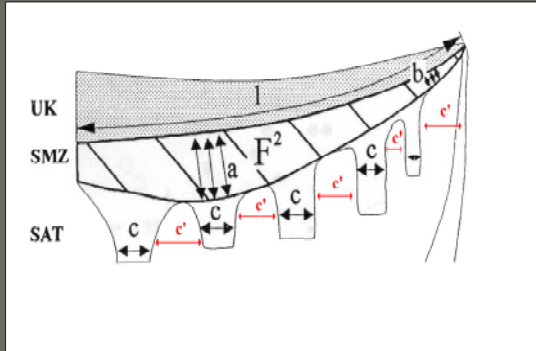
Min. Dicke der KalZ (MW aus 3 Messwerten)

Min. Dicke der SL (MW aus 3 Messwerten)

Die erhobenen Parameter sind einmal schematisch in Abbildung 14 und einmal anhand eines Beispiels in Abbildung 15 dargestellt.

Schematische Darstellung der gemessenen Parameter

A



- A
- Schematische Darstellung der am histologischen Präparat gemessenen Parameter (Messbereich 1).
- UK unkalzifizierter Knopel
- SMZ subchondrale Mineralisationszone
- SAT subartikuläre Trabekel
- a Maximale Dicke der subchondralen Lamelle (Mittelwert aus 3 Messwerten)
- b Minimale Dicke der subchondralen Lamelle (Mittelwert aus 3 Messwerten)
- c Anzahl der subartikulären Trabekel
- Dicke der subartikulären Trabekel
- c' Abstand der subartikulären Trabekel
- F2/1 Mittlere Dicke der subchondralen Lamelle (bestimmt aus der Fläche der SMZ geteilt durch die Länge)

Abbildung 14 Schematische Darstellung der gemessenen Parameter nach (Anetzberger et al., 1995)

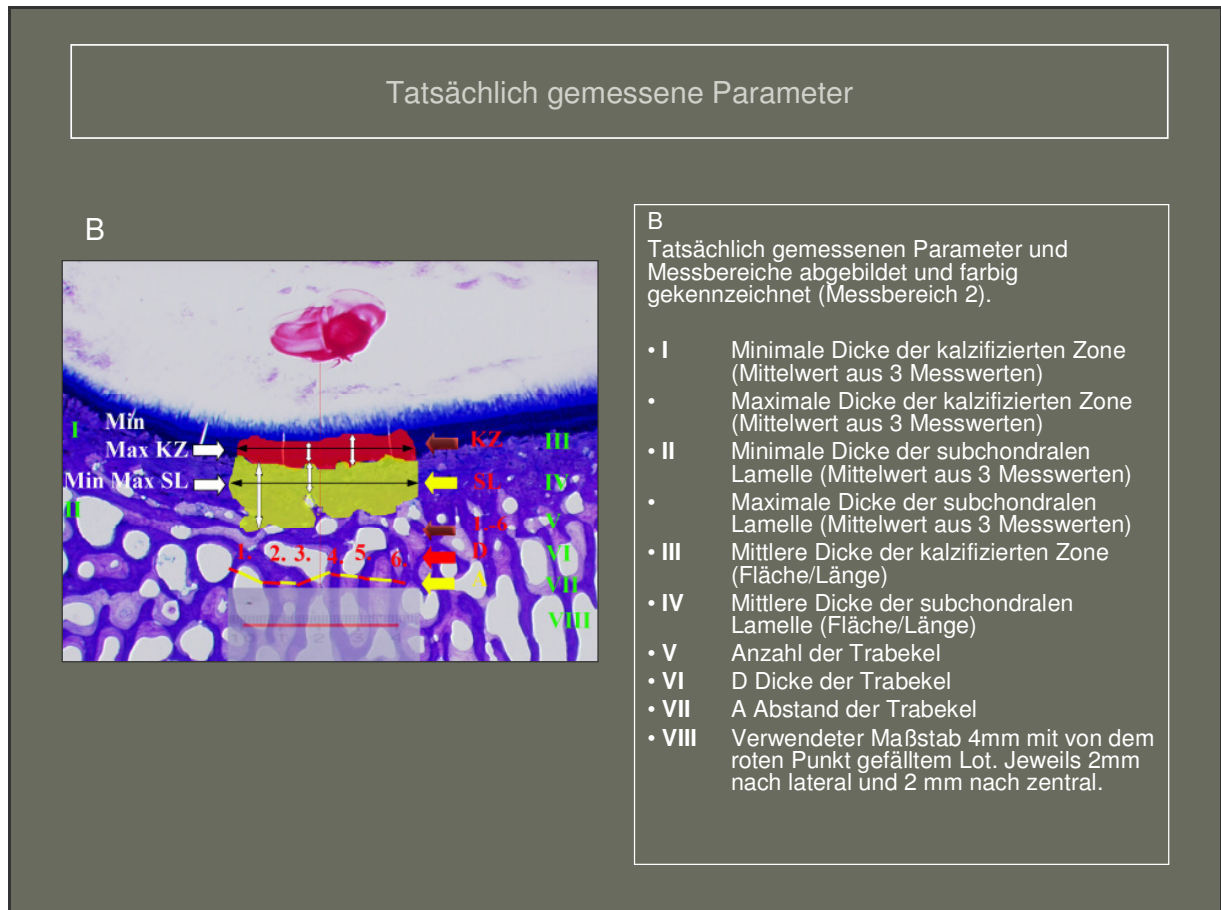


Abbildung 15 Darstellung der tatsächlich gemessenen Parameter.

Für jedes Kniegelenk wurden 6 histologische Schnitte für die Auswertung ausgewählt, jeweils drei aus der medialen Gelenkfläche und drei aus der lateralen Gelenkfläche. Hierbei wurde darauf geachtet, jeweils einen Schnitt aus dem vorderen Teil der Gelenkfläche, einen aus dem mittleren Teil der Gelenkfläche und einen aus dem hinteren Teil der Gelenkfläche auszuwählen, um einen möglichst großen Bereich der Tibiagelenkfläche mit den Messungen zu erfassen.

Daraus ergaben sich für jedes Kniegelenk 12 Messbereiche. Zum besseren Verständnis sowohl der Messbereiche als auch dem Vergleich der linken und rechten Tibia-Schnitte ist in Abbildung 16 das Schema der Aufteilung der Tibiagelenkfläche in 12 Bereiche dargestellt.

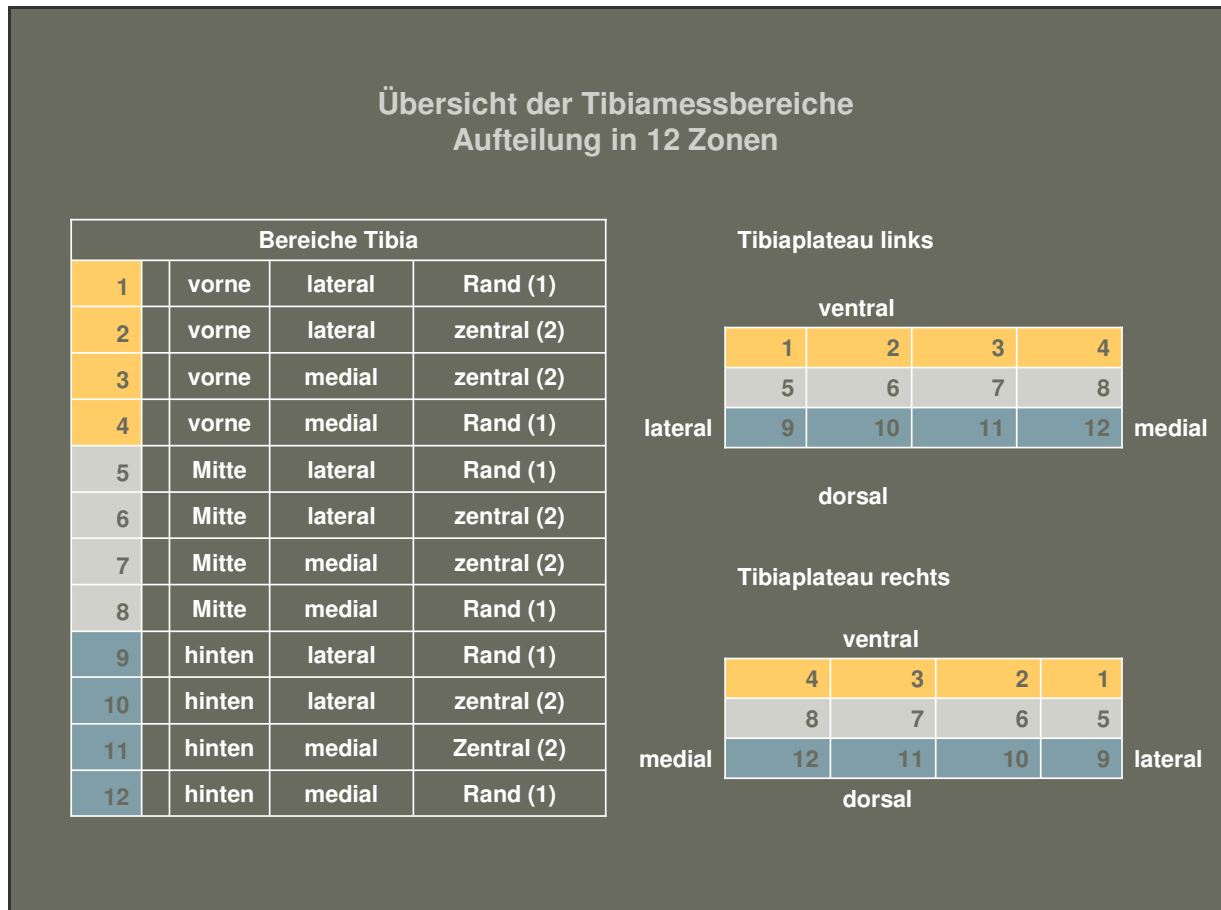


Abbildung 16 Konkrete Ausformulierung der Messorte. Farbliche Unterlegung nach dem Schema der Aufteilung in 3 Messbereiche: vorne, Mitte, hinten. Für jeden dieser Bereiche folgte wiederum die Aufteilung in den medialen und den lateralen Teil der Gelenkfläche. Zuletzt wurde zwischen einem randständigem Bereich und einem zentralen Bereich unterschieden, damit unsere Messungen alle Bereiche abdecken.

2.2.2.4 Statistik

Für die statistische Auswertung der morphometrischen Messungen wurde ein Statistik-Programm aus dem Internet verwendet welches unter der Adresse: <http://www.statpages.org> abrufbar ist. (Die Seite wurde zuletzt aufgerufen am 20.05.2009.)

Für alle gemessenen Parameter wurden der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet.

Die Messgrößen der rechten und linken Kniegelenke wurden mit Hilfe des Paardifferenztest nach Wilcoxon für unverbundene Stichproben verglichen. Es ist ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ gewählt worden.

3 Ergebnisse

3.1 CT-Osteoabsorptiometrie

3.1.1 Dichtemuster und Lage der Dichtemaxima der Kontrollgruppe

Bei der Untersuchung der Dichtemuster fanden sich in jedem Tibiaplateau zwei Zonen mit klar umschriebenen Dichtemaxima, jeweils eines im medialen und eines im lateralen Teil der Gelenkfläche. Die Maxima der Kontrollgruppe (rechtes Kniegelenk, nicht operiert) stellten sich gut umschrieben und abgrenzbar auf einer relativ großen Fläche dar.

Die Lokalisation der Dichtemaxima der rechten Gelenkflächen war relativ homogen, ohne starke räumliche Streuung, und jeweils im zentralen Bereich der Gelenkflächen lokalisiert. Die lateralen Dichtemaxima lagen im Zentrum der lateralen Gelenkfläche und die medialen Dichtemaxima im Zentrum der medialen Gelenkfläche, wobei die medialen Dichtemaxima im Gelenkflächenbereich etwas weiter ventral lagen (Abbildung 17).

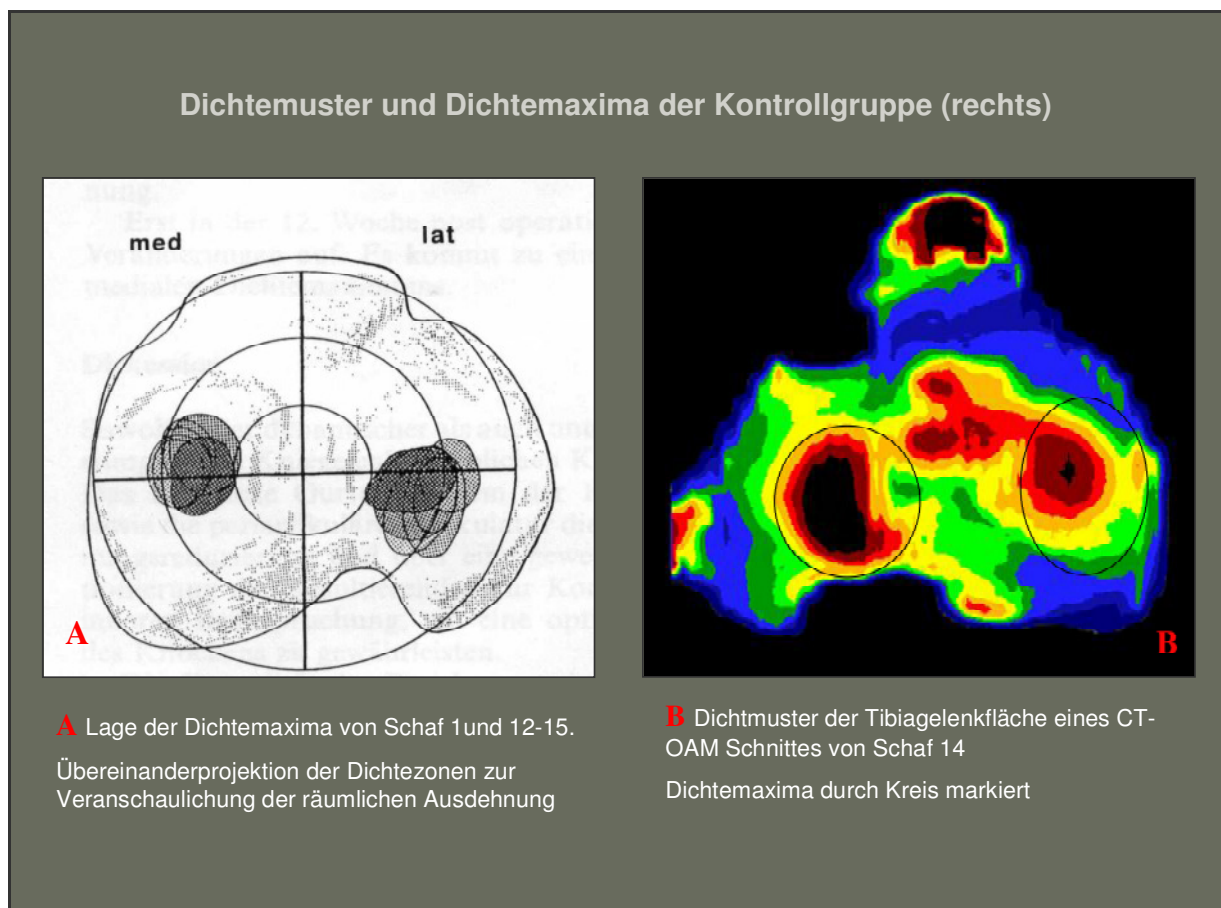


Abbildung 17 Dichtemuster und Lage der Dichtemaxima der Kontrollgruppe

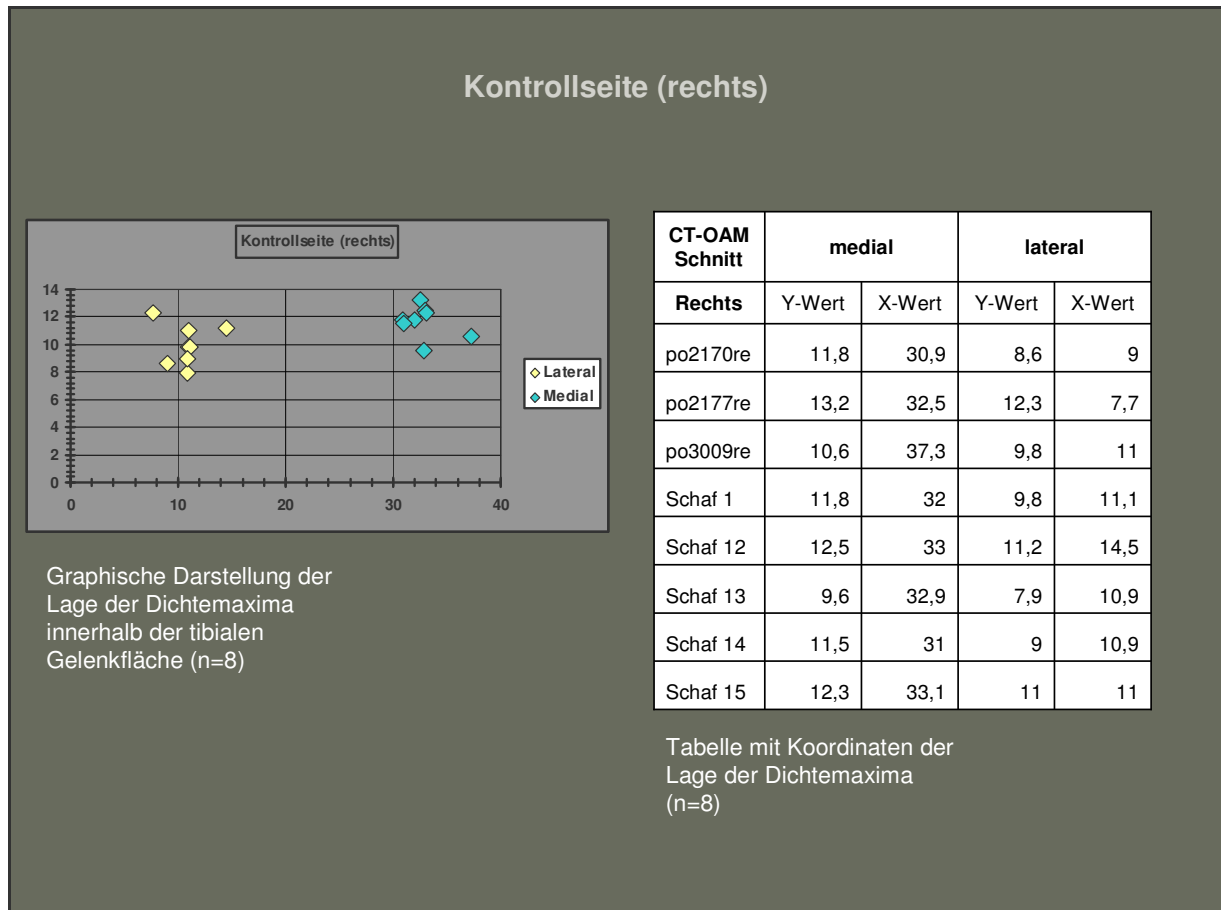


Abbildung 18 Koordinaten der Dichtemaxima und Lage innerhalb der tibialen Gelenkfläche

3.1.2 Dichtemuster und Lage der Dichtemaxima der Operierten Gruppe

Die Tibiaplateaus der operierten Seite (linken Gelenkflächen) zeigten zwei Hauptbelastungszonen. Diese erstreckten sich allerdings eher über eine kleine Fläche und waren nicht so deutlich abgrenzbar wie auf der rechten Seite. Zusätzlich zeigte sich ein tibialer Bohrkanal in der Fossa intercondylaris, der relativ medial gelegen war. Dieser stellte sich aufgrund seiner geringen Dichte anschaulich da. Ebenfalls ist aufgrund der verringerten Mineralisierung eine Einkerbung an der Entnahmestelle des Transplantates an der Tuberositas tibiae festzustellen (Abbildung 19).

