

**Histologische, unfallchirurgische und biomechanische Untersuchungen zur
Gegenüberstellung eines supra- und infrapatellaren Zugangsportals für die
intramedulläre Verriegelungsnagelung von proximalen extraartikulären
Tibiaschaftfrakturen**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Griewing, Sebastian

aus Marburg

Gießen (2021)

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie des
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Gutachter: Univ.-Prof. em. Prof. h.c. Dr. med. Dr. med. vet. Dr. h.c. Reinhard Schnettler

Gutachter/in: Univ.-Prof. Dr. med. Bernd A. Ishaque

Tag der Disputation: 02. März 2022

I. Inhaltsverzeichnis

II. Hauptteil	1
1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Zielsetzung.....	3
2.1 Histologische Untersuchungen	3
2.2 Kadaverimplantation.....	4
2.3 Tibiaimplantation.....	4
3. Kniegelenk und proximale Tibia	7
3.1 Anatomie.....	7
3.1.1 Kniegelenk.....	7
3.1.2 Proximale Tibia	8
3.1.3 Anatomic-Safety-Zone nach Tornetta	8
3.1.4 Menisken	10
3.1.5 Hoffa'sches Fettkörperchen.....	11
3.1.6 Anteriores intermeniskales Ligament	11
3.2 Biomechanik	14
3.2.1 Kniegelenk.....	14
3.2.2 Menisken	15
3.2.3 Hoffa'sches Fettkörperchen.....	15
3.2.4 Anteriores intermeniskales Ligament	16
3.3 Proprio- und Nozizeption.....	17
3.3.1 Kniegelenk.....	17
3.3.2 Menisken	18
3.3.3 Hoffa'sches Fettkörperchen.....	19
3.3.4 Anteriores intermeniskales Ligament	21
4. Techniken und Komplikationen der operativen Frakturversorgung	23
4.1 Zugangswege	23
4.1.1 Infrapatellarer Zugang	23
4.1.2 Suprapatellarer Zugang.....	24
4.2 Anteriore Knieschmerzproblematik.....	25
4.3 Implantats- und Zugangs-assoziierte ätiologische Erklärungsansätze.....	28
4.3.1 Verletzung intrakapsulärer anatomischer Strukturen	28
4.3.2 Verletzung extrakapsulärer anatomischer Strukturen	29
4.3.3 Verletzung neuronaler Strukturen.....	31
4.3.4 Hervorstehendes Implantat.....	32
4.3.5 Biomechanisch-ligamentär induzierte postoperative Fragmentdislokation ..	32

4.3.6	<i>Postoperative muskuläre Anpassungsreaktionen</i>	33
4.3.7	<i>Infektionen</i>	34
5	Behandlung und Prävention der anterioren Knieschmerzsymptomatik	35
5.1	Nagelentfernung	35
5.2	Chirurgische Denervierung	36
5.3	Wait-and-See	36
5.4	Prävention durch Auswahl der geeigneten chirurgischen Operationstechnik	37
6	Material und Methoden	38
6.1	Probengewinnung	38
6.1.1	<i>Histologische Untersuchungen</i>	38
6.1.2	<i>Kadaverimplantation</i>	38
6.1.3	<i>Tibiaimplantation</i>	38
6.2	Histologische Untersuchungen	39
6.2.1	<i>Fixierung und Einbettung</i>	39
6.2.2	<i>Zuschnitt der Präparate</i>	39
6.2.3	<i>Toluidinblau-Färbung</i>	40
6.2.4	<i>Toluidinblau-Safranin-Färbung</i>	40
6.2.5	<i>Immunhistochemische PGP9,5-Färbung</i>	41
6.2.6	<i>Immunhistochemische Opal-Färbung - 3D-konfokale Lasermikroskopie</i>	41
6.3	Kadaverimplantation	48
6.3.1	<i>Beschreibung der suprapatellaren Operationstechnik</i>	48
6.3.2	<i>Beschreibung der infrapatellaren Operationstechnik</i>	49
6.3.3	<i>Radiographische Messung des Insertionswinkels - K-Draht</i>	50
6.3.4	<i>Radiographische Messung des Insertionswinkels - PTFE-Rohr</i>	50
6.3.5	<i>Messung der Verschiebung des chirurgischen Eintrittsportals nach McConell</i>	51
6.3.6	<i>Statistische Analyse</i>	51
6.4	Tibiaimplantation	52
6.4.1	<i>Verwendete Nageltypen</i>	52
6.4.2	<i>Fraktursimulation</i>	53
6.4.3	<i>Protokoll der chirurgischen Simulation</i>	55
6.4.4	<i>Messung und chirurgische Bewertung</i>	59
7	Ergebnisse	61
7.1	Histologische Untersuchungen	61
7.1.1	<i>Toluidinblau-Färbung</i>	61
7.1.2	<i>Toluidinblau-Safranin-Färbung</i>	62
7.1.3	<i>Immunhistochemische PGP9,5-Färbung</i>	63

7.1.4	<i>Immunohistochemische Opal-Färbung – 3D-konfokale Lasermikroskopie</i>	64
7.2	Kadaverimplantation.....	79
7.2.1	<i>Radiographische Messung des Insertionswinkels - K-Draht</i>	81
7.2.2	<i>Radiographische Messung des Insertionswinkels - PTFE-Rohr</i>	81
7.2.3	<i>Messung der Verschiebung des chirurgischen Eintrittsportals nach McConnell</i>	83
7.3	Tibiaimplantation.....	84
8	Diskussion	89
8.1	Histologische Bedeutung gefährdeter anatomischer Strukturen.....	91
8.2	Schutz gefährdeter anatomischer Strukturen durch Verwendung eines suprapatellaren Zugangsportals	92
8.3	Chirurgische Bewertung des suprapatellaren Zugangsportals.....	95
8.4	Biomechanische Bewertung des suprapatellaren Zugangsportals	98
8.5	Abschließende Gegenüberstellung der supra- und infrapatellaren Tibiaverriegelungsnagelung.....	102
III.	Zusammenfassung (Deutsch)	105
IV.	Zusammenfassung (Englisch)	106
V.	Abbildungsverzeichnis	107
VI.	Literaturverzeichnis	110
VII.	Anhang	123
VIII.	Publikationsverzeichnis	124
IX.	Ehrenwörtliche Erklärung	125
X.	Danksagung	126

II. Hauptteil

1. Einleitung und Problemstellung

Tibiaschaftfrakturen stellen mit einer Häufigkeit von 13,7% die häufigsten, unfallchirurgisch versorgten diaphysären Frakturen des erwachsenen Patienten dar¹. Einen vergleichsweise niedrigen Anteil an diesen Frakturen von 5-11% nehmen dabei die extraartikulären proximalen Tibiaschaftfrakturen ein²⁻⁵. Ätiologisch zeigt sich zumeist ein Zusammenhang mit einem Hochrasanztrauma im Sinne eines Verkehrs-, Sportunfalls oder Stürzen aus großer Höhe^{2-4,6}, weshalb die proximalen Frakturen oft mit einem ausgedehnten Weichteil- und Knochenschaden einhergehen. Trotz einer Vielzahl etablierter interventioneller Methoden konnte sich für die operative Versorgung von Tibiaschaftfrakturen die intramedulläre Tibiaverriegelungsnagelung durchsetzen⁷⁻¹⁵. Jedoch hat sich seit der Erstbeschreibung des Marknagels durch Küntscher die chirurgische Methodik und das verwendete Material stark verändert^{3,15}.

Besonders im Hinblick auf das für die Nagelimplantation gewählte Eintrittsportal differenzieren sich die populärsten Verfahren in infra-, trans-, para- oder suprapatellare Zugangswege¹⁶⁻²⁰. Während die infrapatellare Insertion des Verriegelungsnagels in den letzten Jahrzehnten als Goldstandard zur Versorgung der genannten Fraktur galt, führten die zunehmend dokumentierten postoperativen Komplikationen, die sich aus der technischen Vorgehensweise der Intervention ergeben, zu einem Umdenken und der Suche nach neuen technischen Behandlungsoptionen²¹⁻²³. Der von Tornetta und Collins erstbeschriebene suprapatellare Zugang des Verriegelungsnagel in das Tibiaplateau zur Umgehung der mit der infrapatellaren Technik assoziierten postoperativen Probleme hat sich weltweit noch nicht etablieren können. Die aktuelle Studienlage schafft keine wissenschaftliche Klarheit darüber, welches Verfahren im Rahmen der Versorgung von proximalen extraartikulären Tibiaschaftfrakturen das beste funktionelle Outcome für den Patienten ermöglicht^{24,25}. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wird zunächst der aktuelle Forschungsstand der supra- und infrapatellaren Operationstechniken sowie den anatomisch relevantesten und intraoperativ gefährdeten Strukturen der Menisken, des ligamentum transversum genus und des Hoffa'schen Fettkörperchen dargestellt. Im Anschluss werden die Methoden und Resultate der im Rahmen der vorliegenden Dissertation durchgeführten Kadaverstudien und histologischen Untersuchungen

beschrieben und die sich daraus für die Tibiaverriegelungsnagelung ergebenden Implikationen diskutiert, um einen wissenschaftlichen Überblick der Vor- und Nachteile der infra- und suprapatellaren Nagelinsertion zu ermöglichen.

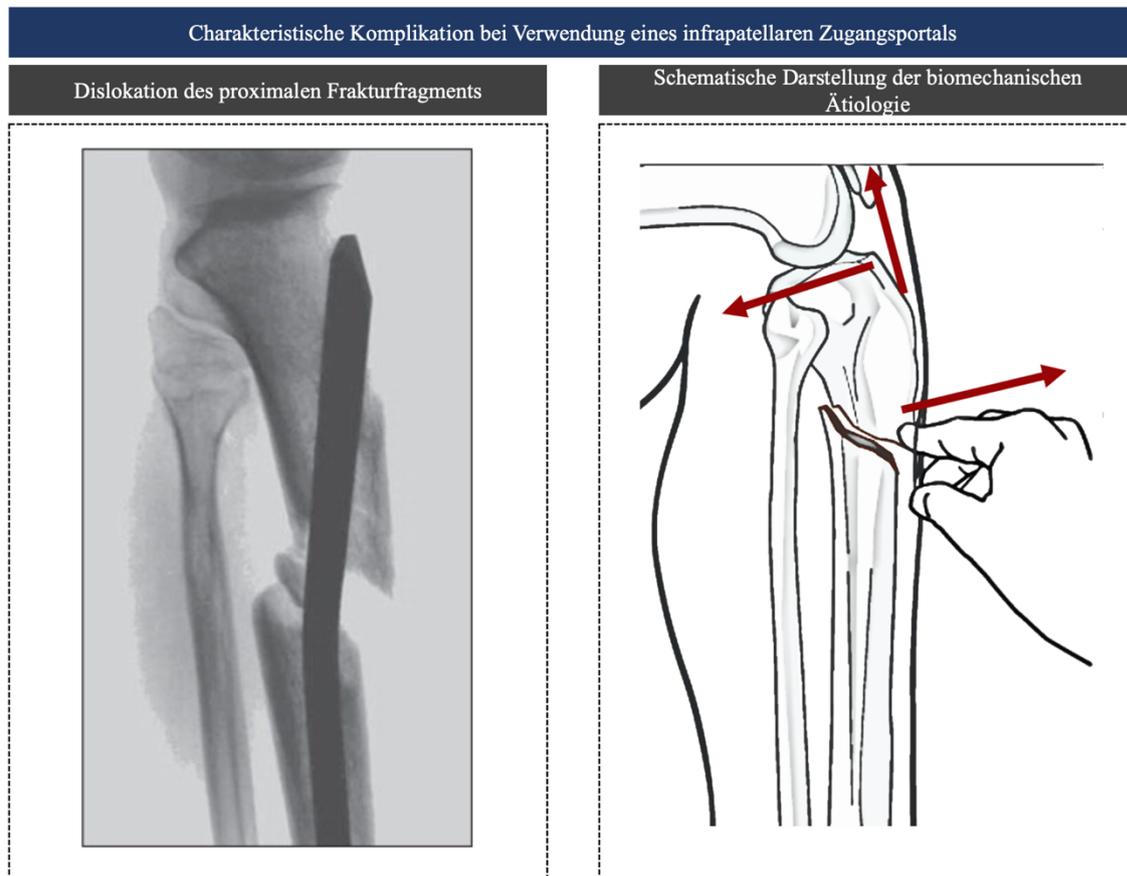


Abbildung 1 Charakteristische Komplikation des infrapatellaren Zugangsportals (Bildmaterial zur Verfügung gestellt von Dr. Franke und Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. Schnettler)

2. Zielsetzung

Die Untersuchungen der vorliegenden Dissertation zielen auf die wissenschaftlich fundierte Diskussion der Fragestellung ab, ob eine Überlegenheit des supra- im Vergleich zum aktuellen Goldstandard des infrapatellaren Zugangsportals zur Versorgung von proximalen extraartikulären Tibiaschaftfrakturen durch intramedulläre Verriegelungsnagelung besteht. Im Fokus steht dabei die mit der infrapatellaren Verriegelungsnagelung assoziierte dominierende postoperative Problematik des anterioren Knieschmerzsyndroms. Hierzu stützt sich der Dialog auf experimentelle Erkenntnisse aus drei unterschiedlichen wissenschaftlichen Studien, welche eine Betrachtung der Fragestellung aus möglichst verschiedenen und relevanten Blickwinkeln ermöglichen soll.

2.1 Histologische Untersuchungen

Obwohl der aktuelle Stand der Forschung für die Menisken, das Ligamentum transversum und das Hoffa'sche Fettkörperchen verschiedene Funktionen zum Erhalt der funktionellen Integrität des Kniegelenks beschreibt, existiert zum jetzigen Zeitpunkt keine Studie, die neuronale Zusammenhänge zwischen den angrenzenden Strukturen und die Wichtigkeit der anatomischen Unversehrtheit dieser Strukturen für die afferente Proprio- und Nozizeption und efferente muskuläre Koordination des Kniegelenks explizit hervorhebt.

