

Aus der Anatomischen Anstalt
der Ludwig Maximilian Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Putz

**Veränderungen
in der subchondralen Knochenplatte
am Tibiaplateau des Kaninchen
nach Meniskektomie**

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

vorgelegt von
Alexandra Katinka Mayer
aus Roding
2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität zu München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Müller-Gerbl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. E. Euler
Priv. Doz. Dr. med. A. Lebeau

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 14.04.2005

meiner Mutter
&
meiner Schwester
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Einleitung</i>	6
1.1	Die Definition und die Bedeutung der Arthrose	6
1.2	Die subchondrale Knochenplatte	8
1.2.1	Die Definition der subchondralen Knochenplatte	8
1.2.2	Die Dichteverteilung der subchondralen Knochenplatte	9
1.2.3	Die mechanische Funktion der subchondralen Knochenplatte	11
1.3	Die Methoden der Darstellung der subchondralen Knochenplatte	12
1.3.1	Röntgendensitometrie	12
1.3.2	CT-Osteoabsorptiometrie	13
1.4	Fragestellungen	14
2	<i>Material und Methoden</i>	17
2.1	Versuchstiere	17
2.2	Methoden	17
2.2.1	Narkose und Operationsvorbereitung	17
2.2.2	Menishektomie	18
2.2.3	Postoperative Verlaufskontrolle	18
2.2.4	Makroskopische Beurteilung	19
2.2.5	Erstellung der CT-Datensätze	19
2.2.6	Rekonstruktion mittels CT-Osteoabsorptiometrie	20
2.2.7	Auswertung der Lage der Dichtemaxima	24
2.2.8	Überprüfung der Messgenauigkeit der CT-OAM am Kaninchenknie	24
2.3	Statistik	25
3	<i>Ergebnisse</i>	26
3.1	Postoperative klinische Verlaufparameter	26
3.1.1	Körpergewicht	26
3.1.2	Wundheilung	26
3.1.3	Belastung der operierten Extremität	27
3.2	Makroskopische Knorpelschäden	27

Inhaltsverzeichnis

3.3	CT-Osteoabsorptiometrie	30
3.3.1	Zuverlässigkeit der CT-OAM am Kaninchenknie	30
3.4	Lage der Dichtemaxima	32
3.4.1	Gesunde Versuchsgruppe	32
3.4.1.1	Dichtemuster	32
3.4.1.2	Dichtemaxima	33
3.4.2	Scheinoperierte Versuchsgruppe	34
3.4.3	Menishektomierte Versuchsgruppen	35
4	Diskussion	42
4.1	Arthrosemodelle	43
4.2	Tiermodelle	45
4.3	Diskussion der Ergebnisse	46
4.3.1	Postoperativer Verlauf	46
4.3.2	Makroskopische Knorpelveränderungen nach Menishektomie	47
4.3.3	Ergebnisse der CT-Osteoabsorptiometrie	48
4.3.3.1	Reproduzierbarkeit der Methode	48
4.3.3.2	Befunde am gesunden Tibiaplateau	48
4.3.3.3	Befunde am Tibiaplateau nach Menishektomie	49
4.4	Klinischer Ausblick	51
5	Zusammenfassung	53
6	Anhang	56
6.1	Tabellen	56
7	Literaturverzeichnis	59
8	Danksagung	71
9	Lebenslauf	73

1 Einleitung

1.1 Die Definition und die Bedeutung der Arthrose

Die wesentliche Aufgabe eines gesunden Gelenkes besteht darin, die einwirkenden Kräfte gewebsadäquat auf den Knorpel und den subchondralen Knochen zu verteilen. Unter physiologischen Bedingungen besteht dabei ein Gleichgewicht zwischen der Beanspruchung eines Gewebes und der Leistungsfähigkeit eines Gewebes. Die Leistungsfähigkeit eines Gewebes wird maßgeblich von metabolischen, enzymatischen und immunologischen Vorgängen beeinflusst, wohingegen die Beanspruchung eines Gewebes von inneren und äußeren mechanischen Einflüssen abhängt. Eine Veränderung dieses Gleichgewichtes durch eine Abnahme der Leistungsfähigkeit oder durch eine Zunahme der Beanspruchung führt letztlich zu strukturellen Schäden an Knorpel und Knochen und somit zur Entstehung einer Arthrose (Abbildung 1).

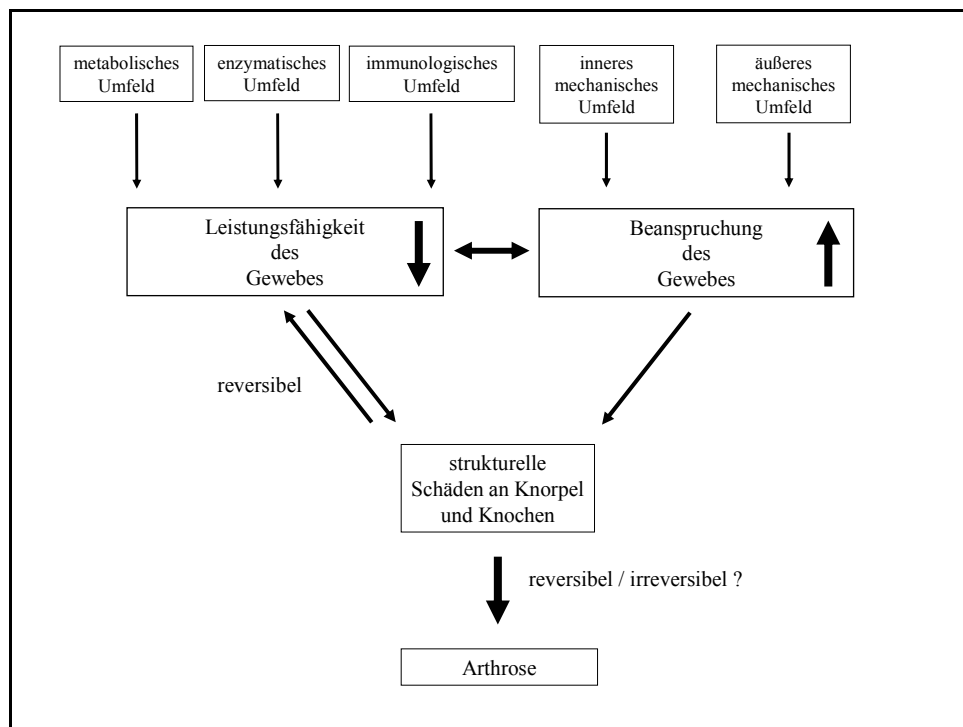


Abbildung 1 Schematische Übersicht der möglichen Einflussfaktoren der Beanspruchung und Leistungsfähigkeit des Knorpels und des subchondralen Knochens im Zusammenhang mit der Arthroseentstehung (modifiziert nach einem persönlichen Gespräch zwischen Anetzberger und Putz 1999).

Unter einer Arthrose versteht man letztlich die Folge von mechanischen und biologischen Ereignissen, die zu einer Dekompensation des physiologischen Gleichgewichts zwischen Auf- und Abbau des Knorpels und des subchondralen Knochens und schließlich zu einer schrittweisen Zerstörung des Gelenks führen (Hart & Spector, 1995).

Die Arthrose ist weltweit die häufigste Erkrankung des Bewegungsapparates, wobei am meisten das Kniegelenk, dann das Hüftgelenk, die Wirbelsäule und das Schultergelenk betroffen sind (Jüni, 2002). Gemäß Schätzungen sind in Deutschland etwa 8 bis 10 Millionen Menschen an einer Arthrose erkrankt, von denen rund 25% an Beschwerden leiden. In den letzten Jahrzehnten ist aufgrund der gestiegenen Lebenserwartungen eine deutliche Zunahme der Prävalenz sowie der Inzidenz der Arthrose festzustellen (Sun et al., 1997). Röntgenologische nachgewiesenen Arthrosen haben ungefähr 50% der 65-jährigen und 80% der 75-jährigen (van Saase JL. et al., 1989). Rund 5% der an Arthrose erkrankten Patienten sind sowohl in dauernder ärztlicher Behandlung als auch arbeitsunfähig. Die volkswirtschaftlichen Kosten sind infolge der medikamentösen Behandlungen und Operationen enorm stark angestiegen (Allhoff & Schulenburg, 1998). Ziel der Behandlung ist es, vorhandene Beschwerden zu lindern und die Progredienz der Erkrankung soweit wie möglich zu verlangsamen. Die primär konservative Behandlung umfasst medikamentöse, physikalische und physiotherapeutische Maßnahmen (Steinmeyer, 2000). Hierzu stehen zum einen die Gabe von nicht-steroidalen Antiphlogistika und Analgetika und zum anderen Krankengymnastik, Physiotherapie und Balneotherapie zur Verfügung. Zusätzlich unterstützend wirken Gewichtsreduktion, Belastungsoptimierung und Gelenkstabilisierung durch externe Mittel. Durch eine frühzeitig einsetzende und konsequent durchgeführte Behandlung können die Beschwerden gelindert und ein Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt werden. Allerdings ist eine Heilung des Degenerationsprozesses derzeit nicht möglich. Die Zerstörung des Gelenkes führt zur Immobilität des Patienten und damit ist letztlich oft eine endoprothetische Versorgung notwendig.

Je nach Entstehungsursache unterscheidet man zwischen primären und sekundären Arthrosen. Bei den primären Arthrosen ist die Ätiologie weitgehend unbekannt. Es wird eine Minderwertigkeit des Knorpelgewebes, deren Ursache im Einzelnen nicht bekannt ist, diskutiert. Bei den sekundären Arthrosen werden präarthrotische Deformationen wie z. B. Fehlbelastungen von Gelenken durch

Achsenfehlstellungen und angeborene Gelenkinkongruenzen, mechanische Überbelastungen, posttraumatische Gelenkinkongruenzen, entzündliche Gelenkprozesse, metabolische und endokrinologische Erkrankungen als Ursache angeführt (Hackenbroch, 1943; Debrunner, 2002).

Während bei den verschiedenen Ätiologien und Risikofaktoren, wie z. B. der Einflussgrößen Adipositas, Immobilisierung, Alter und Geschlecht, für die Arthroseentstehung weitgehend Einigkeit besteht, wird jedoch die genaue Abfolge der Veränderungen im Knorpel als auch in der subchondralen Knochenplatte in der Literatur unterschiedlich diskutiert (Cicuttini et al., 1997; Cooper et al., 2000). Viele Autoren führen die Arthroseentstehung auf eine Schädigung des Knorpels zurück (Moskowitz et al., 1973; Shapiro & Glimcher, 1980; Bland, 1983; Colombo et al., 1983; Korkala et al., 1984; Moon & Chung, 1988; Edwards et al., 1996). Andere Autoren hingegen sehen primär Veränderungen in der subchondralen Knochenplatte als die Ursache der Arthroseentstehung an (Radin et al., 1972; Layton et al., 1988; Wei et al., 1998; Messner et al., 2000). Als Anpassung auf eine veränderte mechanische Situation kommt es zu einer Zunahme der Dichte und der Dicke der subchondralen Mineralisierungszone und der darunter liegenden Trabekel (Anetzberger et al., 1995). Dies soll zu einer Zunahme der Steifigkeit des Systems und letztlich zu einer Abnahme der Stoßdämpferfunktion mit der Gefahr der mechanischen Überbeanspruchung des Knorpels führen (Radin et al., 1972; Radin & Rose, 1986; Layton et al., 1988; Grynbas M.D. et al., 1991; Wei et al., 1998; Burr, 1998).

1.2 Die subchondrale Knochenplatte

1.2.1 Die Definition der subchondralen Knochenplatte

Abhängig vom jeweiligen Autor, der Fragestellung und der Methode werden unterschiedliche anatomische Strukturen für den Begriff subchondraler Knochen im gelenknahen Bereich zusammengefasst. Die subchondrale Knochenplatte umfasst sowohl die kalzifizierte Zone des Gelenkknorpels als auch die darunter liegende Zone des lamellären Knochens (Duncan et al., 1987; Clark & Huber, 1990). Bohringer et al. bezieht zusätzlich die subartikuläre Spongiosa in den Begriff subchondrale Knochenplatte mit ein (Bohringer et al., 1995). In Anlehnung an Whitehouse et al. und Duncan et al. fasst Milz die Zone des verkalkten Knorpels und die direkt darauf

folgende knöchernen Lamelle als funktionelle Einheit auf, die er mit dem Begriff „subchondrale Mineralisierungszone“ benennt (Milz & Putz, 1994).

In der vorliegenden Arbeit enthält der Begriff „subchondrale Knochenplatte“ sowohl die kalzifizierte Zone des Gelenkknorpels als auch die unmittelbar darunter liegende Zone des lamellären Knochens (Abbildung 2).

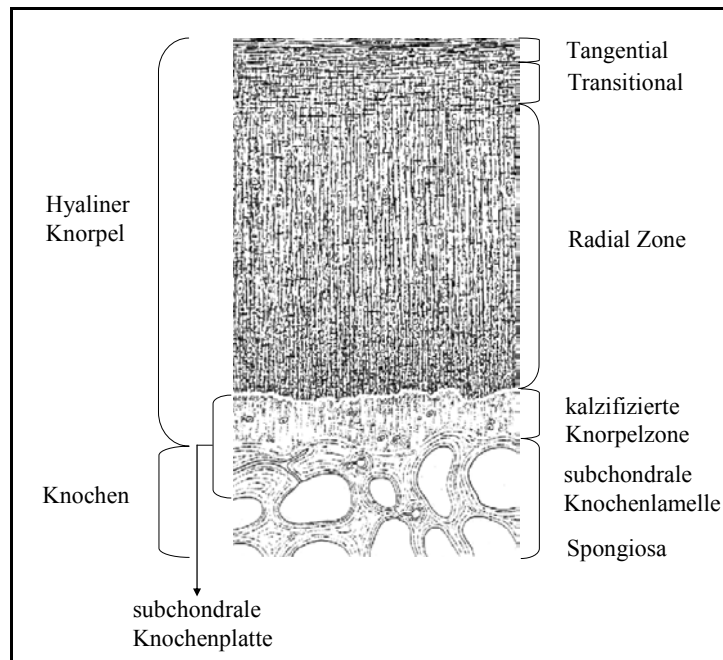


Abbildung 2 schematische Darstellung des hyalinen Gelenkknorpels mit dem darunterliegenden subchondralen Knochen (nach Müller-Gerbl, 1998)

1.2.2 Die Dichteverteilung der subchondralen Knochenplatte

Im Wolff'schen Transformationsgesetz wird die funktionelle Anpassungsfähigkeit des Knochens beschrieben (Wolff, 1892). Demnach passt sich der Knochen durch Umbauvorgänge an funktionelle Erfordernisse an und spiegelt somit die Verteilung der Beanspruchung wieder. Physiologischerweise besteht ein Fließgleichgewicht zwischen Knochenaufbau und Knochenabbau (Kummer, 1962). Ein Überwiegen der Beanspruchung hat einen vermehrten Knochenanbau, eine geringere Beanspruchung eine Knochenresorption zur Folge. Dieser für den Knochen allgemeingültige Regelkreislauf gilt insbesondere für den subchondralen Knochen. Die Wechselbeziehung zwischen lokaler Hauptbeanspruchung und Mineralisierungsverteilung der subchondralen Knochenplatte gilt inzwischen als gesichert (Carter, 1984;

Kummer, 1995; Pauwels, 1976; Radin et al., 1970; Tillmann, 1978), so dass sich aus der Analyse der Verteilungsmuster der Mineralisierung der subchondralen Knochenplatte Rückschlüsse auf die mechanische Situation in einem Gelenk ziehen lassen. Die Anpassung der subchondralen Knochenplatte ist letztlich das Ergebnis der Langzeitbeanspruchung einer Gelenkfläche und spiegelt sich in deren Mineralisierungsmuster wider. Carter führte den Begriff der „loading history“ ein, welcher die zeitliche Summation der Spannungsverteilung an der Gelenkfläche umfasst (Carter, 1984). Die Beanspruchung der subchondralen Knochenplatte hängt ab von der Größe und Lage der Kontaktflächen, sowie von der Höhe und der Positionierung der Gelenkresultierenden (Anetzberger et al., 1994) (Abbildung 3).

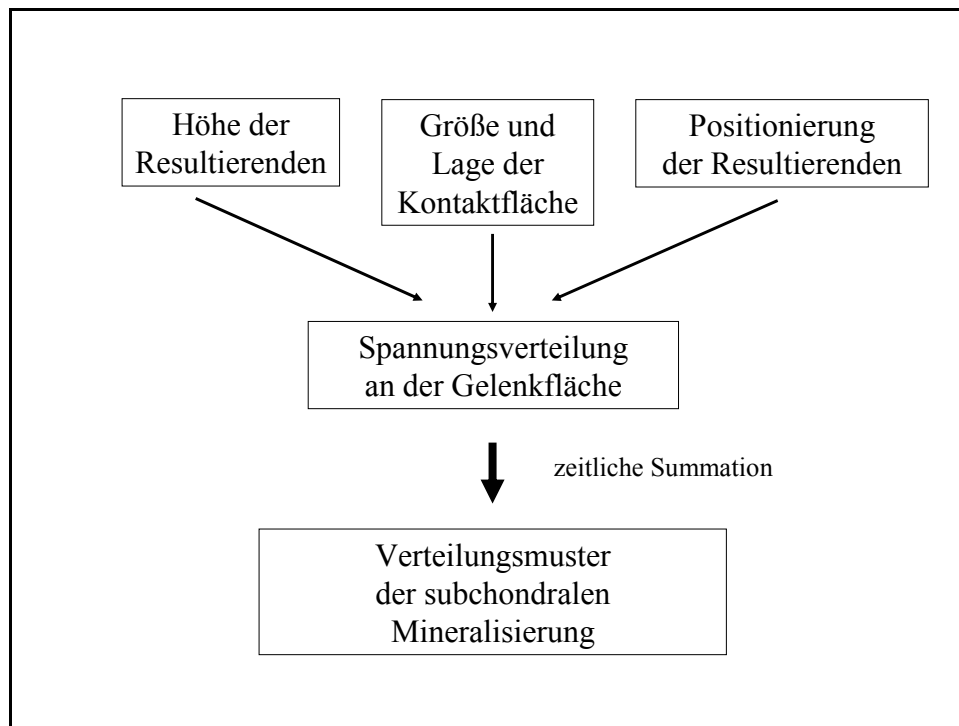


Abbildung 3 Die Spannungsverteilung an der Gelenkfläche wird durch drei Parameter beeinflusst: Höhe und Positionierung der Gelenkresultierenden sowie durch die Größe und Lage der Kontaktflächen. Die zeitliche Summation der einwirkenden Kräfte spiegelt sich im Mineralisierungsmuster der subchondralen Knochenplatte wider (nach Anetzberger et al., 1994).

Durch radiologische Methoden, wie der CT-Osteoabsorptiometrie (CT-OAM), kann man die Verteilung der Mineralisierung der subchondralen Knochenplatte flächenhaft darstellen. So konnte Müller-Gerbl et al. mittels der CT-OAM zeigen, dass

die subchondrale Knochenplatte des Schultergelenks von Turnern im Vergleich zu Normalpersonen ein typisches Mineralisierungsmuster aufweist, welches vor allem in den Hauptbeanspruchungszonen der Gelenkfläche eine signifikant höhere Gesamtmineralisierung aufweist (Müller-Gerbl et al., 1993). Bei Normalpersonen finden sich 2 Dichtemaxima in der Cavitas glenoidalis, jeweils im ventralen und dorsalen Bereich. Bei Turnern findet sich ein zentrales Dichtemaximum, d. h. eine größere Dichte in den stärker beanspruchten Zonen einer Gelenkfläche und eine konzentrisch zum Rand hin kleiner werdende Dichte. Auch in anderen Gelenken, wie z. B. im Kniegelenk, befindet sich eine höhere Knochendichte in den stärker beanspruchten zentralen Regionen des Tibiaplateaus (Noble & Alexander, 1985; Müller-Gerbl, 1998; 1993; Anetzberger et al., 1994; Anetzberger et al., 1995).

Ändert sich die mechanische Situation in einem Gelenk und in Folge dessen die Beanspruchung der subchondralen Knochenplatte, so spiegelt sich dies in einer Änderung des Mineralisierungsmusters der subchondralen Knochenplatte wider. Anetzberger et al. konnten nach Meniskektomie bei Schafen zeigen, dass es aufgrund des erhöhten lokalen Drucks im Gelenk zu einer signifikanten Verschiebung des medialen Dichtemaximums zum Rand hin kommt (Anetzberger et al., 1995). Beim Menschen konnte nach Supraspinatussehnenruptur eine signifikante Verschiebung des dorsalen Dichtemaximums nach zentral und kranial festgestellt werden, was ebenfalls als Anpassung des Knochens auf eine veränderte Beanspruchung interpretiert werden muss (Anetzberger et al., 2002).

Die Mineralisierungsverteilung der subchondralen Knochenplatte spiegelt die längerfristige Beanspruchung der darüber liegenden Gelenkfläche wider. Mittels der Methode der CT-OAM kann man indirekt die morphologischen Parameter der Beanspruchung einer Gelenkfläche flächenhaft darstellen und analysieren (Müller-Gerbl et al., 1993; Müller-Gerbl, 1998).

1.2.3 Die mechanische Funktion der subchondralen Knochenplatte

Die subchondrale Knochenplatte ist eine integrierte, dynamische Gelenkskomponente (Duncan et al., 1987). Aus funktioneller Sicht kann die subchondrale Knochenplatte, aufgrund der elastischen Abstützung durch die subartikuläre Spongiosa, als „Stoßdämpfer“ aufgefasst werden, welche durch die Fähigkeit der Verformung einwirkende Kräfte abschwächt und den darüberliegenden

Knorpel vor einer Überbeanspruchung schützt (Radin & Bryan, 1970; Pugh et al., 1973; Pugh et al., 1974). Der weiteren spielt die subchondrale Knochenplatte eine Rolle bei der Kraftübertragung in die tiefer gelegenen Trabekelsysteme des Knochens (Hvid, 1988).

Übersteigt die einwirkende Kraft die Festigkeit des Knochens, kommt es zu Mikrofrakturen und in der Folge zur Mikrokallusbildung (Burr et al., 1985). Im weiteren Verlauf nimmt, als Folge der Anpassung auf die veränderte mechanische Situation, die Dichte und die Dicke der subchondralen Mineralisierungszone und der darunter liegenden Trabekel zu (Anetzberger et al., 1995; Odgaard et al., 1989). Dies führt zu einer Zunahme der Steifigkeit des Systems und damit zu einer Abnahme der Stoßdämpferfunktion mit der Gefahr der mechanischen Überbeanspruchung des Knorpels (Behrens et al., 1974; Radin & Rose, 1986). Radin konnte an Kaninchen, deren Kniegelenke periodisch axialen Stößen ausgesetzt wurden, experimentell nachweisen, dass es dadurch zu Mikrofrakturen im subchondralen Knochen kommt, welche dann unter Bildung von Mikrokallus ausheilen (Radin et al., 1978).