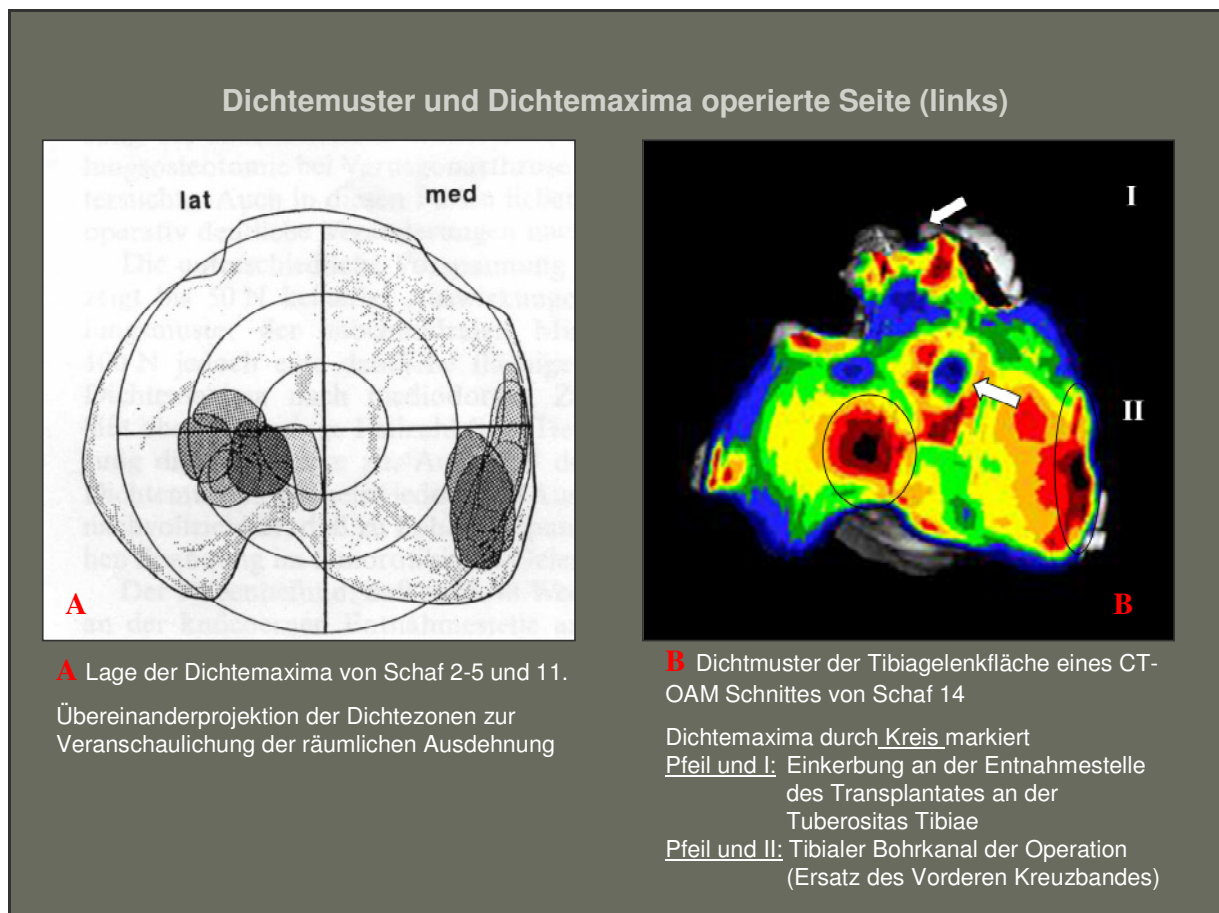


Abbildung 19 Dichtemuster und Lage der Dichtemaxima der operierten Seite

Bezüglich der Lokalisation der Dichtemaxima war eine ausgeprägte Streuung der Maxima, vor allem an der medialen Kniegelenkfläche feststellbar. Es zeigte sich eine Verschiebung der Dichtemaxima nach medial, sichtbar an den im Vergleich zur Kontrollgruppe höheren X-Werten auf der Achse des Koordinatensystems. Zusätzlich zu dieser Medialisierung fand sich eine Verschiebung der medialen Dichtemaxima nach dorsal (Abnahme der Y-Werte im Vergleich zu Kontrollgruppe).

Im lateralen Teil der Kniegelenksfläche zeigte sich ebenfalls eine Verschiebung der Dichtemaxima nach medial. Diese ergab sich wiederum aus den erhöhten X-Werten zugunsten der linken Kniegelenksflächen. Eine Änderung des Y-Wertes (Ausdruck einer dorsalen Verschiebung) war für die laterale Kniegelenksfläche allerdings nicht feststellbar. Zusammenfassend zeigte sich bei der Verteilung der Dichtemaxima der linken operierten Gruppe eine deutliche Medialisierung (Abbildung 20).

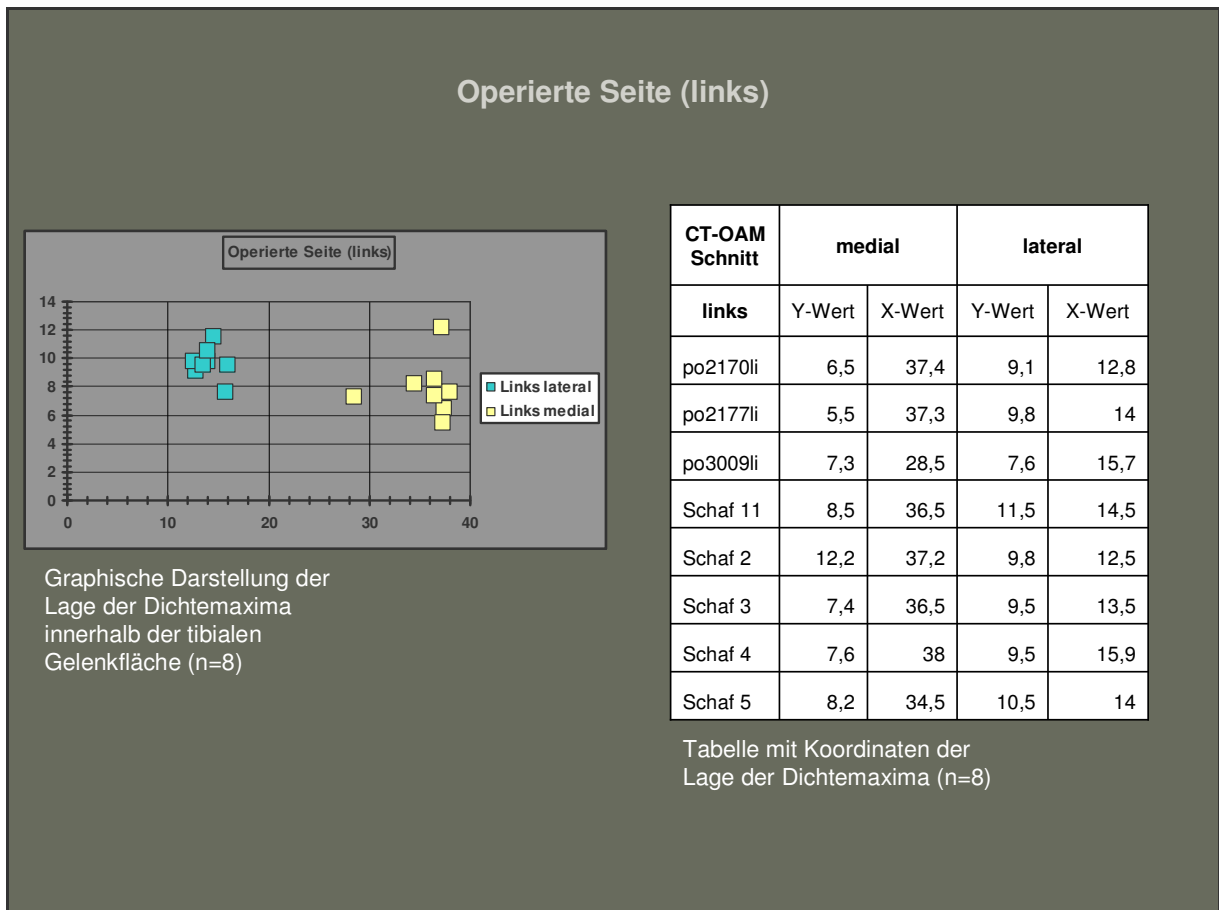


Abbildung 20 Koordinaten der Dichtemaxima und Lage innerhalb der tibialen Gelenkfläche

3.1.3 Vergleich der Testgruppen

Bei einem direkten Vergleich der rechten und linken Kniegelenke zeigten sich signifikante Verschiebungen sowohl der X- als auch der Y-Werte der Dichtemaxima. In Abbildung 21 sind die Lokalisation der Maxima und die Signifikanzniveaus im direkten Vergleich veranschaulicht. In Abbildung 22 sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen dargestellt.

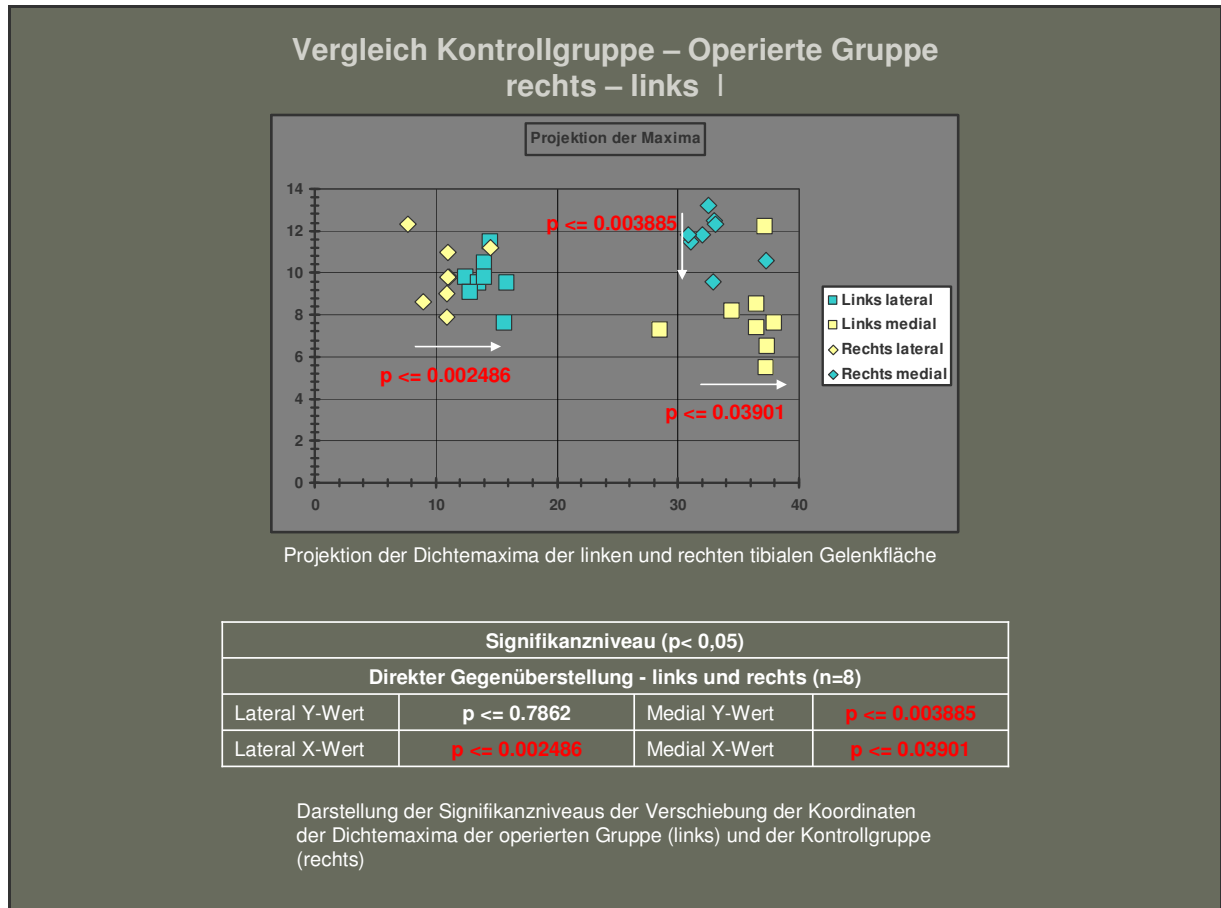


Abbildung 21 Graphische Darstellung der Dichtemaxima der operierten Gruppe in direkter Gegenüberstellung mit der Kontrollgruppe. Es fanden sich folgende signifikante Verschiebungen der Dichtemaxima (durch weiße Pfeile dargestellt)

1. X-Wert lateral
2. X-Wert medial
3. Y-Wert medial

Vergleich Kontrollgruppe – Operierte Gruppe
rechts – links II

CT-OAM	lateral		medial	
	Y-Wert	X-Wert	Y-Wert	X-Wert
links				
MW	9,66	14,11	7,9	35,73
STA	1,12	1,23	1,97	3,1

Tabelle 1 Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA) der Koordinaten (X – und Y – Wert) der Maxima der operierten Gruppe (links)

CT-OAM	lateral		medial	
	Y-Wert	X-Wert	Y-Wert	X-Wert
rechts				
MW	9,95	10,76	11,66	32,83
STA	1,47	1,95	1,12	1,99

Tabelle 2 Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STA) der Koordinaten (X – und Y – Wert) der Maxima der Kontrollgruppe (rechts)

Abbildung 22 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der operierten Gruppe (links) und der Kontrollgruppe (rechts)

Für die Dichtemaxima der medialen Gelenkfläche zeigten sich bei den Messwerten der X- als auch der Y-Achse signifikante Verschiebungen von linker im Vergleich zur rechter Seite (X-Wert: $p \leq 0.03901$; Y-Wert, $p \leq 0.003885$). Insgesamt zeigte sich eine signifikante „Medialisierung und Dorsalisierung“ der medialen Dichtemaxima.

Auffällig war zudem eine räumliche Streuung der X-Werte der Dichtemaxima der operierten Seite, was in der Streuung der Standardabweichung um den Mittelwert deutlich wurde.

Bei den Dichtemaxima der lateralen Kniegelenksfläche zeigte sich im direkten Vergleich der Koordinaten der X-Werte ebenfalls eine signifikante Verschiebung ($p \leq 0.002486$) der Dichtemaxima nach medial. Eine Verschiebung im Verlauf der Y-Achse nach dorsal oder ventral fand sich im lateralen Bereich der Gelenkfläche allerdings nicht.

3.2 Histologie und morphometrische Untersuchung

Die Messungen wurden bei jedem Schafkniegelenk insgesamt 15 Präparate, davon 7 linke Kniegelenke (operiert) und 8 rechte Kniegelenke (Kontrollen), durchgeführt. Für jedes Präparat wurde wie oben beschrieben jeweils 6 histologische Schnitte pro Kniegelenk, mit den jeweils 2 Messbereichen (Bereich 1 und 2 lateral und zentral), also in insgesamt 12 Bereichen, untersucht. Um eine verwertbare Auswertung der Messwerte zu erhalten, wurden für jeden Messparameter, in jedem Messbereich die statistischen Größen Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanzniveau bestimmt.

Zur Darstellung der Ergebnisse sind jeweils Tabellen mit Mittelwert und Standardabweichung verwendet. Zusätzlich sind die Ergebnisse in eine tabellarische Graphik mit farblicher Unterlegung der Quadrate übertragen, um Größenunterschiede zwischen den operierten linken Kniegelenken und der rechten Kontrollgruppe bildlich zu veranschaulichen. Für beide Arten von Abbildungen wurde die in Abbildung 16 erläuterte Aufteilung in 12 Messbereiche verwendet.