Die im Rahmen der vorliegenden Dissertation durchgeführten histologischen Untersuchungen verfolgen das Ziel durch immunhistochemische Färbung und Darstellung von Nervenfasern neben der klassischen zweidimensionalen histologischen visuellen Beurteilung ebenso eine dreidimensionelle Bewertung durch Verwendung konfokaler Lasermikroskopie zu ermöglichen, um die dreidimensionelle neuronale Versorgung des anterioren intermeniskalen Ligaments zu erfassen und die histologische räumliche Anordnung der Nervenfasern im Sinne von Mechanorezeptoren zu identifizieren. Die Abbildung der räumlichen Anordnung von Neuronen soll Rückschlüsse ermöglichen, ob neuronale Verbindungen zwischen den Strukturen bestehen könnten, die für eine gemeinsame Funktion als propriozeptive Einheit für die

funktionelle Integrität des Kniegelenks und kausale Ursache für die Entstehung des anterioren Knieschmerzes nach proximaler extraartikulärer Tibiaverriegelungsnagelung sprechen.

2.2 Kadaverimplantation

Die unfallchirurgische Versorgung von proximalen tibialen Schaftfrakturen nach suprapatellarer und infrapatellarer Operationstechnik birgt unterschiedliche Risiken im Hinblick auf die Verletzung relevanter anatomischer Einheiten durch das chirurgisch gewählte Zugangsportal. Um das chirurgische Verletzungsrisiko der histologisch untersuchten Strukturen einschätzen zu können, zielt die im Rahmen der Dissertation durchgeführte Kadaverstudie darauf ab, Körperspender mithilfe der unterschiedlichen suprapatellaren und infrapatellaren Operationstechnik zu versorgen und das erreichte Zugangsportal sowie den realisierten Implantationswinkel der Osteosynthese zu simulieren und zu erfassen. Hiermit soll zusätzlich zur histologischen Bewertung der potentiellen proprio- und nozizeptiven Bedeutung der anatomischen Strukturen des Kniegelenks ebenso deren operative Gefährdung im Rahmen der chirurgischen Versorgung basierend auf der gewählten Operationstechnik bewertet werden und in die Diskussion einfließen. Ebenso sollen die Untersuchungen am Körperspender eine chirurgische Bewertung der bei Anwendung der unterschiedlichen operativen Techniken erreichten Zuverlässigkeit, Genauigkeit und Reproduzierbarkeit des chirurgischen Outcomes ermöglichen.

2.3 Tibiaimplantation

Um die biomechanischen Konsequenzen im Sinne der gegenseitigen intraoperativen Dislokation und Rotation der Frakturalelemente während der chirurgischen Intervention von proximalen Tibiaschaftfrakturen zu erfassen, wurden im Rahmen einer dritten Untersuchungen die Tibien eines Körperspenders nach identischem chirurgischen Protokoll mit dem für die infrapatellare Tibiaverriegelungsnagelung häufig benutzten T2-Standard-Tibia-Nagel (Stryker Trauma GmbH, Schönkirchen, Deutschland) und einem speziell für die suprapatellare Nagelung entwickelten Prototypen versorgt.

Ziel dieser Untersuchung war einerseits die vergleichende Bewertung des chirurgischen Verhaltens der unterschiedlichen Nageltypen durch einen erfahrenen klinischen Experten und andererseits der Vergleich der biomechanisch relevanten Parameter der intraoperativen Fragmentdisolation und -rotation.

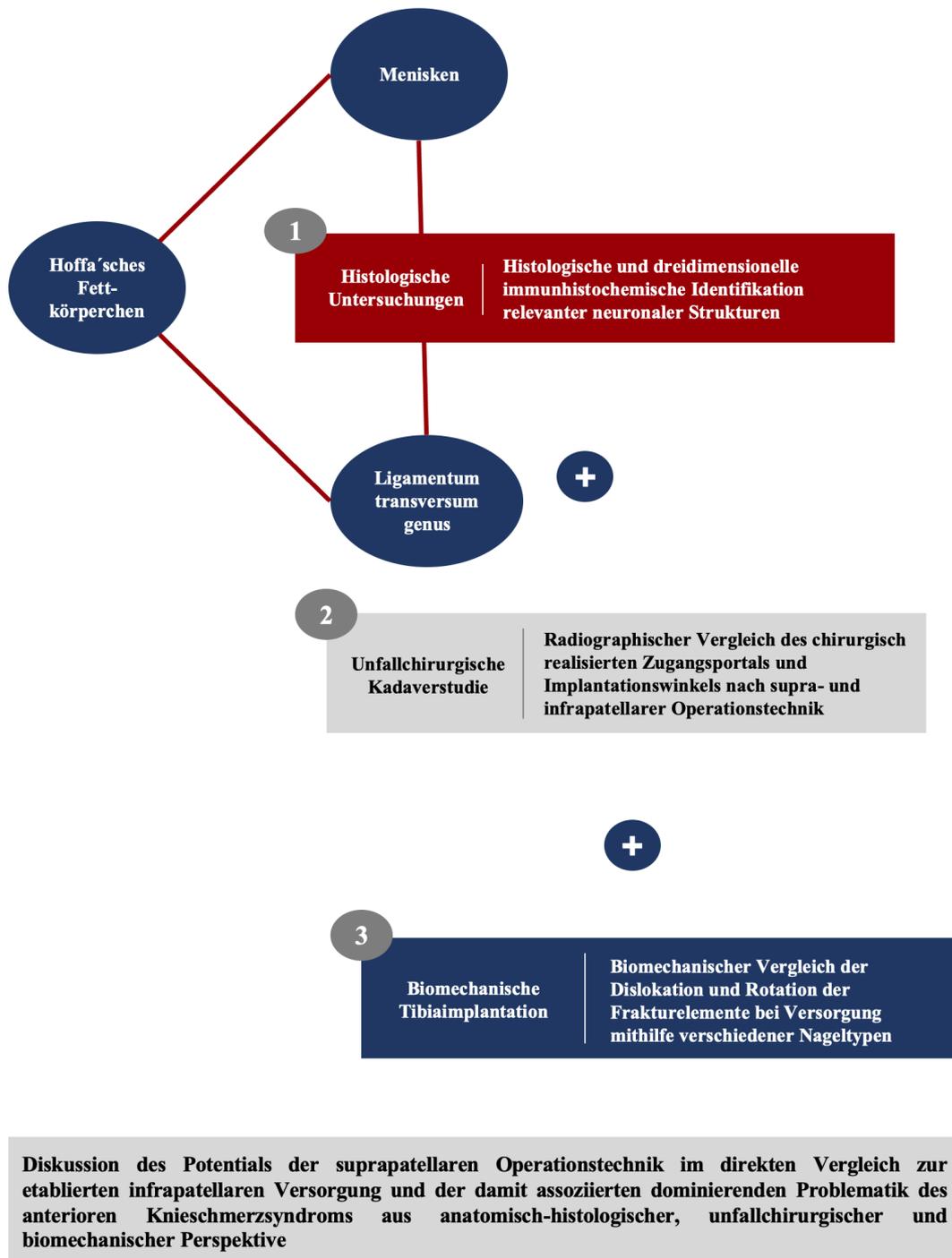


Abbildung 2 Übersicht der Zielsetzung des Promotionsvorhabens

Die durchgeführten Studien legen die Basis für die abschließende wissenschaftliche Diskussion, ob die Verwendung der suprapatellaren Operationstechnik im direkten Vergleich zur aktuell etablierten infrapatellaren Versorgung aus anatomisch-histologischer, unfallchirurgischer und biomechanischer Perspektive ein zufriedenstellenderes operatives Ergebnis ermöglichen kann und zur Minimierung des Risiko der dominierenden postoperativen Problematiken des anterioren Knieschmerzsyndroms und der Dislokation des proximalen Frakturfragments beitragen kann.

3. Kniegelenk und proximale Tibia

Im Folgenden wird der aktuelle Forschungsstand der Anatomie, Biomechanik und Proprio- und Nozizeption des Kniegelenks mit einem Fokus auf die für die suprapatellare proximale Tibiaverriegelungsnagelung relevanten Strukturen der Menisken, des Hoffa'schen Fettkörperchen und des anterioren intermeniskalen Ligaments zusammengefasst.

3.1 Anatomie

3.1.1 Kniegelenk

Das Kniegelenk setzt sich aus dem Femoropatellargelenk und dem Femorotibialgelenk zusammen. Aufgrund der geringen Weichteilbedeckung und der im Vergleich zu anderen Gelenken wenig kongruenten Artikulation der beteiligten Gelenkkörper nimmt es in der orthopädischen und traumatologischen chirurgischen Versorgung eine wichtige Bedeutung ein²⁶. Darüber hinaus bildet die Gonarthrose wegen der hohen alltäglichen Belastung und Abnutzung die zweithäufigste chronisch-degenerative Erkrankung des muskuloskelettalen Systems ab. Die Artikulation der Patella und der facies patellaris des Femurs als entsprechender Gelenkpartner ermöglicht im Femoropatellargelenk die Kraftübertragung des musculus quadriceps femoris über das ligamentum patellae auf die Tibia. Hierbei folgt die Patella durch kaudales und kraniales Gleiten den Zugkräften bei Flexion und Extension im articulo genou und trägt zur Kraftübertragung bei. Am infrapatellaren Pol der Patella gelegen und ventral an das vordere Kreuzband anschließend, füllt das Hoffa'sche Fettkörperchen (corpus adiposum infrapatellare) den anatomischen Raum zwischen ligamentum patellae und der femorotibialen Gelenkhöhle²⁶. Das Femorotibialgelenk ermöglicht als Drehscharniergelenk über die Flexion und Extension hinaus eine Rotation in der longitudinalen Ebene des Unterschenkels. Hierbei wird die Inkongruenz der Gelenkpartner, den medialen und lateralen Femur- und Tibiakondylen (Tibiaplateau), durch den dicken Gelenkknorpel und einen ausgeprägten Bandapparat, der vor allem die beiden Menisken am proximalen Ende der Tibia beinhaltet, überwunden²⁶.

3.1.2 Proximale Tibia

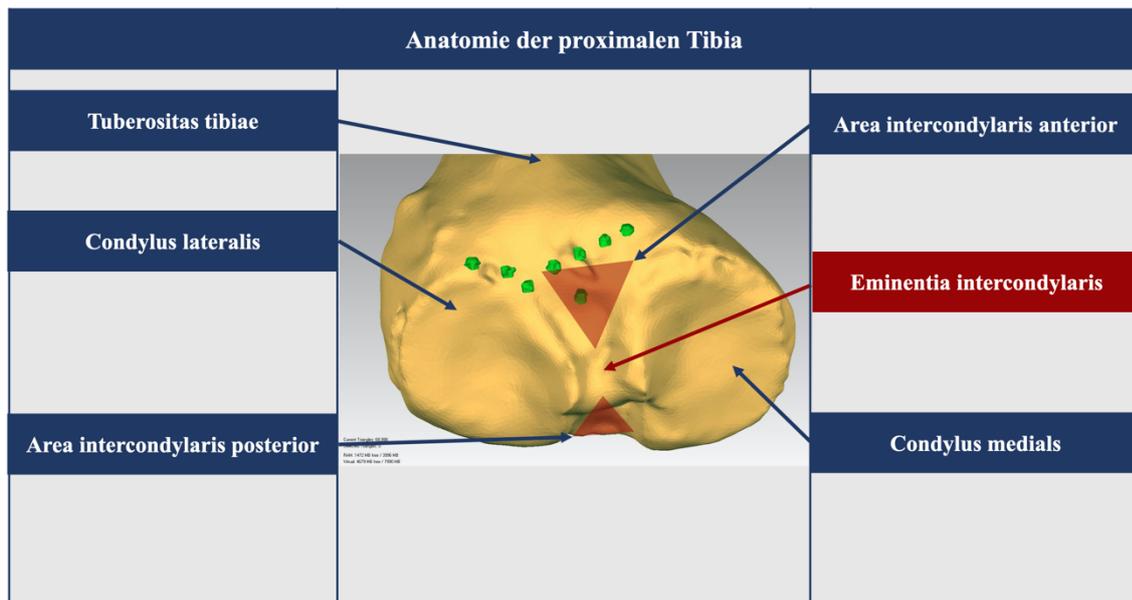


Abbildung 3 Anatomie der proximalen Tibia (Bildmaterial zur Verfügung gestellt von Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. Schnettler)

Während der mediale Tibiakondylus durch seine schwache Konkavität eine Pfanne für den femoralen Kondylus bildet, zeichnet sich sein lateraler Partner durch ein ventrales und kaudales Gefälle sogar durch leichte Konvexität aus und steht damit für die ausgeprägte Inkongruenz der Gelenkpartner des Femoropatellargelenks. Die eminentia intercondylaris trennt die Gelenkflächen der medialen und lateralen Kondylen und schließt nach ventral und dorsal die areae intercondylares anterior und posterior an, welche den anatomischen Bereichen der Ansätze der Menisken und Kreuzbänder entsprechen. Das anteriore intermeniskale Ligament (ligamentum transversum genus) verbindet in der area intercondylaris posterior die beiden posterioren Hörner des medialen und lateralen Mensikus²⁶.

3.1.3 Anatomic-Safety-Zone nach Tornetta

Seit der Erstbeschreibung des unaufgebohrten und unverriegelten Marknagels durch Küntscher in 1940 und der technischen Verfeinerung zum vorgebohrten Verriegelungsnagelung der Tibia in den Folgejahren dominiert weiterhin die Problematik intraoperativ, während Implantation des Nagels, wichtige anatomische Strukturen des

Kniegelenks zu verletzen, die optimale Frakturposition zu verfehlen und damit assoziierte postoperative funktionelle Einschränkungen und ausgeprägte Schmerzsymptomatik zu bedingen^{24,27}. Vor allem die medialen und lateralen Menisken und Gelenkflächen der Tibia sowie das vordere Kreuzband und das Ligamentum transversum genus unterliegen einem hohen Risiko bei der chirurgischen Intervention verletzt zu werden²⁷⁻³⁰.