1.3 Die Methoden der Darstellung der subchondralen Knochenplatte

1.3.1 Röntgendensitometrie

Pauwels entwickelte ein System, um Röntgenbilder mit der spannungsoptisch ermittelten Beanspruchung des oberen Femurschaftes vergleichen zu können, wobei er voraussetzte, dass die Filmschwärzung der Röntgenbilder proportional zu der durchleuchteten Dichte und Materialmenge ist. Dabei fand er eine qualitative Übereinstimmung der Knochendichte und der Verteilung der Spannungsgrößen im Versuchsmodell. Er folgerte daraus, dass es sich dabei um ein „verkörpertes Spannungsfeld“ handelt (Pauwels, 1955).

Knief ermittelte die Materialverteilung des coxalen Femures densitometrisch an Röntgenbildern (Knief, 1967a; Knief, 1967b). Dabei wurde die unterschiedliche Intensität der Schwärzung des Röntgenbildes über einen definierten Graukeil in Dichteverteilungen umgerechnet. Dieses Messverfahren ist zeitaufwendig und kompliziert.

Ein von Konermann entwickeltes Verfahren ermöglicht die direkte photographische Dichtemessung in Röntgenbildern und die Darstellung der

Materialverteilung (Koneremann, 1970; Koneremann, 1971). Dabei werden Zonen gleicher Schwärzung, so genannte „Äquidensiten“, direkt photographisch durch einen speziellen Film dargestellt. Bei diesem Verfahren werden die zu untersuchenden Knochen in planparallele Schnitte zerlegt. Durch die Superposition mehrerer Einzelbilder erhält man ein Gesamtbild aller Dichtestufen.

Eine Weiterentwicklung der Äquidensitenmethode ist das Verfahren von Schleicher, in dem das Röntgenbild mechanisch abgescannt und quantitativ analysiert wird (Schleicher et al., 1980). Das Ausmaß der Filmschwärzung wird mit einem Bildanalysegerät erfasst und anschließend computertechnisch ausgewertet.

Allerdings erlauben diese Methoden nur eine begrenzte quantitative Aussage über die Dichteverteilung im Knochen. Durch die Verwendung von Schnittpräparaten muss das Untersuchungsmaterial zerstört werden und kann damit nur einmalig verwendet werden. Dadurch ist eine in vivo Anwendung nicht möglich. Einen großen Zeitaufwand beanspruchten die Erstellung der Röntgenbilder von den einzelnen Schnittpräparaten und die anschließende Summation der einzelnen Schnitte. Der wesentliche Nachteil dieser Verfahren ist, dass die Darstellung im Röntgenbild lediglich ein Summationsbild liefert und somit keine Aussagen über die flächenhafte Beanspruchung einer Gelenkfläche gemacht werden können.

Das von Müller-Gerbl entwickelte Verfahren der CT-Osteoabsorptiometrie (CT-OAM) stellt eine Methode dar, mit der die Mineralisierungsverteilung zum einen flächenhaft dargestellt, sowie einfach und schnell analysiert werden kann (Müller-Gerbl, 1998). Die Methode der CT-OAM wird im Folgenden näher erläutert und im Kapitel Methoden ausführlich beschrieben und dargestellt.

1.3.2 CT-Osteoabsorptiometrie

Die Computertomographie ist ein röntgenologisches Verfahren zur Erstellung von Transversaltomogrammen und bildet die Grundlage für die CT-Osteoabsorptiometrie. Diese Untersuchungsmethode wurde 1971 von Hounsfield und Cormack entwickelt. Dabei wird ein Objekt von einer Röntgenquelle senkrecht zu seiner Körperachse umkreist. Auf der gegenüberliegenden Seite wird die Strahlenintensität Detektoren registriert. Röntgenröhre und Detektor sind fest miteinander verbunden und rotieren kontinuierlich um das Objekt. Dabei werden Spiralaufnahmen erstellt, d.h. es entsteht eine kontinuierliche Datenaufnahme eines

Volumens bei gleichzeitigem Tischvorschub. Das Röntgengerät misst an jedem einzelnen Bildpunkt (Voxel) die im Gewebe erfolgte Abschwächung der Strahlung. Diese Schwächungswerte werden vom Computer digital verarbeitet, in unterschiedliche Grautöne umgewandelt und wieder zu einem Bild zusammengesetzt. Dieser Schwächungswert, der bei der Bildrekonstruktion dem dazugehörigen Voxel zugeordnet werden kann ist ein Maß für die lokale Röntgenabschwächung in diesem Bildpunkt und wird als Hounsfield-Einheit bezeichnet. So können ohne Überlagerung, wie dies beim konventionellen Röntgenbild der Fall ist, schmale Schichten von wenigen Millimetern Dicke als Querschnittsbilder dargestellt werden (Laubenberger / Laubenberger, 1998).

Aus den digitalen CT-Datensätzen wird mittels der CT-Osteoabsorptiometrie (CT-OAM) die Mineralisierungsverteilung der subchondralen Knochenplatte flächenhaft und bildlich dargestellt (Müller-Gerbl et al., 1990; Müller-Gerbl et al., 1992; Müller-Gerbl, 1998). Mittels eines speziellen Algorithmus werden die maximalen Dichtewerte an jeder Stelle der subchondralen Knochenplatte senkrecht an die Oberfläche projiziert. Dadurch erkennt man, in welcher Zone der Gelenkfläche die höchste Beanspruchung vorliegt.

In einer direkten Vergleichstudie an Präparaten, die mittels der CT-OAM und der Röntgendensitometrie untersucht wurden, konnte nachgewiesen werden, dass die ermittelten Dichteverteilungen in beiden Verfahren nahezu identisch sind (Müller-Gerbl et al., 1990). Ein besonderer Vorteil dieser Methode liegt in ihrer prinzipiellen Anwendungsmöglichkeit auch am Lebenden. Die Methode der CT-OAM wird im Kapitel Methoden ausführlich beschrieben und dargestellt.

1.4 Fragestellungen

Die Verteilung der Mineralisierung in der subchondralen Knochenplatte ist als morphologischer Parameter für die Langzeitbeanspruchung eines Gelenkes anzusehen. Aus der Analyse dieser Verteilungsmuster lassen sich Rückschlüsse auf die mechanische Situation in einem Gelenk ziehen. Unklar ist bisher allerdings noch, ab welchem Zeitpunkt Veränderungen in der subchondralen Knochenplatte nach einer Änderung der mechanischen Situation in einem Gelenk erstmals auftreten. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand einer tierexperimentellen Studie die Veränderungen in der Mineralisierungsverteilung der subchondralen Knochenplatte in der frühen Phase nach Arthroseinduktion mittels Menishektomie zu untersuchen. Mit Hilfe der von

Müller-Gerbl entwickelten Methode der CT-Osteoabsorptiometrie ist es möglich die Mineralisierungsverteilung der subchondralen Knochenplatte flächenhaft darzustellen und quantitativ auszuwerten (Müller-Gerbl, 1998).

Dieses Verfahren wurde bisher vor allem zur Erforschung der Beanspruchung menschlicher Gelenke (Müller-Gerbl, 1998, Müller-Gerbl et al., 1992) und im Rahmen der Arthroseforschung an Großtieren (Anetzberger et al., 1994, Anetzberger et al., 1995) angewendet. Um die Methode der CT-OAM für unsere experimentelle Studie an Kaninchen verwenden zu können, sollte die Methode zunächst an kleinen Gelenken validiert werden und somit die Frage beantwortet werden:

Ist die CT-Osteoabsorptiometrie an kleinen Gelenken, wie dem Kaninchenknie, anwendbar und liefert sie reproduzierbare Ergebnisse?

Bisher liegen in der Literatur noch keine Daten zur Mineralisierungsverteilung des Kaninchenknies vor. Die intraindividuelle und interindividuelle Analyse der Mineralisierungsverteilung der subchondralen Knochenplatte der gesunden Gelenkfläche ist Voraussetzung für die Analyse von pathologischen Befunden.

Insbesondere sollte geklärt werden, ob ein Unterschied in der Lage der Hauptbeanspruchungszonen zwischen rechten und linken Gelenkflächen im intra- und interindividuellen Vergleich bei gesunden Versuchstieren besteht?

Die Mineralisierungsverteilung der subchondralen Knochenplatte spiegelt die Beanspruchung einer Gelenkfläche wider. In Folge einer Meniskektomie kommt es zu einer Verkleinerung der Größe der Kontaktflächen sowie zu einer Verlagerung der Position der Gelenkresultierenden und somit letztlich zu einer Änderung der Spannungsverteilung an der Gelenkfläche. Man kann davon ausgehen, dass sich das Mineralisierungsmuster der subchondralen Knochenplatte auf die veränderte Beanspruchung mit einer entsprechenden Umverteilung anpasst. Allerdings ist noch ungeklärt, ab welchem Zeitpunkt Änderungen in der subchondralen Knochenplatte im Rahmen dieser mechanischen Arthroseinduktion auftreten. Da jedoch davon auszugehen ist, dass die subchondrale Knochenplatte sehr empfindlich und rasch durch Reaktion in ihrer Mineralisierung auf die Änderung der lokalen Beanspruchung reagiert, war es ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit:

Einleitung

Den zeitlichen Ablauf der Veränderungen des Mineralisierungsmusters in der subchondralen Knochenplatte in der frühen Phase nach Arthroseinduktion mittels Menispektomie zu untersuchen.

2 Material und Methoden

2.1 Versuchstiere

Insgesamt wurden für die vorliegende Arbeit 49 weibliche New Zealand White Kaninchen (Firma Charles River, Kisslegg, Deutschland) verwendet. Das Körpergewicht der Tiere lag zwischen 3,2 und 4,1 Kilogramm. Die Tiere wurden während der gesamten Versuchsdauer in der Versuchstierhaltung des Instituts für Chirurgische Forschung der LMU München in Großtierboxen (2,55 m²) mit freiem Auslauf (12,0 m²) gehalten. Die Kaninchen erhielten Standardfutter (Rabbit diet, Ssniff, Soest, Deutschland) und Wasser ad libidum.

Alle Untersuchungen erfolgten nach Genehmigung durch die Regierung von Oberbayern, München (Az.: 211-2531-61/99) im Institut für Chirurgische Forschung der LMU München unter Beachtung der Tierschutzbestimmungen.

Die Versuchstiere wurden nach dem Zufallsprinzip ausgewählt und in drei Gruppen eingeteilt:

- 1) In der Kontrollgruppe wurden sechs gesunde Kaninchen, an denen keine Operation vorgenommen wurde, untersucht.
- 2) In der Shamgruppe wurde an drei Kaninchen am rechten Kniegelenk nur eine Arthrotomie durchgeführt. Für diese Gruppe wurde ein postoperativer Beobachtungszeitraum von 12 Wochen festgelegt.
- 3) In der Versuchsgruppe wurde bei jedem Kaninchen eine komplette Resektion des rechten Innenmeniskus vorgenommen, das gesunde linke Knie dient zur intraindividuellen Kontrolle. Zur Dokumentation des zeitlichen Ablaufes nach Arthroseinduktion wurden die Tiere in fünf verschiedene Gruppen (n = 8) mit einem postoperativen Beobachtungszeitraum von zwei, vier, 8, 12 und 24 Wochen eingeteilt.

2.2 Methoden

2.2.1 Narkose und Operationsvorbereitung

Das Versuchstier wurde mit Xylazinhydrochlorid (2 mg/kg Körpergewicht) (Rompun® 2%, BayerVital GmbH & Co KG, Leverkusen, Germany) und Ketaminhydrochlorid (15 mg/kg Körpergewicht) (Ketavet®, Pharmacia & Upjohn GmbH, Erlangen, Germany)

intramuskulär narkotisiert. Zur Prophylaxe der Hornhautaustrocknung wurde eine Nebacetin® Augensalbe aufgetragen. Um das Versuchstier der jeweilig zugehörigen Versuchsgruppe zuordnen zu können wurde am Ohr eine Kennnummer tätowiert. Anschließend wurde bei bereits narkotisiertem Versuchstier die rechte Knieregion mit einem Kurzhaarschneider rasiert und die Haut mit Kodan Tinktur (Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Germany) desinfiziert. Am Ohr wurde mittels einer Braunüle (22 G, Durchflußrate: 31 ml/min, Vasodrop, Bad Hersfeld, Germany) ein venöser Zugang gelegt, um während der Narkose Isotone Kochsalzlösung 0,9% (B. Braun® Melsungen AG, Germany) und eine Einzeldosis von 10 ml Cefuroxim-Natrium (Cefuroxim, Lilly 1500mg, Lilly Pharma GmbH, Gießen, Germany) zu infundieren. Danach wurde das Versuchstier in Rückenlage mit überstrecktem Kopf gelagert. Die Extremitäten wurden mit Mullbinden fixiert. Die rechte Kniegelenksregion wurde steril abgedeckt.

2.2.2 Meniskektomie

Die Meniskektomie erfolgte über einen anterolateralen Zugang. Hierzu wurde nach ca. 2 cm langem längsverlaufenden Hautschnitt die Gelenkkapsel ventral dem Ligamentum collaterale mediale eröffnet. Anschließend wurde das Meniskusvorderhorn mit einer Klemmzange gefasst und unter Sicht von der vorderen Kapsel senkrecht zur Gelenkfläche abgelöst. Nach weiterem scharfen Ablösen vom Ligamentum collaterale mediale und der posterioren Gelenkkapsel wurde der Meniskus nach ventral luxiert und ebenfalls unter Sicht die hintere Aufhängung scharf abgetrennt und der Meniskus in toto entfernt. Im Anschluss daran wurde das Gelenk mit 20 ml isotoner Kochsalzlösung 0.9% (B. Braun® Melsungen AG, Germany) gespült. Der Wundverschluß erfolgte durch Naht der einzelnen Schichten mit Vicryl 4-0 (Ethicon®, Johnson & Johnson Company, Norderstedt, Germany). Danach wurde die Operationsstelle 15 min. komprimiert, um einer Hämatombildung vorzubeugen. Abschließend wurde auf die Wunde ein Nebacetin Wundspray (Nebacetin® N Sprühverband, Yamanouchi Pharma GmbH, Heidelberg, Germany) aufgetragen.

2.2.3 Postoperative Verlaufskontrolle

Zur postoperativen Analgesie erhielten die Versuchstiere für 5 Tage Phenylbutazon (2 mg/kg Körpergewicht) (Phenylarthit®, Selectavet, Feldkirchen-Westerham,

Germany) intramuskulär. Bei allen Versuchstieren wurde postoperativ die Wundheilung beobachtet und das Körpergewicht aufgezeichnet. Nach festgelegten klinischen Kriterien wurde die postoperative Belastung der operierten Extremität beurteilt und dem dazugehörigen Lahmfaktor zugeteilt:

Lahmfaktor 0 = belastet voll

Lahmfaktor 1 = belastet voll, leichtes Hinken bei schnellem Hoppeln

Lahmfaktor 2 = belastet voll, deutliches Hinken bei schnellem Hoppeln

Lahmfaktor 3 = keine Belastung der Extremität.

Nach dem festgelegten Beobachtungszeitraum wurden die Tiere mit Überdosis Pentobarbital (Narcoren®, Rhone Merieux GmbH, Laupheim, Germany) intravenös eingeschläfert.

Von allen Versuchstieren wurden nach Ablauf des Beobachtungszeitraumes beide Kniegelenke en bloc entnommen.

2.2.4 Makroskopische Beurteilung

Nach Eröffnung der Kniegelenke wurde die tibiale Knorpeloberfläche mit Tusche (Pelikan®, Zeichentusche black, FA Pelikan, Hannover, Germany) benetzt. Anschließend wurden die Knorpelschäden entsprechend der Einteilung von Meachim (Meachim, 1972) nach folgenden Kriterien beurteilt:

Grad 1: intakte Knorpeloberfläche,

Grad 2: geringe Fibrillation,

Grad 3: deutliche Fibrillation,

Grad 4: freiliegender subchondraler Knochen.

2.2.5 Erstellung der CT-Datensätze

Von allen Kniegelenken (n = 98) wurde im Computertomogramm (Somatom Plus 4, Fa Siemens, Erlangen) im Institut für Radiologische Diagnostik der LMU München, Klinikum Großhadern (Direktor: Prof. med. M. Reiser) sagittale CT-Schichtaufnahmen angefertigt. Hierzu wurde das Kniegelenk einzeln auf einer Phantomreferenzplatte (-7,4 HU 02752) fixiert und mit Hilfe eines Laserstrahls sagittal zur Gantry auf dem Tisch positioniert. Somit wurde eine Veränderung der festgelegten Position verhindert. Bei der Phantomreferenzplatte (-7,4 HU 02752) handelt es sich um einen Kunststoffblock, welcher in 2 Schichten geteilt ist, von denen die eine Schicht in den

CT-Bildern den gleichen HU-Wert hat, wie Wasser und die andere Schicht einen HU-Wert einer bekannten Kalziumkonzentration (200 mg Ca/ml). Um die Schnittebenen festzulegen, wurde zuerst ein Topogramm des Kniegelenkes erstellt. Für jeden Einzelscan wurde ein Rohdatensatz, bestehend aus Scanparameter und Bildparameter festgelegt.

Folgende Parameter wurden für jedes Bild bestimmt:

a) Scanparameter:

- Slice (Schichtdicke): 1mm
- Time (Rotationszeit): 1mm
- mA: 165
- kV: 80
- Feed of Rotation (Tischvorschub pro Umdrehung): 1mm

b) Bildparameter:

- Kernel 50
- Field of View: 64 mm
- Auflösung: 0,125*0,125 mm
- Increment (Bildabstand): 1mm

Insgesamt wurden von jedem Kaninchenknie 31 Schichtaufnahmen gefahren.

Die Speicherung der CT-Daten erfolgte auf einer „Laser Memory Optical Disk“ (Marke: Pioneer DC-502a und Pioneer DEC 702, PIONEER ELECTRONIC CORP., Beveren, Belgien).

2.2.6 Rekonstruktion mittels CT-Osteoabsorptiometrie

Die CT-Datensätze wurden in eine Workstation eingelesen (IBM RISC System/6000) und mittels eines Bildverarbeitungsprogrammes (ANALYZE®, Mayo Foundation, Rochester, Minnesota) weiterverarbeitet.

Zunächst wurde die Tibia in den einzelnen CT-Schichtaufnahmen von den übrigen Kniegelenksanteilen selektiert (Abbildung 4a) und als eigener Datensatz (b-Datensatz) (Abbildung 4b) gespeichert. Aus diesem Datensatz wurde dann die Tibia mittels des Algorithmus „Voxel Gradient Shading“ dreidimensional rekonstruiert (Abbildung 5). Dadurch erhält man eine frei drehbare dreidimensionale Darstellung der Tibia. Diese wurde dann standardisiert gedreht, so dass ein Betrachter senkrecht von oben auf die

Gelenkfläche sieht und eine Tangente an den Tibiacondylen horizontal anliegt. Die Rotations-Koordinaten dieser Ansicht wurden registriert.

Aus den einzelnen Tibia-Schichtbildern des b-Datensatzes wurde im zweiten Editierschnitt selektiv die subchondrale Knochenplatte ausgeschnitten (Abbildung 6) und als eigener Datensatz (c-Datensatz) gespeichert. Aus diesem c-Datensatz wurde dann die subchondrale Knochenplatte rekonstruiert und mit den vorher registrierten Rotations-Koordinaten gedreht (Abbildung 7). Mittels „Maximum Intensity Projection“ wurden die verschiedenen Dichtemuster der Mineralisierungsverteilung innerhalb der subchondralen Knochenplatte flächenhaft abgebildet. Dadurch erhält man reproduzierbare Dichtemuster, wobei der Mineralsalzgehalt indirekt über die verschiedenen Hounsfield-Einheiten dargestellt wurde. Zur Veranschaulichung der Mineralisierungsverteilung wurden die Hounsfield-Einheiten in 100er Schritten zusammengefasst und mit Falschfarben belegt.

Zur Orientierung wurden das Rekonstruktionsbild der Tibia und das dreidimensionale farbige Densitogramm der subchondralen Knochenplatte übereinander projiziert (Abbildung 8).

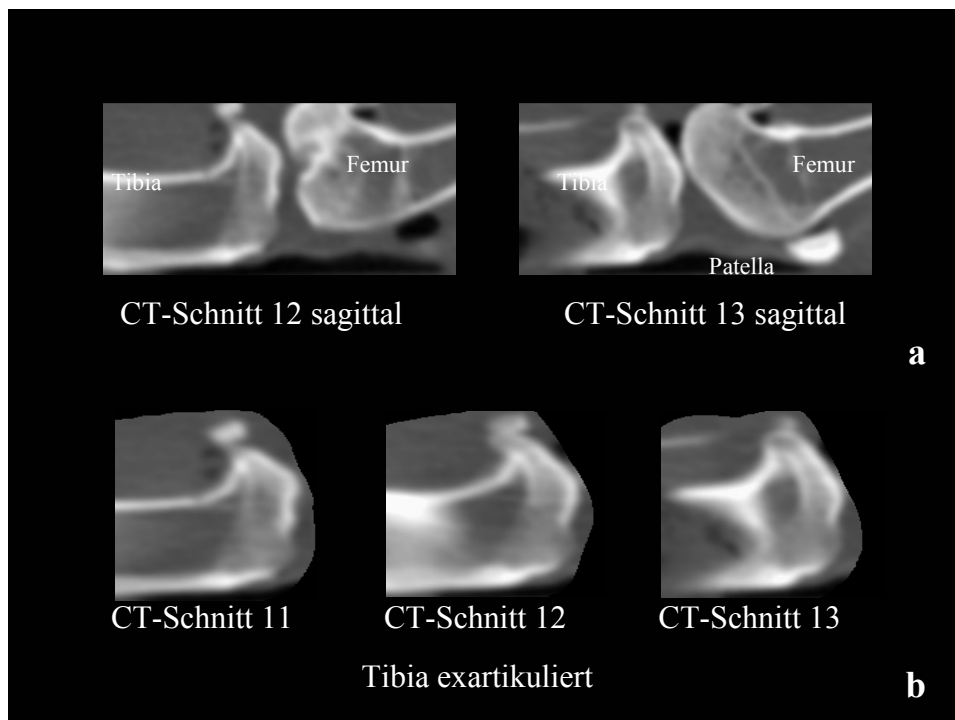


Abbildung 4a Ausgewählte Sagittalschnitte des Kniegelenks

Abbildung 4b Selektion der Tibia (b-Datensatz)

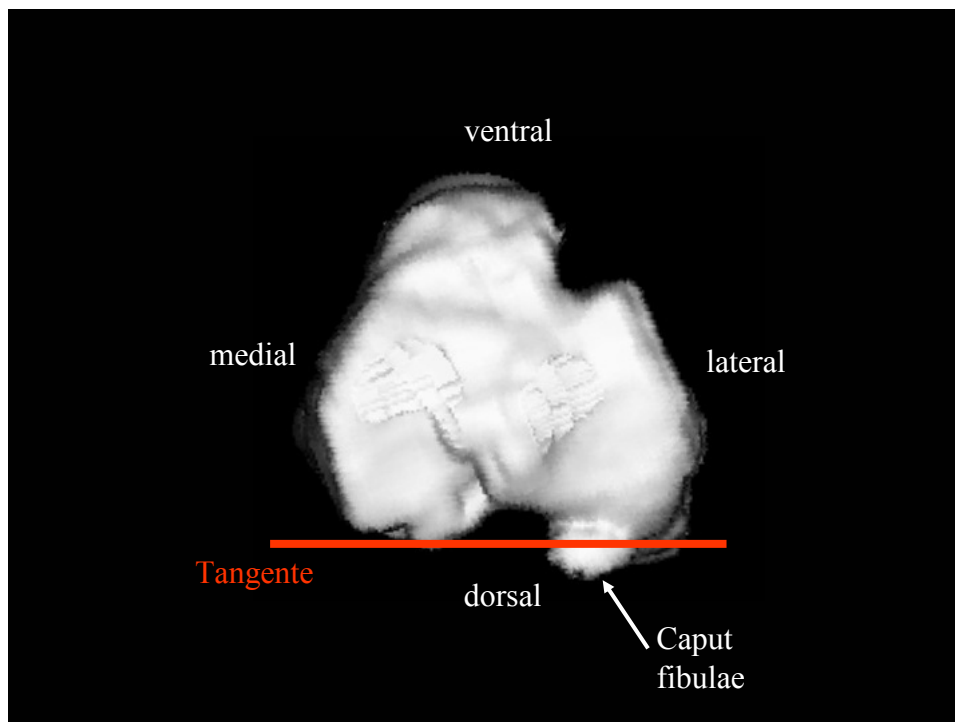


Abbildung 5 Dreidimensionale Rekonstruktion des Tibiaplateaus und Darstellung in der Ansicht von kranial. Die Tibiacondylen befinden sich horizontal auf einer Tangente (rote Linie). Caput fibulae mit Pfeil (weiß) markiert.