3.2.1 Trabekel

Bei den subartikulären Trabekel wurden folgende drei Parameter untersucht: Anzahl, Dicke und Abstand. Für alle drei untersuchte Parameter fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen rechter Kontrollseite und linker operierten Seite. Allerdings zeichnete sich ein Trend bezüglich der Unterschiede zwischen beiden Seiten ab. Tendenziell zeigte sich in den medialen Bereichen (Messbereich 4, 8, 12) der Gelenkflächen höhere Messwerte für die untersuchten Parameter.

3.2.1.1 Anzahl der Trabekel

Die Anzahl der Trabekel war im linken Tibiaplateau im gesamten vorderen Bereich (Bereich 1, 2, 3, 4) kleiner als im rechten Tibiaplateau; dafür war ihre Zahl aber im mittleren und hinteren Bereich des lateralen Teils größer als rechts.

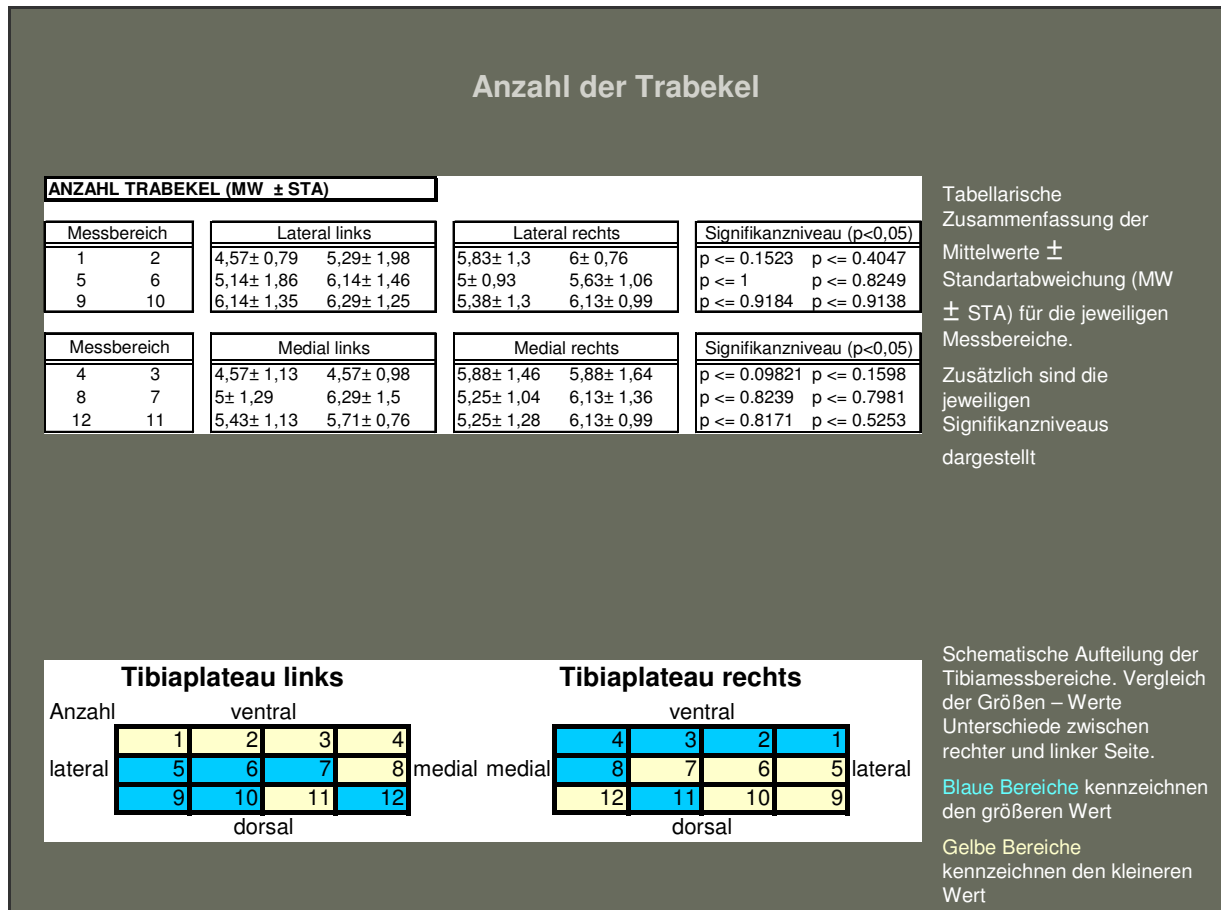


Abbildung 23 Tabellarische und schematische Darstellung der Messbereiche sowie Mittelwert und Standardabweichung für den Messparameter: „Anzahl der Trabekel“.

3.2.1.2 Dicke der Trabekel

Bei der Dicke der Trabekel zeigte sich ein deutlicher Unterschied sowohl zwischen rechtem und linken Tibiaplateau als auch zwischen dem lateralen (Bereich 1, 2, 5, 6, 9,10) und medialen (3, 4, 7, 8, 11, 12) Teil der Gelenkfläche.

In den medialen Bereichen (vor allem Bereich 4, 8, 12) des linken Tibiaplateaus war die Dicke der Trabekel im Vergleich zum medialen Bereich des rechten Tibiaplateaus erhöht. Dagegen war im gesamten lateralen Bereich (Bereich 1, 2, 5, 6, 9, 10) die Dicke der Trabekel des rechten Tibiaplateaus erhöht.

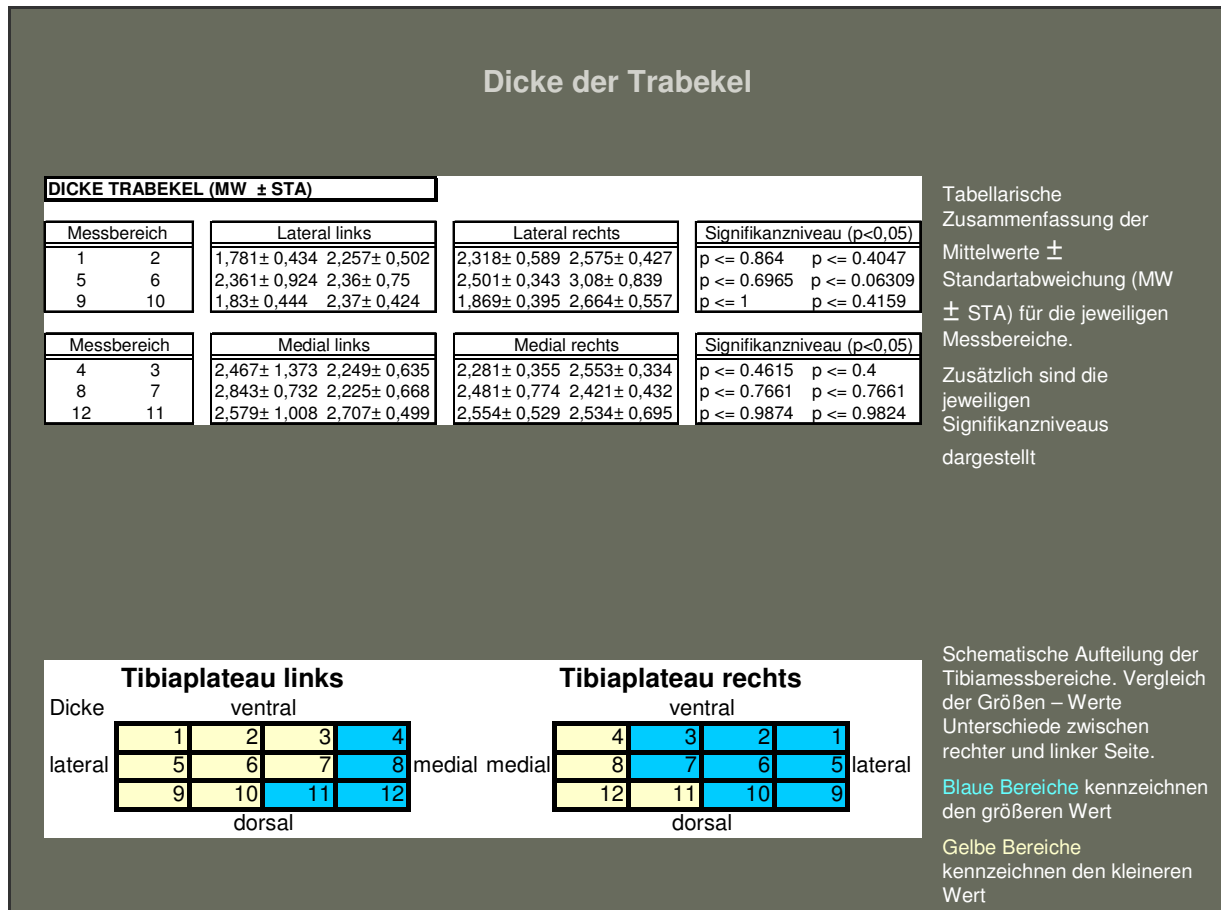


Abbildung 24 Tabellarische und schematische Darstellung der Messbereiche sowie Mittelwert und Standardabweichung für den Messparameter: „Dicke der Trabekel“.

3.2.1.3 Abstand der Trabekel

Was den Abstand der Trabekel betrifft, so fällt auf, dass im gesamten vorderen Bereich des linken Tibiaplateaus (Bereich 1, 2, 3, 4) der Abstand der Trabekel erhöht war. Für den übrigen Teil der Gelenkfläche war keine klare Veränderungstendenz erkennbar.

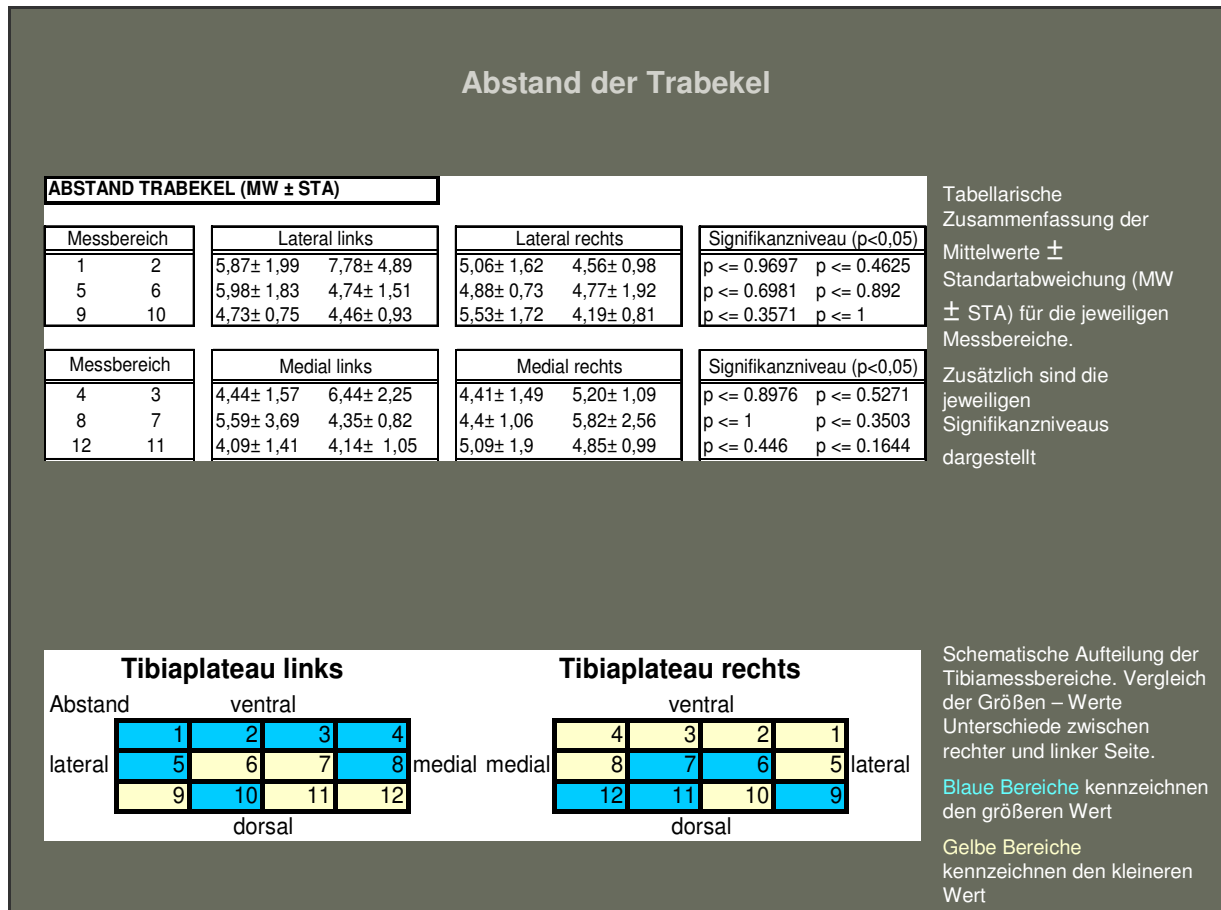


Abbildung 25 Tabellarische und schematische Darstellung der Messbereiche sowie Mittelwert und Standardabweichung für den Messparameter: „Abstand der Trabekel“.

3.2.2. Kalzifizierte Zone (KalZ)

Die kalzifizierte Zone wurde sowohl auf die mittlere Dicke als auch auf die minimale und maximale Dicke hin untersucht. Die Auswertung ergab Unterschiede zwischen den Parametern der linken und rechten Kniegelenke. Die Messwerte der operierten linken Kniegelenke waren in den gesamten medialen und dorsalen Messbereichen im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. Die gemessenen Veränderungen waren nicht signifikant, aber für alle Parameter zeigten sich ähnliche Veränderungstendenzen. Folglich war die kalzifizierte Zone in den linken Kniegelenksflächen insgesamt dicker als die der korrespondierenden rechten Kniegelenksflächen.

3.2.2.1 Mittlere Dicke der kalzifizierten Zone

Die mittlere Dicke war im linken Tibiaplateau, mit Ausnahme des vorderen lateralen Teils, (Bereich 1, 2, 3) im gesamten Tibiaplateau höher als rechts.

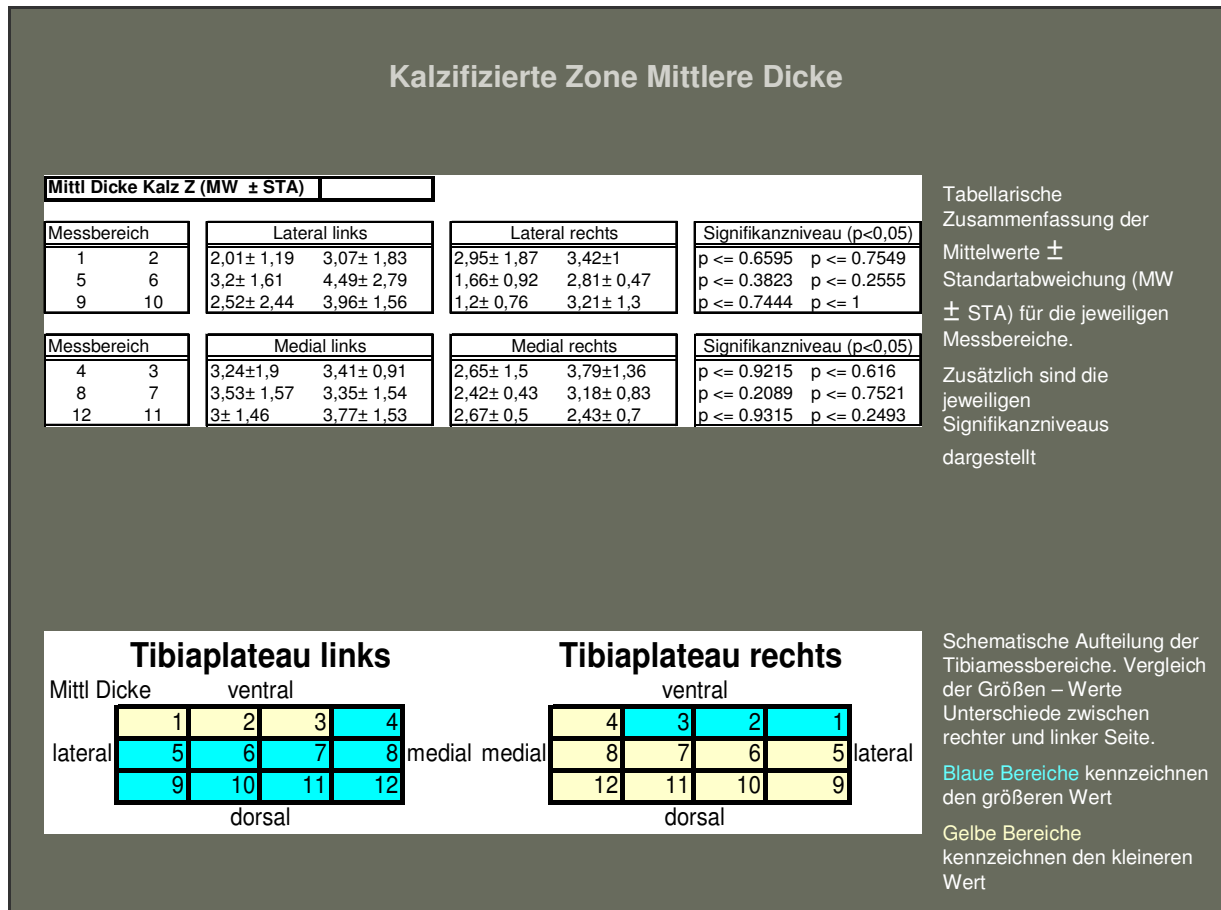


Abbildung 26 Tabellarische und schematische Darstellung der Messbereiche sowie Mittelwert und Standardabweichung für den Messparameter: „mittlere Dicke der kalzifizierten Zone“.