Um das Risiko der Verletzung zu minimieren, definierten Tornetta et al. (1999) im Rahmen einer anatomischen Studie die Anatomic-Safety-Zone für die ösäre Nagelinsertion bei interventioneller Versorgung von Tibiaschaftfrakturen. Dementsprechend befindet sich der ideale Eintrittspunkt des Nagels in einem Teil der area intercondylaris, welcher ventral durch die eminentia intercondylaris und medial sowie lateral durch die Gelenkflächengrenzen der Tibia begrenzt werden. Das Ligamentum transversum genus bildet die posteriore Begrenzung der definierten anatomischen Sicherheitszone. Nach der Definition von Tornetta et al. (1999) nimmt dieses Areal, welches den maximalen Schutz für die angrenzenden Strukturen bieten soll, jedoch im Durchschnitt nur eine Fläche mit einem Durchmesser von etwa 22,9 mm ein³¹.

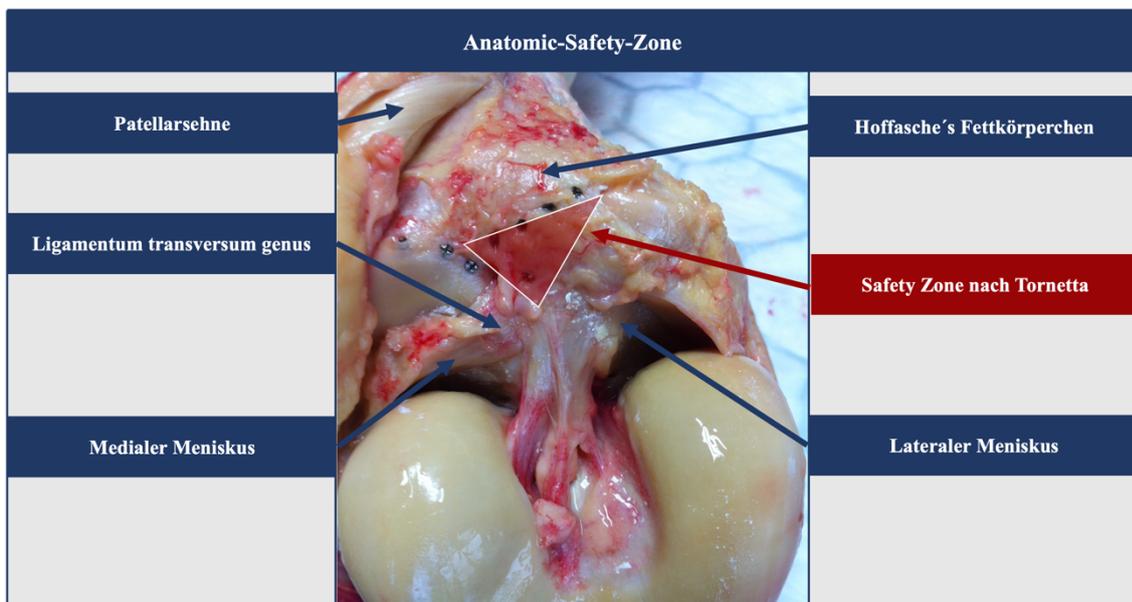


Abbildung 4 Anatomic-Safety-Zone nach Tornetta (Bildmaterial zur Verfügung gestellt von Dr. Frank und Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. Schnettler)

Da die Anatomic-Safety-Zone in manchen Patienten sogar kleiner ist als die verwendeten Reamer, postulierten Hernigou und Cohen (2000) im Rahmen einer durchgeführten tibialen Kadaverstudie, dass vor allem der mediale Meniskus, das laterale Tibiaplateau und das ligamentum transversum genus einem hohen Verletzungsrisiko unterliegen²⁷.

3.1.4 Menisken

Jedes Kniegelenk verfügt über zwei Menisken, dem medialen und lateralen Meniskus, welche sich in der Kniegelenkscapsel zwischen den femoralen Kondylen und Tibiaplateau lokalisieren³². Strukturell lassen sich einige Unterschiede zwischen beiden Menisken festhalten. Der mediale Meniskus deckt mit seiner halbkreisförmigen Form, 40-45 mm Länge und 27 mm Breite ca. 51% bis 74% der medialen Gelenkfläche ab³²⁻³⁴. Fixiert ist er durch das posteriore Horn an der der posterioren interkondylären Fläche der Tibia, während das anteriore Horn eine weitaus höhere Beweglichkeit besitzt. Zudem steht er in kontinuierlichen Kontakt zur peripheren Gelenkscapsel und ist mit dem ligamentum collaterale tibiale fest verwachsen, weshalb sich bei einem Trauma oft kombinierte Verletzungen der beiden Strukturen ergeben^{32,35}. Der laterale Meniskus hingegen unterliegt höherer Varianz in seiner Größe und Form und ist deutlich kleiner als sein medialer Partner. Mit einer durchschnittlichen Länge von 32 bis 35 mm und seiner fast kreisförmigen Form deckt er circa 75 bis 93% der lateralen tibialen Gelenkfläche ab^{33,34}. Der laterale Meniskus ist ebenso durch sein posteriores Horn an der posterioren interkondylären Tibiafläche fixiert, hat jedoch im Gegensatz zu seinem medialen Gegenpart keine Verbindung zum lateralen Kollateralband des Kniegelenks³².

Einst als funktionsloses Überbleibsel der embryonalen Entwicklung abgetan, ist es heute unumstritten, dass die Menisken unabdingbar für die einwandfreie Artikulation zwischen Tibia und Femur sind³⁶. Zu 72% aus Wasser und 22% aus Kollagenfasern bestehend bildet die Extrazellulärmatrix der Menisken zusammen mit einer Vielzahl an unterschiedlichen Zelltypen, Proteoglykanen, nichtkollagenen Proteinen und Glykoproteinen ein dichtes Netzwerk, dass durch seine besondere Zusammensetzung für die funktionelle Integrität des Kniegelenks sorgt^{37,38}. Auf zellulärer Ebene dominieren Fibroblasten und Chondrozyten das histologische Bild, die durch ihre ergiebige Ausstattung mit Golgi-Komplexen und endoplasmatischen Retikulen, jedoch nur spärlich vorhandenen Mitochondria, vor allem auf Energieproduktion durch anorganische

Glykolyse im avaskulären Milieu basieren³⁹. Dies steht in enger Verbindung mit der limitierten peripheren Blutversorgung der Menisken, die als weitgehend avaskuläre Strukturen angesehen werden, während die superioren und inferioren Anteile der beiden Menisken durch Äste der arteria poplitea versorgt werden, wodurch die peripheren 10-30% des medialen und 10-25% des lateralen Meniskus weitestgehend vaskularisiert sind⁴⁰⁻⁴².

3.1.5 Hoffa'sches Fettkörperchen

1904 wurde das infrapatellare Fettkörperchen erstmals durch Albert Hoffa beschrieben, weshalb sich ebenso die anatomisch korrekte Bezeichnung des Hoffa'schen Fettkörperchen etabliert hat. Distal der Patella gelegen füllt es das anteriore Kniekompartiment zwischen der Patellarsehne, den femoralen Kondylen und dem tibialen Plateau in direkter Nähe zu der synovialen Kapsel und kartilaginösen Gelenkflächen des Kniegelenks. Aufgebaut aus einem fibrösen Gerüst und weißem Fettgewebe wird es in der Embryonalentwicklung unter Einfluss von Geschlechtshormonen gebildet und lässt sich in Bezug auf die Kapsel des Kniegelenks als intrakapsulär aber extraartikulär definieren⁴³⁻⁴⁵.

3.1.6 Anteriores intermeniskales Ligament

Während die Bedeutung der Menisken und des Hoffa'schen Fettkörperchens als wichtige Bestandteile für die funktionale Integrität des Kniegelenks bereits weitestgehend einstimmig in Wissenschaft und Forschung akzeptiert ist, herrscht über die Bedeutung des anterioren intermeniskalen Ligaments noch gleichsam Uneinigkeit⁴⁶⁻⁴⁹. Anatomisch wird der Bandapparat, der die posterioren Hörner des lateralen und medialen Meniskus verbindet, im angloamerikanischen Sprachraum bevorzugt als anterior intermeniscal ligament (AIL) bezeichnet, während im Deutschen ebenso die Begriffe ligamentum transversum genus oder intermeniskales Ligament verwendet werden⁴⁶. Tatsächlich ist die heutige Datenlage über Funktion und Präsenz des AIL inkonsistent und unterliegt heftiger Diskussion^{46,48-50}. Dementsprechend variiert die berichtete Häufigkeit des AIL in radiographischen MRT und anatomischen Kadaverstudien zwischen 4,6% und 100%^{8,47,51-56}. Dass die berichtete Häufigkeit besonders von der Untersuchungsmethodik abhängt wird durch Betrachtung der durchschnittlichen Häufigkeiten nach Art der

Untersuchung deutlich. Dementsprechend berichten radiographische MRT-Studien von einer Präsenz in nur etwa der Hälfte der untersuchten Patienten, während das AIL in den inkludierten Kadaverstudien mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von 82% nachgewiesen wurde^{8,48,51-55,57}. Die bisherig einzige Studie, welche sowohl anatomische als auch radiographische Untersuchungen kombinierte, berichtet von einer Häufigkeit des AIL von 82,9% im Rahmen der MRT-Auswertungen und 90% durch anatomische Exploration von Kniepräparaten. Besonders in Studien in denen eine sehr niedrige Präsenz des AIL beschrieben wird argumentieren die Autoren dafür, dass das ligamentum transversum genus keine funktionale Bedeutung für das Kniegelenk besitzt, da sich ihrer Meinung nach durch das Fehlen des AIL biomechanische Dysfunktionen ergeben müssten^{51,55}.

Referenzen	N der Studie, Durchschnittsalter der Patienten Publikationsjahr	Prävalenz des AIL (in %)
Watanabe et al. ⁵¹	N=200 MRT Kein Alter erfasst 1989	22%
Sintzhoff et al. ⁵⁶	N=50 MRT 12-78 Jahre	58%
Aydingöz et al. ⁴⁸	N=229 MRT 17-60 Jahre 2001	53%
Aydin et al. ⁴⁹	N=98 MRT 11-63 2002	62,2%
Ergabci et al. ⁵⁷	N=100 MRT 12-84 Jahre 2002	31%
Marcheix et al. ⁵²	N=51 MRT 18-70 Jahre 2009	82,9%
Franke et al. ⁴⁷	N= 351 MRT Kein Alter erfasst 2018	96,5%
Kohn and Moreno ⁵³	N=46 humane Präparate 45-106 Jahre 1995	71%

Nelson and LaPrade ⁵⁴	N=50 humane Präparate 43-96 Jahre 2000	94%
Tubbs et al. ⁵⁵	N=54 humane Präparate 59-87 Jahre 2008	55%
Marcheix et al. ⁵²	N=19 humane Präparate Alter nicht erfasst 2009	90%
Bible et al. ⁸	36 humane Präparate 48-91 Jahre 2013	100%

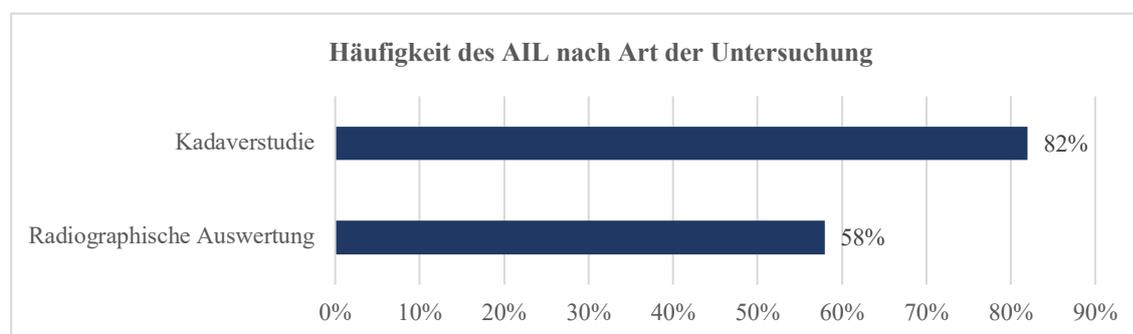


Abbildung 5 Übersicht der Studien zur Häufigkeit des anterioren intermeniskalen Ligaments

So konnten Tubbs et al. (2008) das AIL im Rahmen einer Kadaverstudie mit 28 Präparaten in nur 55% der Fälle nachweisen, welches eine durchschnittliche Länge und Weite von 35,4 und 2,5 mm aufwies und im Stresstest bis zu 67 N standhielt. Aufgrund der Tatsache, dass nach der berichteten Datenlage nur etwa die Hälfte der Population über ein AIL verfügt schlussfolgern die Autoren, dass dieser anatomischen Struktur keine Bedeutung beigemessen werden sollte⁵⁵.

Sehr konträr hierzu sind die Ergebnisse von Nelson und LaPrade (2000) und Franke et al. (2018), die in ihrer Kadaverstudie 50 Präparate beziehungsweise in einer radiographischen MRT-Studie von 351 Knien auf Vorhandensein des AIL untersuchten und eine Häufigkeit von 94% und 96,5% festhielten^{47,54}. Die von Nelson und LaPrade (2000) gemessenen Werte für Länge und Weite von 33 und 3,3 mm entsprechen jedoch weitestgehend den Daten von Tubbs et al. (2008)^{54,55}.

In der von Franke et al. (2018) erfassten Studiengruppe mit Patienten, die bereits eine Kniegelenksverletzung erlitten hatten, sank die Häufigkeit des AIL auf 51,4%, weshalb die Autoren einen direkten Zusammenhang zwischen Kniegelenksverletzungen und den Verlust des AIL festhalten⁴⁷.