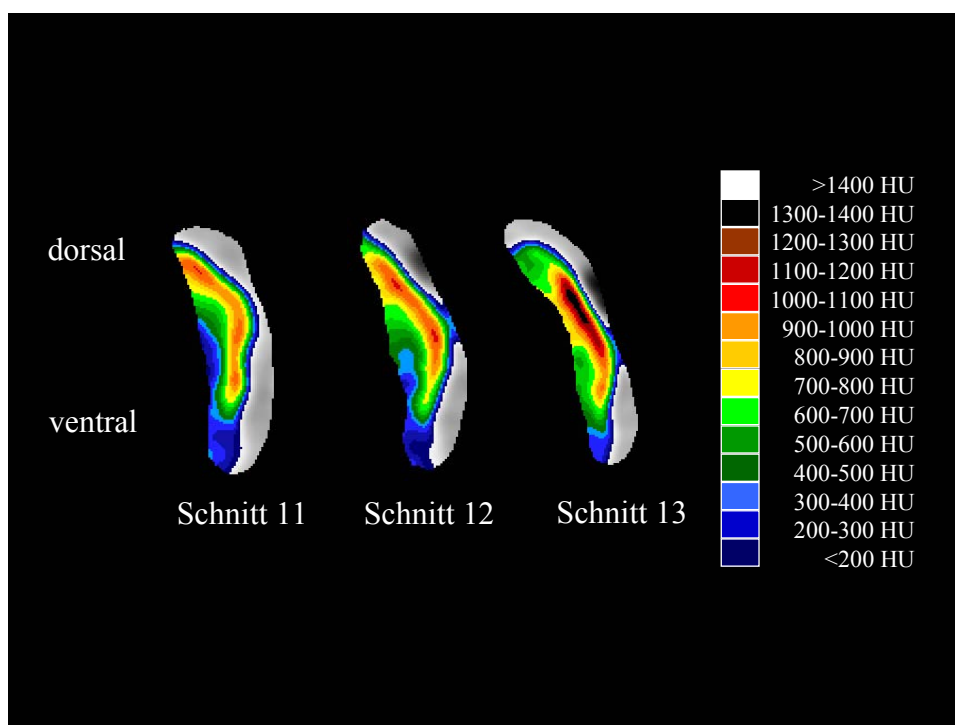


Abbildung 6 Selektive Darstellung der subchondralen Knochenplatte in den Einzelschnitten (c-Datensatz)

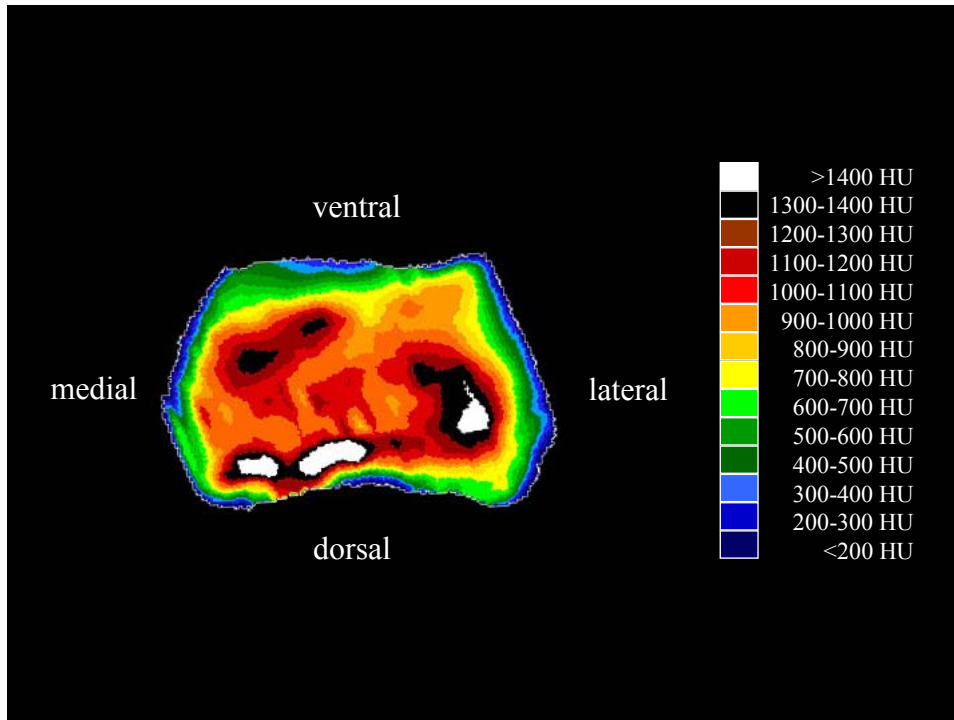


Abbildung 7 Dreidimensionale Rekonstruktion der subchondralen Knochenplatte und flächenhafte Darstellung der Mineralisierungsverteilung in Falschfarben

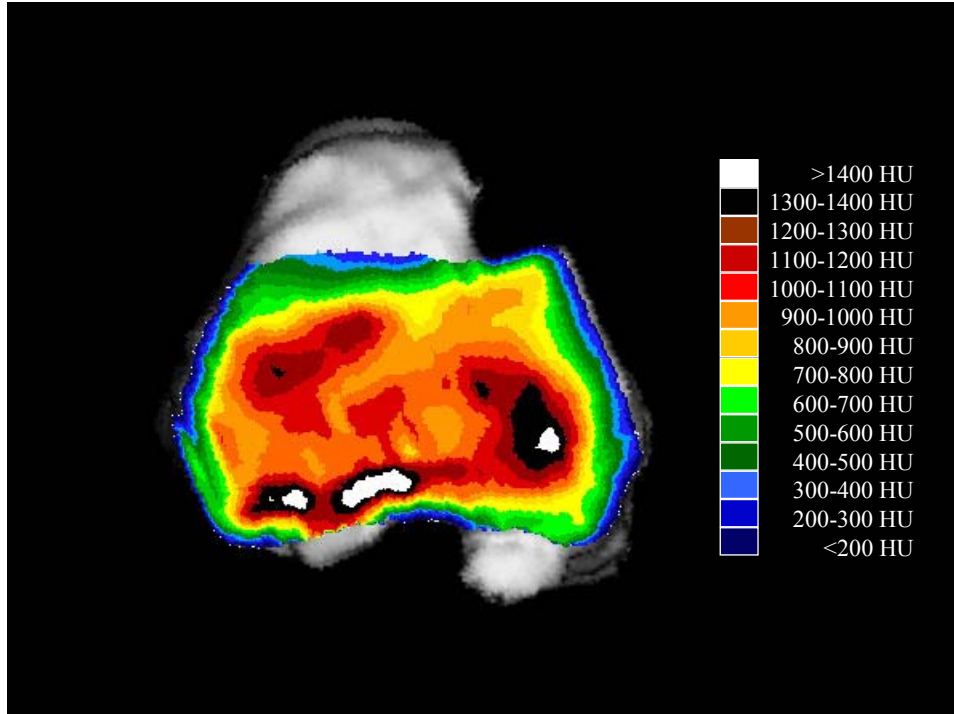


Abbildung 8 Übereinanderprojektion der Gelenkfläche und des Densitogrammes der subchondralen Knochenplatte

2.2.7 Auswertung der Lage der Dichtemaxima

Für die Bestimmung der Lage der Dichtemaxima wurden alle linken Kniegelenkflächen zur Vergleichbarkeit gespiegelt. Zur exakten Festlegung der Lage der Dichtemaxima innerhalb der Gelenkfläche wurde ein standardisiertes Koordinatensystem mit 200 mal 200 Einheiten an den anatomischen Grenzen der tibialen Gelenkfläche angelegt. Die Flächenschwerpunkte der Zonen höchster Dichte (Flächenfarbe: weiß und schwarz) wurden mittels x- und y-Koordinaten ermittelt (Abbildung 9) und die Daten statistisch ausgewertet.

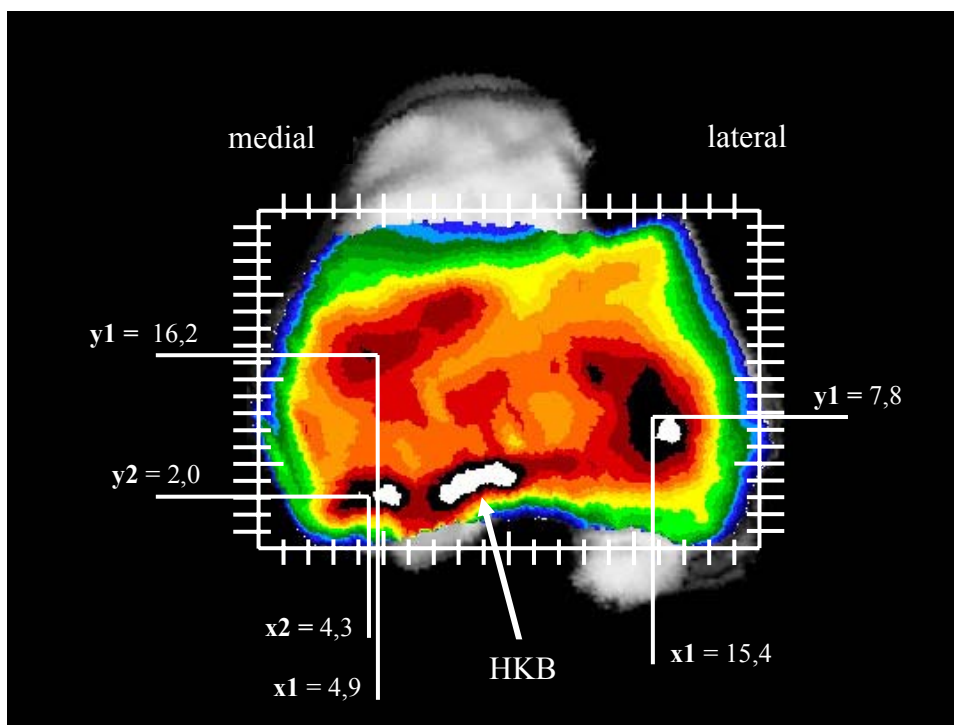


Abbildung 9 Bestimmung der Lage der Dichtemaxima nach definierter Anlage eines Koordinatensystems an den Grenzen der tibialen Gelenkfläche (bestimmt wurden die Koordinaten der Flächenschwerpunkte der Zonen höchster Dichte, welche in den Farben weiß und schwarz dargestellt sind). Der Ansatz des hinteren Kreuzbandes (= HKB, weißer Pfeil) wird nicht als Dichtemaximum gewertet.

2.2.8 Überprüfung der Messgenauigkeit der CT-OAM am Kaninchenknie

Zur Überprüfung der Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit der CT-OAM am Tibiaplateau des Kaninchenknies, wurde von einem zufällig ausgewählten Kniegelenk sechs Datensätze wurden zu sechs verschiedenen Messzeitpunkte in einem zeitlichen

Abstand von einem Tag angefertigt. Anschließend erfolgte für jeden CT-Datensatz die beschriebene Bearbeitung des CT-Datensatzes mittels der CT-OAM, sowie die jeweilige Bestimmung und Auswertung der Lokalisation der Dichtemaxima innerhalb der tibialen Gelenkfläche durch zwei unabhängige Untersucher.

2.3 Statistik

Für die statistischen Auswertungen der Daten wurde das Computerprogramm SPSS für Windows, Version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, USA) verwendet.

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

Der Messfehler für die wiederholte Bestimmung der Lage der Dichtemaxima und die intraindividuelle Varianz der Lage der Dichtemaxima wurde mit Hilfe des relativen Variationskoeffizienten in % ($\text{relVK} = \text{VK}/n^{0,5} \times 100$; mit $\text{VK} = \text{Standardabweichung}/\text{Mittelwert}$, $n = \text{Anzahl der Messwiederholungen}$) berechnet.

Die Unterschiede beim Vergleich der Lage der Dichtemaxima durch zwei unabhängige Untersucher wurden mittels U-Test nach Mann und Whitney geprüft.

Beim Vergleich der verschiedenen Messgrößen zwischen rechter und linker Gelenkfläche kam der Paardifferenztest nach Wilcoxon zur Anwendung. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ gewählt.

3 Ergebnisse

3.1 Postoperative klinische Verlaufparameter

3.1.1 Körpergewicht

Präoperativ lag das Körpergewicht bei $3,65 \pm 0,45$ kg. Die bis zum fünften Tag durchgeführte tägliche Gewichtskontrolle ergab keine signifikante Änderung des Körpergewichtes ($p > 0,05$). Zum Ende des Beobachtungszeitraumes betrug das Körpergewicht im Mittelwert $3,53 \pm 0,43$ kg. (Diagramm 1)

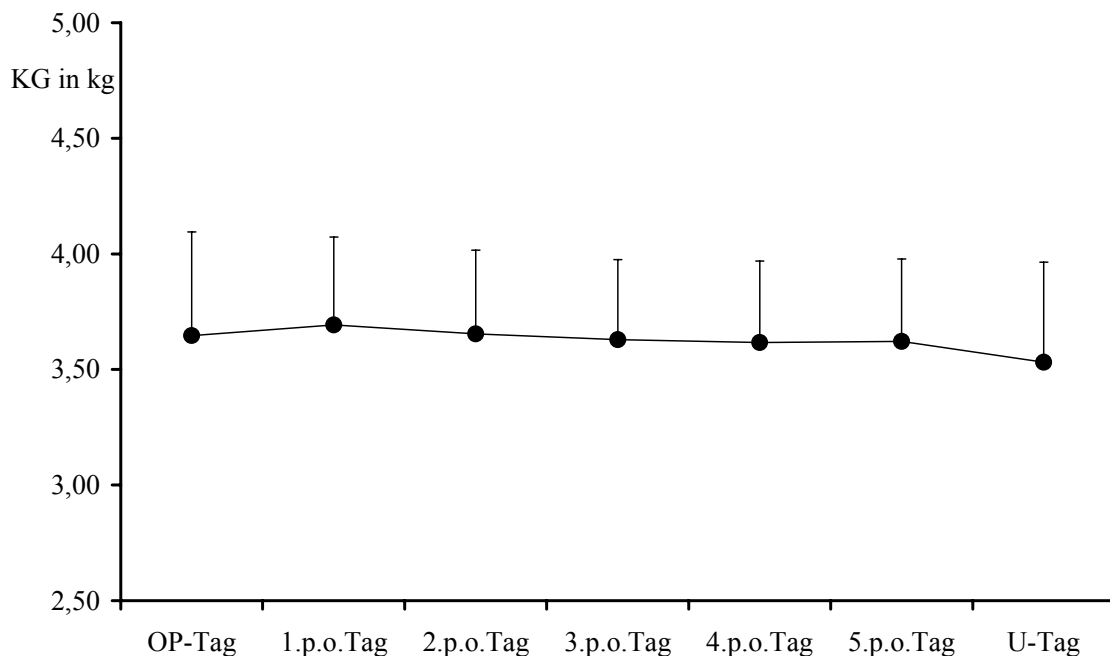


Diagramm 1 Verlauf des Körpergewichts ($n = 43$): Mittelwert und Standardabweichung des Körpergewichts am Operationstag, bis zum fünften postoperativen Tag und am Ende des Beobachtungszeitraumes (U-Tag).

3.1.2 Wundheilung

Die Wundheilung wurde während des Beobachtungszeitraumes kontrolliert. In allen Fällen zeigte sich ein regelrechter Wundheilungsverlauf.

3.1.3 Belastung der operierten Extremität

Am ersten postoperativen Tag belasteten 32,5 % der Versuchstiere die operierte Extremität voll, jedoch mit leichtem Hinken bei schnellem Hoppeln. 57,5 % der Versuchstiere zeigten am ersten postoperativen Tag deutliches Hinken bei schnellem Hoppeln. Nur 10 % der Versuchstiere belasteten die operierte Extremität nicht.

Bereits am zweiten postoperativen Tag belasteten 20 % der Versuchstiere die operierte Extremität voll. 67,5 % der Versuchstiere zeigten Vollbelastung mit leichtem Hinken bei schnellem Hoppeln und 12,5 % Vollbelastung mit deutlichem Hinken bei schnellem Hoppeln.

Im weiteren postoperativen Verlauf nahm die Vollbelastung der operierten Extremität zu, so dass ab dem fünften postoperativen Tag 100 % aller Versuchstiere voll belasteten. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes wurde kein Schonhinken beobachtet.

3.2 Makroskopische Knorpelschäden

Nach Eröffnung des Kniegelenks zeigte sich, dass in allen meniskektomierten Kniegelenken der mediale Meniskus komplett entfernt wurde. Eine Meniskusregeneratbildung wurde in keinem Fall beobachtet.

An der gesunden, nicht operierten tibialen Gelenkfläche zeigte der Knorpel sowohl an der lateralen und an der medialen Gelenkfläche eine intakte glatte Oberfläche (Abbildung 10 a). Im Gegensatz zur lateralen Gelenkfläche zeigte sich bei 7 von 8 Tieren bereits zwei Wochen nach Meniskektomie in der medialen Gelenkfläche eine geringgradige Fibrillationen der Knorpeloberfläche (Abbildung 10 b). Das Ausmaß der strukturellen Veränderungen der Gelenkknorpeloberflächen nach Meniskektomie nahm im postoperativen Verlauf stetig zu. Vier Wochen nach Meniskektomie zeigte sich an der medialen Gelenkfläche bei 6 von 8 Tieren eine geringgradige und bei 2 von 8 Tieren eine deutliche Fibrillation der Knorpeloberfläche (Abbildung 10 c). Acht Wochen nach Meniskektomie fand sich bei 4 von 8 Tieren deutliche Fibrillationen in der medialen Gelenkfläche (Abbildung 10 d). 12 Wochen nach Meniskektomie waren an der medialen Gelenkfläche bei 6 von 8 Tieren deutliche Rissbildungen erkennbar (Abbildung 10 e). 24 Wochen postoperativ zeigte sich in der Hälfte der Tiere im vorderen Anteil der medialen Gelenkfläche tiefe Ulzerationen mit freiliegendem subchondralen Knochen (Abbildung 10 f). An der tibialen Gelenkknorpeloberfläche der

nicht operierten Seite fand sich über den gesamten Beobachtungszeitraum aller Versuchsgruppen eine intakte, glatte Knorpeloberfläche. In der Shamgruppe zeigte sich 12 Wochen postoperativ sowohl im rechten als auch im linken tibialen Gelenkknorpel eine intakte, glatte Oberfläche. Das Ausmaß der makroskopisch sichtbaren Knorpelschäden aller Gruppen ist in Tabelle 1 zusammengestellt.

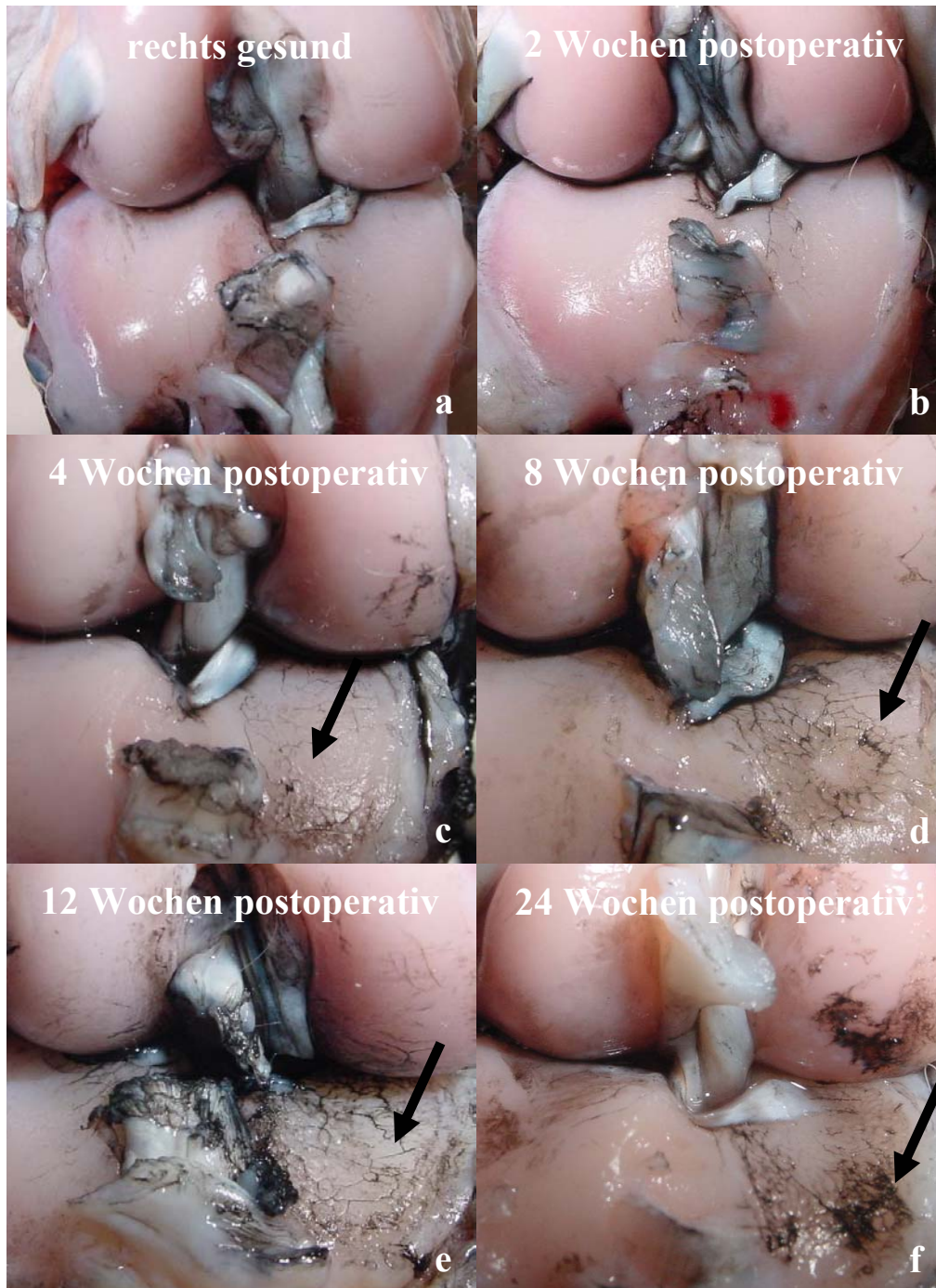


Abbildung 10 Darstellung der tibialen Knorpeloberfläche nach Tuschefärbung:

- a) gesunde, intakte tibiale Knorpeloberfläche
- b) 2. postoperative Woche: intakte, glatte Knorpeloberfläche an der medialen und lateralen Gelenkfläche
- c) 4. postoperative Woche: oberflächlich geringradige Fibrillationen an der medialen Gelenkfläche
- d) 8. postoperative Woche: Vermehrung der Fibrillationen (siehe Pfeil)
- e) 12. postoperative Woche: deutliche Fibrillation mit Rissbildungen (siehe Pfeil)
- f) 24. postoperative Woche: freiliegender subchondraler Knochen (siehe Pfeil)

3.3 CT-Osteoabsorptiometrie

3.3.1 Zuverlässigkeit der CT-OAM am Kaninchenknie

Die Rekonstruktion der CT-Datensätze eines Kaninchenknies zu den sechs unterschiedlichen Messzeitpunkten ergab im Vergleich identische Dichtemuster der subchondralen Knochenplatte (Abbildung 11). Der nach wiederholter Bestimmung der Lage der Dichtemaxima errechnete relative Variationskoeffizient lag für das mediale ventrale Dichtemaximum zwischen 1,4 % ($x_{1_{med}}$) und 0,5 % ($y_{1_{med}}$) und für das mediale dorsale Dichtemaximum zwischen 1,6 % ($x_{2_{med}}$) und 1,3 % ($y_{2_{med}}$), für das laterale Dichtemaximum zwischen 0,3 % ($x_{1_{lat}}$) und 0,9 % ($y_{1_{lat}}$).