3.2.2.2 Maximale Dicke der kalzifizierten Zone

Die maximale Dicke der Kalzifizierte Zone war links im mittleren und hinteren Bereich sowohl medial als auch lateral im Vergleich zum rechten Tibiaplateau größer.

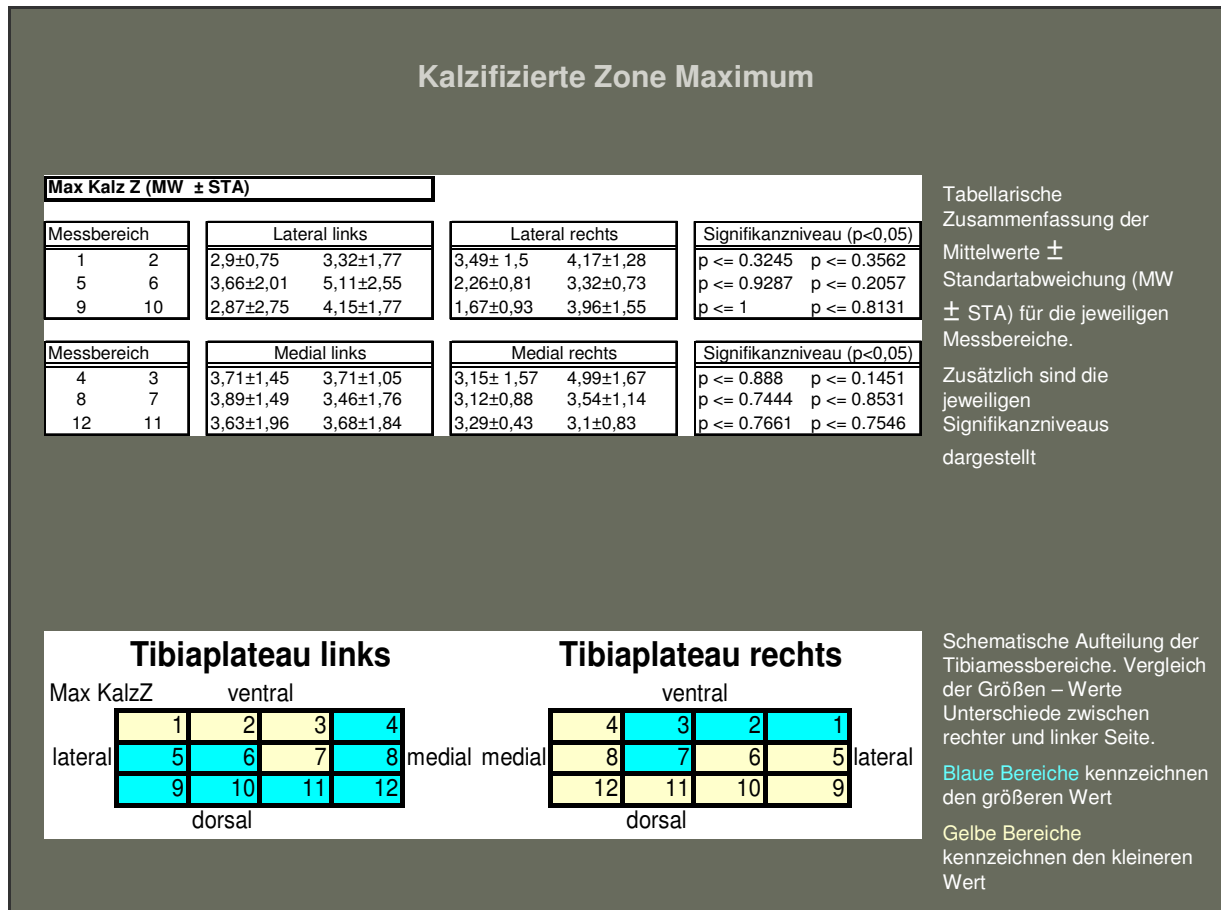


Abbildung 27 Tabellarische und schematische Darstellung der Messbereiche sowie Mittelwert und Standardabweichung für den Messparameter: „maximale Dicke der kalzifizierten Zone“.

3.2.2.3 Minimale Dicke der kalzifizierten Zone

Die minimale Dicke war im gesamten mittleren und hinteren Bereich des linken Tibiaplateaus (Bereich 5-12) größer als die des rechten Tibiaplateaus. Es zeigten sich allerdings keine signifikanten Veränderungen.

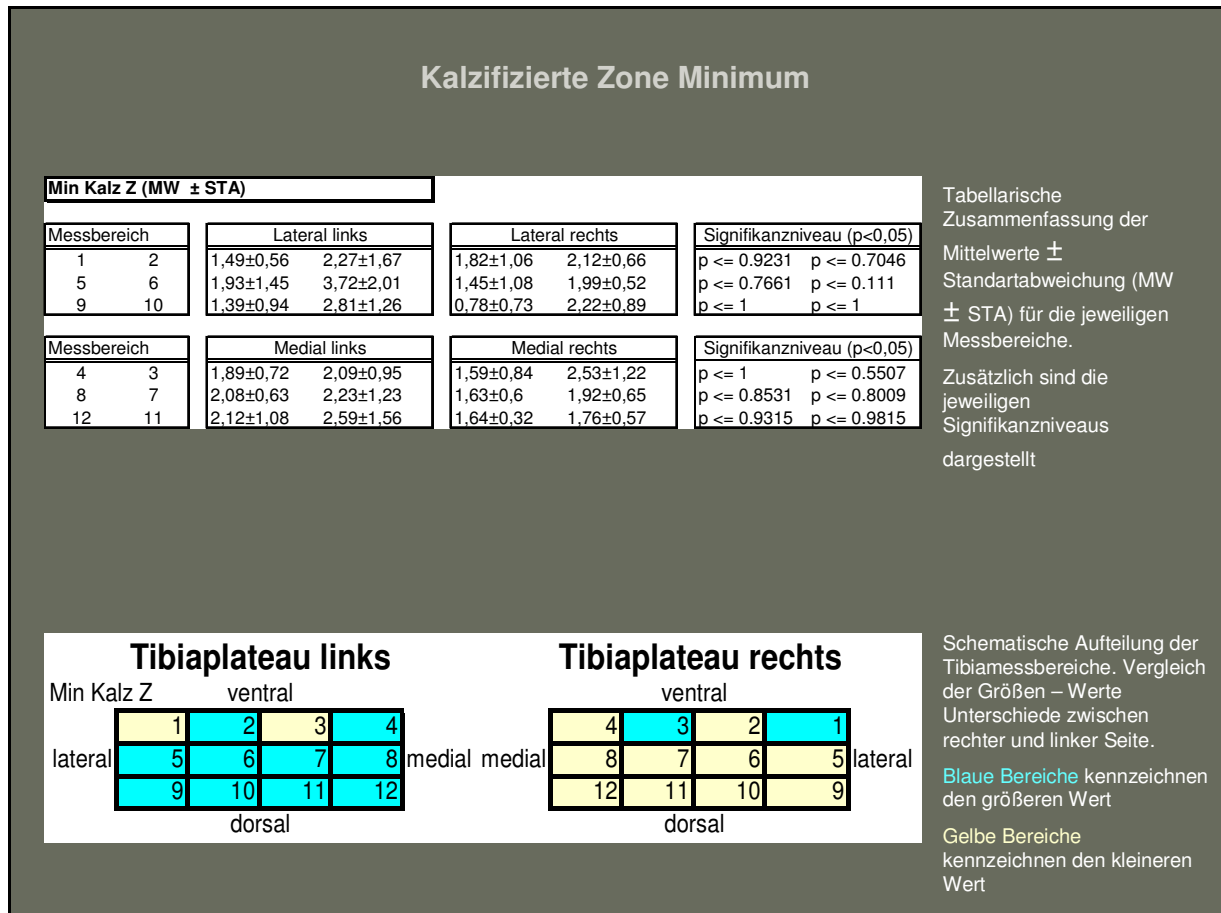


Abbildung 28 Tabellarische und schematische Darstellung der Messbereiche sowie Mittelwert und Standardabweichung für den Messparameter: „minimale der Dicke der kalzifizierten Zone“.

In Abbildung 29 sind diese histologisch gemessen Veränderungen der kalzifizierten Zone zu sehen.



Abbildung 29 Histologisch sichtbare Veränderungen der kalzifizierten Zone an einem untersuchten Präparat.

3.2.3 Subchondrale Lamelle (SL)

Die subchondrale Lamelle wurde auf mittlere Dicke, minimale und maximale Dicke hin untersucht. Es zeigten sich im gesamten vorderen Messbereich für alle untersuchten Parameter geringere Messwerte für die operierte linke Kniegelenksfläche. Die medialen und dorsalen Messwerte waren in vielen Messbereichen für die linken Kniegelenke höher als die Messwerte der Kontrollgruppe. Im rechten Tibiaplateau fanden sich im vorderen Messbereich außerdem höhere Werte, welche sich signifikant von den Werten des linken Tibiaplateaus unterschieden.

3.2.3.1 Mittlere Dicke der subchondralen Lamelle

Die mittlere Dicke der subchondralen Lamelle war im vorderen Bereich des linken Tibiaplateaus (Bereich 1, 2, 3, 4) sowie fast im gesamten medialen Bereich des linken Plateaus mit Ausnahme des Bereich 11 kleiner als im rechten Tibiaplateau.

Es war im Messbereich 2, also im lateralen vorderen Bereich, ein signifikanter Unterschied zwischen der mittleren Dicke des linken und des rechten Tibiaplateaus festzustellen.

Die mittlere Dicke der subchondralen Lamelle im Bereich 2 betrug links 4,41±2,89 auf der rechten Seite 8,63± 3 (p<= 0.03512).

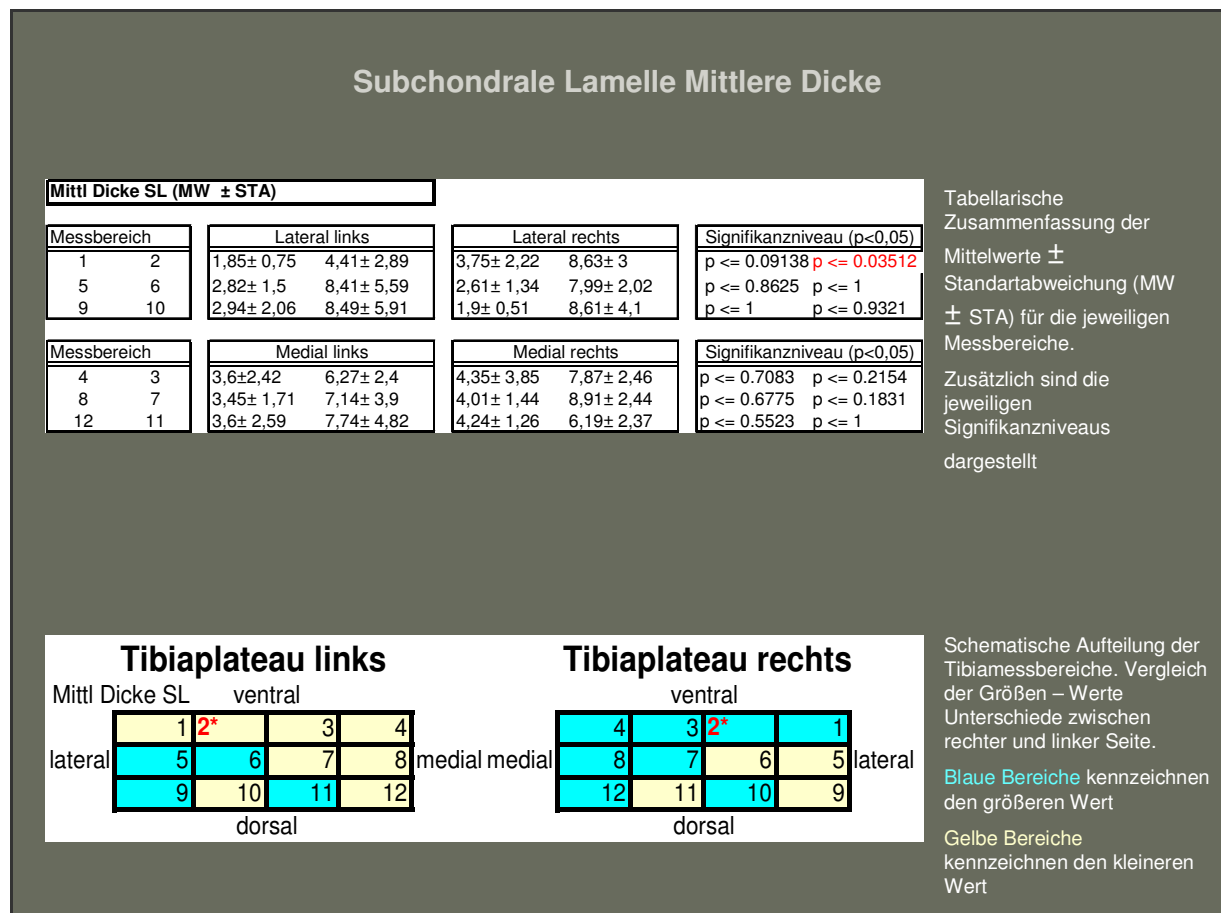


Abbildung 30 Tabellarische und schematische Darstellung der Messbereiche sowie Mittelwert und Standardabweichung für den Messparameter: „mittlere Dicke der subchondralen Lamelle“.

3.2.3.2 Maximale Dicke der subchondralen Lamelle

Für die maximale Dicke der subchondralen Lamelle zeigte sich im gesamten vorderen Bereich (Bereich 1, 2, 3, 4) sowie fast im gesamten medialen Teil des Tibiaplateaus (Bereich 3, 4, 7, 8, 12) links eine geringere maximale Dicke als auf der rechten Seite.

In den Messbereichen 1 und 2, also im vorderen lateralen Teil, fanden sich folgende maximalen Dicken:

Für den Bereich 1 links 2,87±1,2 und rechts 4,92±2,01 mit einem Signifikanzniveau von p<=0.0115.

Für den Bereich 2 links 5,82±2,85 und rechts 10,1±2,38 mit einem Signifikanzniveau von p<=0.0143.

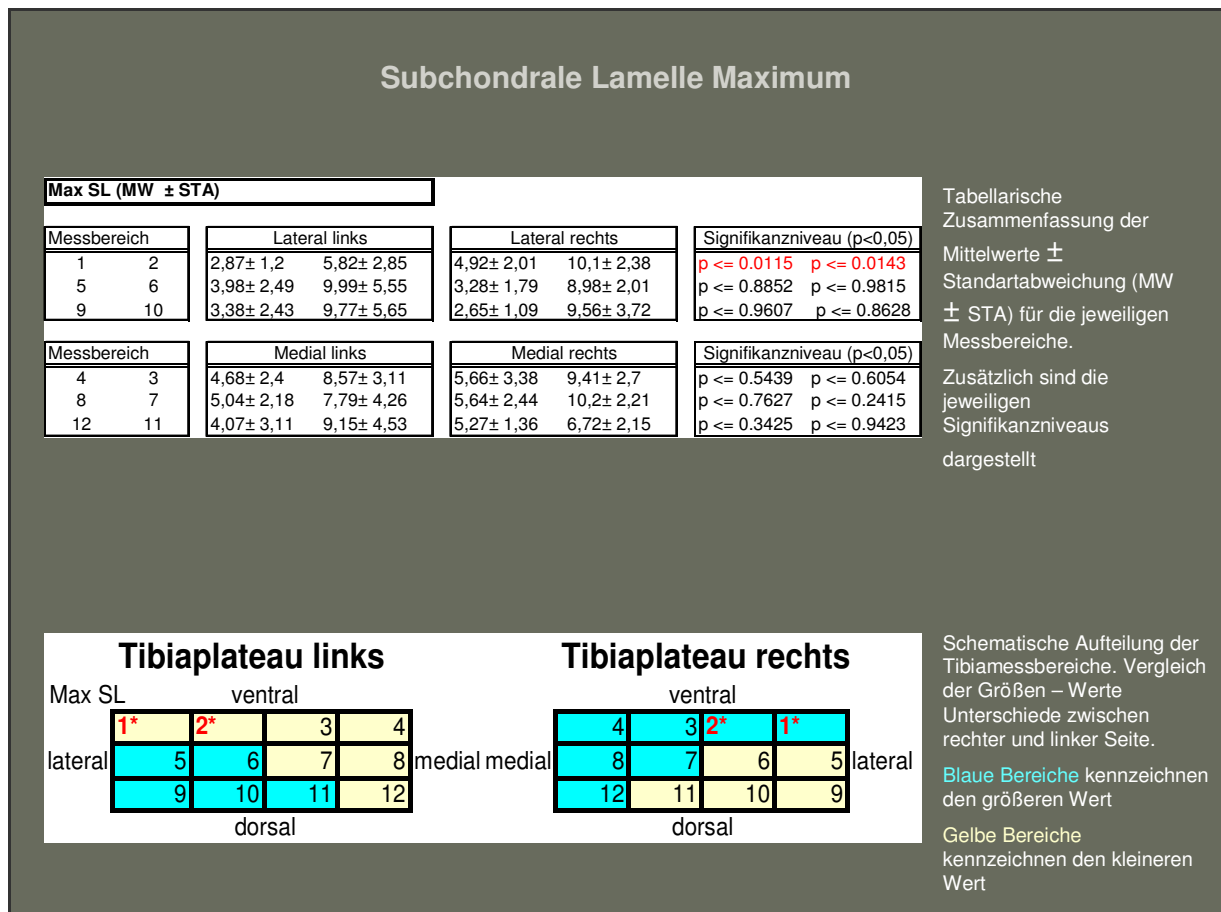


Abbildung 31 Tabellarische und schematische Darstellung der Messbereiche sowie Mittelwert und Standardabweichung für den Messparameter: „maximale Dicke der subchondralen Lamelle“.