3.2 Biomechanik

3.2.1 Kniegelenk

Die Kraftübertragung des musculus quadriceps femoris über das ligamentum patellae auf die Tibia ermöglicht die kräftige Streckung im Kniegelenk. Im Gegenzug erlaubt die Dehnbarkeit des Quadrizepsmuskels die nahezu uneingeschränkte passive Flexion, die jedoch durch die Beschränkung der aktiven Kontraktion der ischiofemorale Muskulatur auf 150° limitiert ist²⁶. Da die maximale Streckung im Kniegelenk der physiologischen Neutralstellung nach Neutral-Null-Methode (NNM) entspricht, ist die Flexion des Kniegelenks auf 150° und Extension auf 0° nach NNM definiert. Eine biomechanische Besonderheit des Kniegelenks ist die automatische Anspannung der Kreuzbänder etwa 10° vor der maximalen Streckung, welche eine Innenrotation um 5-10° bedingt und als Schlussrotation bezeichnet wird. Im maximal extendierten Kniegelenk verhindert die Anspannung der Kollateralbänder die Rotation. Eine synergistische Anspannung der muscoli sartorius, gracilis, semitendinosus und semimembranosus ermöglicht eine maximale Innenrotation von etwa 10° bei gebeugter Kniestellung, während der musculus biceps femoris die Außenrotation von bis zu 30° nach NNM ermöglicht²⁶.

Die Drehmomente der Extensoren, die zusätzlich zum Tragen des Körpergewichts die aktive Bewegung des Kniegelenks ermöglichen, übertreffen die Werte der Beuger deutlich. Die Flexion wird fast ausschließlich durch die synergistische Kontraktion der muscoli semitendinosus, semimembranosus und biceps femoris ermöglicht, weshalb diese auch als ischiokrurale Muskelgruppe zusammengefasst werden²⁶.

3.2.2 Menisken

Neben den später beschriebenen sensorischen Fähigkeiten dominiert vor allem die biomechanische Bedeutung der Menisken. So konnte eine Vielzahl an Studien zeigen, dass die Menisken essentiell für die funktionelle Integrität des Kniegelenks sind, indem sie zur Stabilität, Lastübertragung, Ernährung der angrenzenden anatomischen Strukturen, Gelenkslubrikation und Propriozeption beitragen, aber vor allem die Kontaktfläche und Kongruenz des Kniegelenks erhöhen^{32,58}.

3.2.3 Hoffa'sches Fettkörperchen

Grundsätzlich werden dem infrapatellaren Fettkörperchen, welches zumeist dem lokalen punctum maximum der später beschriebenen anterioren Schmerzsymptomatik entspricht, zum einen biomechanische und zum anderen endokrine sowie nozizeptive Aufgaben zugeschrieben⁵⁹. Während zum aktuellen Standpunkt der Forschung die endokrinen Funktionen des Fettkörperchens noch nicht ausreichend detailliert beschrieben wurden, herrscht bezüglich den biomechanischen Aufgaben bereits höhere Klarheit^{60,61}. So konnten Bohnsack et al. (2004) im Rahmen einer biomechanischen Kadaverstudie zeigen, dass die Resektion des Hoffa'schen Körperchens zu einer signifikanten Einschränkung der tibialen Außenrotation bezogen auf das Femur führt, die sich vor allem bei einer Kniestellung zwischen 63° Flexion und voller Knieextension darstellt ($p=0,011$, Maximum der Einschränkung entspricht 3° Rotation bei voller Extension). Ebenso führt die Resektion zu einer signifikanten Erhöhung der femoropatellaren Kontaktdrücke ($p=0,008-0,02$) und einer medialen Translation der Patella zwischen 29° bis 69° Flexionsstellung ($p=0,17-0,29$, zwischen 0,9-1,3mm), weshalb die Autoren für eine hohe Bedeutung des Hoffa'schen Fettkörperchens für die biomechanische Integrität und kinematische Funktion des Kniegelenks argumentieren⁶¹. In einer im Jahr 2005 publizierten Studie erweitern Bohnsack et al. (2004) die Zielsetzung ihrer bisherigen Untersuchungen um die Messung des infrapatellaren anterioren Kompartimentdrucks und die Volumenbestimmung des Fettkörperchens zwischen 120° Knieflexion und voller Extension, um Rückschlüsse von dessen biomechanische ätiologische Bedeutung für die Entstehung des anterioren Knieschmerzes ziehen zu können. Dabei konnten die Autoren nachweisen, dass der infrapatellare Gewebedruck seine Maxima bei Kniestellungen von mehr als 100° und weniger als 20° Flexion fand, während der Anstieg bei voller Extension

am stärksten ausfiel (390 ± 221 mbar bei $1,5^\circ$ Knieflexion). Das hierbei gemessene durchschnittliche Volumen des Hoffa'schen Fettkörperchens folgte den gemessenen Drücken invers proportional (21 ± 9 ml bei 120° Flexion, 39 ± 14 ml bei 50° , 21 ± 8 ml bei voller Extension). Die Autoren leiten aus ihren gesammelten Daten ab, dass das Hoffa'sche Fettkörperchen biomechanisch drei Funktionen übernimmt.

Zum einen stabilisiert es ihrer Meinung nach die Patella in der Extremstellung der vollen Extension, wenn kein direkter Kontakt mehr zwischen der Kniescheibe und dem Femur besteht, und umgibt beziehungsweise stabilisiert zum anderen gleichermaßen die Patellarsehne bei Flexion $>100^\circ$, wenn sich die Patella proximal anterior zum Femur verschiebt⁶². Darüber hinaus schreiben sie dem Hoffa'schen Fettkörperchen eine dämpfende Funktion in Hinsicht auf die Übertragung der Extensorenlast in den Fällen der extremen Extension und Flexion zu. Im Hinblick auf den kausalen Zusammenhang zur Entstehung der Knieschmerzsymptomatik leiten die Autoren aus den gemessenen Drücken und den dazu invers proportionalen Volumina ab, dass die Schwellung des Fettkörperchens in den Extremstellungen des Knies zu höheren Drücken im anterioren Kniekompartiment führt, welche die Entstehung der Knieschmerzen bedingen⁵⁹. Steidle-Kloc et al. (2018) argumentieren hingegen dafür, dass die reine Morphologie des infrapatellaren Fettkörperchens neben den direkten Veränderungen in der funktionellen Beanspruchung des Knies keine signifikanten Einfluss auf die anteriore Knieschmerzsymptomatik besitzt⁶³.

3.2.4 Anteriores intermeniskales Ligament

Eine im Jahr 2018 von Ollivier et al. (2018) publizierte Kadaverstudie untersucht die biomechanischen Konsequenzen der Durchtrennung des AIL für die funktionale Integrität des Kniegelenks. In der Studie wurden zehn humane Kniepräparate vor und nach Durchtrennung des AIL einem biomechanischen Belastungstest (1400N) unterzogen. Als biomechanische Konsequenz konnten die Autoren sowohl in voller Extension als auch in 60° Flexionsstellung erhöhte Werte für die durchschnittlichen und maximalen tibiofemorale Kontakt drücke ($\pm 0,1$ mPa, +21% Variation $p=0,001$; $\pm 0,9$ MPa, +28% Variation, $p=0,001$), eine kleinere Kontaktfläche der Gelenkartikulation (± 8 mm², +4% Variation $p=0,3$) sowie die Verschiebung des Druckzentrums im Sinne einer Zentralisierung bezogen auf die Achse der Tibia

(durchschnittliche Abweichung $\pm 0,5\text{mm}$) feststellen, weshalb sie für eine funktionale biomechanische Bedeutung des AIL für das Kniegelenk plädieren, welche durch folgende klinische Studien im Detail untersucht werden sollte^{64,65}.

3.3 Proprio- und Nozizeption

3.3.1 Kniegelenk

Der plexus lumbosacralis setzt sich aus den Spinalnerven der Segmente Th12-S4 zusammen und sorgt für die sensible und motorische Innervation der unteren Extremität²⁶. Das Kniegelenk wird durch Äste des nervus saphenus als distale Fortsetzung des nervus femoralis und den beiden distalen Hauptästen des nervus ischiadicus, den nervi tibialis und fibularis communis, sensibel versorgt^{42,66,67}.

Der nervus saphenus sorgt zum einen durch oberflächliche Hautnerven für die sensible Innervation des medialen und anterioren Hautareals des Knies und übernimmt durch seine Teilung in einen terminalen Ast, der medial weiter in Richtung des Fußes zieht, und einem infrapatellaren Ast die sensible Versorgung des oberflächlichen infrapatellaren Hautareal und dem tiefen Kompartiment der anterioren inferioren Kniekapsel^{42,66,67}. Der nervus ischiadicus zieht am dorsalen Oberschenkel zwischen der ischiokruralen Muskulatur nach distal und teilt sich unmittelbar vor Erreichen des Kniegelenks in den nach lateral ziehenden nervus fibularis communis und den nach medial in der fossa poplitea ziehenden nervus tibialis. Oberflächliche Äste beider Nerven übernehmen die entsprechende sensible Versorgung der lateralen und dorsalen Hautareale des Knies, während weitere Abzweigungen in tiefer gelegene Strukturen der Kniegelenkskapsel reichen. Anatomische Untersuchungen haben darüber hinaus gezeigt, dass sensible Äste des nervus obturatorius, der primär für die motorische Innervation der Adduktoren am medialen Oberschenkel und die sensible Innervation eines kleinen ründlichen Hautareals an der Innenfläche des Oberschenkels direkt oberhalb des Knies sorgt, bis in die tiefen Kompartimente des Kniegelenks und -kapsel zieht^{18,26,68,69}.

3.3.2 Menisken

Neuroanatomisch werden die Menisken durch mehrere Äste der nervi tibialis, obturatorius und femoralis versorgt^{42,68-70}. Dabei folgen die Neuronen dem anatomischen Verlauf der vaskulären Versorgung, wodurch vor allem die äußeren zwei Drittel der Menisken am besten innerviert sind^{71,72}. Die Präsenz von Ruffini- und Paccini-Körperchen sowie Golgi-Sehnenorgane legt die Grundlage für die besonderen sensorischen Fähigkeiten der Menisken, die für die einwandfreie Funktionalität des Kniegelenks essentiell sind^{36,40,71-73}. Dabei ermöglichen die schnell adaptierenden Paccini-Körperchen durch Erfassung der Änderung der Gelenkstellung in Zusammenarbeit mit den langsam adaptierenden Ruffini-Körperchen zur Erfassung der statischen Gelenkstellung und den Golgi-Sehnenorgane, die vor allem bei extremer Gelenkbeanspruchung sensorisch aktiv werden, die Gelenkbewegung und -position zu erfassen und in neuronale elektrische Impulse umzuwandeln, um ein genaues afferentes Feedback über die Belastung und Kniefunktion zu erstellen^{42,66,70,74,75}.

Darüber hinaus herrscht eine große Anzahl von freien Substanz-P positiven Nervenendigungen (Typ IV) in den Menisken vor, welche für die Konversion eines Schmerzreizes in neuronale elektrische Impulse zuständig sind^{66,68,70}. Basierend auf einer Studie von Nyland et al. (1994) leiten etwa 45% der afferenten Nervenfasern aus den Menisken Schmerzimpulse während 55% Informationen über die Gelenkfunktionalität übermitteln⁷⁴.

Welchen Stellenwert die propriozeptiven Funktionen der Menisken besitzen zeigen Studien, welche die Konsequenzen der Entfernung oder Verletzung dieser Strukturen erfassen⁷⁶. Interessanterweise spielen Meniskusverletzungen mit einer jährlichen Inzidenz von 15% in der Altersgruppe von 10 bis 64 Jahren eine besonders große Rolle in der Sport- und orthopädischen Medizin und sind vor allem wegen ihren Langzeitfolgen besonders gefürchtet, denn die Meniskusverletzung führt zumeist durch funktionale Einschränkung, einer ausgeprägten Schmerzsymptomatik und nach 10 bis 20 Jahren ebenso durch eine erhöhte Inzidenz von Osteoarthritis zu einer signifikanten Einschränkung der Lebensqualität⁷⁷. Die Resektion der Menisken hingegen führt zur weiteren Intensivierung dieser Problematik, indem durch die Entfernung der Menisken die entsprechende tibiofemorale Gelenkkontaktfläche um bis zu 50-75% verringert und

damit die Kontaktbelastung zwischen Femur und Tibia um das Zwei- bis Dreifache gesteigert wird, weshalb in kurzer Zeit mit einer starken Abnutzung des Gelenksknorpels zu rechnen ist und dem damit verbundenen Verlust der Funktionalität des Kniegelenks, einer ausgeprägten Schmerzsymptomatik und einer hohen Inzidenz von Osteoarthritis^{75,78-83}. Die hohe Wahrscheinlichkeit von Meniskusverletzungen von 30% während der osteosynthetischen Versorgung von Tibiaschaftfrakturen ruft ins Bewusstsein, welche Relevanz die Langzeitfolgen einer solchen intraoperativen Verletzungen auch im Rahmen der intramedullären Nagelung besitzen und weshalb besondere chirurgische Vorsicht geboten ist, um die propriozeptive und biomechanische funktionale Integrität der Menisken nicht zu gefährden³⁰.

3.3.3 Hoffa'sches Fettkörperchen

Viele Autoren sprechen sich aufgrund der nachgewiesenen nozizeptiven und sensorischen nervalen Versorgung des Hoffa'schen Fettkörperchens für eine hohe Relevanz der anatomischen Struktur bei der Entstehung des anterioren Knieschmerzes aus und plädieren für dessen Berücksichtigung und Schonung während der Planung und Durchführung chirurgischer Interventionen am Kniegelenk wie der intramedullären Tibiaverriegelungsnagelung⁸⁴⁻⁸⁷.