Bei Auswertung der Lage der Dichtemaxima durch zwei unabhängige Untersucher wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt ($p < 0,05$) (Abbildung 12 und siehe Anhang Tabelle 2 und 3).

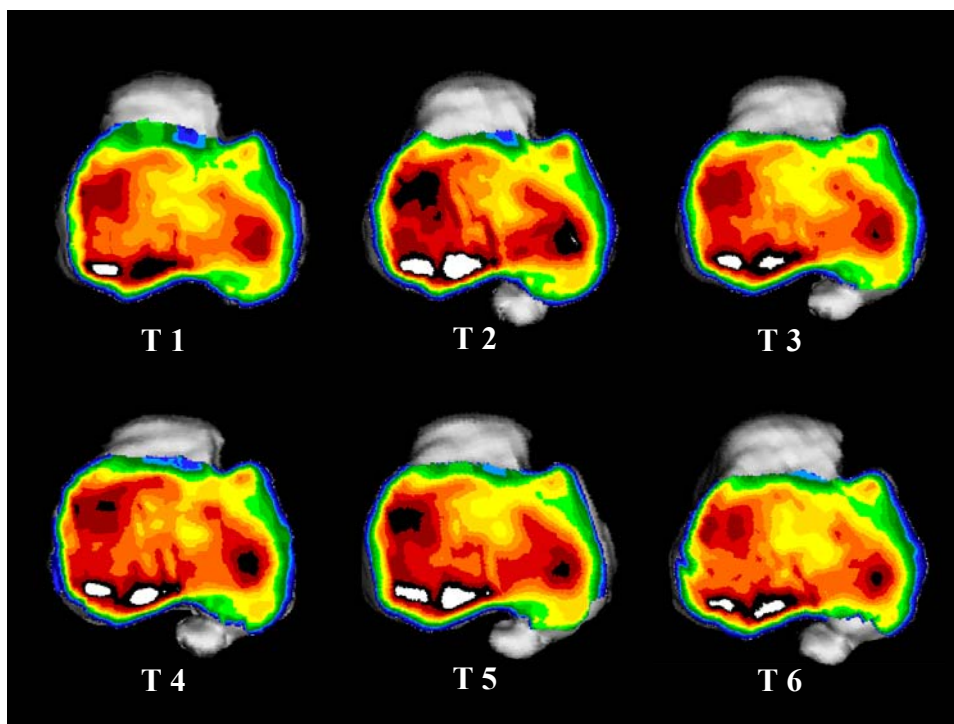


Abbildung 11 Die Rekonstruktion einer tibialen Gelenkfläche zu 6 verschiedenen Messzeitpunkten zeigte ein identisches Verteilungsmuster der subchondralen Mineralisierung ($n = 1$, $T = 1-6$).

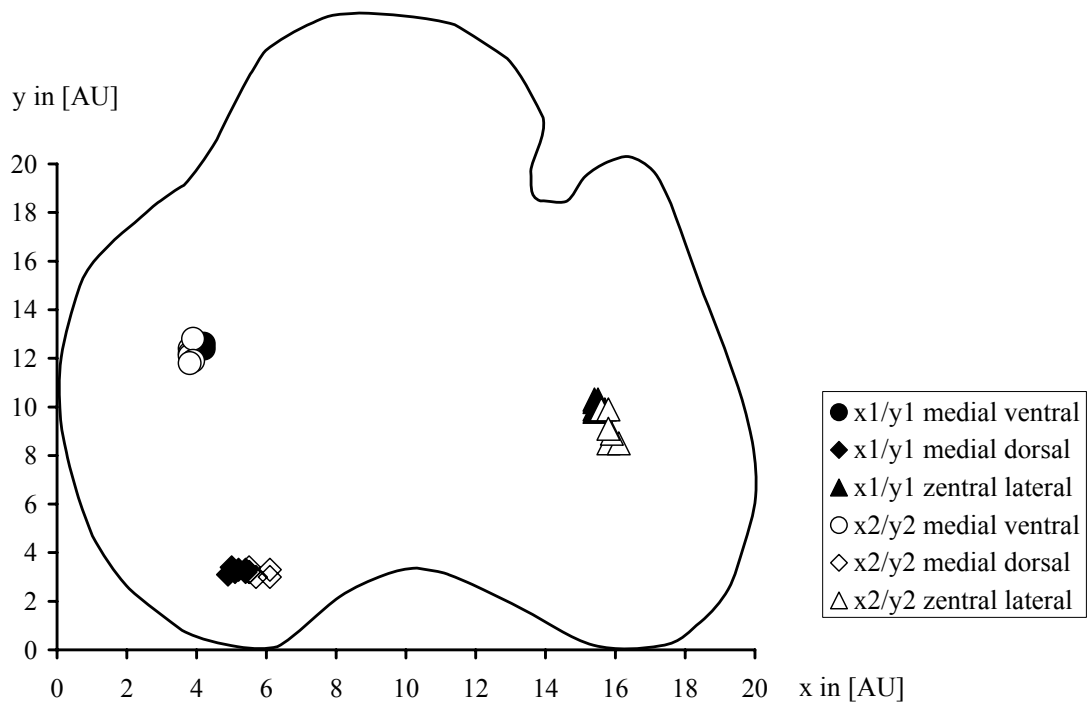


Abbildung 12 Die sechsmalige Auswertung der Lage der drei Dichtemaxima innerhalb der tibialen Gelenkfläche mittels zugehörigen X- und Y-Koordinaten von 2 unabhängigen Untersuchern zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$).

3.4 Lage der Dichtemaxima

3.4.1 Gesunde Versuchsgruppe

3.4.1.1 Dichtemuster

In der gesunden tibialen Gelenkfläche des Kaninchenknies fanden sich drei Hauptbelastungszonen, welche im meniskusfreien Anteil der Gelenkfläche lagen. Während sich an der lateralen Gelenkfläche ein zentral gelegenes Dichtemaximum fand, waren an der medialen Gelenkfläche jeweils ein medial ventrales sowie ein medial dorsales Dichtemaximum vorhanden (Abbildung 13 a und 13 b). Die Höhe der Mineralisierung nahm zum Rand hin ab. Vor allem der Übergang von subchondraler Knochenplatte zur metaphysären Kortikalis war sowohl an der lateralen als auch an der medialen Gelenkfläche gering mineralisiert.

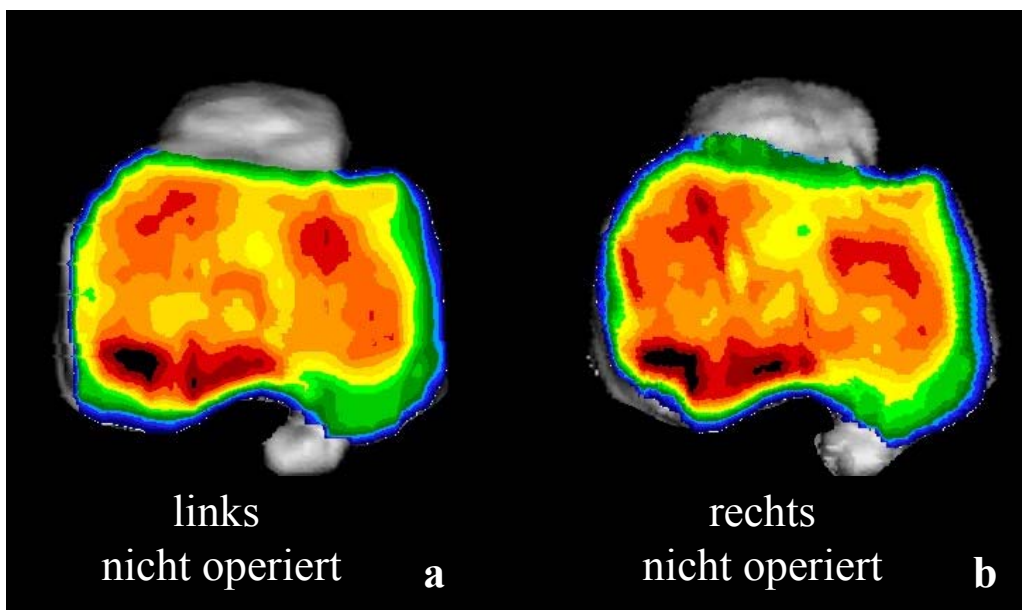


Abbildung 13 Subchondrale Mineralisierungsverteilung der Kontrollgruppe. Es finden sich nahezu identische Dichtemuster mit einer identischen Lage der Dichtemaxima.
a, linke, nicht operierte Gelenkfläche (gespiegelt)
b, rechte, nicht operierte Gelenkfläche

3.4.1.2 Dichtemaxima

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Lage der Dichtemaxima an der medialen und lateralen Gelenkfläche im Vergleich zur gesunden rechten und der gesunden linken Gelenkfläche (Wilcoxon-Paar-Differenztest $p < 0,05$) (Abbildung 14). Der Variationskoeffizient im intraindividuellen Seitenvergleich betrug für das laterale Dichtemaximum 1,1 %, für das medial ventrale Dichtemaximum 2,3 % und für das medial dorsale Dichtemaximum 4,5 %. Im interindividuellen Vergleich betrug der Variationskoeffizient für die Lage des lateralen Dichtemaximums im Mittel 4,6 %, für das medial ventrale Dichtemaximum 9,8 % und für das medial dorsale Dichtemaximum 9,3 %.

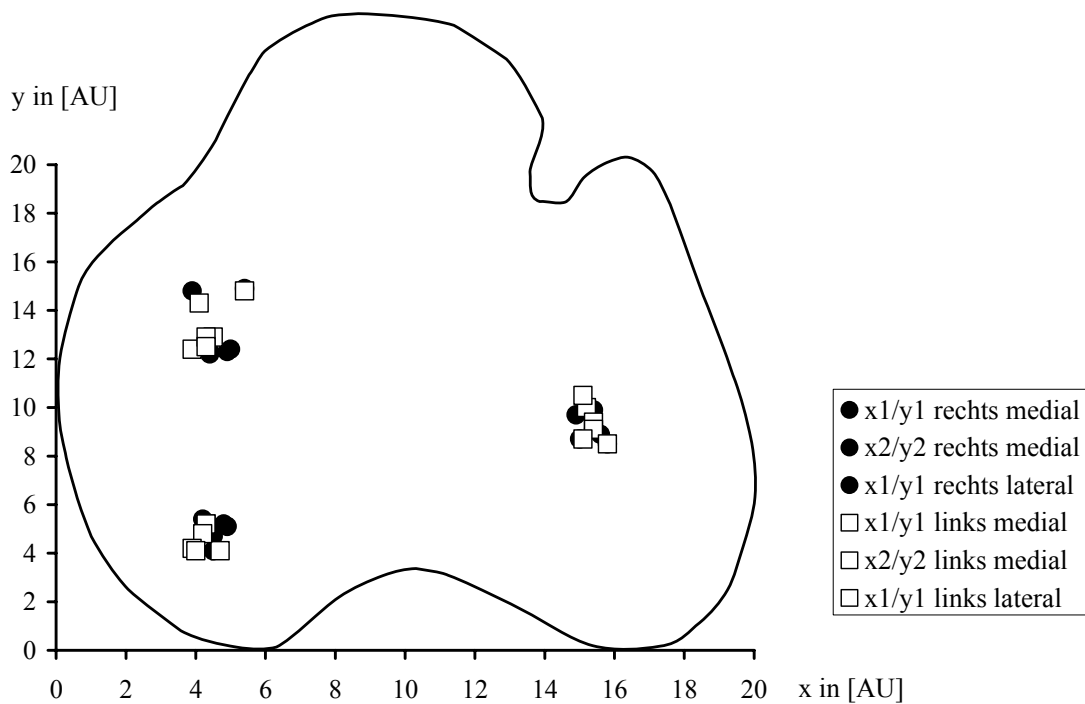


Abbildung 14 Lage Dichtemaxima innerhalb der tibialen Gelenkfläche der gesunden, nicht operierten, Versuchsgruppe (n = 6).

3.4.2 Scheinoperierte Versuchsgruppe

In der Scheinoperierten Versuchsgruppe konnten nach einem Beobachtungszeitraum von 12 Wochen keine signifikanten Veränderungen in der Lage der Dichtemaxima im Vergleich der rechten und der linken Gelenkfläche festgestellt werden (Abbildung 15).

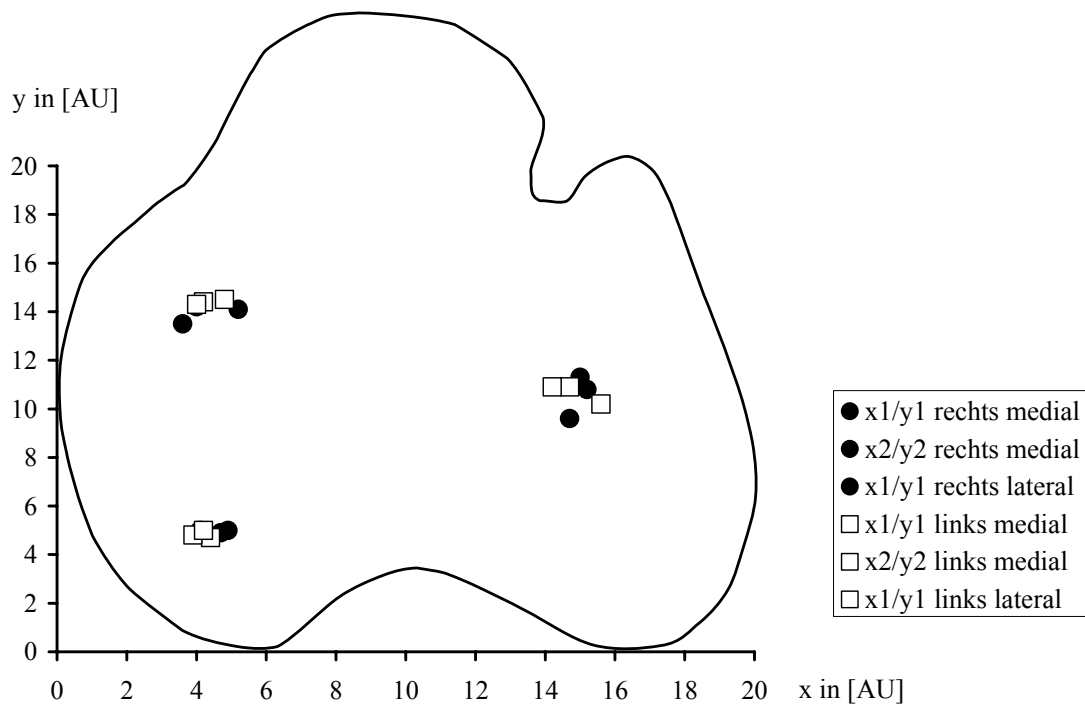


Abbildung 15 Lage Dichtemaxima innerhalb der tibialen Gelenkfläche der scheinoperierten Versuchsgruppe mit 12 Wochen Beobachtungszeit (n = 3).

3.4.3 Menishektomierte Versuchsgruppen

Nach Menishektomie zeigte sich bei allen Tieren am medialen Tibiaplateau eine langsame Verschiebung des medial ventralen Dichtemaximums zum Rand der Gelenkfläche hin. Zwei Wochen nach Menishektomie ließen sich noch keine Veränderungen nachweisen (Abbildung 16a, 16b, 21). Ab der 4. Woche kam es zu einer Verschiebung des medialen Dichtemaximums zum Rand hin, was sich in einer Abnahme des X-Wertes ausdrückte (Abbildung 17a, 17b, 22). Die Verschiebung wurde mit zunehmenden postoperativen Abstand von der Menishektomie größer und war ab der 8. postoperativen Woche signifikant (Abbildung 18a, 18b, 23). Nach einem Beobachtungszeitraum von 12 und 24 Wochen bestanden hoch signifikante Unterschiede zwischen der Lage des medial ventralen Dichtemaximums der gesunden und der operierten Gelenkfläche (Abbildung 19a, 19b, 20a, 20b, 24, 25).

Eine Verschiebung des medial dorsalen Dichtemaximum und des lateralen Dichtemaximum war über den gesamten Beobachtungszeitraum nicht nachweisbar.

Mittelwert und Standardabweichung aller Versuchsgruppen für die jeweiligen Koordinaten der Dichtemaxima sind in Tabelle 4 im Anhang zusammengefasst.

Die Verschiebung des medial ventralen Dichtemaximums auf der X-Achse aller Versuchsgruppen über den gesamten Beobachtungszeitraumes ist in Abbildung 26 dargestellt.

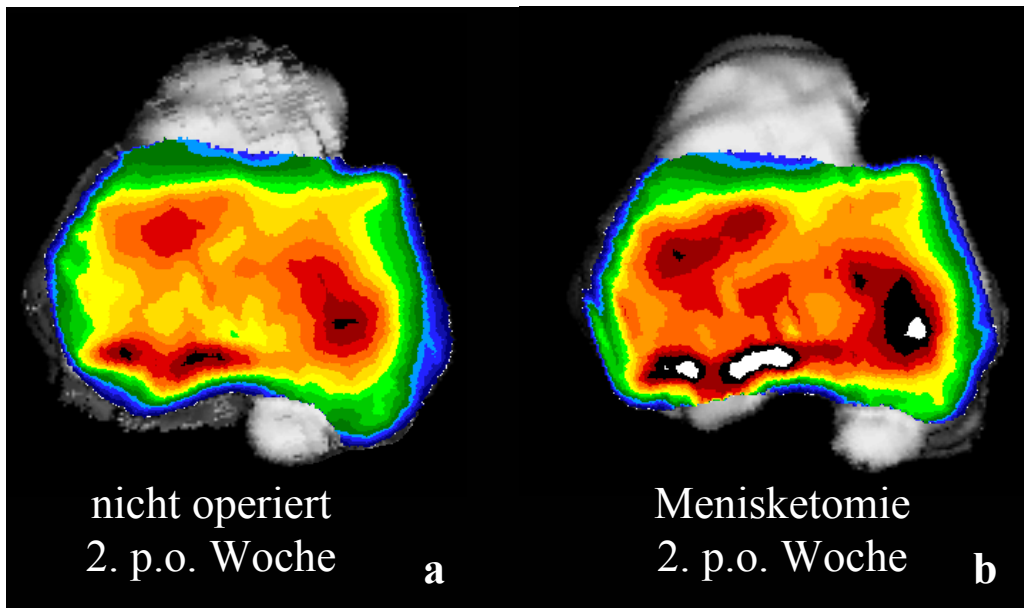


Abbildung 16 Subchondrale Mineralisierungsverteilung zwei Wochen nach Meniscektomie. Es findet sich noch kein signifikanter Unterschied in der Lage der Dichtemaxima.

a, linke, nicht operierte Gelenkfläche (gespiegelt)

b, rechte, meniskektomierte Gelenkfläche

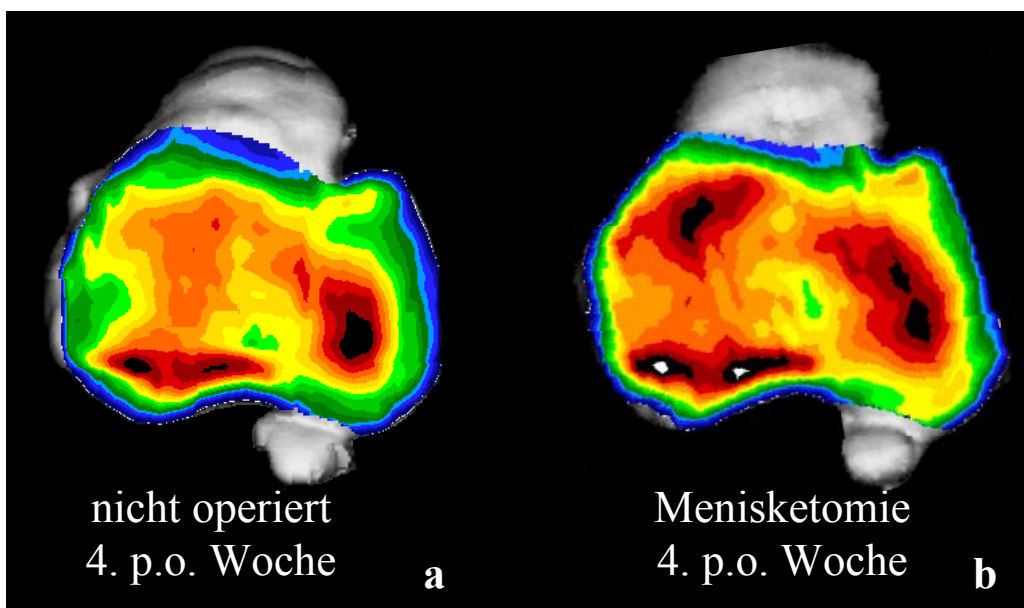


Abbildung 17 Subchondrale Mineralisierungsverteilung vier Wochen nach Meniscektomie. Das medial ventrale Dichtemaximum der rechten, meniskektomierten Gelenkfläche verlagerte sich im Vergleich zur linken, nicht operierten Gelenkfläche zum Rand hin. Eine Verlagerung des mediale dorsalen Dichtemaximum und des lateralen Dichtemaximum wurde nicht festgestellt.