3.2.3.3 Minimale Dicke der subchondralen Lamelle

Die minimale Dicke der subchondralen Lamelle verhält sich im Vergleich zwischen linkem und rechtem Kniegelenk ähnlich wie die maximale Dicke. Es zeigt sich wiederum fast im gesamten vorderen und medialen Teil (Bereich 1, 2, 3, 7, 8, 12) des linken Tibiaplateaus eine kleinere minimale Dicke der SL.

Im Bereich 2 zeigte sich ein signifikanter Größenunterschied ($p \leq 0.04196$). Dieser ergab sich aus den folgenden Werten:

Minimale Dicke links $3,37 \pm 2,59$ und minimale Dicke rechts $6,32 \pm 2,45$.

Im Bereich 4 medial im vorderen Bereich war links die minimale Dicke $4,68 \pm 2,4$ und rechts $3,02 \pm 1,53$ mit einem Signifikanzniveau von $p \leq 0.0488$.

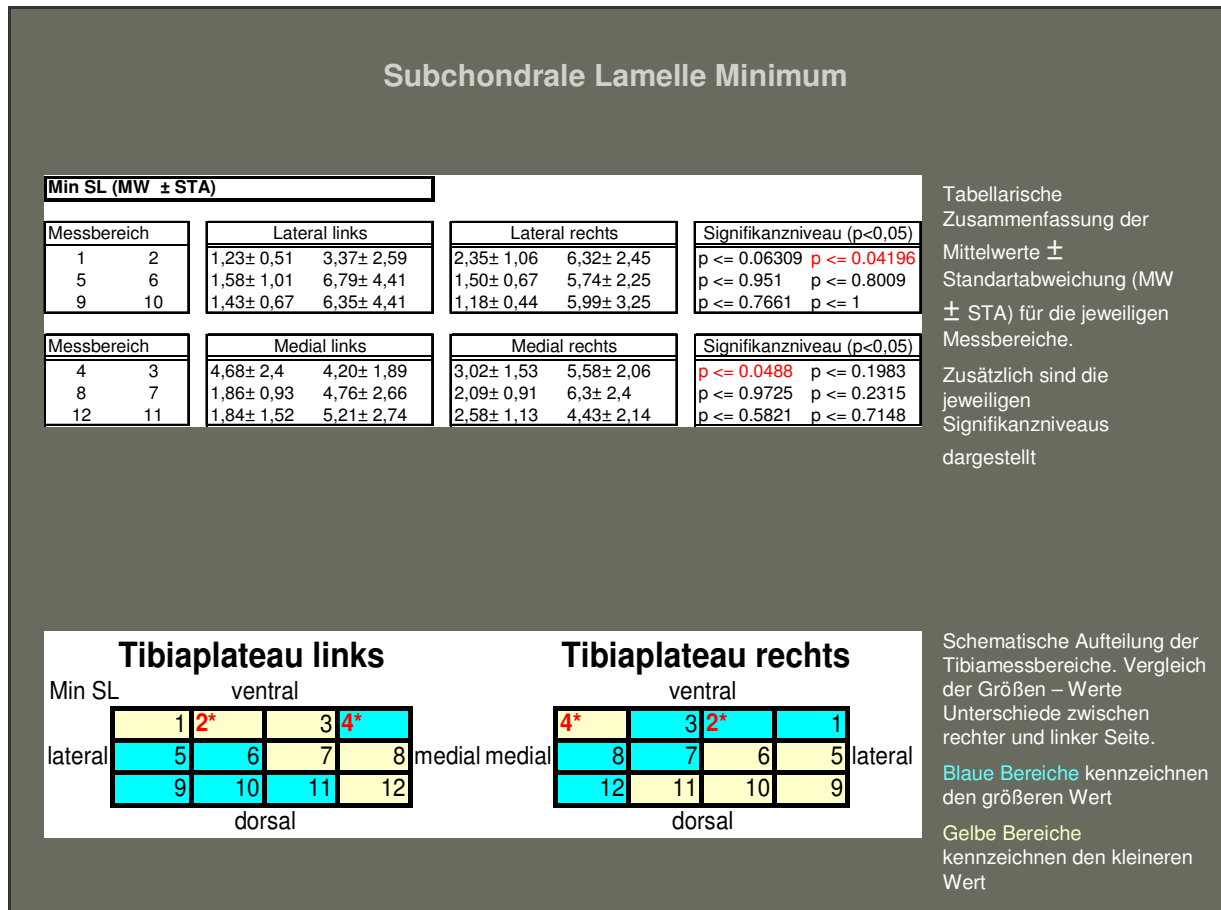
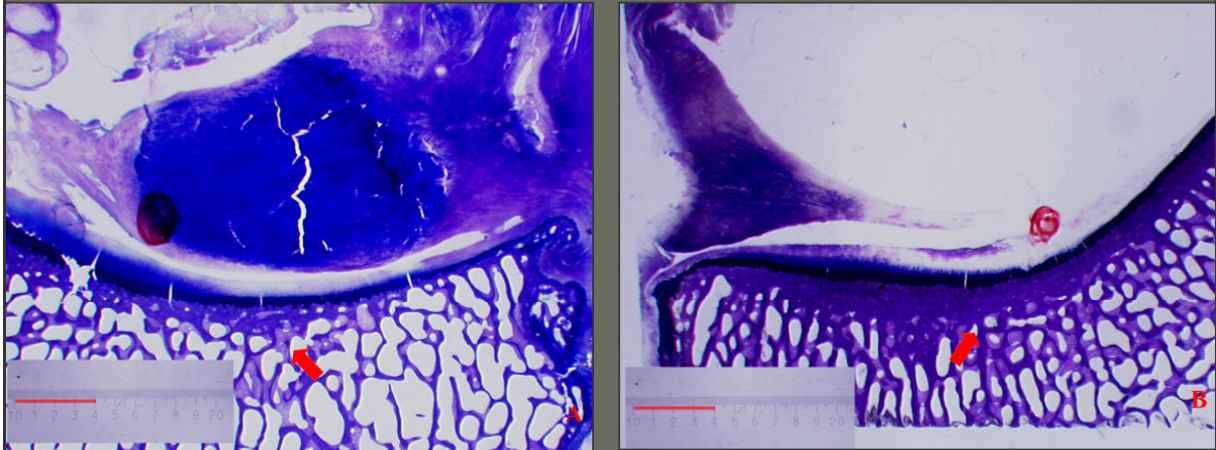


Abbildung 32 Tabellarische und schematische Darstellung der Messbereiche sowie Mittelwert und Standardabweichung für den Messparameter: „minimale Dicke der subchondralen Lamelle“.

Die histologisch festgestellten Veränderungen der subchondralen Lamelle sind in Abbildung 33 dargestellt.

Veränderungen der subchondralen Lamelle im histologischen Präparat



Vergleich von histologischen Präparaten

A Präparat 2177LI15 (operiert)

B Präparat 2177Rf8 (Kontrolle)

Signifikante Veränderung in Messbereich 2 angedeutet durch den roten Pfeil.

B Verdickung der subchondralen Lamelle in der physiologischen Hauptbelastungszone

Abbildung 33 Histologisch sichtbare Veränderungen der subchondralen Lamelle an einem untersuchten Präparat.

4 Diskussion

Die Ruptur des vorderen Kreuzbandes sowie die Entstehung der Arthrose v. a. im Bereich des Kniegelenkes sind zwei der, heutzutage, am weitesten verbreiteten Pathologien in der Orthopädie (Juni, 2002; Beynnon et al., 2005; Juni et al., 2006).

Trotz einer Reihe von Untersuchungen, Studien und Forschung auf diesem Gebiet wurde noch keine optimale Therapie gefunden, um Spätfolgen auszuschließen. Bis heute wird durch den operativen Ersatz des vorderen Kreuzbandes nur das Gefühl der Instabilität gemindert, das Auftreten von Arthrose zwar verzögert, kann aber nicht verhindert werden (Linko et al., 2005; Steckel et al., 2007).

Langfristig führt die Ruptur des vorderen Kreuzbandes, mit oder ohne operative Versorgung, zu einer Veränderung der Biomechanik und folglich der Spannungsverteilung eines Gelenkes (Muller-Gerbl et al., 1994). Diese veränderte Beanspruchung als eine der ersten fassbaren und quantitativ nachweisbaren Befunde hat eine Anpassungsreaktion in der Mineralisierung der subchondralen Knochenlamelle zur Folge (Muller-Gerbl et al., 1994; Muller-Gerbl, 1998). Die lokale Überbeanspruchung bedingt dann, auf längere Sicht, praktisch obligat Arthrose, ein bis heute unheilbares Krankheitsbild (Mayer, 2005).

Daher muss der Fokus bei der Weiterentwicklung von Behandlungstechniken weiterhin auf den frühen Umbauvorgängen in den Gelenken, in diesem Fall die subchondrale Mineralisierung gelegt werden, einerseits um früh den Krankheits- bzw., Heilungsverlauf nach Ruptur des vorderes Kreuzband zu beurteilen und die Therapie evtl. zu optimieren oder anzupassen, zum anderen, um die auftretende Arthrose nach Möglichkeit im Frühstadium zu diagnostizieren und so eine Progredienz des Krankheitsbildes so lang wie möglich zu verzögern.

Der Bereich der subchondralen Knochenplatte wurde schon unter verschiedenen Blickwinkeln betrachtet. Das Augenmerk lag zum einen in der Untersuchung mittels CT-AOM (Mueller-Gerbl, 1998) oder auf der Histologie (Anetzberger et al., 1994) oder im Vergleich zwischen histomorphometrie und Knorpeldicke (Bohringer et al., 1995)

In dieser Arbeit wurden zwei Untersuchungsmethoden mit verschiedenem Fokus kombiniert. Zum einen, die histomorphometrische Analyse, welche nicht am Lebendem durchgeführt werden kann, zum anderen, die CT-OAM, welche einen Einblick in die Spannungsverteilung in der Gelenkfläche am Lebenden erlaubt (Anetzberger et al., 1995). Dadurch bestand die Möglichkeit zu prüfen und nachzuweisen, inwieweit Veränderungen in radiologischen und strukturellen Parameter korrelieren.

4.1 Diskussion der Materialien

4.1.1 Übertragbarkeit des Tiermodell

Bei der Verwendung von tierexperimentellen Modellen stellt sich, im Hinblick auf Fragestellungen humanmedizinischer Pathologien und Entwicklungen, stets die Frage nach der Vergleichbarkeit mit dem Menschen bzw. der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen. Ein Vorteil von Tiermodellen liegt darin, dass die Rahmenbedingungen des Versuches gut abgrenzbar sind und Störvariablen weitestgehend niedrig gehalten werden können (Warskyj et al., 1990). Ebenso ist die Reproduzierbarkeit wesentlich erleichtert. Auch ist ein prospektiv-experimentell und ethischer Untersuchungsansatz nur im Tierversuch möglich.

Bei der Untersuchung von Tiermodellen im Hinblick auf Veränderungen im Gelenkbereich stehen unterschiedliche Tiere zur Auswahl. Häufig verwendet werden Schaf, Schwein und Hund, die bezüglich der Größe des Kniegelenkes eher dem Menschen entsprechen. Die Kniegelenke dieser Tiere haben zusätzlich den Vorteil, dass eine topographische Analyse der Bänder durchgeführt werden kann, ebenso lässt sich Synovialflüssigkeit problemlos aspirieren (Smith et al., 1997). Alternativ bieten sich auch Kleinnager wie Hase, Ratte und Maus an (Ghadially et al., 1986; Ameye et al., 2006).

Unterschiedliche Kniegelenksflächen im Größenvergleich

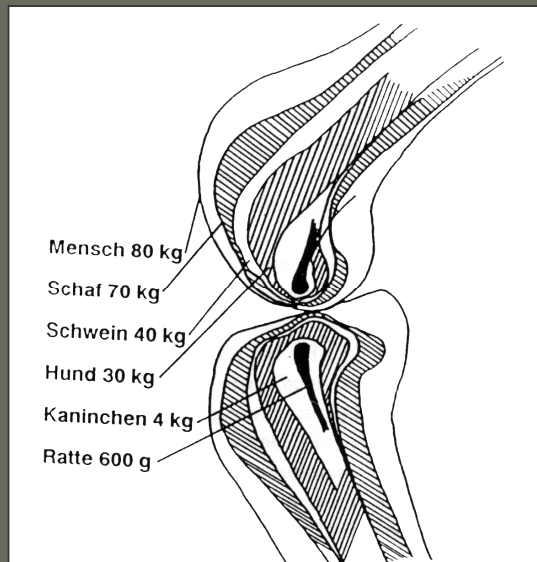


Abbildung 34 Kniegelenke möglicher Versuchstiere im Größenvergleich nach (Milz et al., 1994)

In dieser Arbeit wurde das Kniegelenk des Schafs als experimentelles Modell für Veränderungen im Bereich des vorderen Kreuzbandes verwendet. Es eignet sich von den möglichen Versuchstieren aus folgenden Gründen am besten als Vergleichsmodell (Scherer, 1992): In seinen Größenverhältnissen entspricht das Kniegelenk dem des Menschen am ehesten, ebenso im Hinblick auf die Körpermasse (Scherer et al., 1996). Umgestaltungen infolge von pathologischen Veränderungen treten nach einer wesentlich kürzeren Zeitspanne auf als dies beim Menschen der Fall ist. Ergebnisse im Hinblick auf Veränderungen sind in diesem Fall eher falsch positiv, Veränderungen sind dementsprechend wesentlich schneller und deutlicher zu sehen (Scherer et al., 1996; Burger et al., 2007).

Bezüglich der anatomischen und biomechanischen Verhältnisse gibt es einige wichtige Parallelen, aber auch nicht zu vernachlässigende Unterschiede (Ghadially et al., 1986; Burger et al., 2007). Die Hauptunterschiede liegen im Krümmungsradius des lateralen Tibiaplateaus und in der Aufhängung des lateralen Meniskus (Scherer, 1992; Scherer et al., 1996). Der Mensch belastet das Knie in Extensionsstellung. Die meisten Tiere wie Hunde,

Ratten, Kaninchen und Mäuse beanspruchen dagegen ihre Knie in Flexionsstellung (Burger et al., 2007). Das Schaf belastet zwar nicht in Extension, allerdings ist die Knieflexion wesentlich geringer ausgeprägt als bei den anderen möglichen Versuchstieren (Armstrong et al., 1995).

Die Verwendung des Schafes als Tiermodell bietet noch einen weiteren Vorteil im Vergleich zu Untersuchungen an menschlichen Präparaten. Einflussfaktoren wie postoperative Immobilisationsdauer, Aktivitätsgrad und Achsenfehlstellungen sowie Alter, Gewicht und Geschlecht haben nur einen geringen Einfluss auf die Veränderungen an der Gelenkfläche, somit ist die Beanspruchung der Gelenkfläche bei der untersuchten Gruppe als verhältnismäßig homogen anzunehmen (Anetzberger et al., 1995).

Ein Nachteil bei der Verwendung des Schafes als Versuchstier sei aber auch erwähnt: das Schaf ist ein typisches Herdentier und zeigt ein entsprechendes Panik- und Fluchtverhalten in besonderen Angstsituationen – ohne Rücksicht auf mögliche Schmerzen (Scherer, 1992; Böhringer, 1993). Scherer et al sowie Kasperczyk und Oestern bevorzugten daher nach umfassenden Untersuchungen bei der Betrachtung der Kniegelenkveränderungen das Schaf als Vergleichsmodell zum Menschen (Böhringer, 1993).

4.1.2. Beurteilung der Kontrollgruppe

Eine wichtige Bedingung jeder wissenschaftlichen Untersuchung ist die Vergleichsmöglichkeit mit einer Kontrollgruppe, die als Referenz dient. In der vorliegenden Arbeit wurde jeweils das contralaterale Kniegelenk eines Tieres verwendet, sowohl für die histomorphometrische Auswertung als auch für die CT-OAM Untersuchung.

Am linken Knie wurde jeweils das vordere Kreuzband durchtrennt, das rechte Knie diente als intra-individuelle Kontrolle. Diese Vergleichsart fand bereits in zahlreichen Studien Verwendung (Anetzberger et al., 1994; Milz et al., 1994; Anetzberger et al., 1995; Bohringer et al., 1995). Allerdings stellt sich die Frage nach der Beurteilungsmöglichkeit dieser Kontrolle. Ein Schonverhalten bezüglich des operierten Kniegelenkes kann eine vermehrte Gewichtsverlagerung auf Seite des gesunden Knies zu Folge haben. Dies führt wiederum zu Anpassungsreaktionen der gesunden Kontrollgruppe (Warskyj et al., 1990). Eine Alternative dazu bietet das Verfahren, Tiere mit durchtrenntem Kreuzband mit einer Gruppe von Tieren zu vergleichen, deren Kreuzbänder nicht durchtrennt wurden. Allerdings besteht dabei keine Vergleichsmöglichkeit bezüglich der biologischen Variabilität von Individuen. Die besten Vergleichswerte würden letztlich bei Kombination beider Methoden erreicht werden (Warskyj et al., 1990).