Untersuchungen bezüglich des Einflusses der primären Kniearthroplastik auf die Verteilung von sensorischen und sympathischen Nervenfasern im infrapatellaren Fettkörperchen weisen darauf hin, dass die Zellularität und Anzahl an sensorischen Substanz-P positiven Nervenfasern im Hoffa'schen Fettkörperchen postinterventionell zunimmt und durch ihre proinflammatorischen und nozizeptiven Fähigkeiten die Entstehung und Verschlechterung des anterioren Knieschmerzes unterstützen⁸⁸. Bereits 1904 deutete Hoffa selbst auf die mögliche Beteiligung der von ihm beschriebenen anatomischen Struktur für das anteriore Knieschmerzsyndrom hin⁵⁹.

Im vergangenen Jahrzehnt sind die endokrinen Fähigkeiten des Hoffa'schen Fettkörperchens in den Mittelpunkt der Forschung gerückt, da sie in direkter Verbindung zur Nozizeption und Erkrankungen wie der Osteoarthritis stehen^{43,89-92}. Während in der Vergangenheit davon ausgegangen wurde, dass weißes Fettgewebe vor allem als Energiespeicher für überschüssige Kalorien fungiert, wird diesem seit der Entdeckung

des Leptins im Jahr 1994 eine weitaus aktivere Rolle in sowohl physiologischen als auch pathologischen Prozessen des Immunsystems und entzündlichen Vorgängen zugesprochen^{43,92,93}. Auf Gewebeebene setzt sich das infrapatellare Fettkörperchen aus einer Vielzahl unterschiedlicher Zelltypen wie Fibroblasten, Makrophagen, Leukozyten und natürlich Adipozyten zusammen, die sich in ein Netzwerk aus elastischen, Muskel- und Kollagenfasern sowie sensorischen und sympathischen Neuronen einbetten und sehr sensitiv auf äußere Einflüsse reagieren, um über endokrine Botenstoffe einen starken Einfluss auf die entzündlichen Vorgänge im Kniegelenk auszuüben⁷³. Die neuroanatomische Versorgung wird hierbei durch direkte Äste des nervus tibialis beziehungsweise des nervus saphenus gewährleistet⁶⁹. Die hohe Anzahl von Substanz-P positiven Nervenfasern im infrapatellaren Fettkörperchen in Patienten die unter Osteoarthritis leiden spricht für die nozizeptiven Fähigkeiten des Hoffa'schen Fettkörperchens und führt bei Aktivierung neben Vasodilatation und Ödembildung innerhalb des anterioren Kniekompartiments und der damit verbundenen funktionellen Einschränkung auch zur Steigerung der Fibroblastenaktivität und Ausschüttung proinflammatorischer Botenstoffe wie IL1 β , TNF α und Nf κ B in einer Vielzahl von unterschiedlichen Zelltypen^{88,94,95}.

Die in der Studie von Lehner et al. (2008) im Vergleich zu den sensorischen Substanz-P positiven Nervenfasern unterrepräsentierten sympathischen Nervenfasern im infrapatellaren Fettkörperchen sind für ihre Produktion antiinflammatorischer Norepinephrine und endogener Opioide und die daraus resultierende Schmerzhemmung bekannt, können ihre Wirkung jedoch wegen der im Falle der Osteoarthritis überrepräsentierten Substanz-P positiven Neuronen nicht entfalten⁸⁸. Neben den inflammatorischen Einflüssen der neuronalen Versorgung des Hoffa'schen Fettkörperchens produziert das Fettgewebe selbst eine Vielzahl von inflammatorischen Botenstoffen wie Zytokine, Interleukine, Apokine und Wachstumsfaktoren, die in den synovialen und kartilaginösen Metabolismus des Knies eingreifen^{96,97}. Unter anderem produziert das intrakapsulär und extraartikulär liegende Fettkörperchen beispielsweise die proinflammatorischen Botenstoffe Leptin, Resistin und das antiinflammatorische Adiponectin, die dementsprechend in der synovialen Flüssigkeit gefunden werden können^{92,96-98}.

Ushiyama et al. (2003) und Klein-Wieringa et al. (2011) konnten darüber hinaus hohe Mengen an bFGF, VEGF, TNF α und IL6, die im infrapatellaren Fettgewebe durch unreife Adipozyten, undifferenzierte mesenchymale Zellen und Endothelzellen produziert werden, nachweisen^{89,91}.

Der aktuelle Forschungsstandpunkt zu den endokrinen Fähigkeiten des Hoffa'schen Fettkörperchens zeigt wie tief die von dem Gewebe exprimierten Botenstoffe in physiologische und pathologische Prozesse im Körper eingreifen und bei einem Ungleichgewicht verschiedene Krankheiten, wie die Osteoarthritis, und Schmerzsymptome, wie den anterioren Knieschmerz, unterstützen können^{43,91,92,97,98}. Viele Autoren nehmen an, dass das Fettkörperchen weitaus tiefer in die endokrinen Abläufe des Körper eingreift als bisher angenommen und damit weiterer Forschung bedarf, um die Regelkreise in die es eingreift weiter zu erforschen^{43,60}.

Dementsprechend wird das Hoffa'sche Fettkörperchen aufgrund seiner besonderen Eigenschaften beispielsweise in den vergangenen Jahren vermehrt zur Stammzellgewinnung herangezogen^{90,99-101}. Do Amaral et al. (2017) erläutern, dass sich aus dem infrapatellaren Fettkörperchen mesenchymale Vorläuferzellen gewinnen lassen, welche eine höhere chondrogene Kapazität als Stammzellen des Knochenmarks und subkutanem Fettgewebe besitzen¹⁰¹. Die einfache arthroskopische Gewinnung macht das Hoffa'sche Fettkörperchen als zukünftigen Stammzellenlieferanten für muskuloskeletale Gewebezüchtung darüber hinaus besonders interessant^{90,100}.

3.3.4 Anteriores intermeniskales Ligament

Dass das anteriore intermeniskale Ligament (AIL) nicht nur Relevanz für die biomechanische Integrität des Kniegelenks besitzt, sondern auch propriozeptive und nozizeptive Aufgaben erfüllt, wird durch eine histologische Studie von Yildirim et al. (2007) gestützt, welche sich auf erste Erkenntnisse von Biedert et al. (1992, 2000) beziehen, die über eine hohe Anzahl von freien Nervenendigung im AIL berichten^{46,102,103}. Hierzu unterzogen Yildirim et al. (2007) zehn AIL Biopsien einer eingehenden histologischen Untersuchung. Dabei konnten die Autoren lichtmikroskopisch eine Vielzahl von freien Nerven zwischen den Kollagenfasern des AIL identifizieren und elektronenmikroskopisch sogar einzelne Ruffini-Körperchen

entdecken. Yildirim et al. (2007) argumentieren basierend auf dem Vorhandensein der neuronalen Mechanorezeptoren dafür, dass das AIL einen Anteil an der strukturellen und propriozeptiven Funktion des Kniegelenks besitzt und legen die Überlegung nahe dem ligamentum transversum genus in der Planung und Durchführung von Meniskusinterventionen zukünftig eine höhere Bedeutung beizumessen und dessen Verletzungsrisiko zu minimieren^{46,76}.

4. Techniken und Komplikationen der operativen Frakturversorgung

4.1 Zugangswege

4.1.1 Infrapatellarer Zugang

Die Verwendung des infrapatellaren Zugangsportal zur operativen Versorgung von proximalen Tibiaschaftfrakturen stellt den aktuellen Goldstandard dar. Damit die korrekte Positionierung des intramedullären Nagels in der von Tornetta et al. (1999) definierten Anatomic-Safety-Zone gelingen kann, muss das Kniegelenk in ca. 100° Flexion gelagert werden. Hierdurch wird regelhaft eine Dorsalverkipfung des proximalen Frakturlements durch die flexionsbedingte Zugwirkung des ligamentum patellae an der tuberositas tibiae bedingt, die sich auf das proximale Frakturlement überträgt. Zur operativen Versorgung erfolgt initial eine Hautinzision in Mittellinie am distalen Pol der Patella nach kaudal über 3-5 cm. Daraufhin wird die Patellarsehne entweder mittig gespalten (transtendinös) oder das Zugangsportal an der medialen bzw. lateralen Begrenzung des Ligaments vorbei hergestellt (paratendinös). Intraoperativ wird der korrekte Eintrittspunkt des Nagels durch die primäre Positionierung eines 2-3 mm starken Kirschnerdrahts radiographisch mithilfe von Röntgen-Durchleuchtung sichergestellt. Da sich die Definition der Anatomic-Safety-Zone nach Tornetta et al. (1999) an anatomischen Strukturen orientiert, deren Projektion durch radiographische Durchleuchtung nicht möglich ist, definierten McConnell et al. (2001) den radiographisch korrekten Eintrittspunkt in der area intercondylaris anterior direkt medial der tibialen Erhöhung der eminentia intercondylaris in der anterior-posterioren Projektion und unmittelbar anterior der radiographisch sichtbaren Gelenkfläche in der medio-lateralen Einstellung³¹. Der platzierte Kirschnerdraht ermöglicht daraufhin als Führungsdraht die korrekte Eröffnung und Vorbohrung des intramedullären Kanals der Tibia vor der Insertion des Verriegelungsnagels. Nach Einbringung der Osteosynthese und korrekter Platzierung des Nagels in der Tibia wird dieser unter radiographischer Kontrolle proximal und distal durch Verriegelungsschrauben fixiert, um Rotationsstabilität der Osteosynthese zu garantieren. Nach erneuter Kontrolle werden die Hautschnitte zur Beendigung der Intervention chirurgisch geschlossen.

4.1.2 Suprapatellarer Zugang

Die Verwendung eines suprapatellaren Eintrittsportals für Tibiaschaftfrakturen wurde in den späten Neunzigern durch Tornetta et al. (1999) erstmals beschrieben^{30,104}. Trotz einer Vielzahl von Vergleichsstudien konnte die Frage, welches Verfahren das bessere Ergebnis im Sinne des Patienten und Unfallchirurgen erreicht, bisher noch nicht einstimmig beantwortet werden¹⁷.

Für die Verwendung der suprapatellaren intramedullären Nagelung existieren einige essentielle technische unfallchirurgische Schritte, die über den Erfolg der Intervention entscheiden. Das entscheidende Merkmal der suprapatellaren Nagelung ist die intraoperative Lagerung des Beines in semiextendierter Stellung, beispielsweise ca. 10° Flexion. Dadurch bedarf die anatomisch korrekte Reposition und Realisierung der physiologischen Achsstellung der Fraktur kaum zusätzliche Manipulation durch den Operateur im Gegensatz zur durch die gebeugte Lagerung bedingten Dorsalverkipfung des proximalen Frakturlements bei Anwendung der infrapatellaren Operationstechnik. Um das optimale Zugangsportals zu erreichen wird zunächst ein Hautschnitt 3-5 cm proximal der Patellaoberkante gesetzt. Darauffolgend wird die musculus quadriceps femoris Sehne längs gespalten und ein Trokar in den retropatellaren Raum eingeführt, durch welchen ein Kirschner Draht unter radiographischer Kontrolle in den durch Tornetta et al. (1999) und McConnell et al. (2001) beschriebenen optimalen Eintrittspunkt des Tibiaplateaus eingebracht wird³¹. Außer der bereits beschriebenen erleichterten fluoroskopischen Durchleuchtung, die durch die semiextendierte Lagerung des Beins erreicht wird, entspricht das weitere chirurgische Vorgehen dem infrapatellaren Verfahren.

4.2 Anteriore Knieschmerzproblematik

Trotz der technischen Überlegenheit des Tibiaverriegelungsnagels bestehen vor allem im Hinblick auf die proximalen extraartikulären Schaftfrakturen weiterhin verfahrensbedingte Schwierigkeiten^{18,20,24,25,70,84,105–108}.

Die prominenteste Problematik neben der hohen Inzidenz einer Fehlstellung im proximalen Tibiabereich ist das postoperative anteriore Knieschmerzsyndrom^{18,19,25,106,109}. Hinsichtlich der genauen Höhe der postinterventionellen Inzidenz des anterioren Knieschmerzes herrscht weitestgehend Uneinigkeit.

Zu Beginn der neunziger Jahre dokumentierten Keating et al. (1997) im Rahmen einer retrospektiven Studie an 107 Patienten eine postoperative Inzidenz von 57%¹⁰⁵. Zu vergleichbaren Daten kamen Court-Brown et al (1997) im Rahmen einer weiteren unabhängigen Studie mit 169 Patienten, welche eine Inzidenz von 56% bestätigte. Von den erfassten Schmerzpatienten gaben 91,8% Schmerzen in den operierten Knien an und darüber hinaus hatten sogar 33,7% der Untersuchten signifikante Schmerzen in Ruhe. Interessanterweise konnten Court-Brown et al. (1997) zeigen, dass die Patienten, die unter postoperativen anterioren Knieschmerzen litten, signifikant jünger waren als solche ohne Schmerzen. Die Autoren führen dies auf die höhere körperliche Aktivität im jungen Alter zurück, die nach ihrer Einschätzung die Entstehung der Schmerzsymptomatik unterstützt.

Da die Entfernung des Nagels in 69,3% der behandelten Patienten zu einer Schmerzreduktion führte, als auch zu einer kompletten Schmerzremission in 27,4% der Nagelentfernungen und nur 3,2% der registrierten Fälle eine gleichbleibende oder schlimmere Symptomatik beschrieben, gehen die Autoren davon aus, dass der anteriore Knieschmerz weniger wahrscheinlich durch die Traumata bei der Einführung des Nagels, als durch die reine Präsenz des Nagels und die damit verbundene Reizung der anliegenden anatomischen Strukturen und Impingement der Patella begünstigt wird^{3,20,25}.