a, linke, nicht operierte Gelenkfläche (gespiegelt)

b, rechte, meniskektomierte Gelenkfläche

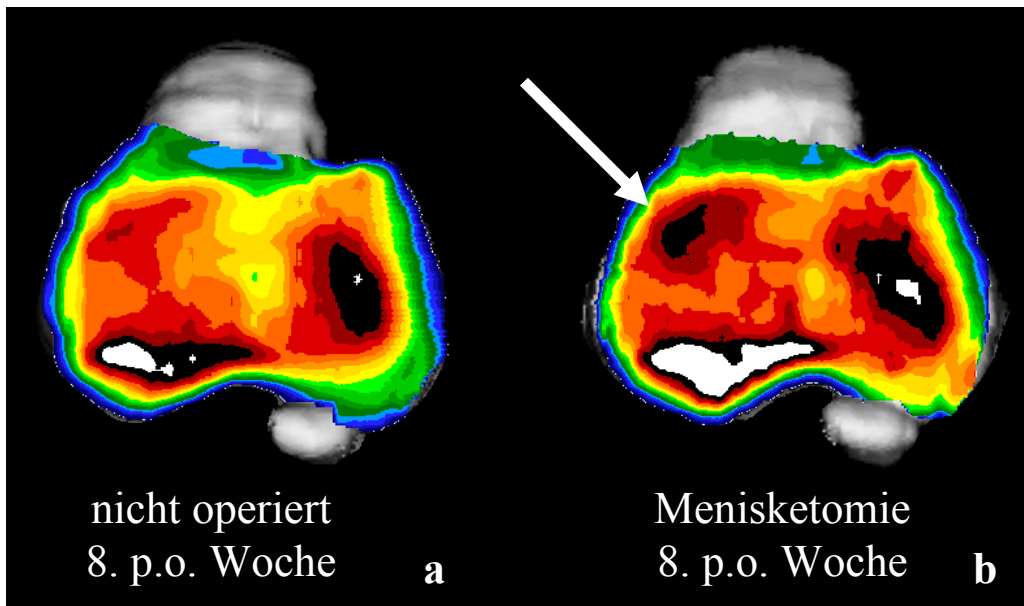


Abbildung 18 Subchondrale Mineralisierungsverteilung 8 Wochen nach Meniscektomie. Es zeigt sich eine signifikante Verschiebung des medial ventralen Dichtemaximum der rechten meniscektomierten Gelenkfläche (weißer Pfeil) im Vergleich zur linken Gelenkfläche zum Rand hin ($p < 0,05$).

a, linke, nicht operierte Gelenkfläche (gespiegelt)
b, rechte, meniscektomierte Gelenkfläche

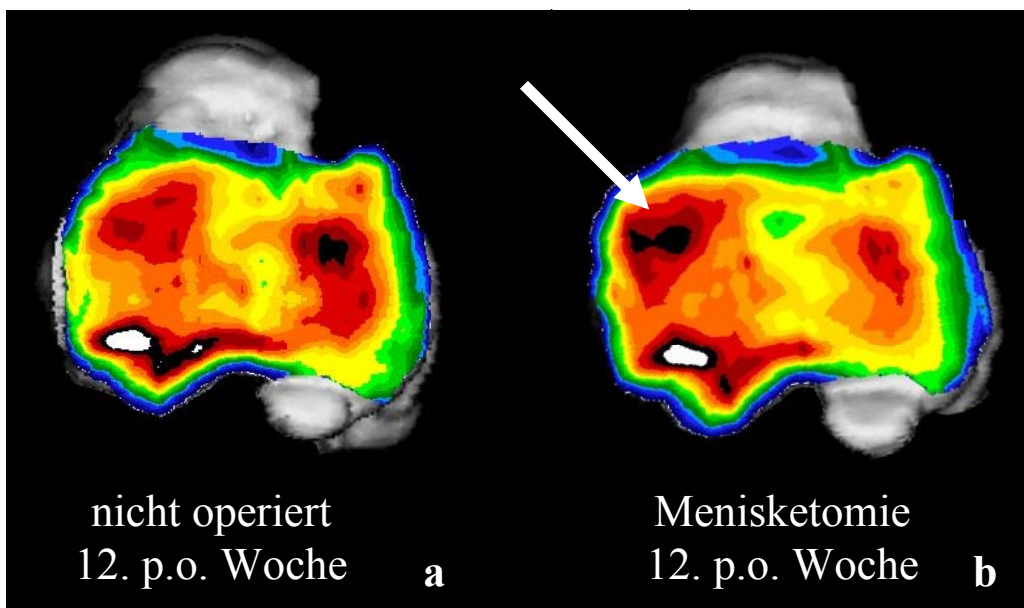


Abbildung 19 Subchondrale Mineralisierungsverteilung 12 Wochen nach Meniscektomie. Es zeigt sich eine signifikante Verschiebung des medial ventralen Dichtemaximum der rechten meniscektomierten Gelenkfläche (weißer Pfeil) im Vergleich zur linken Gelenkfläche zum Rand hin ($p < 0,05$).

a, linke, nicht operierte Gelenkfläche (gespiegelt)
b, rechte, meniscektomierte Gelenkfläche

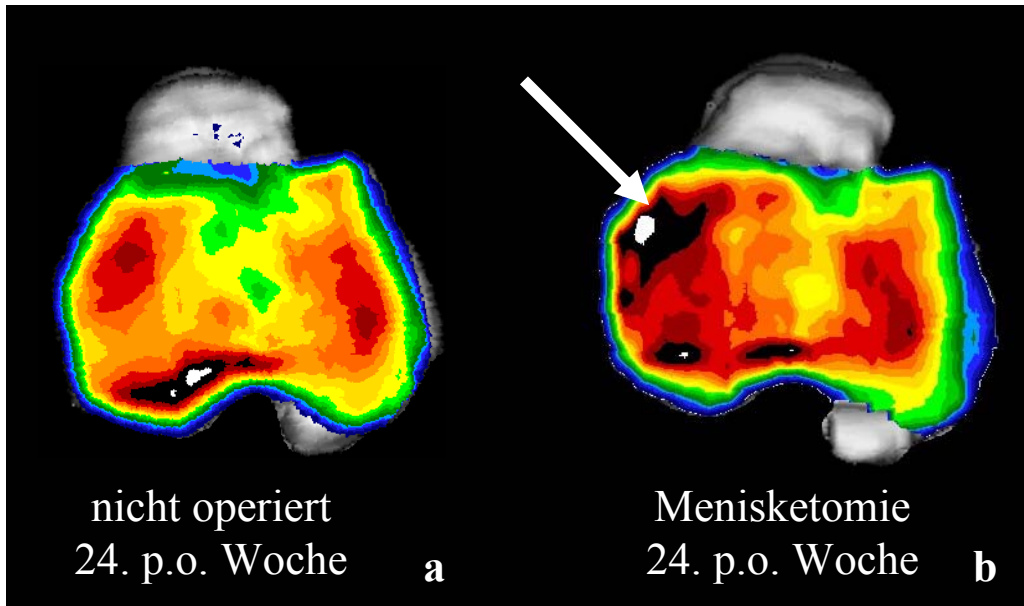


Abbildung 20 Subchondrale Mineralisierungsverteilung 24 Wochen nach Menisketomie. Es zeigt sich eine signifikante Verschiebung des medial ventralen Dichtemaximum der rechten menisketomierten Gelenkfläche (weißer Pfeil) im Vergleich zur linken Gelenkfläche zum Rand hin ($p < 0,05$). Eine Verlagerung des mediale dorsalen Dichtemaximum und des lateralen Dichtemaximum wurde nicht festgestellt.

a, linke, nicht operierte Gelenkfläche (gespiegelt)
b, rechte, menisketomierte Gelenkfläche

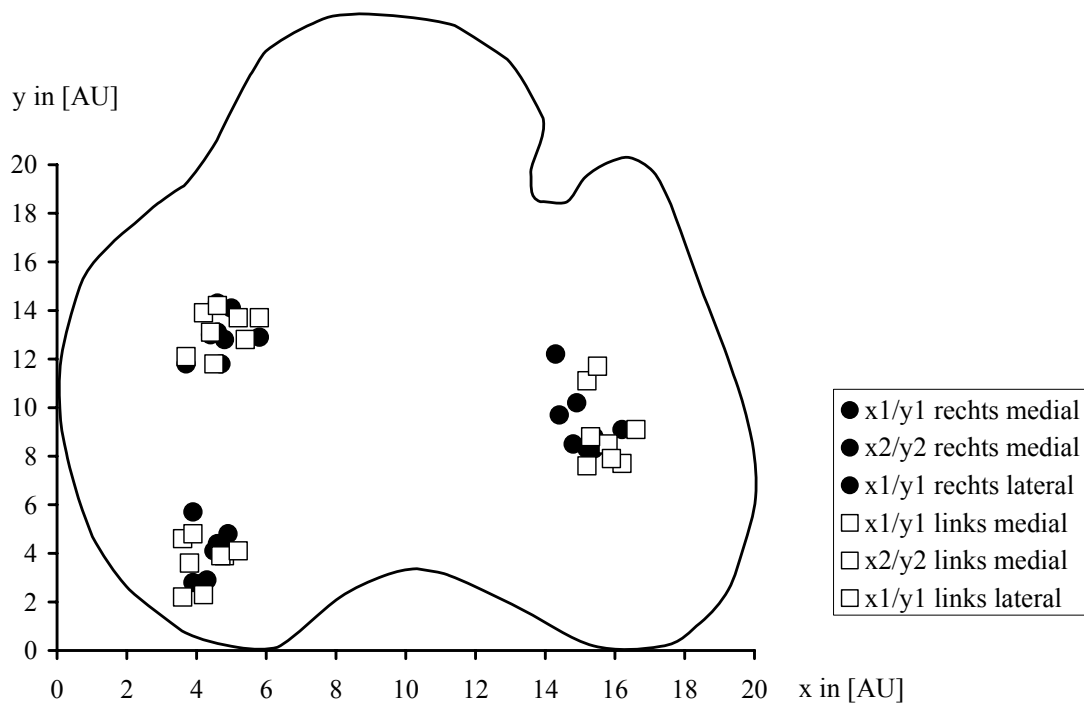


Abbildung 21 Lage Dichtemaxima innerhalb der tibialen Gelenkfläche zwei Wochen nach Menisketomie (n = 8).

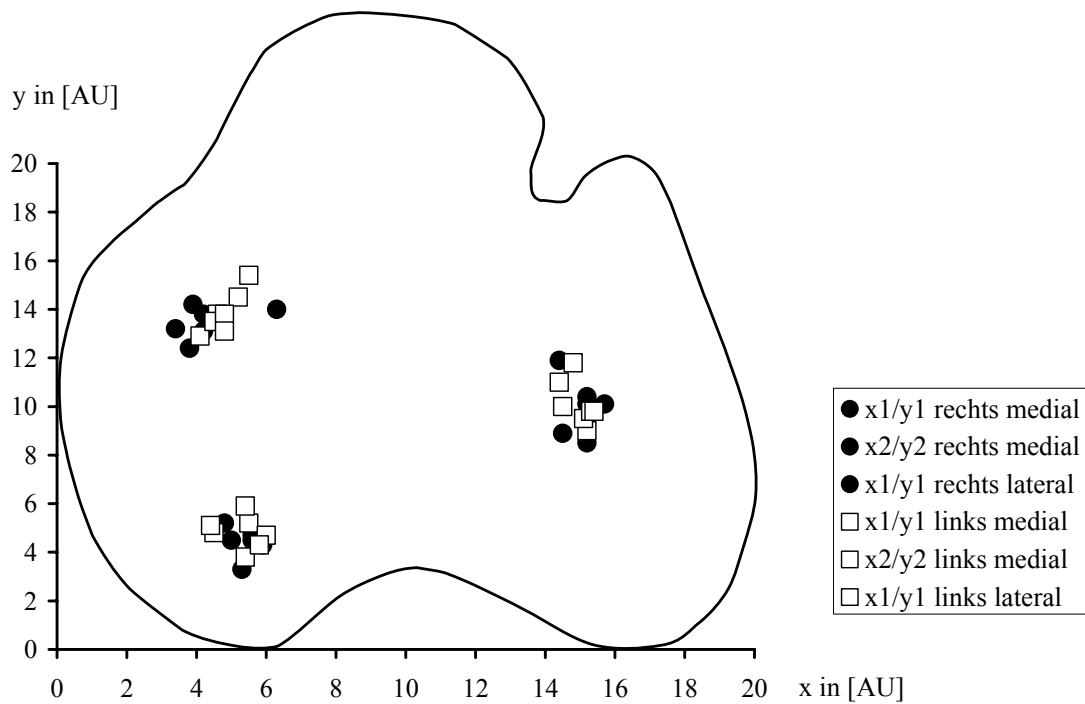


Abbildung 22 Lage Dichtemaxima innerhalb der tibialen Gelenkfläche vier Wochen nach Menishektomie (n = 8).

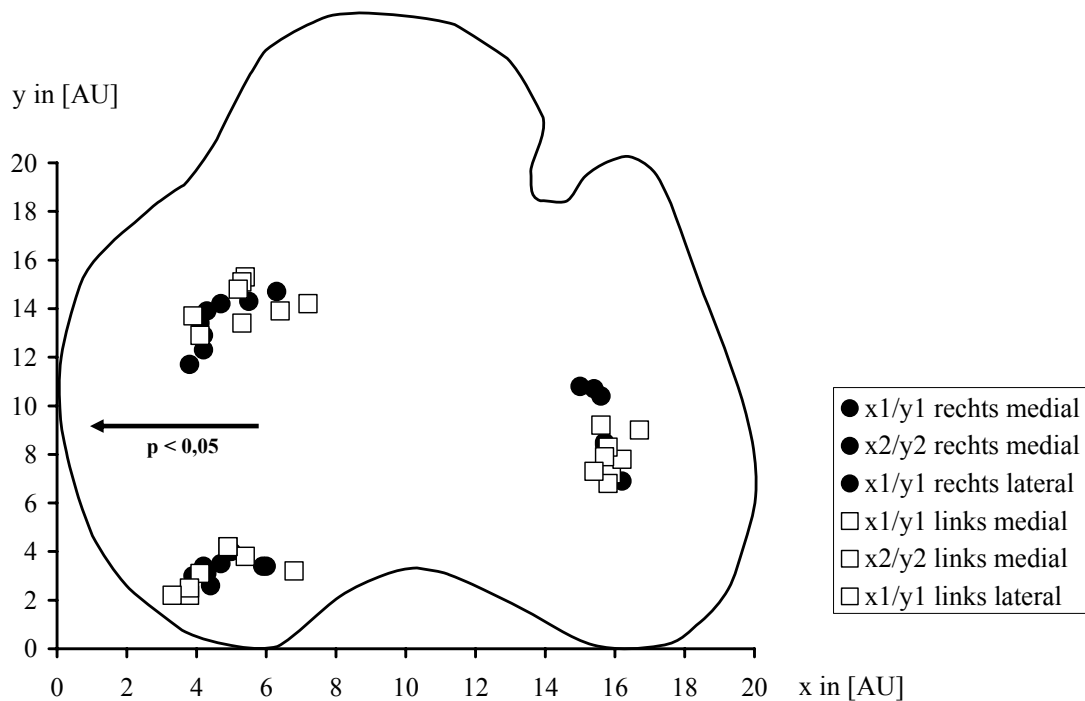


Abbildung 23 Lage Dichtemaxima innerhalb der tibialen Gelenkfläche nach 8 Wochen Beobachtungszeit (n = 8). Es zeigte sich eine signifikante Verschiebung des medial ventralen Dichtemaximums zum Rand hin ($p < 0,05$).

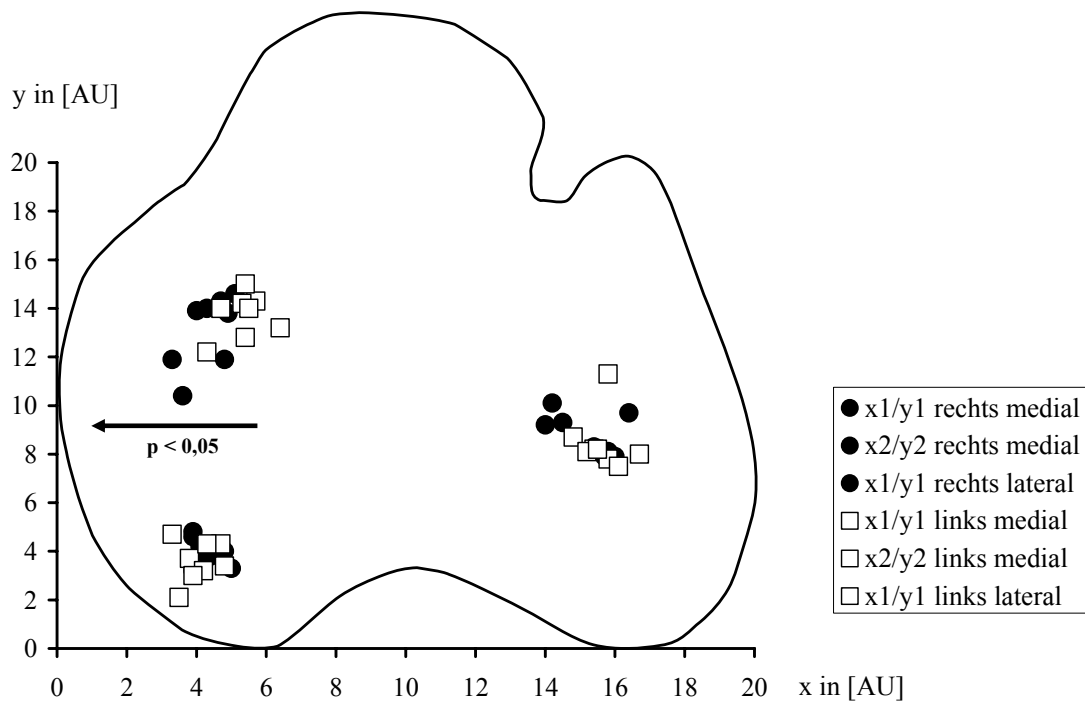


Abbildung 24 Lage Dichtemaxima innerhalb der tibialen Gelenkfläche nach 12 Wochen Beobachtungszeit (n = 8), mit einer signifikanten Verschiebung des medial ventralen Dichtemaximums zum Rand hin ($p < 0,05$).

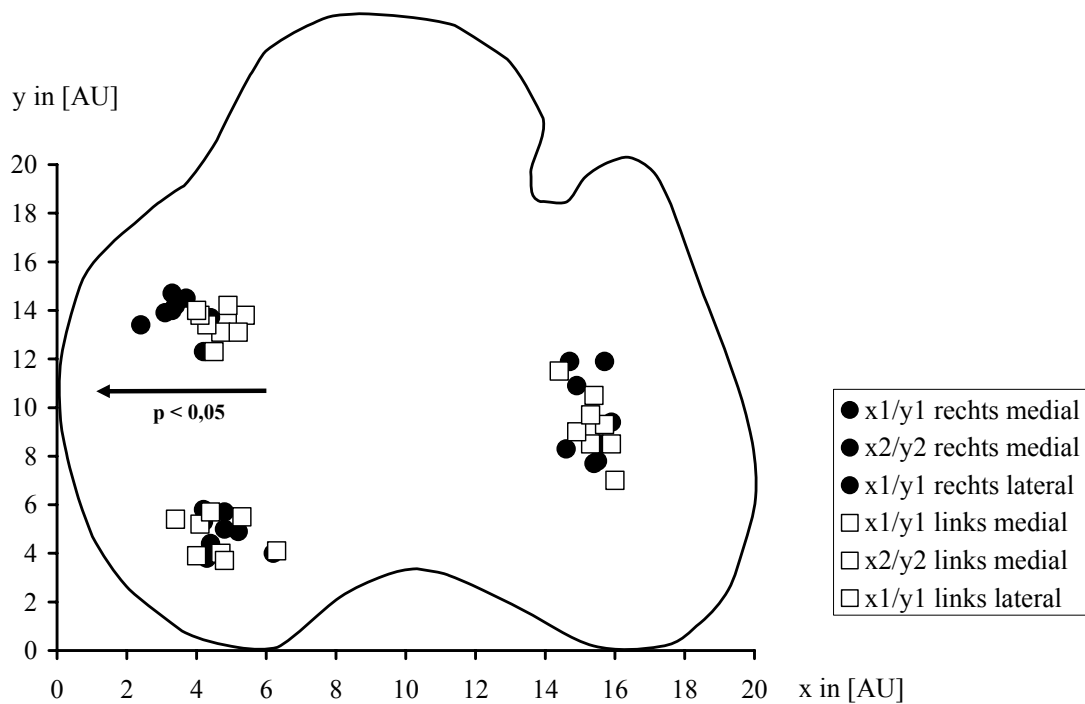


Abbildung 25 Lage Dichtemaxima innerhalb der tibialen Gelenkfläche nach 24 Wochen Beobachtungszeit (n = 8), mit einer signifikanten Verschiebung des medial ventralen Dichtemaximums zum Rand hin ($p < 0,05$).