4.2. Diskussion der Methoden

4.2.1 Beurteilung der CT-OAM

Bei der CT-OAM handelt es sich um ein von Müller-Gerbl et al entwickeltes Verfahren, welches auf der Computertomographie basiert (Muller-Gerbl et al., 1990). Diesem Verfahren liegt der Gedanke der von Pauwels entwickelten Röntgenabsorptiometrie zugrunde, welche auf der Methode des konventionellen Röntgen aufbaut. Dabei handelt es sich um ein Verfahren zur Darstellung der Dichteverteilung im subchondralen Knochen, welche sich weder am Lebenden, noch im spongiösem Knochen anwenden lässt (Muller-Gerbl et al., 1990). Ziel der Entwicklung dieser Methode war es, eine nicht-invasive Darstellung der Dichteverteilungen in vivo zu ermöglichen.

Daher wurde die CT-OAM primär für die Anwendung am Menschen entwickelt und fand erst später Anwendung im Tiermodel (Böhringer, 1993). Die guten Einsatzmöglichkeiten im Tiermodel lassen sich durch zahlreiche Studien und Untersuchungen in diesem Bereich belegen. Es eignet sich, sowohl zur Darstellung größerer Gelenke (Scherer et al., 1996) im Tiermodel, als auch für die Darstellung von kleineren Gelenken (Böhringer, 1993; Mayer, 2005). Ziel dieser Methode ist es, über eine flächenhafte Darstellung der Dichteverteilung die individuelle Beanspruchungssituation am Gelenk sichtbar zu machen (Muller-Gerbl, 1998). Der Vorteil dieser Methode liegt, abgesehen von ihrem Einsatz am lebenden Individuum, in der zerstörungsfreien Darstellungsmöglichkeit der subchondralen Dichteverteilung der Gelenkfläche, wie auch in der Möglichkeit ihrer Quantifizierung (Anetzberger et al., 1995).

Zur Objektivierung der Ergebnisse wurde ein standardisiertes Koordinatensystem mit 20 mal 40 Einheiten verwendet. Um eine möglich genaue Lokalisation der Dichtemaxima zu erhalten ist für das Anlegen der X-Achse Koordinatensystems, die Tangente der horizontalen dorsalen Verbindung der Tibiacondylen als Orientierung verwendet worden. Dadurch wird eine Vergleichbarkeit der Messergebnisse gewährleistet. Als Nullpunkt zur Anlage des Koordinatensystems wurde jeweils die untere laterale dorsale Ecke der Abbildung gewählt, so dass die abgelesenen Werte ohne Umrechnung miteinander verglichen werden konnten.

4.2.2 Beurteilung der histomorphometrischen Untersuchung

Zum Anfärben der histologischen Präparate wurde die Mai-Grünwald-Giemsa Färbung verwendet; diese Methode wird auch Pappenheim-Färbung genannt. Sie kombiniert die Mai-Grünwald-Färbung (Eosin, Methylenblau) mit der Giemsa-Färbung (Azur, Eosin und Methylenblau). Es handelt sich hierbei um eine Färbemethode, welche auch häufig zum Anfärben von Blutausstrichen verwendet wird, da deutlich zwischen basophilen und

eosinophilen Substraten unterschieden werden kann. Die basophilen Zellkerne stellen sich blau dar, die eosinophilen Kollagenfasern dagegen rot (Riede et al., 1999/2001). Granulozyten lassen sich damit besonders gut darstellen. Die Mai-Grünwald-Giemsa-Färbung bietet also gute Differenzierungsmöglichkeiten zwischen den einzelnen Blutzellen. Für die, von uns durchgeführte histomorphometrische Auswertung, war vor allem eine deutliche Abgrenzbarkeit von kalzifizierter Zone und subchondraler Knochenplatte, sowie eine gute Darstellung der Trabekel wichtig. Diese Anforderungen konnten durch die Mai-Grünwald -Giemsa-Färbung erfüllt werden.

Die gesamte Schafttibiafläche wurde in 12 Messbereiche aufgeteilt, welche jeweils auf ausgewählte Parameter hin zu untersuchen waren. Durch diese Aufteilung wurde angestrebt, repräsentativ eine größtmögliche Fläche der Tibia zu Untersuchungszwecken abzudecken und einen guten repräsentativen Überblick zu bekommen. Dadurch können Veränderungen hinsichtlich Ihrer lateralen oder medialen bzw. vorderen mittleren oder hinteren Lage beurteilt und in Zusammenhang gesetzt werden. Bei der histologischen Aufarbeitung handelt es sich um ein wesentlich genaueres Verfahren als bei der CT-OAM, da hier die Auflösung der Dichte der subchondralen Knochenplatte in den allgemein verwendeten CT-Geräten oft begrenzt ist (Anetzberger et al., 1995).

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Ergebnisse der CT-OAM

Hinsichtlich der Mineralisierung zeigte sich ein insgesamt konstantes Ergebnismuster, mit jeweils einem Dichtemaximum in der medialen und lateralen Gelenkfläche; dies traf sowohl im rechten, als auch im linken Kniegelenk (Kontrolle und Operierte) zu. In den operierten linken Kniegelenken waren die Dichtemaxima dagegen weniger gut umschrieben, als in denen, der rechten Kontrollgruppen.

Im medialen Anteil der Gelenkfläche fand sich eine deutliche Verschiebung nach dorso-medial, im lateralen Messbereich dagegen nur nach zentral. Sowohl die lateralen als auch die medialen Veränderungen waren signifikant ($p < 0,05$). Dies belegt, die schon in vielfachen Studien erhaltenen Erkenntnisse bezüglich der Anpassungsvorgänge auf veränderte mechanische Situationen am Gelenk (Anetzberger et al., 1994; Bohringer et al., 1995; Muller-Gerbl, 1998).

Bei der Betrachtung der nicht operierten rechten Kontrollseite kann von einer wenigstens zum Teil (Warskyj et al., 1990) normalen Spannungsverteilung im Kniegelenk ausgegangen werden. Daher können die, im linken operierten Kniegelenk abweichenden Ergebnisse als dynamische Anpassungsreaktion bzw. pathologische Mineralisierungsmuster der Gelenkfläche auf veränderte mechanische Situationen im Gelenk verstanden werden (Anetzberger et al., 1994). Die von uns dokumentierten Veränderungen stimmen mit den Untersuchungsergebnissen von Müller-Gerbl überein (Muller-Gerbl, 1998).

Im Rahmen von CT-OAM Untersuchungen an verschiedenen Gelenken von Mensch und Tier wurden densitographische Messungen durchgeführt.

Über den zeitlichen Rahmen, in dem es nach Einbringen des Transplantates zu Veränderungen kommt, lassen unsere Untersuchungen keine Rückschlüsse zu, da nicht der zeitliche Verlauf untersucht wurde, sondern alle Tiere 48 Wochen postoperativ ausgewertet wurden.

Wie von Anetzberger et al ausführlich erläutert, gibt es für die Veränderungen nach Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes mehrere mögliche Erklärungsansätze (Anetzberger et al., 1994) (Abbildung 35): es handelt sich um ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Faktoren, welche über einen längeren Zeitraum auf die Gelenkfläche einwirken. Wichtig in diesem Zusammenhang sind zum einen, der Verlust der Propriozeption und der sensorischen Funktion, zum anderen, die eingeschränkte und veränderte Mechanik, welche u.a. aus der Lage der Bohrlöcher und der Bündelstruktur sowie dem E-Modul (Zusammenhang zwischen Spannung und Dehnung eines Körpers, Elastizitätskoeffizient)

resultiert. Diese beiden Elemente, sowie der Einfluss der aktuellen Krafteinwirkung tragen zusammen zu einer neuen Spannungsverteilung an der Gelenkfläche bei ebenso wie zu einer Änderung in der subchondralen Mineralisierung. Nicht zu vernachlässigen ist zudem auch die nach Rekonstruktion an der Gelenkfläche neue anatomische Position der Gelenkflächen zueinander, sowie die Größe der Kontaktfläche und die muskuläre Führung der Gelenkkomponenten.

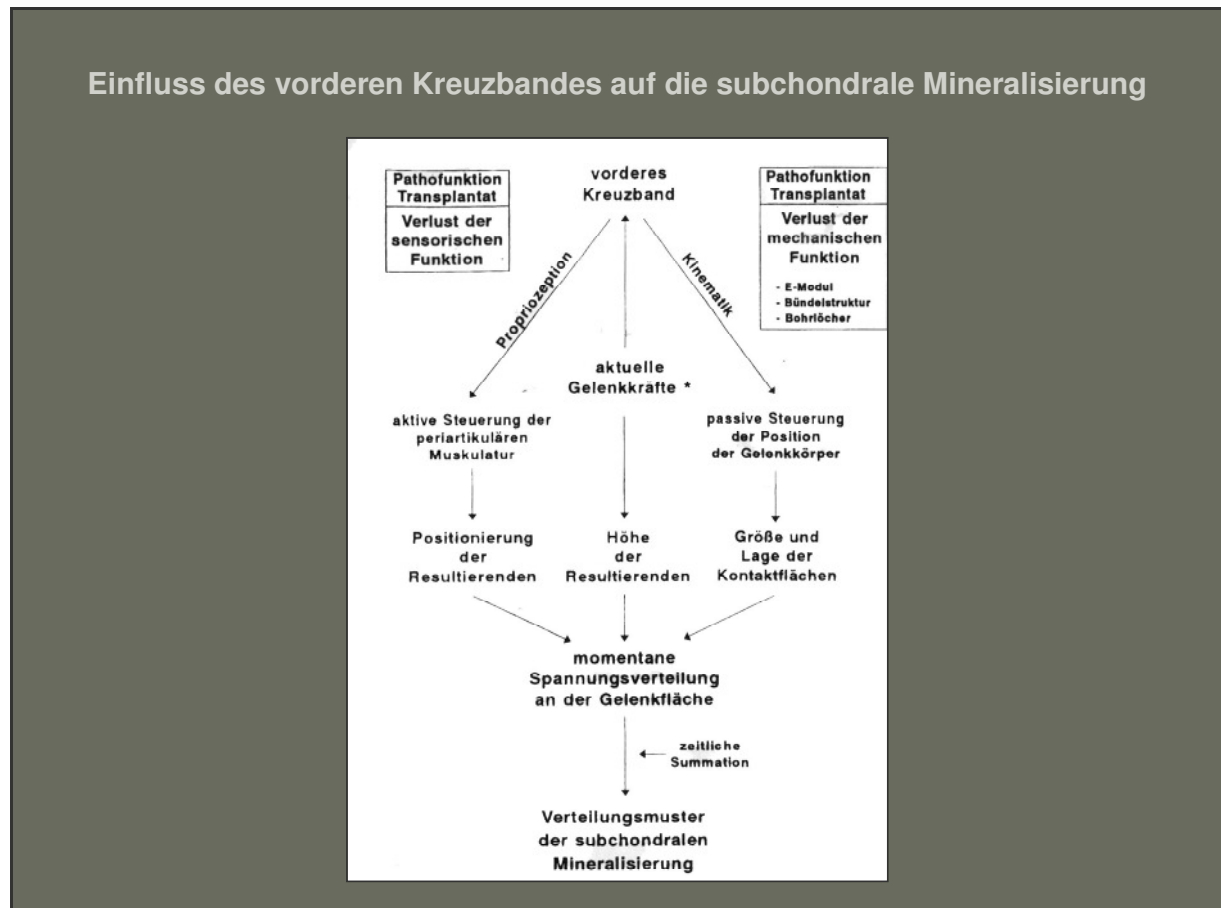


Abbildung 35 Schematische Darstellung der Zusammenhänge zwischen vorderem Kreuzband und subchondraler Mineralisierung (Anetzberger et al., 1995).

Durch die Ruptur des Kreuzbandes entfällt ein zentrales Führungselement der Kniebewegung und Kniebeugung. Die passive Steuerung der Gelenkbewegung durch muskuläre Einwirkungen über Mechanorezeptoren und die Lage der Kontaktflächen werden verändert. Dadurch bedingt sind Instabilität ebenso wie Verlust von Propriozeption. Das Zusammenwirken all dieser Faktoren führt nach Durchtrennung des Kreuzbandes zu einer veränderten Situation am Kniegelenk, welche sich bei der Kniebeugung und der Kniebewegung auswirken. Diese komplexen Abläufe lassen sich auch durch operative Eingriffe nur zum Teil korrigieren und daher geht mit einem operativem Eingriff unabdingbar eine neue Belastungssituation am Knie einher. Auf diese neue Situation reagiert das Knie mit

Anpassung und Umbauvorgängen, welche im Endprodukt nach längerer Latenz in Arthrose resultieren muss.

Die bisher gängige Methode des operativen Kreuzbandersatzes mittels Ein-Bündel Technik liefert hinsichtlich der Spätfolgen nur zum Teil befriedigende Ergebnisse, und der primäre Nutzen liegt primär in einem subjektiv besseren Stabilitätsgefühl des Kniegelenkes.

Daher wird seit geraumer Zeit, häufiger eine neue Methode der Kreuzbandrekonstruktion mittels Zwei-Bündel Technik durchgeführt. Man hat gesehen, dass es Vorteile bringt das anatomische Muster, d.h. den Aufbau des Kreuzbandes aus einem antero-medialen und postero-lateralen Bündel bei der Rekonstruktion zu berücksichtigen (Lorenz et al., 2007). Beim Ersatz mittels Zwei-Bündel Technik wird eine bessere Rotationsstabilität sowie eine, den ursprünglichen anatomischen Gegebenheiten ähnlicheres, postoperatives Ergebnis erzielt. Die tibiofemorale Kontaktfläche ist größer und die auf die Gelenkfläche einwirkende Kraft ist geringer als bei der konventionellen Rekonstruktion mittels Ein-Bündel Technik. Dies entspricht wesentlich eher dem physiologischen Zustand am Kniegelenk (Kim et al., 2009; Morimoto et al., 2009).

Diese neue Erkenntnis wurde bei dem neuen Operationsschema berücksichtigt und führte zu positiven postoperativen Ergebnissen (Shen et al., 2007). Allerdings bleibt abzuwarten, ob dadurch die bis heute bestehenden Probleme vor allem, was die längerfristige Prognose der Instabilität und der degenerativen Veränderungen betrifft, gelöst oder zumindest verbessert werden können (Kim, Jo et al. 2009).

4.3.2 Ergebnisse der Histomorphometrie

In zahlreichen Studien wurde bereits der kausale Zusammenhang zwischen Veränderungen im Bereich der subchondralen Mineralisierungszone des Tibiaplateaus und biomechanischen Veränderungen im Bereich des Kniegelenkes belegt (Anetzberger et al., 1994; Milz et al., 1994; Anetzberger et al., 1995; Bohringer et al., 1995; Muller-Gerbl, 1998). Dickenverteilungen des subchondralen Knochens stellen eine Anpassung, auf der im Gelenk langfristig auftretende lokale Beanspruchung dar (Böhringer, 1993; Milz et al., 1994). Folglich ist die Dicke der subchondralen Lamelle dort am höchsten, wo der Krafteinfluss bzw. die einwirkende Beanspruchung am größten ist (Muller-Gerbl, 1998).

Milz und Putz haben in einer Studie die physiologische Verteilung der Dicke der subchondralen Mineralisierungszone beim Menschen untersucht (Milz et al., 1994).

Die schematische Übersicht dieser Untersuchung macht deutlich, dass unter physiologischen Umständen, die Dickenmaxima jeweils im zentralen Bereich der Gelenkfläche liegen (Abbildung 36). In diesen Bereichen kommt es zu einem direkten Kontakt zwischen Tibia und Femur, da dort die Menischi zur Druckverteilung fehlen. Die peripheren Bereiche sind weniger Druck ausgesetzt, bedingt durch das Vorhandensein der

Meniski; dies hat eine geringere Knochendicke zur Folge. Die Dicke nimmt hier zur Peripherie hin konzentrisch ab (Milz et al., 1994; Muller-Gerbl, 1998).



Abbildung 36 Schematische Darstellung der Dickenverteilung der subchondralen Mineralisierung an 24 gesunden menschlichen Tibiaplateaus (Böhringer, 1993; Milz et al., 1994).

Beim Schaf stellt sich die physiologische Dickenverteilung anders dar als beim Menschen. Die subchondrale Knochenplatte des Schafknies besitzt ebenso wie das humane Knie jeweils im zentralen Bereich der Gelenkfläche, eine Hauptbeanspruchungszone. Allerdings orientieren sich die Bereiche höchster Dicke hier eher nach lateral hin. Eine mögliche Erklärung hierfür findet sich in der unterschiedlichen Gelenkform. Beim Schaf sind beide Kniegelenksflächen konvex, was sowohl die Größe der Kontaktfläche als auch die Spannungsverteilung beeinflusst (Anetzberger et al., 1995).

In der vorliegenden Arbeit wurden Schaftibiae untersucht. Primäres Ziel war es, Veränderungen der Dicke von Trabekel, subchondraler Mineralisierungszone sowie

kalzifizierter Zone zu analysieren. Diese Parameter zeigen als erstes Veränderungen für die mögliche Entwicklung einer Osteoarthrose (Dedrick et al., 1993).

Es wurden jeweils rechte und linke Seite im Vergleich untersucht. Daher lässt sich, anhand unserer Untersuchungen, kein „physiologisches“ Vergleichsmodell aufstellen. Das rechte Kniegelenk wurde zwar nicht operiert, allerdings lassen sich Anpassungsreaktionen infolge von Schonverhalten und Gewichtsverlagerungen der Tiere als Antwort auf einen operativen Eingriff im linken Kniegelenk nicht ausschließen (Warskyj et al., 1990). Anetzberger et al., 1995 verfolgten daher in ihren Untersuchungen die Veränderungen im Bereich der subchondralen Knochenplatte nach Menisketomie. In Anlehnung an dieses Untersuchungsschema wurden einzelne Parameter der subchondralen Knochenplatte auf Anpassungsreaktionen nach Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes betrachtet (Anetzberger et al., 1995).