Katsoulis et al. (2006) zeigten durch einen zusammenfassenden systematischen Review von 20 Publikationen im Zeitraum von 1990 bis 2005, dass die durchschnittliche Inzidenz

des anterioren Knieschmerzes postoperativ 24 Monate nach der Intervention bei 47% lag und je nach Studie zwischen 10% bis 86% schwankte¹¹⁰. Aktuellere Studien von Jankovic et al. (2013) und Obremsky et al. (2014) weisen wiederum auf Inzidenzen von 36% beziehungsweise 48% hin und starke Schmerzen in 11% aller erfassten Fälle 12 Monate nach der Intervention^{19,111}. Chronologisch gesehen lässt sich damit über die letzten 30 Jahre eine Abnahme der Inzidenz von postoperativen anterioren Knieschmerzen nach Nagelversorgung von Tibianägeln erkennen (Abbildung 6), die von Bishop et al. (2018) auf die Weiterentwicklung und Verbesserung der operativen Techniken und Methodik, als auch die technische Verbesserung des Nagels an sich zurückführen²⁰.

Referenzen	N und Studiendesign Publikationsjahr	Inzidenz des anterioren Knieschmerzes nach Tibiaschaftnagelung
Keating et al. ¹⁰⁵	N=107 Patienten, retrospektive klinische Studie 1996	57%
Court-Brown et al. ²⁵	N=169 Patienten, retrospektive klinische Studie 1997	56,2%
Katsoulis et al. ¹¹⁰	N=43 Studien, Systematic Review 1990-2005 2006	47%
Väistö et al. ¹⁰⁶	N=50 Patienten, prospektiv klinische Studie über 8 Jahre 2006	29%
Song et al. ¹¹²	N=45 Patienten, retrospektive klinische Studie 2011	64%
Leliveld und Verhofstad ¹⁸	N=71, retrospektive klinische Studie 2011	38%

Jankovic et al. ¹⁹	N=62 Patienten, prospektive klinische Studie über sechs Jahre 2013	36%
Obremskey et al. ¹¹¹	N=427 Patienten, retrospektiver Review einer prospektiven Studienkohorte 2016	48%
Esan et al. ¹¹³	N=36, klinische Studie 2017	19,4%

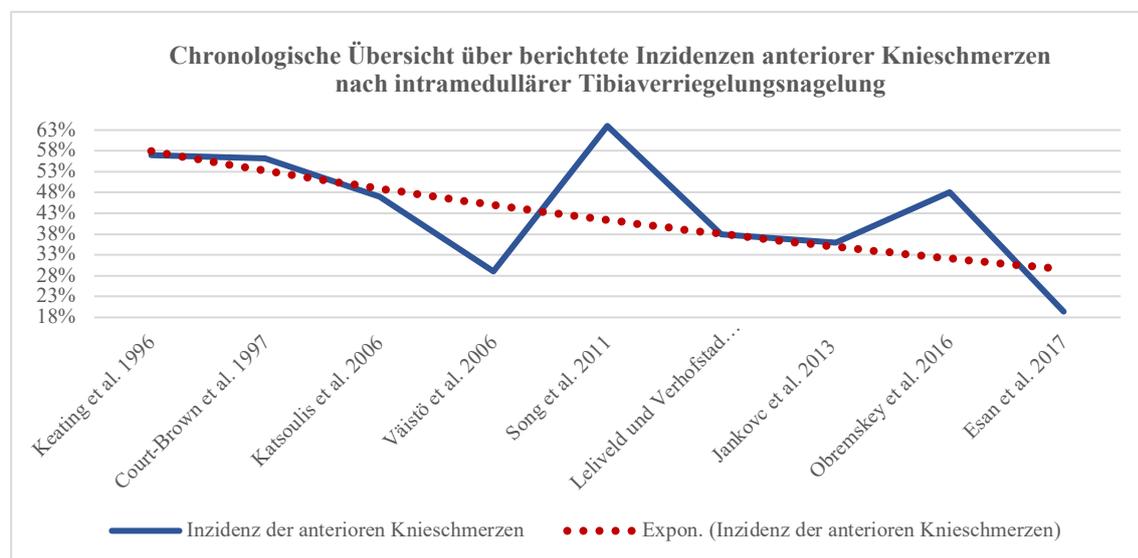


Abbildung 6 Übersicht der Studien zur Inzidenz des postoperativen anterioren Knieschmerzsyndroms

Während das postoperative anteriore Knieschmerzsyndrom als gravierende Komplikation der chirurgischen Versorgung von Tibiaschaftfrakturen wissenschaftlich anerkannt ist, so herrscht über die ätiologische Grundlage der hohen postoperativen Schmerzinzidenz noch Unklarheit²⁰.

4.3 Implantats- und Zugangs-assoziierte ätiologische Erklärungsansätze

4.3.1 Verletzung intrakapsulärer anatomischer Strukturen

Tornetta et al. (1999) und Hernigou und Cohen (2000) konnten in zwei unabhängigen Studien vor allem die beiden Menisken, das ligamentum transversum genus, die Gelenkflächen des Kniegelenks im Allgemeinen und das vordere Kreuzband als anatomische Strukturen identifizieren, welche bei chirurgischer Versorgung von Tibiaschaftfrakturen mit einem Verriegelungsnagel einem hohen Verletzungsrisiko unterliegen^{27,30}.

Unter Verwendung eines medialen parapatellaren Insertionsportals für die Nagelosteosynthese gelang es Tornetta et al. (1999) die höchsten Verletzungsinzidenzen von 5% für den medialen Meniskus, die mediale Gelenkfläche und das vordere Kreuzband zu registrieren. Die in derselben Studie mit einem lateralen Zugangsportals versorgten Präparate zeigten in der Nachuntersuchung eine laterale und mediale Meniskusverletzung in 2,5% und eine damit einhergehende Penetration der lateralen Gelenkfläche in 5% der Fälle³⁰.

Hernigou und Cohen (2000) hingegen verglichen die Nutzung eines medialen und lateralen parapatellaren sowie transpatellaren Zugangswegs für die Tibiaverriegelungsnagelung. Ihre Studie dokumentiert vor allem Schäden am medialen Meniskus, der lateralen Gelenkfläche und dem ligamentum transversum genus in 4,2%, 4,2% und 12,5% der versorgten Präparate²⁷.

In einer Kadaverstudie mit 16 Körperspendern konzentrierten sich Eastman et al. (2010) darauf, festzustellen, welche Strukturen bei Verwendung einer supra- beziehungsweise retropatellaren Methodik gefährdet sind. Das höchste Verletzungsrisiko besteht demnach für den medialen Meniskus sowie das ligamentum transversum genus. In den mit einem Verriegelungsnagel versorgten Proben wurde das ligamentum transversum sogar in 81,2% der Fälle verletzt. Die Schäden begrenzten sich jedoch bei beiden Gelenkstrukturen auf ein bis zwei mm Ausmaß²⁹. Dementsprechend heben die Autoren das ligamentum transversum und den medialen Meniskus als besonders gefährdete Strukturen der supratellaren Nagelung hervor, weisen jedoch darauf hin, dass sich bei

vergleichbaren Studien mit dem Standardverfahren eines infrapatellaren Zugangsportals vergleichbare Werte dokumentieren lassen²⁹.

Etwas höhere Verletzungsinzidenzen wiesen hingegen Beltran et al. (2012) nach, die in ihrer Kadaverstudie 15 Humanpräparate mit einer suprapatellaren Methodik versorgten. Entsprechend ihrer Nachuntersuchungen ergaben sich intraoperativ in 6,7% der Fälle eine Verletzung des medialen Meniskus und in 13% wurde die mediale Gelenkfläche beschädigt. Darüber hinaus wurde bei Nagelinsertion das Hoffa'sche Fettkörperchen in allen untersuchten Präparaten penetriert und das ligamentum transversum genus in 30% der Fälle verletzt, während das vordere Kreuzband in keinem der betrachteten Fälle Schaden nahm²⁸.

4.3.2 Verletzung extrakapsulärer anatomischer Strukturen

Neben den bereits zuvor genannten intrakapsulären anatomischen Strukturen, die einem erhöhtem intraoperativen Verletzungsrisiko unterliegen und damit mit der Entstehung des anterioren Knieschmerzes in Zusammenhang stehen, werden auch die Patellarsehne und das Hoffa'sche Fettkörperchen vermehrt ätiologisch mit der prominentesten Problematik der tibialen Verriegelungsnagelung in Verbindung gebracht^{27-30,84,106}.

Keating et al. (1997) konnten in einer retrospektiven Studie an 107 Patienten zeigen, dass bei einer intraoperativen Spaltung der Patellarsehne für ein transtendinöses chirurgisches Zugangsportal zur Tibianagelung eine höhere Anzahl von Patienten unter postoperativen anterioren Knieschmerzen litten (77%) im Vergleich zu der Studiengruppe, die unter Verwendung eines paratendinösen Zugangsportals operiert wurden (50%)¹⁰⁵.

In einer im Jahr 2005 publizierten prospektiven Studie untersuchten Väistö et al. (2005) 36 Patienten auf potentielle Zusammenhänge zwischen sonographisch erkennbaren pathologischen Veränderungen der Patellarsehne und der Entstehung des anterioren Knieschmerzes 2,5±0,5 Jahre postoperativ und 1,0±0,3 Jahre nach anschließender Nagelentfernung. Zwischen den postoperativen Schmerzpatienten, die in der Studie den Großteil von 67% einnahmen, und den schmerzfreien Patienten konnten sonographisch keine signifikanten Unterschiede in Hinsicht auf Blutversorgung, Narbengewebe oder Dicke der Patellarsehne an der Nageleintrittsstelle gezeigt werden. Darüber hinaus

beschrieben die Autoren hinsichtlich der untersuchten Parameter die para- und transtendinöse Operationstechnik als gleichwertig¹¹⁴.

Väistö et al. (2005) schlussfolgern aus diesem Grund, dass die Spaltung der Patellarsehne im Rahmen der chirurgischen Intervention keine Relevanz für die Entstehung des anterioren Knieschmerzes besitzt¹¹⁴. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Turkmen et al. (2017) in einer in 2017 publizierten Studie, die einer transdendinösen Tibianagelung folgend den Einfluss der pathologischen Veränderungen der Patellarsehne auf die Entstehung des anterioren Knieschmerzes untersuchten. Obwohl die Patellarsehne postoperativ signifikant kürzer war als zuvor, zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf die Entstehung des anterioren Knieschmerzsyndroms¹¹⁵. Während die intraoperative Verletzung der Patellarsehne und entsprechende Implikationen für das Risiko der anterioren Knieschmersymptomatik bereits mehrfach im Rahmen von klinischen Studien untersucht wurden, rückt das Hoffa'sche Fettkörperchen als potentieller Entstehungsort der Schmerzsymptomatik vermehrt in den Mittelpunkt. Dass sich nozizeptive Nervenfasern in dem Hoffa'schen Fettkörperchen befinden, konnte bereits durch immunhistochemische histologische Färbung nachgewiesen werden. Die im Jahr 2004 an 11 Patienten durchgeführte Studie von Bennell et al. (2004) lieferte erste Argumente dafür, dass die nozizeptive Stimulation im Bereich des infrapatellaren Fettkörperchens kausal an der Entstehung des anterioren Knieschmerzes beteiligt ist. Im Rahmen der Studie behandelten die Autoren bis dato schmerzfreie Patienten mit Injektionen einer 5%igen hypertonen Salzwasserlösung in das Hoffa'sche Fettkörperchen. Da die thermischen und sensorischen Schwellenwerte in der behandelten Region unverändert blieben, führen die Autoren die Schmerzentstehung auf die Nozizeption innerhalb des infrapatellaren Fettkörperchens zurück⁸⁵. Aus diesem Grund kommt aus Sicht der Autoren der intraoperativen Schonung des Hoffa'schen Fettkörperchens eine neue Bedeutung zu, weshalb Weninger et al. (2009) für die mediale parapatellare, transtendinöse und lateral paratendinöse operative Technik der intramedullären Tibiaverriegelungsnagelung das Verletzungsrisiko des Hoffa'schen Fettkörperchens bestimmten⁸⁴. Während das laterale und transligamentäre Zugangsportal zumeist zu einer entsprechenden Verletzung des Fettkörperchens führte, wurde dieses durch den medialen Zugangsweg von Schäden verschont.

Die von Althausen et al. (2002) beschriebene Anatomic-Safety-Zone der Tibianagelung medial der Tibiaachse an der anterioren Grenze der Gelenkfläche nahm dabei gerade einmal eine Fläche von $19,4\text{mm}^2$ ein^{84,86}.

4.3.3 Verletzung neuronaler Strukturen

Neben der Verletzung der Patellarsehne und den anliegenden anatomischen Strukturen wie dem Hoffa'schen Fettkörperchen wird vor allem die direkte chirurgische Penetration neuronaler Strukturen, wie den unterschiedlichen infrapatellaren Zweigen des nervus saphenus, als ätiologische Schmerzquelle diskutiert^{18,69,116,117}.

Einem besonders hohem Risiko unterliegt hierbei der infrapatellare Zweig des nervus saphenus, der ausgehend vom tibialen Tuberkel die Patellarsehne kreuzt und, im Rahmen aktueller Kadaverstudien nachgewiesen, beim Verfahren der infrapatellaren Nagelung der Tibia einem besonders hohen Penetrationssrisiko unterliegt¹¹⁷. Einen tieferen Einblick in die klinische Relevanz der Verletzung des nervus saphenus konnten Leliveld und Verhofstad (2011) in ihren klinischen Untersuchungen an 71 Patienten zeigen. Von allen Patienten die mit einem intramedullären Tibiaverriegelungsnagel versorgt wurden zeigten bei einer 84 Monate postoperativ durchgeführten Kontrolluntersuchung 38% anteriore Knieschmerzen. Bei 60% der Patienten konnte ein Schaden des infrapatellaren Astes des nervus saphenus nachgewiesen werden und 78% wiesen sensorische Defizite im Bereich des zugehörigen Dermatoms auf. Vergleichbare sensorische Ausfälle zeigten sich in der Gruppe ohne anteriore Knieschmerzen in nur 49% der Fälle. Die Autoren argumentieren dementsprechend dafür, dass eine Verletzung des infrapatellaren Astes des nervus saphenus stark mit der entsprechenden Schmerzsymptomatik zusammenhängt¹⁸. Diese These wird durch eine Studie von Tennent et al. (1998) unterstützt, die in fünf detailliert dokumentierten Patientenfällen bestehende anteriore Knieschmerzen auf eine chirurgisch oder traumatisch herbeigeführte Verletzung des infrapatellaren Astes des nervus saphenus zurückführen konnten. Dabei konnten die Autoren festhalten, dass die chirurgische Exploration in allen untersuchten Fällen zu einer symptomatischen Verbesserung führte¹¹⁸.