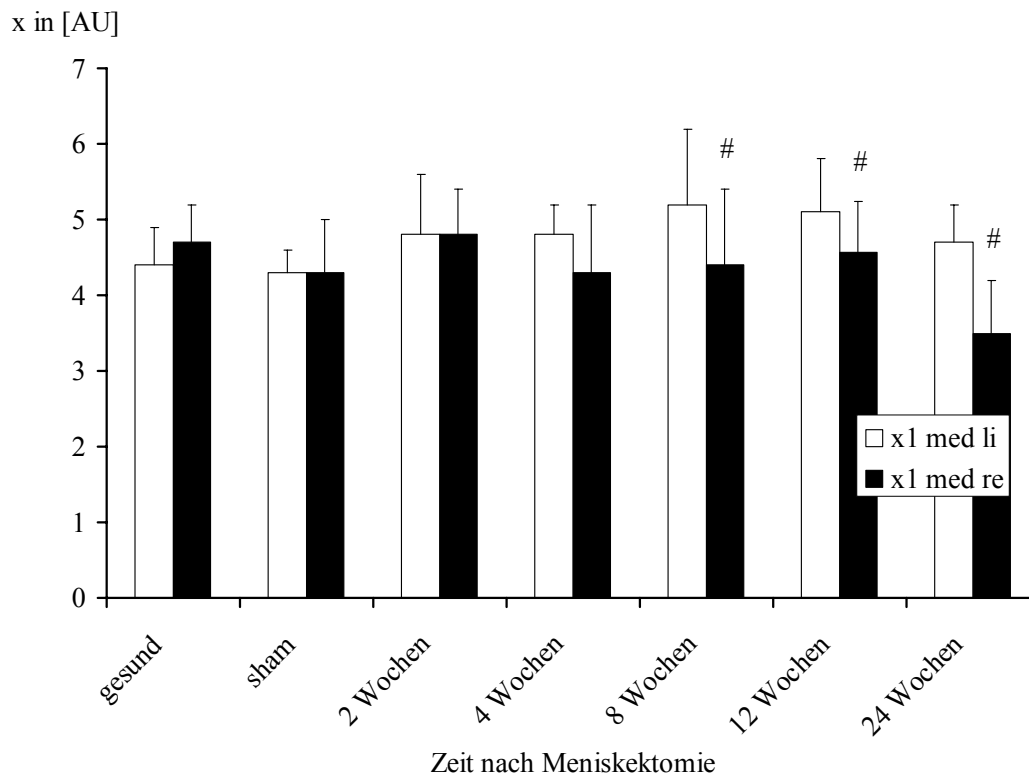


Abbildung 26 Mittelwert und Standardabweichung der Verschiebung der x-Koordinaten (x1 medial) des medial ventralen Dichtemaximums aller Versuchsgruppen im zeitlichen Verlauf. Weiße Balken = linke Gelenkfläche und schwarze Balken = rechte, menishektomierte Gelenkfläche; # = $p < 0,05$.

4 Diskussion

Die Entstehung der mechanisch induzierten Arthrose ist letztlich als Folge einer lokalen Überbeanspruchung zu verstehen. Die Bedeutung der Schäden im Knorpel und in der subchondralen Knochenplatte für die Arthroseentwicklung wird jedoch unterschiedlich diskutiert. Während der zeitliche Ablauf des Auftretens der Schäden im Knorpel bereits sehr gut untersucht ist, besteht über den zeitlichen Verlauf der Veränderungen in der subchondralen Knochenplatte noch Unklarheit. Ziel der vorliegenden Studie war es daher, den Ablauf der Frühphase der Arthrose zu untersuchen und aufzuzeigen. Dabei sollte die Hypothese, dass die subchondrale Knochenplatte sehr empfindlich und rasch auf Änderungen der lokalen Beanspruchung mit einer Umverteilung der Mineralisierung reagiert, überprüft werden.

Zur Darstellung der subchondralen Mineralisierungsverteilung eignet sich am besten die von Müller-Gerbl entwickelte Methode der CT-Osteoabsorptiometrie (Müller-Gerbl, 1998). Bisher wurde die CT-OAM nur zur Erforschung der Beanspruchung an großen Gelenken angewendet, deshalb musste zunächst überprüft werden, ob die CT-OAM auch an kleinen Gelenken zuverlässig anwendbar ist. Hierzu wurden von einem zufällig ausgewählten Kniegelenk sechs Datensätze zu sechs verschiedenen Messzeitpunkten in einem zeitlichen Abstand von einem Tag angefertigt und mittels der CT-OAM rekonstruiert und analysiert. Da in der Literatur keine Daten über die Mineralisierungsverteilung der subchondralen Knochenplatte beim Kaninchen vorliegen, sollte dies im nächsten Schritt bei gesunden Kaninchen untersucht werden. Dabei wurde insbesondere auf die Frage eingegangen, inwieweit die Mineralisierungsmuster der linken und der rechten tibialen Gelenkfläche eines Kaninchens im intraindividuellen und interindividuellen Vergleich übereinstimmen.

Es ist allgemein gültig, dass eine Änderung der Biomechanik eines Gelenks zu einer Anpassungsreaktion der Mineralisierung auf die veränderte Beanspruchung innerhalb der subchondralen Knochenplatte führt. Ein einfaches Modell um eine definierbare Änderung der Spannungsverteilung im Kniegelenk herbeizuführen, ist die Menishektomie. Um das Auftreten der Veränderungen in der subchondralen Knochenplatte zeitlich zuordnen zu können wurde ein postoperativer Beobachtungszeitraum von zwei, vier, acht, 12 und 24 Wochen festgelegt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass auch an kleineren Gelenken, wie dem Kaninchenknie, die subchondrale Mineralisierungsverteilung mittels

der CT-OAM reproduzierbar darstellbar ist und die Lage der Dichtemaxima zuverlässig bestimmt werden kann. An der lateralen Gelenkfläche des Tibiaplateaus findet sich ein konstantes, zentral gelegenes Dichtemaximum, an der medialen Gelenkfläche waren zwei Dichtemaxima zu beobachten, und zwar ein ventrales und ein dorsales. Die Lage der Dichtemaxima und somit die Hauptbeanspruchungszonen der linken und der rechten gesunden tibialen Gelenkflächen zeigen eine hohe Übereinstimmung im Seitenvergleich, was sich in einem niedrigen Variationskoeffizienten ausdrückt. Der interindividuelle Variationskoeffizient ist für alle drei Dichtemaxima höher. Daher ist es sinnvoll eine Analyse der Gelenkbeanspruchung nach Menishektomie im Seitenvergleich durchzuführen. Wir konnten in unserer Studie erstmals den zeitlichen Ablauf struktureller Veränderungen in der subchondralen Knochenplatte in einer frühen Phase der Arthroseentwicklung nach Menishektomie darstellen. Nach Menishektomie lässt sich im Vergleich zur nicht operierten Gelenkfläche bereits ab der vierten Woche eine Verschiebung des medial ventralen Dichtemaximums zum Rand hin beobachten, welche ab der 8. postoperativen Woche signifikant ($p < 0,05$) wird. In der Knorpeloberfläche finden sich bereits nach zwei Wochen in der medialen Gelenkfläche deutliche Fissuren, welche im weiteren Verlauf zunehmen. Nach 24 Wochen zeigt sich in der menishektomierten Gelenkfläche freiliegender subchondraler Knochen. Wir konnten erstmals zeigen, dass gleichzeitig mit der Entstehung von makroskopisch sichtbaren Knorpelschäden nachweisbare Veränderungen im subchondralen Knochen auftreten.

4.1 Arthrosemodelle

Eine Änderung der mechanischen Situation eines Gelenks kann im Versuch entweder durch eine Osteotomie, durch eine Durchtrennung des Kreuzbandes, durch eine Myotomie oder durch eine Menishektomie erreicht werden. Die Nachteile der Osteotomie (Reimann, 1973) liegen in der schwierigen operativen Technik und der damit verbundenen hohen Komplikationsrate. Die Induktion einer Instabilität (McDevitt et al., 1977; Dedrick et al., 1993; Boyd et al., 2000; Shymkiw et al., 2001; Wohl et al., 2001; Boyd et al., 2002), wie sie z.B. als Folge einer Durchtrennung des vorderen Kreuzbandes auftritt, führt zu einer veränderten Kniematik des Gelenkes und scheint uns aufgrund der Komplexität der Folgen für die Beanspruchung der Gelenkfläche als problematisch. Die Auswirkungen einer Myotomie (Layton et al., 1988), mit der die Aktivität des Gelenkes eingeschränkt wird, auf die Spannungsverteilung im Gelenk sind

nicht ausreichend untersucht. Am besten lässt sich eine definierte Änderung der mechanischen Situation am Tiermodell über eine Entfernung des Meniscus herbeiführen (Cox et al., 1975; Kim & Moon, 1979; Moskowitz et al., 1973; Korkala et al., 1984; Will-Hofmann, 1985; Sommerlath & Gillquist, 1992; Gao & Messner, 1996; Messner et al., 2000; Fahlgren et al., 2003; Pastoureau et al., 2003). Die Bedeutung des Meniscus für die Druckverteilung an der Gelenkfläche ist beim Menschen und beim Tier gleichwertig. Die Aufgabe der Menisci im Kniegelenk ist die gleichmäßige Druckverteilung (Fairbank, 1948), dadurch resultiert analog dem physikalischen Gesetz „Druck = Kraft / Fläche“ eine einheitliche Beanspruchung des Gewebes. Durch die Menisci wird die Lastübertragungszone etwa verdoppelt (Kurosawa et al., 1980; Walker & Erkman, 1975) und der Spielraum der Gelenkresultierenden erweitert (Kummer, 1987; Kummer, 1978). Aufgrund der Anpassung der Menisci an die jeweiligen Bewegungen im Kniegelenk wird somit eine gewebsadäquate Spannungsverteilung an der Gelenkfläche erreicht (Ahmed & Burke, 1983; Bullough et al., 1970; Fukubayashi & Kurosawa, 1980; Kummer, 1987; Fukuda et al., 2000). Die Entfernung eines Meniscus führt zu einer genau voraussagbaren Änderung der Spannungsverteilung im Gelenk. Nach Menishektomie steigt infolge einer Verkleinerung der Kontaktflächen auf ca. die Hälfte und Zunahme der Höhe der Gelenkresultierenden die lokale Spannung an der Gelenkfläche. Als Ausdruck der Anpassung an die vermehrte Beanspruchung ist mit strukturellen Veränderungen in der Mineralisierungsverteilung der subchondralen Knochenplatte der betroffenen Gelenkfläche zu rechnen.

Anetzberger et al. konnten in einer tierexperimentellen Studie am Schaf indirekt über die Verschiebung der Dichtemaxima nachweisen, dass sich die Hauptbeanspruchung 1 Jahr nach Menishektomie zum Rand hin verschiebt (Anetzberger et al., 1995). Als Ausdruck der veränderten Beanspruchung stellte Anetzberger neben einer Zunahme der Mineralisierung im Randbereich auch eine Zunahme der Dicke der subartikulären Trabekel fest. Ähnliche Befunde konnten auch am Menschen nach Menishektomie erhoben werden (Odgaard et al., 1989; Noble & Alexander, 1985).

Die nach Arthroseinduktion mittels Menishektomie auftretenden Knorpelschäden sind beim Kaninchen in hohem Maße reproduzierbar (Dean, 1991; Gao & Messner, 1996; Kim & Moon, 1979; Korkala et al., 1984; Moskowitz et al., 1973; Moskowitz et al., 1981; Moskowitz & Goldberg, 1987; Sommerlath & Gillquist, 1992; Will-Hofmann, 1985). Sommerlath (Sommerlath & Gillquist, 1992) und Gao (Gao &

Messner, 1996) konnten bereits 6 Wochen nach Innenmeniskektomie beim Kaninchen deutliche Knorpelschäden und nach 12 Wochen Fissuren im Knorpel bis zur Tidemark nachweisen.

Unerlässliche Voraussetzung für die Reproduzierbarkeit des Modells ist, dass die vordere und die hintere Meniskusaufhängung komplett reseziert werden. Dies begründet sich darin, dass bei Bestehenbleiben einer intakten Meniskusaufhängung über die zirkulären kollagenen Fasern ein Teil der einwirkenden Druckkräfte in Zugkräfte umgewandelt würde (Messner & Gao, 1998). Bei einer inkompletten Resektion des Meniscus bleibt somit eine Restfunktion erhalten. Die Bildung von Meniskusregeneraten ist beim Hund und beim Menschen beschrieben worden (Cox et al., 1975; Ghosh et al., 1990). Wir beobachteten hingegen in unseren Versuchen, in Übereinstimmung mit Befunden von Will-Hofmann (Will-Hofmann, 1985) und Sommerlath (Sommerlath & Gillquist, 1992), in keinem Tier ein Auftreten von Meniskusregeneraten nach totaler Meniskektomie.

4.2 Tiermodelle

Als äußere Einflussfaktoren im Rahmen des zeitlichen Verlaufes der Arthroseentstehung werden beim Menschen eine Vielzahl von Faktoren wie zum Beispiel Alter, Geschlecht, Aktivität, genetische Disposition, Mikro- und Makrotraumen aufgeführt. Der Vorteil eines Tiermodelles im Rahmen von Arthrostudien liegt unter anderem darin, durch die gezielte Auswahl von Versuchstieren die möglichen äußeren Einflussfaktoren zu begrenzen bzw. zu standardisieren. So werden zum einen nur erwachsene Versuchstiere gleichen Alters verwendet, weil beim Menschen bekannt ist, dass die Zusammensetzung der Interzellulärsubstanz altersabhängigen Veränderungen (Hardingham & Fosang, 1992; Kuettner, 1992; Roughley et al., 1991) unterliegt. Weiter werden, um den möglichen Einfluss von Sexualhormonen auf die Arthroseentwicklung konstant zu halten, nur weibliche Versuchstiere für die Studie herangezogen (Rosner et al., 1986). Da das Ausmaß der zeitlichen Arthroseentstehung maßgeblich von der Beanspruchung eines Gelenkes abhängt, sollten das Gewicht und die postoperative Mobilität der Versuchstiere möglichst gleich sein. Von Hunden weiß man, dass sie individuell sehr unterschiedlich auf Schmerzen reagieren und in der Regel die operierte Extremität schonen. Schafe und Kaninchen hingegen neigen zu Panikreaktionen und belasten die operierte Extremität sofort. Zudem können Schafe oder Kaninchen im Freilaufstall

untergebracht werden, wodurch der Aktivitätsgrad im Durchschnitt höher und konstanter ist als bei Hunden, die üblicherweise im Zwinger gehalten werden.

Die häufigsten verwendeten Tierarten für Arthrosetudien sind Kaninchen, Hund und Schaf. Bislang wurde die Größe der Gelenkflächen bei Großtieren als Vorteil angesehen, da die Operation technisch leichter durchzuführen ist als bei kleineren Gelenken. Weiterhin sind biomechanische Testungen und bildgebende Verfahren an großen Gelenken leichter durchführbar. Allerdings können durch die technische Weiterentwicklung bildgebende diagnostische Verfahren wie Computertomographie und Kernspintomographie an kleineren Gelenken mit hochauflösenden Geräten ebenso durchgeführt werden. Darüber hinaus ist der Kostenaufwand (Ankauf, Haltung) bei Kleintieren deutlich geringer als bei der Verwendung von Großtieren. Dadurch treten die Vorteile der Großtiere in den Hintergrund. Für die durchgeführte Untersuchung ist das Kaninchen das am besten geeignete Versuchstier, zumal die Auswirkungen der Menishektomie am Kaninchen auf den Knorpel und Knochen bereits sehr gut untersucht sind und somit einen Vergleich der Ergebnisse ermöglichen (Moskowitz et al., 1973; Korkala et al., 1984; Will-Hofmann, 1985; Sommerlath & Gillquist, 1992; Gao & Messner, 1996; Messner et al., 2000; Fahlgren et al., 2003).

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Postoperativer Verlauf

Im Rahmen der 5-tägigen postoperativen Kontrolle konnte keine signifikante Änderung des Körpergewichtes beobachtet werden. Alle Wunden heilten per primam. Bereits ab dem 5. Tag belasteten alle Versuchstiere die operierte Extremität voll. Die Tatsache, dass keinerlei Komplikationen aufgetreten sind, deutet darauf hin, dass der operative Eingriff an sich keine große Belastung für die Versuchstiere dargestellt hat.

Voraussetzung für eine Bewertung des Fortschreitens der initiierten Arthrose war, dass sich Mobilität und Körpergewicht postoperativ nicht ändern. Dies konnte durch die Haltung in Freilauftierställen gewährleistet werden. Der Einfluss des postoperativen Aktivitätsgrades wird - wenn auch an Merino-Schafen - durch die Untersuchung von Gosh und Mitarbeitern bestätigt (Ghosh et al., 1990). Sie unterteilten ihre Versuchstiere in zwei Gruppen von denen eine als eher passive Gruppe in 1,5 qm² großen Käfigen gehalten wurden, während die aktive Gruppe ein tägliches

Laufpensum von 2 km absolvieren musste. Durch die Operation zu erklärende Folgeschäden fanden sich überwiegend bei der aktiven Gruppe.

4.3.2 Makroskopische Knorpelveränderungen nach Menishektomie

Um die Veränderungen an der Knorpeloberfläche sichtbar zu machen, wurde die Gelenkoberfläche mit Tusche benetzt und makroskopisch beurteilt. Dazu benutzten wir die bereits von Meachim eingeführte Indian-Ink-Methode (Meachim, 1972). Diese Methode hat sich für vergleichbare Fragestellungen bewährt (McDevitt et al., 1977; Duncan et al., 1987; Yamada K. et al., 2002; Brommer H. et al., 2003). Die Zuverlässigkeit dieser Methode wurde vor allem von Brommer et al. betont, der sie als eine hoch reproduzierbare und einfache Methode zur quantitativen Beurteilung der oberflächlichen Knorpelveränderungen bewertete (Brommer H. et al., 2003).

Bereits zwei Wochen nach Menishektomie finden sich Fissuren im Bereich der medialen Gelenkfläche, welche im weiteren Verlauf zunehmen. 12 Wochen nach Menishektomie finden sich in der medialen Gelenkfläche deutliche Rissbildungen. 24 Wochen postoperativ finden wir in der Hälfte der untersuchten tibialen menishektomierten Gelenkflächen freiliegenden subchondralen Knochen. Im linken Kniegelenk zeigen sich keine Schäden an der Knorpeloberfläche über den gesamten Beobachtungszeitraum. Diese Befunde stimmen mit Beobachtungen von Korkala (Korkala et al., 1984), Sommerlath (Sommerlath & Gillquist, 1992) und Gao (Gao & Messner, 1996) überein, die ebenfalls sechs Wochen nach Innenmenishektomie beim Kaninchen deutliche Knorpelschäden finden. Nach 12 Wochen treten Fissuren im Knorpel bis zur Tidemark sowie Knochenglatzen auf (Colombo et al., 1983).

Nach Ding (Ding et al., 2003) ist die Präsenz von makroskopisch sichtbaren Auffaserungen in der oberflächlichen Zone des Knorpels ein charakteristisches Erscheinungsbild der frühen Phase einer Arthrose beim Menschen. Auch im Tiermodell treten diese Erscheinungen rapid und frühzeitig auf (Pastoureau et al., 2003). Dieses makroskopische Erscheinungsbild wird auf einen Zusammenbruch des kollagenen Fasergerüsts zurückgeführt. Mitverantwortlich sind Modifikationen der Knorpelmatrix, die auf Änderungen der Chondrozytenfunktion zurückgeführt werden müssen (Gibson et al., 2001).

4.3.3 Ergebnisse der CT-Osteoabsorptiometrie

4.3.3.1 Reproduzierbarkeit der Methode

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass auch an kleineren Gelenken, wie dem Kaninchenknie, die subchondrale Mineralisierungsverteilung mittels der CT-OAM reproduzierbar dargestellt und die Lage der Dichtemaxima zuverlässig bestimmt werden können. Mit der verwendeten Auflösung von 0,125 mm x 0,125 mm und einer Schichtdicke von 1mm lag der relative Variationskoeffizient für die wiederholte Darstellung der Mineralisierungsverteilung und Bestimmung der Lage der Dichtemaxima deutlich unter 2%. Mögliche methodische Fehler bedingt durch eine unterschiedliche Schnittebene, durch die manuelle Selektierung der subchondralen Knochenplatte oder durch die Bestimmung der Lage der Dichtemaxima über den Flächenschwerpunkt sind somit vernachlässigbar klein.

4.3.3.2 Befunde am gesunden Tibiaplateau

In der gesunden tibialen Gelenkfläche des Kaninchens liegen die Dichtemaxima zentral in der meniskusfreien Zone. Während sich in der lateralen Gelenkfläche ein konstant zentral gelegenes Dichtemaximum findet, sind in der medialen Gelenkfläche zwei Dichtemaxima nachweisbar, davon eines ventral und eines dorsal gelegen. Die Höhe der Mineralisierung nimmt zum Rand der Gelenkfläche hin ab. Insbesondere der Übergang von subchondraler Platte zur metaphysären Kortikalis ist sowohl an der lateralen als auch an der medialen Gelenkfläche gering mineralisiert. Eine von Hayes (Hayes & Carter, 1976) mittels eines Finite-Element-Modells durchgeführte Spannungsanalyse am Tibiaplateau zeigt, dass es nach zentraler Einleitung der Kraft unterhalb der Kontaktfläche zu Spannungsmaxima kommt, die zum Rand des Tibiaplateaus hin gleichmäßig abnehmen. Des Weiteren werden die einwirkenden Kräfte über vor allem unter der Hauptbelastungszone liegende Trabekel zur kompakten metaphysären Kortikalis geleitet, was sich anhand der Spannungsspitzen in diesem Bereich ableiten lässt. Demnach ist auch die Hauptausrichtung der Trabekel, welche senkrecht zur Gelenkfläche liegen und zur metaphysären Kortikalis ziehen, als Ausdruck einer optimalen Anpassung an die mechanische Situation aufzufassen (Takechi, 1977). Materialverteilung und Struktur sowohl der subchondralen Mineralisierungszone als auch der subartikulären Spongiosa lassen sich somit als morphologisches Spiegelbild der Spannungsverteilung auffassen. Die Befunde am

gesunden Tibiaplateau im Seitenvergleich zeigen eine hohe Übereinstimmung der Lage der Hauptbeanspruchungszonen, was sich in einem niedrigen Variationskoeffizient ausdrückt. Der Variationskoeffizient im intraindividuellen Seitenvergleich betrug für das medial ventrale Dichtemaximum 2,3 %, für das medial dorsale Dichtemaximum 4,5 % und für das laterale Dichtemaximum 1,1 %. Der interindividuelle Variationskoeffizient hängt von der Lage des jeweiligen Dichtemaximums ab. Für das medial ventrale Dichtemaximum betrug der interindividuelle Variationskoeffizient 9,8 %, für das medial dorsale Dichtemaximum 9,3 % und für das laterale Dichtemaximum 4,6 %. Aufgrund der hohen Differenz zwischen den Werten des intraindividuellen und interindividuellen Variationskoeffizienten der jeweiligen Dichtemaxima sollte eine Analyse der Gelenkbeanspruchung im Seitenvergleich erfolgen.

In der Literatur liegen bisher noch keine Daten über die flächenhafte Mineralisierungsverteilung der subchondralen Knochenplatte des Tibiaplateaus des Kaninchens vor. Wir konnten mit der CT-OAM erstmals darstellen, dass sich beim Kaninchen in der medialen Gelenkfläche zwei Dichtemaxima und in der lateralen Gelenkfläche ein Dichtemaxima finden. Beim Tibiaplateau des Schafes finden sich wie auch beim Tibiaplateau des Menschen zwei Dichtemaxima, die sich jeweils zentral in der medialen und lateralen Gelenkfläche befinden (Müller-Gerbl, 1998; Anetzberger et al., 1994). Um sich dieses Phänomen zu erklären müsste man möglicherweise biomechanische Untersuchungen am Kniegelenk des Kaninchens durchführen.