In fast allen Ergebnissen lässt sich ein relativ einheitliches Anpassungsschema beobachten. Ausgehend von der in Abbildung 36 dargestellten physiologischen Verteilung mit zentralem Maxima, kam es nach Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes, zu einer Dickenzunahme, welche nach peripher und nach dorsal gerichtet war. Somit besteht die Tendenz zur Verschiebung der Dickenmaxima ebenso wie die Tendenz von einer eher punktuellen Verteilung der Dickenmaxima hin zu einer Ausweitung über einen größeren Bereich.

Untersucht wurden deshalb einmal, die Dicke der Trabekel, aber auch der Abstand der einzelnen Trabekel und deren Anzahl. Weder ergaben sich signifikante Verschiebungen, noch ließ sich bei unseren Untersuchungen ein klarer Trend von Dickenzunahme oder -abnahme erkennen. Zum Teil zeigte sich eine Verminderung der Anzahl und eine Vergrößerung der Abstände der Trabekel, ein Befund, der sich als Ausdruck einer Osteopenie als Folge einer geringeren Gewichtsbelastung werten lässt (Dedrick et al., 1993; Brandt, 1994). Am linken operierten Knie zeigte sich an der medialen Gelenkfläche nach lateral hin aber eine deutliche Zunahme der Trabekel-Dicke, dies kann als physiologische Reaktion auf die erhöhte Beanspruchung betrachtet werden (Anetzberger et al., 1995).

Zur Untersuchung der subchondralen Knochenplatte sowie deren adaptiver Veränderungen auf neue mechanische Verhältnisse im Gelenk wurden weiterhin drei Parameter der Gelenkfläche einbezogen; die kalzifizierte Zone, die subchondrale Mineralisierungszone und die Spongiosa in Form der subartikulären Trabekel.

Die Veränderungen der kalzifizierte Zone entsprachen dem, in zahlreichen Studien bereits beobachteten Phänomen der Anpassung der subchondralen Mineralisierungszone auf neue biomechanische Verhältnisse im Gelenk (Radin et al., 1970; Dedrick et al., 1993; Brandt,

1994; Milz et al., 1994; Anetzberger et al., 1995; Matsui et al., 1997; Muller-Gerbl, 1998; Hayami et al., 2006). Es kam zu einer Zunahme der Dicke der kalzifizierten Zone sowie zu einer Verschiebung der Bereiche höchster Dicke (in unserem Fall mittlere Dicke sowie größere maximaler und minimale Dicken) von zentral nach peripher und dorsal. Diese „verdickte Verknöcherung“ kann als Folge der veränderten Spannungsverteilung sowie mechanische Situation nach Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes gewertet werden. Interessant waren die Untersuchungsergebnisse der subchondralen Lamelle, also der Übergangszone von kalzifizierten Knorpel zu den Trabekel der Spongiosa. Unsere Befunde spiegeln zum Teil ein von Dedrick 1993 beschriebenes Phänomen wieder (Dedrick et al., 1993). Die subchondrale Lamelle des linken operierten Kniegelenkes war im Bereich der vorderen medialen Gelenkfläche dünner als die des rechten Kontrollkniegelenkes. In einigen Bereichen fanden sich zwar signifikante Unterschiede zwischen rechtem und linkem Kniegelenk, allerdings lassen sich daraus keine kausalen Rückschlüsse für die Veränderungen ziehen. Die Verschmälerung der subchondralen Lamelle kann als Vorstufe arthrotischer Veränderungen im Kniegelenk interpretiert werden, welche zu einem späteren Stadium möglicherweise in einer Dickenzunahme resultiert. Die lateral-dorsalen Teile der linken Gelenkfläche waren dicker als die der rechten Seite, was mögliche Rückschlüsse auf den Bereich der ersten Veränderungen zulässt. Die Veränderungen treten also möglicherweise zuerst im dorsalen Bereich der Kniegelenksfläche ein.

4.3.3 Gegenüberstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der radiologischen Untersuchungen mittels CT-OAM geben Hinweise auf eine vorliegende Pathomechanik an der Gelenkfläche. Vergleicht man diese, mit Ergebnissen der Untersuchung struktureller Parameter, so lassen sich mögliche Zusammenhänge zwischen Veränderungen der Dichteverteilung und der Struktur im Bereich der Gelenkfläche erkennen.

Die Untersuchungen zeigten, inwieweit Veränderungen der Dichtemaxima mit Dickenveränderungen der kalzifizierten Zone, der Trabekel und der subchondralen Mineralisierungszone korrelieren bzw. davon abweichen.

Die Orte der maximalen Belastung, die Dichteveränderungen mit Dichtemaxima im CT-OAM, sowie die Dickenveränderungen in der histomorphometrischen Auswertung, vor allem der kalzifizierten Zone, der subchondralen Lamelle sowie der Trabekel, fanden sich vor allem in den mittleren und hinteren Anteilen der Gelenkfläche.

Die CT-OAM zeigte eine Medialisierung beider Dichtemaxima, vor allem punktuell an einem umschriebenen Bereich. In der medialen Gelenkfläche war eine Verschiebung der Dichte im medialen Bereich der Gelenkfläche, nach medio-dorsal und im lateralen Bereich, nach medial auffällig.

Die histomorphometrisch bestimmten Dickenveränderungen zeigten sich im Bereich der gesamten mittleren und hinteren Gelenkflächen, also nicht so sehr punktuell, sondern in flächiger Ausdehnung. Sie befanden sich im medialen und lateralen Bereich der Gelenkfläche zur Peripherie der Gelenkfläche (also eher zu den äußeren Randbereichen) hin gerichtet.

Somit lassen sich folgende Schlüsse ziehen.

Die Orte der Veränderungen der Dichtemaxima und der Dicke der subchondralen Mineralisierungszone liegen nach Transplantation bei den untersuchten Gelenkflächen jeweils im mittleren und hinteren Bereich.

Die Dichtemaxima verändern sich eher punktuell und vor allem nach medial, die Dicken der untersuchten Bereiche betreffen aber einen etwas größeren Bereich, sowohl im medialen, als auch im lateralen Teil der Gelenkfläche.

Für die Veränderungen der medialen Gelenkfläche, vom Mittelpunkt der Gelenkfläche nach zentral hin, unterstützen sich die Verschiebungen in Maxima und Dicke bezüglich der Ergebnisse.

Somit lässt sich die Konsequenz von veränderten biomechanischen Verhältnissen im Bereich der Gelenkfläche auf zwei Ebenen erfassen.

4.4 Ausblick

Selbst heutzutage muss bei operativer Therapie der vorderen Kreuzbandruptur mit mechanischen Folgeschäden gerechnet werden. Die Entwicklung von Arthrose als Endprodukt jeder Änderung in der Kniegelenksmechanik, sei es als Folge von Kreuzbandruptur, Meniskusschäden oder als angeborene Fehlstellung, ist meist unausweichlich. Diese Entwicklung kann durch Rekonstruktionen allenfalls in ihrer Ausprägung abgemildert oder ihrem Auftreten verzögert werden. Daher bietet sich noch viel Potential für weitere Forschung mit dem Ziel der Therapieoptimierung, um die auf lange Sicht unausweichliche Arthrose in Ihrer Entwicklung besser zu verstehen und dann zu bremsen oder den Zeitpunkt des Auftretens der Beschwerden und Einschränkungen im täglichen Lebens für den Betroffenen aufzuschieben (Muller-Gerbl et al., 1994).

Unsere Untersuchungen zeigen, dass Umbauprozesse im Bereich der subchondralen Mineralisierungszone als Folge geänderter mechanischer Bedingungen ablaufen. Die subchondrale Mineralisierungszone kann als Spiegelbild für die Veränderungen von mechanischen Beanspruchungen am Gelenk verstanden werden. Aus den subchondralen Mineralisierungsmustern lassen sich Rückschlüsse auf die Änderung der Biomechanik nach Ruptur bzw. Transplantation des vorderen Kreuzbandes ziehen.

Diese Erkenntnisse können für frühzeitige Diagnostik und für Therapieoptimierung im Rahmen neuer Operationsmethoden u. a. mittels Zwei-Bündel Verfahren und endoprothetischen Gelenkersatzverfahren hilfreich sein (Muller-Gerbl et al., 2008), um das bis heute unumgängliche Auftreten von Arthrose als Folge dieser Verletzung zu verlangsamen (Lorenz et al., 2007; Muhlhofer et al., 2008; Kim et al., 2009).

Das Verfahren der CT-OAM eignet sich diagnostisch nicht nur für das Kniegelenk, sondern ebenso für die meisten anderen Gelenke (Muller-Gerbl et al., 2008; von Eisenhart-Rothe et al., 2008). Die Vorteile liegen in der nicht invasiven Darstellung der individuell, auf ein Gelenk einwirkenden Langzeitbeanspruchung, der so genannten „Loading History“ (Muller-Gerbl et al., 1992).

Die operative Therapie der Ruptur des vorderen Kreuzbandes ist der konservativen Therapie in vieler Hinsicht überlegen, vor allem im Hinblick auf die subjektive Stabilität, und der Ergebnisse postoperativer Belastungs- und Stabilitätstests sowie bezüglich Wiederaufnahme präoperativer Sportausübung. Allerdings muss diese optimiert werden, um die natürliche Biomechanik des Kniegelenkes optimal wiederherzustellen und somit die zurzeit noch postoperativ bestehende Pathophysiologie und arthrotischen Komplikationen dieser Verletzung zu verhindern. Neue operative Ansätze der Rekonstruktion mittels Zwei-Bündel Technik müssen vor allem, hinsichtlich der Langzeitergebnisse, noch genauer untersucht werden. In ersten Untersuchungen ergab dieses Verfahren zwar eine subjektiv

verbesserte Stabilität, welche sich allerdings in objektiven Prüfungen noch nicht deutlich belegen ließ (Lorenz et al., 2007; Shen et al., 2007; Kim et al., 2009).

5 Zusammenfassung

Trotz der vielen heutzutage durchgeführten Operationen zur Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes nach Ruptur sind die Langzeitergebnisse bisher nicht optimal (Wroble et al., 1990; Murray, 2009). Die subjektive Kniestabilität lässt sich zwar verbessern, aber das Auftreten von Arthrose allenfalls verzögern (Beynon et al., 2005). Die Untersuchung der Spannungsverteilung und der lokalen Anpassungsvorgänge der Dichte (Mineralisierung)- und Dickenveränderung können Hinweise auf pathologische Verteilungsmuster und mögliche Ansätze für Verbesserungen geben (Anetzberger et al., 1994). Die subchondrale Mineralisierung ist als wichtiger Verlaufparameter der „Loading History“ von Gelenken und Gelenkflächen zu verstehen und zeigt die Verteilung der subchondralen Knochendichte innerhalb einer Gelenkfläche. Diese spiegelt die längerfristig auf ein Gelenk einwirkenden Belastungen wieder. Die mechanische Anpassungsfähigkeit von Gelenken beginnt in dortigen lokalen zellulären Anpassungsvorgängen (Muller-Gerbl et al., 1989). Mit Hilfe quantitativer CT-OAM Analyse kann die Mineralisierung von Gelenkflächen evaluiert werden.

Es wurden 25 Kniegelenke (16 aus korrespondierenden rechten und linken Kniegelenken von 8 Schafen, zudem noch 4 linke und 5 rechten Kniegelenke) von erwachsenen Merinoschafen nach Kreuzbandtransplantation untersucht. Bei den linken Kniegelenken handelte es sich um die Transplantate, während die rechten die Kontrolle darstellen. Diese wurden zum Teil CT-osteosorptiometrisch, zum Teil histomorphometrisch oder mit Hilfe beider Methoden untersucht, um die Verteilung der subchondralen Mineralisierung und der strukturellen Änderungen der subartikulären Spongiosa zu erfassen.

Die Auswertung der CT-OAM (Darstellung der subchondralen Mineralisierungsverteilung) zeigte auf der operierten Seite (linke Kniegelenke) eine signifikante Verschiebung der medialen Dichtemaxima nach medial ($p \leq 0.03901$ medialer X-Wert) und dorsal ($p \leq 0.003885$ medialer Y-Wert), sowie der lateralen Dichtemaxima nach zentral ($p \leq 0.002486$ lateraler X-Wert).

Die histomorphometrische Auswertung der Trabekelstruktur (Dicke, Flächendichte) zeigte zwar keine signifikanten Unterschiede, allerdings war eine deutliche Tendenz zu erhöhten Werten der medialen Bereichen auf der operierten Seite erkennbar. Für die kalzifizierte Zone der linken operierten Seite fanden sich im gesamten medialen, sowie dorsalen Messbereich höhere Werte im Vergleich zur rechten Seite.

Im rechten Tibiaplateau waren die Messwerte für die subchondrale Lamelle im vorderen Bereich höher und unterschieden sich signifikant von den Werten des linken Tibiaplateaus.

Obwohl die histomorphometrisch erhobenen strukturellen Parameter der subchondralen Lamelle statistisch nicht signifikant waren, war ein deutlicher Trend für die Änderungen in diesem Bereich erkennbar: im gesamten vorderen Messbereich fanden sich niedrigere

Messwerte für die operierte linke Kniegelenksfläche. Die medialen und dorsalen Messwerte waren in vielen Messbereichen für die linken Kniegelenke höher als die Messwerte der Kontrollgruppe. Diese Befunde weisen ebenso wie die Mineralisierungsmuster, auf eine Verschiebung der Hauptbeanspruchungszone nach mediodorsal hin.

Dass die histomorphometrischen Parameter statistisch nicht bzw. noch nicht signifikant sind könnte darauf hinweisen, dass Mineralisierungsänderungen strukturellen Umbauvorgängen zeitlich vorausgehen und früher auf eine geänderte mechanische Situation im Gelenk hinweisen.

Es handelt sich bei den Untersuchungen um Methoden, die über die Darstellung der subchondralen Mineralisierungsverteilung Auskunft über die längerfristige Spannungsverteilung geben. Nach Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes ist von einer Änderung der Mechanik und einer neuen Situation für das Transplantat auszugehen.

Mit unseren Untersuchungen lässt sich diese neue Situation und bestehende Pathomechanik quantifizieren.

Die Entwicklung von Arthrose nach Transplantation zeigt, dass postoperativ immer noch eine Pathomechanik an der Gelenkfläche vorliegt. Da die Spannungsverteilung von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird kann nicht direkt auf den Einfluss eines Parameters rückgeschlossen werden. Im Rahmen der Therapieoptimierung kann aber versucht werden, einzelne Faktoren, die zur Gesamtbeanspruchung der Gelenkfläche beitragen (Materialeigenschaften des Transplantates, Position des Bohrlochs etc.) zu optimieren, um ein physiologisches postoperatives Ergebnis zu erhalten. Mit Hilfe unserer Methode kann man überprüfen wie sich die resultierenden Spannungsverteilungen verhalten bzw. inwieweit Optimierungen oder Veränderungen der operativen Methodik zu Änderungen und Verbesserungen führen.

Unsere Untersuchungen bestätigen also die bereits von Pauwels aufgestellte These der kausalen Histogenese, welche Änderungen der Dichteverteilung der subchondralen Mineralisierung als Folgen von pathologischer Spannungsverteilung und damit der lokalen Beanspruchung beschreibt. Diese manifestiert sich schon sehr frühzeitig nach der Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes, auch wenn klinisch noch keine Anzeichen der späteren Arthroseentwicklung ersichtlich sind (Anetzberger et al., 1994).

6 Literaturverzeichnis

- 1 **Ameye, L. G. and M. F. Young.** "Animal models of osteoarthritis: lessons learned while seeking the "Holy Grail"." *Curr Opin Rheumatol* 18(5): (2006);537-47.

- 2 **Anetzberger, H., G. Metak, et al.** "Adaptive Changes in the Subchondral Plate Following Changes in Local Stress Distribution Exemplified by Meniscectomy." *Osteologie* 4(4): (1995);224-232.

- 3 **Anetzberger, H., M. Muller-Gerbl, et al.** "[Change in subchondral mineralization after reconstruction of the anterior cruciate ligament of the sheep]." *Unfallchirurg* 97(12): (1994);655-60.

- 4 **Arendt, E. and R. Dick.** "Knee injury patterns among men and women in collegiate basketball and soccer. NCAA data and review of literature." *Am J Sports Med* 23(6): (1995);694-701.

- 5 **Armstrong, S. J., R. A. Read, et al.** "Topographical variation within the articular cartilage and subchondral bone of the normal ovine knee joint: a histological approach." *Osteoarthritis Cartilage* 3(1): (1995);25-33.

- 6 **Arnoczky, S. P.** "Anatomy of the anterior cruciate ligament." *Clin Orthop Relat Res*(172): (1983);19-25.

- 7 **Arnoczky, S. P., R. M. Rubin, et al.** "Microvasculature of the cruciate ligaments and its response to injury. An experimental study in dogs." *J Bone Joint Surg Am* 61(8): (1979);1221-9.

- 8 **Baer, G. S. and C. D. Harner.** "Clinical outcomes of allograft versus autograft in anterior cruciate ligament reconstruction." *Clin Sports Med* 26(4): (2007);661-81.

- 9 **Bahr, R. and T. Krosshaug.** "Understanding injury mechanisms: a key component of preventing injuries in sport." *Br J Sports Med* 39(6): (2005);324-9.

- 10 **Baker, M. M.** "Anterior cruciate ligament injuries in the female athlete." *J Womens Health* 7(3): (1998);343-9.