4.3.4 Hervorstehendes Implantat

Neben den direkten Effekten des operativen Eingriffs formulieren viele Autoren die These, dass vor allem das im Knochen verbleibende Implantat zu Irritationen führt und die Entstehung des anterioren Knieschmerzes fördert^{20,119}. Über die Ätiologie dieses Zusammenhangs herrscht Uneinigkeit, nachgewiesen ist jedoch, dass in etwa 59% aller Patienten der Nagel an der chirurgischen Einführungsstelle herausragt. Trotzdem beschrieben die Patienten im Rahmen einer Untersuchung von Keating et al. (1997) in nur 43% der Fälle, in denen der Nagel >5 mm aus der Tibiakortikalis hervorragte, eine Schmerzsymptomatik¹⁰⁵. Dass keine Korrelation zwischen Schmerzen und dem Hervorrage des Verriegelungsnagels besteht, konnten Lefavre et al. (2008) durch eine klinische und radiographische Studie bestätigen. Sowohl die subjektive Empfindung in Ruhe, als auch bei anschließender Palpation des Nagels zeigte sich keine signifikante Korrelation¹²⁰. Dem widerspricht eine retrospektive klinische und radiographische Studie von Song et al. (2012, welche einen höheren Anteil an Nagelprominenz in Patientengruppen mit moderaten bis schwerwiegenden Schmerzen als unter den Studienteilnehmern ohne Schmerzen beziehungsweise milder Schmerzsymptomatik erfasste gemessen anhand einer visuellen Analogskala (VAS). Dementsprechend schlussfolgern die Autoren, dass die Schmerzentstehung nach Versorgung von Tibiaschaftfrakturen eindeutig mit der Prominenz der Nägel zusammenhängt¹¹². Die widersprüchliche Studienlage erlaubt jedoch keine objektive Aussage darüber, ob eine entsprechende Korrelation zwischen Nagelprominenz und anteriorer Schmerzsymptomatik besteht.

4.3.5 Biomechanisch-ligamentär induzierte postoperative Fragmentdislokation

Eine populäre These zur Ätiologie stützt sich darauf, dass die durch den Eingriff veränderte Biomechanik des Kniegelenks, bzw. der Tibia, und die damit verbundene Bewegung und Spannung im Frakturspalt zur Entstehung des anterioren Knieschmerzes beitragen kann.

Eindeutige biomechanische Modelle, die sich ausschließlich mit der Entstehung des anterioren Knieschmerzes im Rahmen der Nagelung von Tibiaschaftfrakturen auseinandersetzen, gibt es kaum. Es herrscht weitestgehende wissenschaftliche Einigkeit

über die Existenz von myelinisierten und unmyelinisierten sensorischen Neuronen im Knochengewebe, die bei Verletzung, Belastung oder Spannung des Gewebes zu schnellen stechenden Schmerzen (myelinisierte Neuronen) und eine verlangsamten stumpfen Schmerzreaktion (unmyelinisierte Neuronen) im Rahmen des akuten Traumas führen^{121,122}.

Eine erste wissenschaftliche Untersuchung, die sich ausschließlich auf Tibiaschaftfrakturen und die anterioren Knieschmerzen beschränkt, publizierten Mir et al. (2013). Die Autoren verglichen unter Verwendung eines biomechanischen Versuchsaufbaus eine unversehrte Tibia mit einer mit einem intramedullären Verriegelungsnagel versorgten Tibia sowie eine humane Tibia, deren Nagel wieder entfernt wurde, auf ihre biomechanischen Eigenschaften. In Ihrem biomechanischen Modell konnten die Autoren nachweisen, dass die mechanischen Belastungswerte in der Tibia durch den Nagel und das chirurgisch zugefügte Eintrittsportal sowohl im Stehen, Laufen und Knien deutlich höher sind als bei dem unversehrten Präparat (+350-550%). Interessanterweise bleiben diese Werte selbst nach Entfernung des Nagels signifikant erhöht (+45-50%). Je höher der Verlust des proximalen anterioren tibialen Kortex an der Nageleintrittsstelle, desto extremer steigt die Belastung und Spannung innerhalb der proximalen Anteile der Tibia (+2067-3039%; nach Nagelentfernung +865-1724%). Dementsprechend schlussfolgern die Autoren, dass der Nagel alleine, aber vor allem der Verlust des proximalen anterioren Kortex der Tibia nahe der Eintrittsstelle des Nagels, die Biomechanik des Röhrenknochens stark beeinflussen und die dabei entstehende Belastung und Spannung innerhalb der proximalen Anteile der Tibia zur anterioren Knieschmerzsymptomatik beiträgt¹¹⁹.

4.3.6 Postoperative muskuläre Anpassungsreaktionen

Dass eine chirurgische Korrektur einer proximalen Tibiaschaftfraktur postoperativ zu einer veränderten Beanspruchung der entsprechenden Beinmuskulatur führt und damit entsprechende Anpassungsvorgänge verbunden sind, erscheint auf den ersten Blick sehr eingehend. Eine Vielzahl von Studien hat sich den muskulären Veränderungen im Rahmen der intramedullären Tibianagelung angenommen und deren Einfluss auf die Entstehung des anterioren Knieschmerz beschrieben^{74,123}.

So konnten Väistö et al. (2007) in einer prospektiven Studie an 40 Patienten nachweisen, dass eine postoperative Schwäche des musculus quadriceps femoris acht Jahre nach der Intervention sowie niedrige funktionale Knie-Scores mit der Entstehung von anterioren Knieschmerzen assoziiert sind. Den Autoren gelang es abzugrenzen, dass eine Schwäche des musculus biceps femoris hingegen in keinem signifikanten Zusammenhang mit der Schmerzsymptomatik steht¹²³. Dieser signifikanten Wechselwirkung zwischen der entsprechenden Schmerzkomplikation und einer funktionellen Schwäche der Extensoren der Oberschenkelmuskulatur widersprechen hingegen Esan et al. (2017) in einer in 2017 publizierten Studie. Von den 36 untersuchten Patienten beschrieben 19,4% subjektivempfundene anteriore Knieschmerzen und es konnte kein signifikanter Kraftunterschied der Extensoren im Vergleich zur schmerzfreien Patientengruppe nachgewiesen werden ($158,43 \pm 43$ N, $189,54 \pm 74,63$ N, $p=0,304$)¹¹³.

4.3.7 Infektionen

Aufgrund der meist traumatologischen Genese von Tibiaschaftfrakturen und den damit einhergehenden extensiven Weichteil- und Knochenschäden stellen sie die häufigste offene Fraktur des menschlichen Körpers dar¹²⁴⁻¹²⁹. Hiermit assoziiert ist ein ausgesprochen hohes Risiko für Infektionen der Wundregion und des Frakturspaltes, welches sich in hohen Raten an infizierten Pseudarthrosen widerspiegelt^{126,129,130}. Die ausgesprochen geringe Weichteildeckung des Kniegelenks bedingt in diesem Rahmen eine zusätzliche Gefährdung bei proximalen Tibiaschaftfrakturen¹³¹. Aus diesem Grund wird die exakte zeitliche Strategie der chronologischen Wund- und Frakturversorgung aus chirurgischer Perspektive meist kritisch diskutiert. Weitestgehend etabliert ist eine primäre Versorgung per Fixateur externe und anschließender sekundärer tibialer intramedullärer Nagelimplantation nach Behandlung durch Antibiotikagabe und entsprechendem Abklingen der Inflammation, um das postoperative Infektionsrisiko zu minimieren^{11,15,24,106,126,129}. Nichtsdestotrotz besteht weiterhin eine ausgesprochen prominente Problematik bei Versorgung von proximalen extraartikulären Tibiaschaftfrakturen aufgrund der beschriebenen ätiologischen und anatomischen Prädisposition eine postinterventionelle Infektion zu erleiden, die sich neben Wundheilungsstörungen und Pseudarthrosen klinisch vor allem durch eine anteriore Knieschmerzsymptomatik bemerkbar macht^{94,106,110}.

5 Behandlung und Prävention der anterioren Knieschmerzsymptomatik

Gleichermaßen vielfältig wie die bisherigen ätiologischen Erklärungen des anterioren Knieschmerzes sind die entsprechenden Ansätze zur Prävention und postoperativen Behandlung.

5.1 Nagelentfernung

Ein etablierter Behandlungsansatz ist die Nagelentfernung, welche von vielen Autoren favorisiert wird. In der bereits aufgeführten Studie von Court-Brown et al. (1997), die eine postoperative Schmerzinzidenz von 56% in allen behandelten Patienten identifizierte, führte die Nagelentfernung in 60 der 62 Schmerzpatienten zu einer signifikanten Schmerzlinderung²⁴. Die Daten einer Studie von Keating et al. (1997) stützen diese These. In Ihrer Untersuchung zeigten 45% aller Schmerzpatienten eine komplette, 25% eine partielle und nur 20% keine Besserung der anterioren Knieschmerzen¹⁰⁵. Ebenso erreichten in der Studie von Väistö et al. (2008) die erfassten Patienten 1,6 Jahre nach Nagelentfernung in 54% der Fälle eine Besserung der Schmerzen¹⁰⁶. Eine Studie von Zhang et al. (2017) mit einer vergleichbar jungen Patientengruppe mit einem Durchschnittsalter von 30,2 Jahren beschäftigt sich ebenso mit dem direkten Einfluss der Nagelentfernung auf die anteriore Schmerzsymptomatik. Die Autoren teilen die Patienten anhand einer visuellen Analogskala in moderate/schwere Schmerzen (VAS ≥ 4) und milde/keine Schmerzen (VAS < 4) ein. Insgesamt 42% der Patienten fielen demnach in die Schmerzgruppe und konnten durch die Nagelentfernung eine signifikante Schmerzlinderung erzielen ($p < 0,05$; VAS $5,8 \pm 0,9$ vor Intervention, VAS $4,3 \pm 1,7$ sechs Wochen nach Nagelentfernung, VAS $3,6 \pm 1,6$ in der letzten Nachfolgeuntersuchung). Insgesamt führte die Nagelentfernung demnach in 75% der Patientenpopulation zur kompletten Schmerzbefreiung, in keinem Fall zu einer Verschlimmerung und in 25% der untersuchten Patienten blieb die Symptomatik bestehen ($p < 0,05$)¹³². Die im Rahmen einer Studie von Turkmen et al. (2017) durchgeführten funktionellen Nachuntersuchungen von mit Tibiaverriegelungsnageln versorgten Patienten widerspricht diesen Ergebnissen. In Ihrer Untersuchung konnte keine signifikanter Einfluss in Hinblick auf den HSS ($p = 0,06$), Lysholm-Knee-Score

($p=0,06$), sowie der Prävalenz des anterioren Knieschmerzes durch Nagelentfernung erreicht werden¹¹⁵.

5.2 Chirurgische Denervierung

Ein weitaus radikalerer Behandlungsansatz, der von einer Vielzahl von Autoren diskutiert wird, ist eine interventionelle Denervierung des Knies zur Behandlung des postoperativen anterioren Knieschmerzes^{133,134}. Zum heutigen Stand der Forschung existiert keine Studie, die sich mit der chirurgischen Denervierung bei persistierenden anterioren Knieschmerzen nach intramedullärer Verriegelungsnagelung von Tibiaschaftfrakturen auseinandersetzt. In einer im Jahr 1996 von Dellon et al. (1996) publizierten Studie unterzogen sich 70 Patienten einer selektiven Denervierung des Knies (ramus infrapatellaris des nervus saphenus) bei persistierender Schmerzsymptomatik nach totaler Endoprothetik des Knies, Trauma oder Osteotomie. Bei allen Patienten konnte anästhetisch präoperativ ein kompletter Nervenblock erreicht werden und in der subjektiven postoperativen Einschätzung durch einen Fragebogen und Ermittlung der Schmerzsymptomatik über eine visuelle Analogskala (≥ 5 Punkte Verbesserung postinterventionell) profitierten 86% der Patienten von dem Verfahren¹³⁴. Eine vergleichbare Studie, die sich auf den Einschluss von proximalen extraartikulären Tibiaschaftfrakturen beschränkt und die Denervation des Knieareals beinhaltet, existiert zum aktuellen Zeitpunkt nicht.

5.3 Wait-and-See

Neben interventionellen Behandlungsansätzen bevorzugen einige Autoren hingegen bei bestehender anteriorer Schmerzsymptomatik eine „Wait-and-See“-Strategie. Besonders im Hinblick auf die erneuten intraoperativen Verletzungsrisiken, die sich bei einer zweiten Intervention ergeben, argumentiert eine Vielzahl der Autoren für diesen Behandlungsansatz als Primärstrategie. Wie bereits erwähnt konnten Väistö et al. (2008) in ihrer acht Jahre postoperativen Follow-up-Untersuchung nachweisen, dass von den 28 behandelten Patienten die Schmerzsymptomatik in 46% der Fälle verschwand¹⁰⁶. Jedoch widersprechen andere Studien diesen Ergebnissen¹³⁵. Ryan et al. (2014) sammelten mithilfe ihres retrospektiven Studiendesigns Daten über einen Zeitraum von 15 Jahren,

um die These zu bestätigen, dass die Schmerzsymptomatik negativ mit der Zeit seit der Operation korreliert. Insgesamt konnten sie 443 Fälle in die Studie einschließen und auswerten. Entgegen ihrer Erwartung korrelierte das Vorhandensein der anterioren Knieschmerzen jedoch weder positiv noch negativ mit der Zeit seit der operativen Intervention ($p=0,18$).