4.3.3.3 Befunde am Tibiaplateau nach Meniskektomie

Nach Meniskektomie findet eine zunehmende Verlagerung des ventralen Dichtemaximums der medialen Gelenkfläche zum Rand hin statt. Dies beginnt bereits ab der vierten postoperativen Woche und ist ab der 8. postoperativen Woche statistisch signifikant. Die Lage des medial dorsalen Dichtemaximums und des lateralen Dichtemaximums bleibt während des gesamten Beobachtungszeitraumes unverändert. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die unterschiedliche mechanische Bedeutung zwischen dem Vorder- und Hinterhorn des Meniskus sein. Gao (Gao et al., 1996) und Goertzen (Goertzen D. et al., 1996) weisen darauf hin, dass beim Kaninchen das Meniskusvorderhorn und der höheren Reißfestigkeit im Vergleich zum Hinterhorn einer größeren Beanspruchung ausgesetzt ist. Die Bedeutung des Meniskusvorderhorns für

die Beanspruchung des Tibiaplateaus könnte erklären, warum in unseren Versuchen eine Verlagerung des vorderen Dichtemaximums gefunden wurde.

Die vorliegenden Befunde erweitern die Ergebnisse aus früheren Studien. Anetzberger et al konnten zeigen, dass die Entfernung des Innenmeniskus beim Schaf zu einer Verlagerung des Dichtemaximums zum mediodorsalen Rand hin führt (Anetzberger et al., 1995). Auch beim Menschen konnte in einer klinisch retrospektiven Studie fünf Jahre nach partieller und totaler Meniskektomie mittels „quantitative x-ray CT“ ebenfalls eine Verschiebung der Hauptbeanspruchungszone in der medialen tibialen Gelenkfläche nach posterior medial festgestellt werden (Odgaard et al., 1989). Wir konnten erstmals zeigen, dass es schon frühzeitig, d.h. bereits vier Wochen nach Meniskektomie, zu einer Verschiebung der Hauptbeanspruchung zum Rand hin kommt.

Die Verlagerung des medial ventralen Dichtemaximums geht einher mit einer lokalen Umverteilung der Mineralisierung in der subchondralen Knochenplatte. Dabei findet im zentralen Bereich der Gelenkfläche eine Abnahme der Mineralisierung und in der Peripherie eine Zunahme der Mineralisierung statt. Auch in anderen tierexperimentellen Studien konnte eine Änderungen der subchondralen Mineralisierung im Sinne einer Abnahme nachgewiesen werden (Messner et al., 2000; Shymkiw et al., 2001). Shymkiw et al. (Shymkiw et al., 2001) stellten bereits zwei Wochen nach VKB-Ruptur mittels qCT eine signifikante Abnahme der Mineralisierung der subchondralen Knochenplatte im Femurcondylus fest. Messner et al. (Messner et al., 2000) fanden nach Meniskektomie am Tibiaplateau des Kaninchens mittels dual-energy X-ray absorptiometry eine Abnahme der Mineralisierung in der meniskektomierten Gruppe aber auch in der Kontrollgruppe. Allerdings wurden durch die eingesetzte Methode nur ausgewählte Regionen mit einer Flächengröße von nur 5-10 mm² untersucht. Unsere Befunde unterstreichen jedoch die Bedeutung einer flächenhaften Analyse Gelenkfläche. Die am besten geeignete Methode zur Analyse der Gelenkfläche ist die von Müller-Gerbl entwickelte Methode der CT-Osteoabsorptiometrie (Müller-Gerbl, 1998). Mittels der CT-OAM kann das Mineralisierungsmuster der subchondralen Knochenplatte flächenhaft dargestellt und beurteilt werden.

Zusammenfassend ist es nahe liegend anzunehmen, dass es sich bei den Veränderungen der subchondralen Mineralisierungsverteilung nach Meniskektomie um einen dynamischen Prozess handelt. Ein mögliche Erklärung für die Abnahme der Mineralisierung in der Frühphase könnte die in Folge des operativen Eingriffes zunehmende regionale Knochendurchblutung sein (Shymkiw et al., 2001; Anetzberger

et al., 2003). Andererseits ist aber auch eine durch die lokale mechanische Veränderung bedingte direkte zelluläre Reaktion der Osteozyten vorstellbar (Cowin et al., 1991; MacDonald & Gowen, 1993, Martin, 2000). Die Osteozyten stehen durch zahlreiche Fortsätze miteinander in Verbindung sowie in Kontakt mit den Osteoblasten und den Osteoklasten. Über diese Verbindung der Osteozyten untereinander wird die wahrgenommene mechanische Beanspruchung eines Knochens in spezifische Signale umgewandelt (Rubin & Hausmann, 1988). Diese Signale aktivieren die für den Umbauzyklus verantwortlichen Zellen. Der Umbauvorgang läuft nach dem bekannten Prinzip der Resorption durch Osteoklasten und einer nachfolgenden Knochenbildung durch Osteoblasten. Während nach Menishektomie zentral die mechanische Beanspruchung abnimmt kommt es in der Peripherie der Gelenkfläche zu einer lokalen mechanischen Überbeanspruchung. Dies führt insbesondere in den Randbereichen des Gelenkes zu einer erhöhten Osteoblastenaktivität, was sich indirekt über eine Zunahme der Mineralisierung zeigt.

4.4 Klinischer Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eindrücklich, dass nach Arthroseinduktion mittels Menishektomie sich schon frühzeitig mit dem Auftreten von Knorpelschäden strukturelle Umbauvorgänge in der subchondralen Knochenplatte nachweisen lassen. Die nachweisbaren Veränderungen in der subchondralen Knochenplatte unterstützen die Hypothese von Radin (Radin, 1972), wonach Änderungen der mechanischen Eigenschaften der subchondralen Knochenplatte als Mitinitiator der mechanischen Arthrose angesehen werden können. Die in Folge einer Menishektomie auftretende unphysiologische Beanspruchung der subchondralen Platte führt zu Umbauvorgängen und letztlich zu einer Anpassung an die neue mechanische Situation.

Da die Bedeutung des Meniscus für die Beanspruchung der tibialen Gelenkfläche beim Menschen und beim Tier gleichwertig ist, kann man davon ausgehen, dass auch beim Menschen bereits frühzeitig strukturelle Umbauvorgänge in der subchondralen Knochenplatte zu erwarten sind. In klinisch retrospektiven Studien konnte bereits nachgewiesen werden, dass es nach Menishektomie langfristig zur Entstehung einer Arthrose kommt (Odgaard et al., 1989; Noble & Alexander, 1985). Allerdings finden sich in der Literatur noch keine Angaben über den Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens dieser strukturellen Veränderungen. Dies zu wissen ist aber von

klinischer und therapeutischer Relevanz. Um der Entstehung einer mechanisch induzierten Arthrose nach Menishektomie entgegenzuwirken sollte unseren Ergebnissen zu Folge frühzeitig eine Meniskustransplantation durchgeführt werden. Nur so können strukturelle Veränderungen in Knorpel und Knochen verhindert werden.

5 Zusammenfassung

Die Entstehung einer mechanisch induzierten Arthrose durch Menishektomie ist in klinischen und experimentellen Arbeiten eindrücklich belegt, allerdings bestehen hinsichtlich ihrer Pathogenese und des zeitlichen Ablaufes zahlreiche offene Fragen. In der Literatur herrscht auch nach wie vor Unklarheit darüber, ob initiale Knorpelschäden Veränderungen im subchondralen Knochen hervorrufen, oder ob Veränderungen im subchondralen Knochen der Knorpelschädigung vorausgehen. Ziel dieser Arbeit war es, anhand einer experimentell mechanisch induzierten Arthrose die Veränderungen in der subchondralen Knochenplatte vor allem in der Frühphase zu untersuchen. Mit der CT-OAM stand eine nichtinvasive Methode zur Verfügung, welche es erlaubt die Mineralisierungsverteilung der subchondralen Knochenplatte flächenhaft und zerstörungsfrei darzustellen sowie quantitativ auszuwerten. Da dieses Verfahren bisher vor allem zur Erforschung der Beanspruchung menschlicher Gelenke und im Rahmen der Arthroseforschung an Großtieren angewendet wurde, wurde zunächst überprüft ob die CT-OAM auch an kleinen Gelenken, wie dem Kaninchenknie, anwendbar ist. Dabei konnten wir nachweisen, dass mittels herkömmlicher CT-Geräte reproduzierbare Daten geliefert werden und somit die CT-Osteoabsorptiometrie am Kaninchenknie zuverlässig angewendet werden kann. Da in der Literatur bisher noch keine Daten zur Mineralisierungsverteilung des Kaninchenknies vorlagen, wurde zunächst bei sechs gesunden Kaninchen die subchondrale Mineralisierungsverteilung der tibialen Gelenkfläche dargestellt. Am Tibiaplateau des Kaninchens finden sich drei Hauptbelastungszonen. An der lateralen Gelenkfläche ein zentral gelegenes Dichtemaximum, an der medialen Gelenkfläche zwei Dichtemaxima, davon eines ventral und eines dorsal gelegen. Wir konnten indirekt über die Bestimmung der Lage der Dichtemaxima nachweisen, dass die rechte und linke tibiale Gelenkfläche gleichmäßig beansprucht werden. Da der interindividuelle Vergleich größere Variationen aufgewiesen hat, sollte im Rahmen der experimentellen Studie zur Erforschung der Bedeutung der subchondralen Knochenplatte nach Arthroseinduktion mittels Menishektomie ein intraindividueller Vergleich zwischen der linken nicht operierten und der rechten menishektomierter Gelenkfläche gemacht werden.

Zur Überprüfung des zeitlichen Verlaufs der Arthroseentstehung wurden an 40 weiblichen White New Zealand Kaninchen am rechten Kniegelenk eine komplette Resektion des medialen Meniskus vorgenommen. Die subchondrale Mineralisierungsverteilung des Tibiaplateaus wurde postoperativ nach zwei, vier, acht,

12 und 24 Wochen mittels CT-OAM dargestellt. Das linke Kniegelenk diente als intraindividuelle Kontrolle. Der intraindividuelle Vergleich hat gezeigt, dass als Folge der Anpassung auf die veränderte mechanische Beanspruchung es zu einer Umverteilung der Mineralisierung in der subchondralen Knochenplatte kommt. Nach Menishektomie lässt sich im Vergleich zur nicht operierten Gelenkfläche bereits ab der vierten Woche eine Verschiebung des medial ventralen Dichtemaximums zum Rand hin beobachten, welche ab der 8. postoperativen Woche signifikant ($p < 0,05$) wird.

Um das Auftreten der Veränderungen im subchondralen Knochen den Schäden im Knorpel zeitlich zuordnen zu können wurde die Gelenkoberfläche mit Tusche benetzt und makroskopisch beurteilt. Bereits zwei Wochen nach Menishektomie fanden sich deutliche Fissuren im Bereich der medialen Gelenkfläche, welche im weiteren Verlauf zunehmen. 24 Wochen postoperativ fanden wir in der Hälfte der untersuchten tibialen menishektomierten Gelenkflächen freiliegenden subchondralen Knochen. Im linken Kniegelenk zeigten sich keine Schäden an der Knorpeloberfläche über den gesamten Beobachtungszeitraum.

Unsere Befunde zeigen, dass bereits frühzeitig nach Arthroseinduktion mittels Menishektomie gleichzeitig mit dem Auftreten der makroskopisch sichtbaren Veränderungen in der Knorpeloberfläche eine Umverteilung der Mineralisierung in der subchondralen Knochenplatte als Anpassung auf die veränderte Beanspruchung stattfindet. Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die Hypothese von Radin, wonach die Veränderungen in der subchondralen Platte und der damit einhergehenden Änderung der mechanischen Eigenschaften als Mitinitiator der mechanischen Arthrose angesehen werden können. Nach Menishektomie kommt es aufgrund der Verkleinerung der Kontaktfläche zu einer Zunahme der lokalen Beanspruchung der Gelenkfläche. Als Anpassung des Knochens auf die veränderte Beanspruchung kommt es zu einer Umverteilung des Mineralisierungsmusters in der subchondralen Knochenplatte mit Verlagerung der Hauptbeanspruchungszone zum Rand hin, wie wir indirekt über die Verschiebung der Mineralisierung zeigen konnten. Die Zunahme der Mineralisierung im Randbereich führt zu einer Erhöhung der Steifigkeit der subchondralen Knochenplatte. Mit zunehmender Steifigkeit der subchondralen Platte steigen zwangsläufig die sowohl tangential als auch senkrecht zum Knochen-Knorpel-Interface verlaufenden Scherkräfte, was sowohl die Rissbildungen in der kalzifizierten Zone als auch die Abscherungen an der kalzifizierten Zone des Knorpels erklären könnte.

Zusammenfassend konnten wir durch unsere Untersuchung zeigen, dass bereits in der Frühphase nach Menishektomie Veränderungen in der Mineralisierungsverteilung der subchondralen Knochenplatte auftreten, die als Mitinitiator einer Arthroseentstehung angesehen werden müssen.

6 Anhang

6.1 Tabellen

		Sham	2 Wochen	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen	24 Wochen
Grad	Tibia	n = 3	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8
1	rechts	3/3	1/8	∅	∅	∅	∅
2	rechts	∅	7/8	6/8	4/8	2/8	∅
3	rechts	∅	∅	2/8	4/8	6/8	4/8
4	rechts	∅	∅	∅	∅	∅	4/8
		Sham	2 Wochen	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen	24 Wochen
Grad	Tibia	n = 3	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8
1	links	3/3	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
2	links	∅	∅	∅	∅	∅	∅
3	links	∅	∅	∅	∅	∅	∅
4	links	∅	∅	∅	∅	∅	∅

Tabelle 1 Einteilung der makroskopischen Knorpelveränderungen der rechten und linken tibialen Gelenkfläche aller Versuchsgruppen über den Beobachtungszeitraum nach Tuschefärbung (Grad 1: intakte Korpeloberfläche; Grad 2: geringe Fibrillation; Grad 3: deutliche Fibrillation; Grad 4: freiliegender subchondraler Knochen).

	MEDIAL				LATERAL	
	x1 med	y1 med	x2 med	y2 med	x1 lat	y1 lat
Untersucher 1	4,05	12,42	5,17	3,25	15,47	10,07
Untersucher 2	3,83	12,20	5,73	3,18	15,83	9,13
mean	3,94	12,31	5,45	3,22	15,65	9,60
stabwn	0,11	0,11	0,28	0,03	0,18	0,47

Tabelle 2 Mittelwerte aus den Mittelwerten der Dichtemaxima von unabhängigen Untersuchern ausgewertet, mit Standardabweichung und relativen Variationskoeffizient.

Anhang

	MEDIAL			LATERAL		
Untersucher 1	x1 med_li	y1 med_li	x2 med_li	y2 med_li	x1 lat_li	y1 lat_li
1	4,1	12,5	5,1	3,2	15,5	10,3
2	4	12,5	4,9	3,1	15,4	10,2
3	4,2	12,4	5,2	3,3	15,4	9,8
4	4,2	12,6	5,4	3,3	15,7	9,9
5	3,9	12,2	5,4	3,2	15,4	10,3
6	3,9	12,3	5	3,4	15,4	9,9
mean	4,05	12,42	5,17	3,25	15,47	10,07
stabwn	0,13	0,13	0,19	0,10	0,11	0,21
Tibia/K-Nr.	MEDIAL			LATERAL		
Untersucher 2	x1 med_li	y1 med_li	x2 med_li	y2 med_li	x1 lat_li	y1 lat_li
1	3,8	12,4	5,5	3,4	15,6	9,9
2	3,8	12,2	5,5	3,2	15,8	9,9
3	3,8	12,1	5,7	3	15,8	8,5
4	3,9	12,8	6,1	3	16,1	8,5
5	3,9	11,9	6,1	3,3	15,9	8,9
6	3,8	11,8	5,5	3,2	15,8	9,1
mean	3,83	12,20	5,73	3,18	15,83	9,13
stabwn	0,05	0,33	0,27	0,15	0,15	0,58

Tabelle 3 x- und y-Werte des medial ventralen, medial lateralen und dorsalen Dichtemaximums mit Mittelwert und Standardabweichung durch 2 unabhängige Untersucher ausgewertet.

Anhang

	rechts	mean	stabwn	links	mean	stabwn
gesund	x1 med_re	4,67	0,49	x1 med_li	4,42	0,48
	y1 med_re	13,15	1,20	y1 med_li	13,30	0,91
	x2 med_re	4,48	0,31	x2 med_li	4,23	0,26
	y2 med_re	4,78	0,49	y2 med_li	4,60	0,49
sham	x1 lat_re	15,35	0,31	x1 lat_li	15,33	0,24
	y1 lat_re	9,13	0,51	y1 lat_li	9,37	0,70
	x1 med_re	4,27	0,68	x1 med_li	4,33	0,34
	y1 med_re	13,93	0,31	y1 med_li	14,40	0,08
2 Wochen	x2 med_re	4,57	0,34	x2 med_li	4,17	0,21
	y2 med_re	4,97	0,05	y2 med_li	4,83	0,12
	x1 lat_re	14,97	0,21	x1 lat_li	14,83	0,58
	y1 lat_re	10,57	0,71	y1 lat_li	10,67	0,33
4 Wochen	x1 med_re	4,70	0,55	x1 med_li	4,73	0,65
	y1 med_re	12,98	0,85	y1 med_li	13,16	0,82
	x2 med_re	4,38	0,34	x2 med_li	4,23	0,57
	y2 med_re	3,99	1,00	y2 med_li	3,68	0,90
8 Wochen	x1 lat_re	15,08	0,58	x1 lat_li	15,71	0,48
	y1 lat_re	9,39	1,24	y1 lat_li	9,05	1,45
	x1 med_re	4,30	0,93	x1 med_li	4,79	0,43
	y1 med_re	13,45	0,62	y1 med_li	13,86	0,79
12 Wochen	x2 med_re	5,37	0,38	x2 med_li	5,29	0,57
	y2 med_re	4,42	0,57	y2 med_li	4,83	0,62
	x1 lat_re	15,03	0,45	x1 lat_li	14,96	0,37
	y1 lat_re	9,98	1,10	y1 lat_li	10,13	0,88
24 Wochen	x1 med_re	4,64	0,79	x1 med_li	5,35	1,01
	y1 med_re	13,43	0,98	y1 med_li	14,16	0,79
	x2 med_re	4,80	0,73	x2 med_li	4,63	1,05
	y2 med_re	3,30	0,38	y2 med_li	3,18	0,78
12 Wochen	x1 lat_re	15,68	0,34	x1 lat_li	15,89	0,38
	y1 lat_re	8,76	1,55	y1 lat_li	7,94	0,80
	x1 med_re	4,34	0,61	x1 med_li	5,34	0,59
	y1 med_re	13,10	1,41	y1 med_li	13,71	0,85
24 Wochen	x2 med_re	4,26	0,40	x2 med_li	4,06	0,50
	y2 med_re	3,98	0,53	y2 med_li	3,59	0,79
	x1 lat_re	15,25	0,84	x1 lat_li	15,66	0,54
	y1 lat_re	8,81	0,81	y1 lat_li	8,48	1,12
24 Wochen	x1 med_re	3,48	0,59	x1 med_li	4,64	0,47
	y1 med_re	13,84	0,70	y1 med_li	13,46	0,58
	x2 med_re	4,76	0,64	x2 med_li	4,63	0,83
	y2 med_re	4,86	0,70	y2 med_li	4,69	0,78
24 Wochen	x1 lat_re	15,29	0,46	x1 lat_li	15,36	0,49
	y1 lat_re	9,55	1,66	y1 lat_li	9,25	1,28

Tabelle 4 Mittelwert und Standardabweichung für die Koordinaten der jeweiligen Dichtemaxima von allen Versuchsgruppen.

7 Literaturverzeichnis

1. **Ahmed, Burke DL.** In-vitro measurement of static pressure distribution in synovial joints- -Part I: Tibial surface of the knee. *J.Biomech.Eng.* 1983; 105:216-225
2. **Alfred M.Debrunner.** Orthopädie, Orthopädische Chirurgie; Patientenorientierte Diagnostik und Therapie des Bewegungsapparates. *Verlag Hans Huber, Bern - Göttingen - Toronto - Seattle* 2002; 4. vollständig neu bearbeitete Auflage:
3. **Allhoff, Graf von der Schulenburg JM.** Zur Kostenwirksamkeit einer konservativen Gonarthrose-Therapie. *Z.Orthop.Ihre Grenzgeb.* 1998; 136:288-292
4. **Anetzberger, Metak G, Scherer MA, Putz R, Müller-Gerbl M.** Anpassung der subchondralen Knochenplatte nach Meniskektomie als Folge einer Änderung der Spannungsverteilung. *Osteologie* 1995; 4:224-232
5. **Anetzberger, Müller-Gerbl M, Scherer MA, Metak G, Blumel G, Putz R.** [Change in subchondral mineralization after reconstruction of the anterior cruciate ligament of the sheep] Veränderung der subchondralen Mineralisierung nach Rekonstruktion des vorderen Kreuzbands beim Schaf. *Unfallchirurg.* 1994; 97:655-660
6. **Anetzberger, Schulz C, Pfahler M, Refior HJ, Müller-Gerbl M.** Subchondral Mineralization Patterns of the Glenoid after Tear of the Supraspinatus. *Clin.Orthop.* 2002; 1:263-268
7. **Anetzberger, Thein E, Walli AK, Messmer K.** Determination of Regional Bone Blood Flow by Means of Fluorescent Microspheres Using an Automated Sample-Processing Procedure. *Eur.Surg.Res.* 2003; 35:337-345

8. **Behrens, Walker PS, Shoji H.** Variations in strength and structure of cancellous bone at the knee. *J.Biomech.* 1974; 7:201-207
9. **Billingham M.E.J., Meijers M.H.M, Mahwinney B., Malcolm A.** Spontaneous osteoarthritis in guinea pig: cartilage degeneration is preceded by loss of subchondral trabecular bone. *J.Rheumatol.* 1996; 1:104
10. **Bland.** The reversibility of osteoarthritis: a review. *Am.J.Med.* 1983; 74:16-26
11. **Bohringer, Beyer WF, Weseloh G.** [Comparative histomorphometry of subchondral bone density and articular cartilage thickness in the tibial head in early human arthritis] Vergleichende Histomorphometrie der subchondralen Knochendichte und Gelenkknorpeldicke im Tibiakopf bei humanen Fruharthrosen. *Z.Orthop.Ihre.Grenzgeb.* 1995; 133:291-302
12. **Boyd S.K., Matyas JR, Wohl G.R., Kantzas A., Zernicke R.F.** Early regional adaption of periarticular bone mineral density after anterior cruciate ligament injury. *J.Appl.Physiol.* 2000; 89:2359-2364
13. **Boyd, Muller R, Zernicke RF.** Mechanical and architectural bone adaptation in early stage experimental osteoarthritis. *J.Bone Miner.Res.* 2002; 17:687-694
14. **Brommer H., van Weren R., Brama P.** New approach for quantitative assessment of articular cartilage degeneration in horses with osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research* 2003; 64:83-87
15. **Bullough, Munuera L, Murphy J, Weinstein AM.** The strength of the menisci of the knee as it relates to their fine structure. *J.Bone Joint Surg.[Br.]* 1970; 52:564-567
16. **Burr.** The importance of subchondral bone in osteoarthrosis. *Curr.Opin.Rheumatol.* 1998; 10:256-262