- 11 **Beynon, B. D., R. J. Johnson, et al.** "Treatment of anterior cruciate ligament injuries, part 2." *Am J Sports Med* 33(11): (2005);1751-67.
- 12 **Beynon, B. D., R. J. Johnson, et al.** "Treatment of anterior cruciate ligament injuries, part I." *Am J Sports Med* 33(10): (2005);1579-602.
- 13 **Boden, B. P., G. S. Dean, et al.** "Mechanisms of anterior cruciate ligament injury." *Orthopedics* 23(6): (2000);573-8.
- 14 **Böhringer, M.** Histologische und Computertomographie-Osteoabsorptiometrische Langzeituntersuchungen zur autologen Kreuzbandrekonstruktion mit einem freien Patellarsehnentransplantat unter Anlegen definierter Vorspannungen am Schafmodell. Institut für experimentelle Chirurgie. München, Technische Universität München: (1993).
- 15 **Bohringer, M. E., W. F. Beyer, et al.** "[Comparative histomorphometry of subchondral bone density and articular cartilage thickness in the tibial head in early human arthritis]." *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 133(4): (1995);291-302.
- 16 **Brandt, K. D.** "Insights into the natural history of osteoarthritis provided by the cruciate-deficient dog. An animal model of osteoarthritis." *Ann N Y Acad Sci* 732: (1994);199-205.
- 17 **Burger, C., M. Mueller, et al.** "The sheep as a knee osteoarthritis model: early cartilage changes after meniscus injury and repair." *Lab Anim* 41(4): (2007);420-31.
- 18 **Carter, D. R.** "Mechanical loading histories and cortical bone remodeling." *Calcif Tissue Int* 36 Suppl 1: (1984);S19-24.
- 19 **Carter, D. R. and T. E. Orr.** "Skeletal development and bone functional adaptation." *J Bone Miner Res* 7 Suppl 2: (1992);S389-95.
- 20 **Childs, S. G.** "Pathogenesis of anterior cruciate ligament injury." *Orthop Nurs* 21(4): (2002);35-40.
- 21 **Clark, J. M. and J. D. Huber.** "The structure of the human subchondral plate." *J Bone Joint Surg Br* 72(5): (1990);866-73.

- 22 **Corry, I. I. and J. Webb.** "Injuries of the sporting knee." *Br J Sports Med* 34(5): (2000);395.
- 23 **Dallalana, R. J., J. H. Brooks, et al.** "The epidemiology of knee injuries in English professional rugby union." *Am J Sports Med* 35(5): (2007);818-30.
- 24 **Daniel, D. M., M. L. Stone, et al.** "Fate of the ACL-injured patient. A prospective outcome study." *Am J Sports Med* 22(5): (1994);632-44.
- 25 **Dedrick, D. K., S. A. Goldstein, et al.** "A longitudinal study of subchondral plate and trabecular bone in cruciate-deficient dogs with osteoarthritis followed up for 54 months." *Arthritis Rheum* 36(10): (1993);1460-7.
- 26 **Deehan, D. J. and T. E. Cawston.** "The biology of integration of the anterior cruciate ligament." *J Bone Joint Surg Br* 87(7): (2005);889-95.
- 27 **Duncan, H., J. Jundt, et al.** "The tibial subchondral plate. A scanning electron microscopic study." *J Bone Joint Surg Am* 69(8): (1987);1212-20.
- 28 **Fithian, D. C., L. W. Paxton, et al.** "Fate of the anterior cruciate ligament-injured knee." *Orthop Clin North Am* 33(4): (2002);621-36, v.
- 29 **Flynn, R. K., C. L. Pedersen, et al.** "The familial predisposition toward tearing the anterior cruciate ligament: a case control study." *Am J Sports Med* 33(1): (2005);23-8.
- 30 **Ghadially, F. N., J. H. Wedge, et al.** "Experimental methods of repairing injured menisci." *J Bone Joint Surg Br* 68(1): (1986);106-10.
- 31 **Gillquist, J. and K. Messner.** "Anterior cruciate ligament reconstruction and the long-term incidence of gonarthrosis." *Sports Med* 27(3): (1999);143-56.
- 32 **Girgis, F. G., J. L. Marshall, et al.** "The cruciate ligaments of the knee joint. Anatomical, functional and experimental analysis." *Clin Orthop Relat Res*(106): (1975);216-31.
- 33 **Goldstein, J. and J. A. Bosco, 3rd.** "The ACL-deficient knee: natural history and treatment options." *Bull Hosp Jt Dis* 60(3-4): (2001);173-8.

- 34 **Griffin, L. Y., J. Agel, et al.** "Noncontact anterior cruciate ligament injuries: risk factors and prevention strategies." *J Am Acad Orthop Surg* 8(3): (2000);141-50.
- 35 **Griffin, L. Y., M. J. Albohm, et al.** "Understanding and preventing noncontact anterior cruciate ligament injuries: a review of the Hunt Valley II meeting, January 2005." *Am J Sports Med* 34(9): (2006);1512-32.
- 36 **Gwinn, D. E., J. H. Wilckens, et al.** "The relative incidence of anterior cruciate ligament injury in men and women at the United States Naval Academy." *Am J Sports Med* 28(1): (2000);98-102.
- 37 **Haim, A., T. Pritsch, et al.** "[Anterior cruciate ligament injuries]." *Harefuah* 145(3): (2006);208-14, 244-5.
- 38 **Hanypsiak, B. T., K. P. Spindler, et al.** "Twelve-year follow-up on anterior cruciate ligament reconstruction: long-term outcomes of prospectively studied osseous and articular injuries." *Am J Sports Med* 36(4): (2008);671-7.
- 39 **Haus, J. and H. J. Refior.** "A study of the synovial and ligamentous structure of the anterior cruciate ligament." *Int Orthop* 11(2): (1987);117-24.
- 40 **Hayami, T., M. Pickarski, et al.** "Characterization of articular cartilage and subchondral bone changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis." *Bone* 38(2): (2006);234-43.
- 41 **Huston, L. J., M. L. Greenfield, et al.** "Anterior cruciate ligament injuries in the female athlete. Potential risk factors." *Clin Orthop Relat Res*(372): (2000);50-63.
- 42 **Irvine, G. B. and M. M. Glasgow.** "The natural history of the meniscus in anterior cruciate insufficiency. Arthroscopic analysis." *J Bone Joint Surg Br* 74(3): (1992);403-5.
- 43 **Juni, P.** "[Insight into the clinical epidemiology of arthrosis]." *Ther Umsch* 59(10): (2002);501-7.
- 44 **Juni, P., S. Reichenbach, et al.** "Osteoarthritis: rational approach to treating the individual." *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20(4): (2006);721-40.

- 45 **Kasperczyk, W. J. and H. J. Oestern.** "Sind die Kreuzbänder des Schafes für die vergleichende experimentelle Untersuchung geeignet?" Hefte Unfallheilkunde 181: (1986);150 - 153.
- 46 **Kennedy, J. C., H. W. Weinberg, et al.** "The anatomy and function of the anterior cruciate ligament. As determined by clinical and morphological studies." J Bone Joint Surg Am 56(2): (1974);223-35.
- 47 **Kim, S. J., S. B. Jo, et al.** "Comparison of single- and double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction using quadriceps tendon-bone autografts." Arthroscopy 25(1): (2009);70-7.
- 48 **Konermann, H.** "[Quantitative determination of the density distribution in x-ray pictures of bone by a new photographic method]." Z Anat Entwicklungsgesch 134(1): (1971);13-48.
- 49 **Kummer, B.** "[Basics of Pauwels' theory of the functional adaptation of bones]." Orthopade 24(5): (1995);387-93.
- 50 **Lane, C. G., R. Warren, et al.** "The pivot shift." J Am Acad Orthop Surg 16(12): (2008);679-88.
- 51 **Linko, E., A. Harilainen, et al.** "Surgical versus conservative interventions for anterior cruciate ligament ruptures in adults." Cochrane Database Syst Rev(2): (2005);CD001356.
- 52 **Lobenhoffer, P. and H. Tscherne.** "[Indications for anterior cruciate ligament reconstruction--current surgical techniques, choice of transplant]." Orthopade 22(6): (1993);372-80.
- 53 **Lorenz, S., H. Anetzberger, et al.** "[Double-bundle technique - anatomic reconstruction of the anterior cruciate ligament]." Oper Orthop Traumatol 19(5-6): (2007);473-88.
- 54 **Louw, Q. A., J. Manilall, et al.** "Epidemiology of knee injuries among adolescents: a systematic review." Br J Sports Med 42(1): (2008);2-10.

- 55 **Matsui, H., M. Shimizu, et al.** "Cartilage and subchondral bone interaction in osteoarthritis of human knee joint: a histological and histomorphometric study." *Microsc Res Tech* 37(4): (1997);333-42.
- 56 **Mayer, A.** Veränderungen in der subchondralen Knochenplatte am Tibiaplateau des Kaninchen nach Menishektomie. Anatomische Anstalt. München, Ludwig Maximilian Universität: (2005).
- 57 **Metak, G. and M. A. Scherer.** "[Significance of combined anterior cruciate ligament and meniscus injury]." *Zentralbl Chir* 124(7): (1999);646-52.
- 58 **Milz, S. and R. Putz.** "Quantitative morphology of the subchondral plate of the tibial plateau." *J Anat* 185 (Pt 1): (1994);103-10.
- 59 **Moll, K. J. and M. Moll.** *Kurzlehrbuch Anatomie.* München, Urban & Fischer Verlag,(2003).
- 60 **Morimoto, Y., M. Ferretti, et al.** "Tibiofemoral joint contact area and pressure after single- and double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction." *Arthroscopy* 25(1): (2009);62-9.
- 61 **Mueller-Gerbl, M.** "The subchondral bone plate." *Adv Anat Embryol Cell Biol* 141: (1998);III-XI, 1-134.
- 62 **Muhlhofer, H., Y. Ercan, et al.** "Mineralisation and mechanical strength of the subchondral bone plate of the inferior tibial facies." *Surg Radiol Anat*: (2008).
- 63 **Muller-Gerbl, M.** "The subchondral bone plate." *Adv Anat Embryol Cell Biol* 141: (1998);III-XI, 1-134.
- 64 **Muller-Gerbl, M., R. Putz, et al.** "Computed tomography-osteodensitometry for assessing the density distribution of subchondral bone as a measure of long-term mechanical adaptation in individual joints." *Skeletal Radiol* 18(7): (1989);507-12.

- 65 **Muller-Gerbl, M., R. Putz, et al.** "[Demonstration of subchondral density pattern using CT-osteabsorptiometry (CT-OAM) for the assessment of individual joint stress in live patients]." *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 128(2): (1990);128-33.
- 66 **Muller-Gerbl, M., R. Putz, et al.** "Demonstration of subchondral bone density patterns by three-dimensional CT osteoabsorptiometry as a noninvasive method for in vivo assessment of individual long-term stresses in joints." *J Bone Miner Res* 7 Suppl 2: (1992);S411-8.
- 67 **Muller-Gerbl, M., R. Putz, et al.** "[Distribution pattern of subchondral mineralization in the glenoid cavity in normal subjects, athletes and patients]." *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 131(1): (1993);10-3.
- 68 **Muller-Gerbl, M., M. A. Scherer, et al.** "Pathologische subchondrale Dichtemuster nach erfolgreicher freier Pattelarsehnenplastik zur Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes (VKB)." *Hefte zu "Der Unfallchirurg"* 241: (1994);114-117.
- 69 **Muller-Gerbl, M., S. Weisser, et al.** "The distribution of mineral density in the cervical vertebral endplates." *Eur Spine J* 17(3): (2008);432-8.
- 70 **Murray, M. M.** "Current status and potential of primary ACL repair." *Clin Sports Med* 28(1): (2009);51-61.
- 71 **Nickel, R., A. Schummer, et al.** *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*. Berlin und Hamburg, Verlag Paul Parey,(1984).
- 72 **Noble, J. and K. Alexander.** "Studies of tibial subchondral bone density and its significance." *J Bone Joint Surg Am* 67(2): (1985);295-302.
- 73 **Pauwels, F.** *Gesammelte Abhandlung zur Biomechanik des Bewegungsapparates*. Berlin Heidelberg New York,(1965).
- 74 **Pearce, A. I., R. G. Richards, et al.** "Animal models for implant biomaterial research in bone: a review." *Eur Cell Mater* 13: (2007);1-10.
- 75 **Putz, R. and R. Pabst.** *Sobotta, Atlas der Anatomie des Menschen*. München Jena, Urban & Fischer Verlag,(2000).

- 76 **Radin, E. L., I. L. Paul, et al.** "Subchondral bone changes in patients with early degenerative joint disease." *Arthritis Rheum* 13(4): (1970);400-5.
- 77 **Riede, U. and H. Schaefer.** *Allgemeine und Spezielle Pathologie.* Stuttgart New York May-Grünwald staining, Georg Thieme Verlag,(1999/2001).
- 78 **Sakane, M., R. J. Fox, et al.** "In situ forces in the anterior cruciate ligament and its bundles in response to anterior tibial loads." *J Orthop Res* 15(2): (1997);285-93.
- 79 **Scherer, M. A.** "Experimentelle und klinische Untersuchungen zur autogenen Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes." (1992);VII, 112 Bl. : Ill., graph. Darst.
- 80 **Scherer, M. A., G. Metak, et al.** "[Lesions of the popliteus system and their significance for the stability of the knee joint]." *Zentralbl Chir* 121(7): (1996);591-8.
- 81 **Schleicher, A., B. Tillmann, et al.** "Quantitative analysis of x-ray images with a television image analyser." *Microsc Acta* 83(3): (1980);189-96.
- 82 **Schutte, M. J., E. J. Dabezies, et al.** "Neural anatomy of the human anterior cruciate ligament." *J Bone Joint Surg Am* 69(2): (1987);243-7.
- 83 **Shen, W., S. Jordan, et al.** "Review article: anatomic double bundle anterior cruciate ligament reconstruction." *J Orthop Surg (Hong Kong)* 15(2): (2007);216-21.
- 84 **Smith, M. M., C. B. Little, et al.** "[Animal models used for the evaluation of anti-osteoarthritis drugs]." *Pathol Biol (Paris)* 45(4): (1997);313-20.
- 85 **Steckel, H., J. S. Starman, et al.** "The double-bundle technique for anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic overview." *Scand J Med Sci Sports* 17(2): (2007);99-108.
- 86 **Stevens, K. J. and J. L. Drago.** "Anterior cruciate ligament tears and associated injuries." *Top Magn Reson Imaging* 17(5): (2006);347-62.
- 87 **Toth, A. P. and F. A. Cordasco.** "Anterior cruciate ligament injuries in the female athlete." *J Gend Specif Med* 4(4): (2001);25-34.

- 88 **von Eisenhart-Rothe, R., M. Muller-Gerbl, et al.** "Functional malcentering of the humeral head and asymmetric long-term stress on the glenoid: potential reasons for glenoid loosening in total shoulder arthroplasty." *J Shoulder Elbow Surg* 17(5): (2008);695-702.
- 89 **Warskyj, M. and D. W. Hukins.** "Animal models for osteoarthritis--ensuring experimental validity." *Br J Rheumatol* 29(3): (1990);219-21.
- 90 **Wirth, C. J. and M. Artmann.** "[Behavior of rolling-gliding-motions of the knee joint under load after loss and repair of the anterior cruciate ligament (author's transl)]." *Arch Orthop Unfallchir* 78(4): (1974);356-61.
- 91 **Wolff, J.** *Das Gesetz der Transformation der Knochen.* Berlin, Verlag a. Hirschwald,(1892).
- 92 **Wroble, R. R. and R. A. Brand.** "Paradoxes in the history of the anterior cruciate ligament." *Clin Orthop Relat Res*(259): (1990);183-91.

Danksagung

Mein besonderer Dank gebührt Frau Prof. med M. Müller-Gerbl, für Ihre große Unterstützung Ihre Hilfsbereitschaft und Ihre Geduld.

Ich danke ganz herzlich Frau Lippelt für Ihre freundliche Unterstützung bei der Aufarbeitung des histologischen Materials, sowie allen Mitarbeitern des anatomischen Institutes die mich während der gesamten Dauer meiner Arbeit unterstütz haben und immer ein offenes Ohr hatten und mir bei Fragen tatkräftig zur Seite standen.

Ebenso danke ich Frau Dr. med A .Mayer für Ihre freundlichen Ratschläge.

Herrn Dr. med T. Tischer bin ich für die Auswertung und Aufarbeitung der histomorphometrischen Präparaten sowie der guten Ratschläge nach Durchsicht meines Manuskriptes zu großem Dank verpflichtet.

Zuletzt danke ich meinen Eltern Dorothée Jacquot-Weber und Johann Weber sowie meinem Freund für die ausdauernde Hilfe und Unterstützung sowie der Durchsicht meiner Arbeit. Ohne die umfangreiche Unterstützung durch meine Familie hätte ich weder diese Promotion noch mein erfolgreiches Studium absolvieren können.

Lebenslauf

Zur Person

28.06.1983 Annick Weber
 geboren in München
 Staatsangehörigkeiten: deutsch und französisch

Schulausbildung

09/1989 – 07/1993 Besuch der Ecole Française, München
09/1993 – 06/2002 Besuch des Käthe-Kollwitz Gymnasiums, München
06/2002 Abitur

Studium

10/2002 – 06/2009 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-
Universität, München
08/2004 1. Ärztliche Prüfung
08/2007 – 07/2008 Praktisches Jahr mit Fachaufenthalten in Frankreich und
Australien
08/2008 – 04/2009 Fertigstellung der Dissertation, Vorbereitung auf die 2. Ärztliche
Prüfung
06/2009 2. Ärztliche Prüfung