17. **Burr, Martin RB, Schaffler MB, Radin EL.** Bone remodeling in response to in vivo fatigue microdamage. *J.Biomech.* 1985; 18:189-200
18. **Carter.** Mechanical loading histories and cortical bone remodeling. *Calcif.Tissue Int.* 1984; 36 Suppl 1:S19-S24
19. **Cicuttini, Spector T, Baker J.** Risk Factors for Osteoarthritis in the Tibiofemoral and Patellofemoral Joints of the Knee. *J.Rheumatol.* 1997; 24:1164-1167
20. **Clark, Huber JD.** The structure of the human subchondral plate. *J.Bone Joint Surg.[Br.]* 1990; 72:866-873
21. **Colombo, Butler M, O'Byrne E, Hickman L, Swartzendruber D, Selwyn M, Steinetz B.** A new model of osteoarthritis in rabbits. I. Development of knee joint pathology following lateral meniscectomy and section of the fibular collateral and sesamoid ligaments. *Arthritis Rheum.* 1983; 26:875-886
22. **Cooper, Snow S., McAlindon TE., Kellingray S., Stuart B., Goggon D.et al.** Risk faktors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43:995-1000
23. **Cowin S.C., Moss-Slenntjin L., Moss M.L.** Candidates for the mechanosensory system in bone. *J.Biomech.Eng.* 1991; 133:191-197
24. **Cox, Nye CE, Schaefer WW, Woodstein IJ.** The degenerative effects of partial and total resection of the medial meniscus in dogs' knees. *Clin.Orthop.* 1975;178-183
25. **Dean.** Proteinase-mediated cartilage degradation in osteoarthritis. *Semin.Arthritis Rheum.* 1991; 20:2-11

26. **Dedrick, Goldstein SA, Brandt KD, O'Connor BL, Goulet RW, Albrecht M.** A longitudinal study of subchondral plate and trabecular bone in cruciate-deficient dogs with osteoarthritis followed up for 54 months. *Arthritis Rheum.* 1993; 36:1460-1467
27. **Ding, Odgaard A, Hvid I.** Changes in the three-dimensional microstructure of human tibial cancellous bone in early osteoarthritis. *J.Bone Joint Surg.[Br.]* 2003; 85:906-912
28. **Duncan, Jundt J, Riddle JM, Pitchford W, Christopherson T.** The tibial subchondral plate. A scanning electron microscopic study. *J.Bone Joint Surg.[Am.]* 1987; 69:1212-1220
29. **Edwards, Whittle SL, Nissen MJ, Cohen B, Oakeshott RD, Keene GC.** Radiographic changes in the knee after meniscal transplantation. An experimental study in a sheep model [see comments]. *Am.J.Sports Med.* 1996; 24:222-226
30. **Fahlgren, Messmer K, Per Aspenberg.** Meniscectomy leads to an early increase in subchondral bone plate thickness in the rabbit knee. *Acta Orthop.Scand.* 2003; 74:437-441
31. **Fairbank.** Knee joint changes after meniscectomy. *Journal of Bone and Joint Surgery* 1948; 30 B:664-670
32. **Fukubayashi, Kurosawa H.** The contact area and pressure distribution pattern of the knee. A study of normal and osteoarthrotic knee joints. *Acta Orthop.Scand.* 1980; 51:871-879
33. **Fukuda, Takai S, Yoshino N, Murase K, Tsutsumi S, Ikeuchi K, Hirasawa Y.** Impact load transmission of the knee joint-influence of leg alignment and the role of meniscus and articular cartilage. *Clinical Biomechanics* 2000; 15:516-521

34. **Gao, Messner K.** Natural healing of anterior and posterior attachments of the rabbit meniscus. *Clin.Orthop.* 1996;276-284
35. **Gao, Rasanen T., Persliden J., Messner K.** The morphology of ligament insertions after failure at low strain velocity: an evaluation of ligament entheses in the rabbit knee. *J.Anat.* 1996; 189:127-133
36. **Ghosh, Sutherland J, Bellenger C, Read R, Darvodelsky A.** The influence of weight-bearing exercise on articular cartilage of meniscectomized joints. An experimental study in sheep. *Clin.Orthop.* 1990;101-113
37. **Gibson G.J., Verner J.J., Nelson F.R., Lin D.L.** Degradation of the cartilage collagen matrix associated with changes in chondrocytes in osteoarthritis. Assesment by loss of background flourescence and imminodetection of matrix components. *J.Orthop.Res.* 2001; 19:33-42
38. **Goertzen D., Gillquist J, Messner K.** Tensile strength of the tibial meniscal attachments in the rabbit. *J.Biomed.Mater.Res.* 1996; 30:125-128
39. **Grynpas M.D., Alpert B., Katz I., Liebermann I., Pritzker K.P.H.** Subchondral Bone in Osteoarthritis. *Calcif.Tissue Int.* 1991; 49:20-26
40. **Hackenbroch.** *Zur Entwicklungsgeschichte der Orthopädie.* In: Witt A. et al.: Orthopädie in Praxis und Klinik, Handbuch, Band 2 Thieme, Stuttgart, 1981 ed. 1943
41. **Hardingham, Fosang AJ.** Proteoglycans: many forms and many functions. *FASEB J.* 1992; 6:861-870
42. **Hart, Spector TD.** The classification and assessment of osteoarthritis. *Baillieres Clin.Rheumatol.* 1995; 9:407-432
43. **Hayes, Carter DR.** Postyield behavior of subchondral trabecular bone. *J.Biomed.Mater.Res.* 1976; 10:537-544

44. **Hvid.** Trabecular bone strength at the knee. *Clin.Orthop.* 1988; 227:210-221
45. **Jüni P.** Einblick in die klinische Epidemiologie der Arthrose. *Therapeutische Umschau, Verlag Hans Huber, Bern* 2002; 59:501-507
46. **Kim, Moon MS.** Effect of synovectomy upon regeneration of meniscus in rabbits. *Clin.Orthop.* 1979;287-294
47. **Knief.** Materialverteilung und Beanspruchungsverteilung im coxalen Femurende - Densitometrische und spannungsoptische Untersuchungen. *Z.Anat.Entwicklungsgesch.* 1967a; 126:81-116
48. **Knief.** Quantitative Untersuchungen der Verteilung der Hartsubstanzen im Knochen un ihrer Beziehung zur lokalen mechanischen Beanspruchung. *Z.Anat.Entwicklungsgesch.* 1967b; 126:55-80
49. **Konermann.** Density distribution in the x-ray image of skeleton. *Naturwissenschaften* 1970; 57:244
50. **Konermann.** Quantitative determination of the density distribution in x-ray pictures of bone by a new photographical method. *Z.Anat.Entwicklungsgesch.* 1971; 134:13-48
51. **Korkala, Karaharju E, Gronblad M, Aalto K.** Articular cartilage after meniscectomy. Rabbit knees studied with the scanning electron microscope. *Acta Orthop.Scand.* 1984; 55:273-277
53. **Kuettner.** Biochemistry of articular cartilage in health and disease. *Clin.Biochem.* 1992; 25:155-163
54. **Kummer.** Funktioneller Bau und funktionelle Anpassung des Knochens. *Anat.Anz.* 1962; 110:261-293
55. **Kummer.** [Mechanical stress and functional adaptation of bones] Mechanische Beanspruchung und funktionelle Anpassung des Knochens. *Verh.Anat.Ges.* 1978;21-45

56. **Kummer.** [Anatomy and biomechanics of the meniscus of the knee joint]
Anatomie und Biomechanik des Kniegelenksmeniscus.
Langenbecks.Arch.Chir. 1987; 372:241-246
57. **Kummer.** [Basics of Pauwels' theory of the functional adaptation of bones]
Grundlagen der Pauwels-Theorie der funktionellen Anpassung des
Knochens. *Orthopade.* 1995; 24:387-393
58. **Kurosawa, Fukubayashi T, Nakajima H.** Load-bearing mode of the knee
joint: physical behavior of the knee joint with or without menisci.
Clin.Orthop. 1980;283-290
59. **Layton, Goldstein SA, Goulet RW, Feldkamp LA, Kubinski DJ, Bole GG.**
Examination of subchondral bone architecture in experimental
osteoarthritis by microscopic computed axial tomography. *Arthritis
Rheum.* 1988; 31:1400-1405
60. **MacDonald B.R., Gowen M.** The cell biology of bone. *Baillieres
Clin.Rheumatol.* 1993; 7:421-443
61. **Martin R.B.** Toward a unifying theory of bone remodeling. *Bone* 2000; 26:1-6
62. **McDevitt, Gilbertson EM, Muir H.** An experimental model of osteoarthritis;
Early morphological and biochemical changes. *J.Bone Joint Surg.[Br.]*
1977; 59-B:24-35
63. **Meachim.** Light microscopy of Indian ink preparations of fibrillated cartilage.
Ann.Rheum.Dis. 1972; 31:457-464
64. **Messner, Fahlgren A, Ross I, Andersson B.** Simultaneous changes in bone
mineral density and articular cartilage in a rabbit meniscectomy model of
knee osteoarthrosis. *Osteoarthritis.Cartilage.* 2000; 8:197-206

65. **Messner, Gao J.** The menisci of the knee joint. Anatomical and functional characteristics, and a rationale for clinical treatment. *J.Anat.* 1998; 193:161-178
66. **Milz, Putz R.** Quantitative morphology of the subchondral plate of the tibial plateau. *J.Anat.* 1994; 185:103-110
67. **Moon, Chung IS.** Degenerative changes after meniscectomy and meniscal regeneration. *Int.Orthop.* 1988; 12:17-19
68. **Moskowitz, Davis W., Sammarco J., Martens M., Baker J., Mayor M., Burstein AH., Frankl VH.** Experimentally induced degenerative joint lesions following partial meniscectomy in the rabbit. *Arthritis Rheum.* 1973;397-405
69. **Moskowitz, Goldberg VM.** Studies of osteophyte pathogenesis in experimentally induced osteoarthritis. *J.Rheumatol.* 1987; 14:311-320
70. **Moskowitz, Goldberg VM, Malemud CJ.** Metabolic responses of cartilage in experimentally induced osteoarthritis. *Ann.Rheum.Dis.* 1981; 40:584-592
71. **Müller-Gerbl.** The subchondral bone plate. *Adv.Anat.Embryol.Cell Biol., Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York* 1998; 141:III-134
72. **Müller-Gerbl, Putz R, Hodapp N, Schulte E, Wimmer B.** [Demonstration of subchondral density pattern using CT- osteoabsorptiometry (CT-OAM) for the assessment of individual joint stress in live patients] Die Darstellung der subchondralen Dichtemuster mittels der CT-Osteoabsorptiometrie (CT-OAM) zur Beurteilung der individuellen Gelenkbeanspruchung am Lebenden. *Z.Orthop.Ihre.Grenzgeb.* 1990; 128:128-133

73. **Müller-Gerbl, Putz R, Kenn R.** 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.* 1992; 7 Suppl 2:S411-S418
74. **Müller-Gerbl, Putz R, Kenn R.** [Distribution pattern of subchondral mineralization in the glenoid cavity in normal subjects, athletes and patients] Verteilungsmuster der subchondralen Mineralisierung in der Cavitas Glenoidalis bei Normalpersonen, Sportlern und Patienten. *Z.Orthop.Ihre.Grenzgeb.* 1993; 131:10-13
75. **Noble, Alexander K.** Studies of tibial subchondral bone density and its significance. *J.Bone Joint Surg.[Am.]* 1985; 67:295-302
76. **Odgaard, Pedersen CM, Bentzen SM, Jorgensen J, Hvid I.** Density changes at the proximal tibia after medial meniscectomy. *J.Orthop.Res.* 1989; 7:744-753
77. **Pastoureau, Leduc S, Chomel S, Ceuninck F.** Quantitative assessment of articular cartilage and subchondral bone histology in the meniscectomized guinea pig model of osteoarthritis. *Osteoarthritis.Cartilage.* 2003; 11:412-423
78. **Pauwels.** Über die Verteilung der Spongiosadichte im coxalen Femurende und ihre Bedeutung für die Lehre vom funktionellen Bau des Knochens. Siebenter Beitrag zur funktionellen Anatomie und kausalen Morphologie des Stützapparates. *Morph.Jb.* 1955; 95:35-54
79. **Pauwels.** [Developmental effects of the functional adaptation of bone]. *Anat.Anz.* 1976; 139:213-220
80. **Pugh, Radin EL, Rose RM.** Quantitative studies of human subchondral cancellous bone. Its relationship to the state of its overlying cartilage. *J.Bone Joint Surg.[Am.]* 1974; 56:313-321

81. **Pugh, Rose RM, Radin EL.** A possible mechanism of Wolff's law: trabecular microfractures. *Arch.Int.Physiol.Biochim.* 1973; 81:27-40
82. **Radin.** The physiology and degeneration of joints. *Semin.Arthritis Rheum.* 1972; 2:245-257
83. **Radin, Bryan RS.** The effect of weight-bearing on regrowth of the medial meniscus after meniscectomy. *J.Trauma.* 1970; 10:169-175
84. **Radin, Ehrlich MG, Chernack R, Abernethy P, Paul IL, Rose RM.** Effect of repetitive impulsive loading on the knee joints of rabbits. *Clin.Orthop.* 1978;288-293
85. **Radin, Paul IL, Lowy M.** A comparison of the dynamic force transmitting properties of subchondral bone and articular cartilage. *J.Bone Joint Surg.[Am.]* 1970; 52:444-456
86. **Radin, Paul IL, Rose RM.** Role of mechanical factors in pathogenesis of primary osteoarthritis. *Lancet* 1972; 1:519-522
87. **Radin, Rose RM.** Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin.Orthop.* 1986;34-40
88. **Reimann.** Experimental osteoarthritis of the knee in rabbits induced by alteration of the load-bearing. *Acta Orthop.Scand.* 1973; 44:496-504
89. **Rosner, Goldberg VM, Moskowitz RW.** Estrogens and osteoarthritis. *Clin.Orthop.* 1986;77-83
90. **Roughley, Nguyen Q, Mort JS.** Mechanisms of proteoglycan degradation in human articular cartilage. *J.Rheumatol.Suppl.* 1991; 27:52-54
91. **Rubin, Hausmann MR.** The cellular basis of Wolff's law. Transduction of physical stimuli to skeletal adaption. *Rheum.Dis.Clin.North Am.* 1988; 14:503-517

92. **Schleicher, Tillmann B., Zilles K.** Quantitative analysis of x-ray images with a television image analyser. *Microscopia Acta*. 1980; 83:189-196
93. **Shapiro, Glimcher MJ.** Induction of osteoarthritis in the rabbit knee joint. *Clin.Orthop.* 1980;287-295
94. **Shymkiw R.C., Bray R.C., Boyd S.K., Kantzas A., Zernicke R.F.**
Physiological and mechanical adaption of periarticular cancellous bone after joint ligament injury. *Journal of Applied Physiology* 2001; 90:1083-1087
95. **Sommerlath, Gillquist J.** The effect of a meniscal prosthesis on knee biomechanics and cartilage. An experimental study in rabbits. *Am.J.Sports Med.* 1992; 20:73-81
96. **Steinmeyer J.** Die medikamentöse Therapie der Arthrose. *Sport Orthopädie und Traumatologie* 2000; 16:19-25
97. **Sun, Sturmer T, Gunther KP, Brenner H.** Incidence and prevalence of cox- and gonarthrosis in the general population. *Z.Orthop.Ihre Grenzgeb.* 1997; 135:184-192
98. **Takechi.** Trabecular architecture of the knee joint. *Acta Orthop.Scand.* 1977; 48:673-681
99. **Th.Laubenberger / J.Laubenberger.** Technik der medizinischen Radiologie Diagnostik, Strahlentherapie, Strahlenschutz. *Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Köln* 1998;
100. **Tillmann.** [Functional morphology and mechanical stress of joints]. *Verh.Anat.Ges.* 1978;47-63

101. **van Saase JL., van Romunde LK., Cats A., Vandembroucke JP., Valkenburg HA.** Epidemiology of osteoarthritis; Zoemeter survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann.Rheum.Dis.* 1989; 48:271-280
102. **Walker, Erkman MJ.** The role of the menisci in force transmission across the knee. *Clin.Orthop.* 1975;184-192
103. **Wei, de Bri E, Lundberg A, Svensson O.** Mechanical load and primary guinea pig osteoarthrosis. *Acta Orthop.Scand.* 1998; 69:351-357
104. **Will-Hofmann.** [Regenerative processes of the internal structures of the knee joint following meniscectomy. Experimental study of the knee joint of the rabbit] Reparationsvorgänge der Binnenstrukturen des Kniegelenkes nach Meniscektomie. Experimentelle Studie am Kniegelenk des Kaninchens. *Z.Orthop.Ihre.Grenzgeb.* 1985; 123:957-961
105. **Wohl G.R., Shymkiw R.C., Matyas JR, Kloiber R, Zernicke R.F.** Periarticular cancellous bone changes following anterior cruciate ligament injury. *J.Appl.Physiol.* 2001; 91:336-342
106. **Wolff.** Das Gesetz der Transformation der Knochen. *Verlag a.Hirschwald, Berlin* 1892;
107. **Yamada K., Healey R., Amiel D., Lotz M., Coutts RD.** Subchondral bone of the human knee joint in aging and osteoarthritis. *Osteoarthritis.Cartilage.* 2002; 10:360-369

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gebührt Herrn Dr. med. Hermann Anetzberger für die Überlassung des Themas, seiner unermüdlichen Unterstützung und Förderung, sowie seiner geduldigen Anleitung in das wissenschaftliche Arbeiten und bei Kongressvorträgen. Er hat mit seinem Engagement und seiner Begeisterung wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen und mein Interesse an der Forschung geweckt.

Ein weiterer besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. M. Müller-Gerbl für ihre permanent ausdauernde und freundliche Hilfsbereitschaft bei der Durchführung und Erklärung ihrer Methode.

Ein ganz beträchtlicher Dank ist Herrn Dr. Dr. h.c. R. Putz gewidmet, für seine Geduld mich im wissenschaftliche Denken und Schreiben zu lehren, ebenso für seine konstruktive Kritik und moralische Unterstützung.

Des Weiteren danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. K. Messner, der es mir ermöglichte, meine Forschungstätigkeit im Institut für Chirurgische Forschung durchzuführen.

Für die Bereitstellung der Gerätschaften zur praktischen Durchführung der Arbeit bin ich Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, Institut für klinische Radiologie der LMU München und Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. R. Putz, Anatomischen Anstalt I der LMU München, zu Dank verpflichtet.

Für die Anleitung selbständigen Durchführung und Anfertigung der CT-Datensätze mit einem CT-Gerät des Instituts für Radiologische Diagnostik der LMU München möchte ich mich bei Herrn Dr. med. C. Glaser und Herrn Dr. med. M. Matzko bedanken.

Bei Herrn Dr. med. E. Thein und den Tierpflegern im Institut für Chirurgische Forschung möchte ich mich besonders für die fürsorgliche Betreuung meiner Versuchstiere bedanken.

Bei Frau Lippelt bedanke ich mich herzlich für ihre immerfort freundliche und geduldige Unterstützung bei der Weiterverarbeitung der CT-Datensätze, der Erstellung und Auswertung der Densitogramme.

Für die redaktionelle Unterstützung möchte ich meiner Freundin Sabine Letz sehr danken.

Frau Dr. med. J. Anetzberger danke ich für die hervorragende kulinarische Versorgung während der diversen abendlichen Besprechungen im Hause Anetzberger.

Danksagung

Der größte Dank jedoch gebührt meiner Mutter und meiner Schwester, die mir ihre liebevolle und geduldige Unterstützung in allen Lebenslagen gewährt haben.

9 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Geburtsdatum: 31.12.1970
Geburtsort: Roding
Religion: römisch-katholisch
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

AUSBILDUNGSDATEN

1981-1990 St. Ursula Gymnasium, Lenggries
Fremdsprachen: Englisch, Latein
Abschluss: Juni 1990 Abitur

1991-1992 BFS für Kosmetik, med. Fußpflege & Visagistik
Norkauer, München
Abschluss: Februar 1992 Diplom

1993-1994 BFS für Massage & med. Bademeister
Dr. med. Lenhart, München
Abschluss: Oktober 1994 Diplom

SS 1996 Studium der Humanmedizin
LMU, München
Prüfungen:
Physikum 1998
Erstes Staatsexamen 2000
Zweites Staatsexamen 2002
Drittes Staatsexamen 2003

PRAKTISCHE TÄTIGKEITEN

1990-1991 Praktikum in einer Praxis für Allgemeinmedizin
Dr. med. Kranz, Bad Tölz

1992-1993 Praktikum in einer Praxis für Naturheilverfahren
E. Mayer, Bad Tölz

1994 Praktikum in der Kurklinik St. Hubertus
Dr. med. Hörterer, Bad Wiessee

BERUFSPRAXIS

1995-1998 Fachklinik für Orthopädie, Innere Medizin & Neurologie
Bad Heilbrunn
Tätigkeit: Masseur & med. Bademeister

1998-1999 Pflegedienst
Augenklinik LMU München
Poliklinik Innenstadt LMU München

1999-2001 Messehostess
Neue Messe München

FORTBILDUNGEN

- 31.10.94 - 25.11.94* Lehrgang für Manuelle Lymphdrainage Földi,
München
- 20.01.96 - 02.06.96* Lehrgang für Sportphysiotherapie,
Ammerang
- 02.03.96 - 17.03.96* Lehrgang für Fußreflexzonentherapie Bojanowski,
Rosenheim
- SS 1999* Sportmedizin, LMU,
München
- WS 1999/2000* Sportmedizin, LMU,
München
- SS 2001* Chirurgischer Sonographie Kurs
Dr. med. Steitz, Klinikum Großhadern, LMU
- SS 2001* EKG Kurs
Prof. Dr. med. Lohmüller, Med. Poliklinik - Innenstadt, LMU

FAMULATUREN

- 01.08.98-31.08.98* Innere Medizin
Prof. Dr. med. Steinbeck, Klinikum Großhadern, München
- 01.04.99-02.05.99* Dermatologie - Venerologie
Prof. Dr. med. Plewig, Dermatologische Klinik, München
- 01.09.99-30.09.99* Orthopädie
Prof. Dr. med. Keyl, Krankenhaus Bogenhausen, München
- 01.10.99-31.10.99* Gynäkologie
Kurt Weber, prakt. Frauenarzt, Bad Tölz

PRAKTISCHE TÄTIGKEITEN

- 15.04.02-04.08.02* Innere Tertian
Krankenhaus Schwabing, München
Prof. Dr. med. Standl, Endokrinologie, Med III
- 05.08.02-24.11.02* Chirurgie Tertian
Krankenhaus Schwabing, München
Dr. med. Höcherl, Unfallchirurgie
- 25.11.02-16.03.03* Orthopädie Tertian
Inselspital Bern, Schweiz
Prof. Dr. med. Ganz
- 01.09.03-30.09.04* Ärztin im Praktikum
Anatomische Anstalt I, LMU, München
Prof. Dr. Dr. h.c. Putz
- 01.10.2004* Assistenzärztin
Chirurgische Klinik, LMU, München
Prof. Dr. med. Mutschler