5.4 Prävention durch Auswahl der geeigneten chirurgischen Operationstechnik

Gegenüber den genannten Behandlungsmethoden weisen Bishop et al. (2018) vor allem auf die direkte Prävention des postoperativen anterioren Knieschmerz im Sinne der korrekten Auswahl der geeigneten chirurgischen Methodik hin²⁰. Dabei heben die Autoren besonders die Verwendung einer Operationstechnik unter Extension hervor, d.h. die Auswahl eines supra- oder parapatellaren Zugangsportals, da diese auf niedrigere Inzidenzen von postoperativen Schmerzen im Vergleich zu historischen Datenreihen hinweisen^{106,136,137}. In der Gegenüberstellung mit der populären infrapatellaren Methodik konnten beide Verfahren ein kleineres Risiko zur Verletzung des infrapatellaren Astes des nervus saphenus erzielen und schonen gleichzeitig die Knieregion, welche unter besonderen Druck beim Knien steht und damit durch die ausgeprägte Schmerzsymptomatik große Einschnitte in die Lebensqualität der Patienten darstellt^{136,138}. Darüber hinaus empfehlen Bishop et al. (2018) präventiv die korrekte Abmessung der Nagellänge sowie die Verletzung anderer anatomischer Strukturen wie den Gelenkknorpel der Trochlea oder Patella zu vermeiden²⁰.

Die im Rahmen der vorliegenden Dissertation durchgeführten Untersuchungen sollen an dieser Stelle einen Beitrag zur bereits angeklungenen Kontroverse, ob die Verwendung eines suprapatellaren Zugangsportals präventiv durch Verhinderung der dargestellten ätiologischen Ansätze die Entstehung der beschriebenen anterioren Knieschmerzsymptomatik minimieren kann, leisten. Hierzu werden die Erkenntnisse aus den histologischen, unfallchirurgischen und biomechanischen Untersuchungen im Diskussionsteil der vorliegenden Dissertation in den Kontext zum wissenschaftlichen Kenntnisstand gesetzt.

6 Material und Methoden

6.1 Probengewinnung

6.1.1 Histologische Untersuchungen

Im Rahmen einer totalen Kniearthroplastik bei ausgedehnter Osteoarthritis wurde fünf Patienten in der Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie des Elbeklinikums in Stade, Deutschland ein Paket aus Menisken, ligamentum transversum genus und Teilen des Hoffa'schen Fettkörperchens entnommen (Proben LIG 1-5). Daraufhin wurden die Präparate zur Erhaltung in 4%-Paraformaldehyd eingelegt und für die histologischen und immunhistochemischen Untersuchungen an das Institut für Pathologie der Justus-Liebig-Universität in Gießen gesendet. Im Rahmen einer vorgeschalteten Studie erfolgten einzelne histologische Aufarbeitungen im Labor für experimentelle Unfallchirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen (Univ.-Prof. Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Schnettler).

6.1.2 Kadaverimplantation

Für den radiographischen Vergleich der infra- und suprapatellaren Operationstechnik der Verriegelungsnagelung von proximalen Tibiafrakturen wurden 19 menschliche Kavader aus dem Körperspenderprogramm des Instituts für Anatomie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Deutschland bereitgestellt. Hierbei wurden neun weibliche und zehn männliche Körperspender im Durchschnittsalter von 81,5 Jahren (Spannweite 58 bis 95 Jahre), die prä mortal eine schriftliche Zustimmung der Nutzung ihrer Körper für Lehr- und Forschungszecke erteilt hatten, in die Untersuchungen eingeschlossen.

6.1.3 Tibiaimplantation

Für einen biomechanischen Vergleich des Nagelverhaltens eines T2-Standard-Nagels mit einem speziell für die suprapatellare Nagelinsertion entwickelten Prototypen und der anschließenden Messung der Rotation und Dislokation der Frakturfragmente wurden die Tibien (Fresh Frozen Tibia) einer 85-jährigen weiblichen Körperspenderin und anatomisch identische Nachbildungen aus synthetischem Knochenmaterial (Rapid Bone) von Stryker Osteosynthesis zur Verfügung gestellt. Die Untersuchungen wurden im

Institut für Biomechanik der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau (Prof. Dr. Peter Augat) im Auftrag der Stryker Trauma GmbH, Schönkirchen, Deutschland durchgeführt.

6.2 Histologische Untersuchungen

Die histologischen Untersuchungen wurden durch das Ethikkomitee der medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt und die Patienten gaben präinterventionell eine schriftliche Genehmigung für die Nutzung der intraoperativ gewonnenen Proben ab. Die histologischen und immunhistochemischen Versuche wurden am Institut für Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt.

6.2.1 Fixierung und Einbettung

Die Präparate wurden nach Ankunft in Gießen in 4%-Phosphat-gepufferten Paraformaldehyd (Merck, Deutschland) immersionsfixiert, in 0,1 M Phosphat-Puffer gewaschen und durch 10%-Ethylenediaminetetraessigsäure (EDTA) für 14 Tage dekalkifiziert. Im Anschluss an diese Behandlung erfolgte die Dehydrierung der Pakete in einer Serie von ansteigenden Ethanol-Konzentrationen und die abschließende Einbettung in Paraffin sowie in Epoxidharz für Teile der Proben LIG 1 und 2.

6.2.2 Zuschnitt der Präparate

Die paraffinierten Präparate der Proben LIG 1-5 wurden im Rotationsmikrotom (2155; Leica, Wetzlar, Deutschland) auf serielle 3-5 µm und 10-30 µm dicke Präparate zugeschnitten und auf Objektträger aufgetragen. Während die dünnen Schnitte den histologischen immunhistologischen Färbungen dienten, ermöglichten die dicken Schnittpräparate spätere 3D-immunhistochemische Rekonstruktion und Analyse der histologischen Strukturen am konfokalen Lasermikroskop. Abschließend folgte die Aushärtung der Objektträger im Hybridisierungssofen für eine Stunde bei 60 °C.

Zusätzlich wurden aus den in Epoxidharz eingebetteten Präparaten der Proben LIG 1 und 2 mithilfe des Rotationsmikrotoms (2155; Leica, Wetzlar, Deutschland) serielle 0,5 µm dicke Präparate in Semidünnschnitttechnik angefertigt.

6.2.3 Toluidinblau-Färbung

Zur Färbung der Semidünnschnitte wurden die Präparate in einer wässrigen Lösung von 1% Toluidinblau O (Carl Roth GmbH, Deutschland) für zehn Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und darauffolgend zur Differenzierung und Entwässerung mit 70% und 100% Ethanol für jeweils fünf Minuten behandelt sowie abschließend mit einem Deckglas von DePex (Serva, Heidelberg, Deutschland) eingedeckelt.

Es erfolgte die Generierung von Aufnahmen der Präparate mithilfe eines Lichtmikroskops (Axiophot 2; Zeiss, Jena, Deutschland) und dem integrierten Fotomodul (DC500; Leica, Bensheim, Deutschland).

Die Toluidinblau-Färbung wird bevorzugt bei Anwendung Schnellschnitttechnik eingesetzt, da sich der verwendete Farbstoff im Gegensatz zu anderen Mitteln eignet das im Vergleich zu Paraffin deutlich dichtere und festere Epoxidharz zu durchdringen und eine zufriedenstellende Färbung zu ermöglichen. Dabei führt die Verwendung von Toluidinblau zu einer blavioletten, metachromatischen Färbung der Extrazellulärmatrixbestandteile des Bindegewebes, deren farblichen Abstufungen der Darstellung der Elektronendichte im Rahmen einer elektronenmikroskopischen Abbildung entsprechen.

6.2.4 Toluidinblau-Safranin-Färbung

Dem Prozess der Toluidinblau-Färbung entsprechend erfolgte die Färbung einer zusätzlichen Serie von Semidünnschnittpräparaten mit einer kombinierten Lösung von 1% Toluidinblau O und 10% Safranin O (Carl Roth GmbH, Deutschland).

Die Kombination von Toluidinblau mit Safranin, welches zur selektiven Darstellung von Glykosaminoglykanen der Extrazellulärmatrix der Präparate dient, ermöglicht die proportionale visuelle Abbildung des Glykosaminoglykangehalts des kollagenen Bindegewebes in rötlichen Farbtönen und erzielt damit einen gewünschten visuellen Kontrast von Bindegewebe zu Nervengewebe und Gefäßen.

6.2.5 Immunhistochemische PGP9,5-Färbung

Die in Paraffin eingebetteten 3-5 µm Schnitte wurden durch Behandlung mit einer Reihe von unterschiedlichen Aceton-Konzentrationen und einem abschließenden Waschpuffer (Tris NaCl mit 0,025% Triton-X-100, pH 7,4) rehydriert und anschließend in einer 3%-H₂O₂-Lösung für fünf Minuten inkubiert. Um die Neuronen in den Präparaten darstellen zu können, erfolgte die immunhistochemische Markierung der Schnitte mithilfe eines Antikörpers gegen das pan-neuronale Markerprotein Genprodukt 9,5 (PGP9,5). Hierzu wurden die Proben im nächsten Schritt über Nacht mit dem polyklonalen anti-rabbit-PGP9,5-Antikörper (Biotrend, Köln, Deutschland) in einer 1:10000 Pufferlösung (Dako, Glostrup, Dänemark) behandelt. Nach einem Waschvorgang wurden die Schnitte für 30 Minuten mit einem sekundären goat-anti-rabbit-Antikörper (1:500; Vector, Burlingame, Kalifornien, USA), welcher in Waschpuffer mit 1%-bovinen Serumalbumin gelöst war, behandelt. Einem weiteren Waschvorgang folgte die Behandlung der Schnitte mit einem Avidin-Biotin-Komplex (Horseradish-Peroxidase-Avidin, Dako Omnis) für 30 Minuten und darauffolgend eine Inkubation für fünf Minuten mit NovaRed (Vector). Zur Darstellung der Nuclei wurde Hämatoxylin verwendet und die Proben abschließend mit einem Deckglas von DePex (Serva) fertiggestellt. Es wurden mehrere Aufnahmen der Objektträger mithilfe eines Lichtmikroskops (Axiophot 2; Zeiss, Jena, Deutschland) und dem integrierten Fotomodul (DC500; Leica, Bensheim, Deutschland) erzeugt.

PGP9,5 ist ein lösliches zytoplasmatisches Protein, welches sich in Überfluss in Neuronen und Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems befindet. Aus diesem Grund eignet es sich als Markerprotein zur immunhistochemischen Darstellung von Nervenfasern.

6.2.6 Immunhistochemische Opal-Färbung - 3D-konfokale Lasermikroskopie

6.2.6.1 *Verwendete Antikörper und Fluorophore*

a) *Primärer Antikörper 1: anti-S100*

Zur Markierung von myelinisierten Nervenfasern in den Präparaten erfolgte die Anwendung des polyklonalen rabbit-anti-human-Antikörper anti-S100 (Z0311) von Dako Omnis (Agilent, Santa Clara, Kalifornien, USA). Dieser eignet sich durch seine Bindung

an das menschliche S100-Protein zur Darstellung von Gliazellen im Gehirn, Ependymzellen und der Schwannzellen des peripheren Nervensystems. Für die Optimierung des immunhistochemischen Signals wurde der Antikörper anti-S100 im Verhältnis 1:5000 mit Antikörper-Diluent grün (Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Deutschland) verdünnt.

b) Fluorophor Antikörper 1: Opal 570nm

Als reaktives Fluorophor für anti-S100 erfolgte die Verwendung von Opal 570nm (Opal™ 7-Colour Manual IHC Kit, PerkinElmer Phenoptics™, Akoya Biosciences, Menlo Park, Kalifornien, USA). Das Fluorophor wurde hierzu mit dem Amplification-Diluent des verwendeten Kits im Verhältnis 1:200 verdünnt.

c) Primärer Antikörper 2: anti-Neurofilament

Um die unmyelinisierten Nervenfasern in den Präparaten zu markieren, wurde der polyklonale mouse-anti-human-Antikörper anti-Neurofilament von Dako Omnis (Agilent, Santa Clara, Kalifornien, USA) eingesetzt. Neurofilamente gehören zur Familie der intermediären Filamente und dienen als strukturelle Elemente des neuronalen Zytoskeletts der Interkonnektion mit Aktinmikrofilamenten, Mikrotubuli und anderen intermediären Filamenten. Damit eignet sich der Antikörper zur Darstellung von Axonen des zentralen und peripheren Nervensystems. Der Antikörper anti-Neurofilament wurde im Verhältnis 1:100 mit Antikörper-Diluent grün (Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Deutschland) verdünnt.

d) Fluorophor Antikörper 2: Opal 520nm

Zur Fluoreszenzmarkierung von anti-Neurofilament erfolgte die Verwendung von Opal 520nm (Opal™ 7-Colour Manual IHC Kit, PerkinElmer Phenoptics™, Akoya Biosciences, Menlo Park, Kalifornien, USA). Das Fluorophor wurde hierzu mit dem Amplification-Diluent des Kits in dem Verhältnis 1:200 verdünnt.

6.2.6.2 Vorbereitung und zeitlicher Ablauf der Versuche

Für die immunhistochemische Färbung und anschließende Auswertung sowie 3D-Rekonstruktion der histologischen Strukturen mithilfe des konfokalen Lasermikroskops wurden mehrere 3-5 μm dünne und 10-30 μm dicke Schnittpräparate der Patientenproben (LIG 1-5) dem folgenden Färbeprotokoll unterzogen. Die unterschiedliche Dicke der Schnitte ergab sich aufgrund der Limitation, dass sich die Proben in unterschiedlicher Qualität am Mikrotom zuschneiden ließen. Für die dicken Präparate wurde hierbei versucht, die maximale Dicke zu ermöglichen, die bei LIG 3, 4 und 5 bei 30 μm lag, während bei LIG 1 und 2 nur eine maximale Dicke von 10 μm zuließen ohne dabei die Qualität der hergestellten Schnittpräparate zu beeinträchtigen.

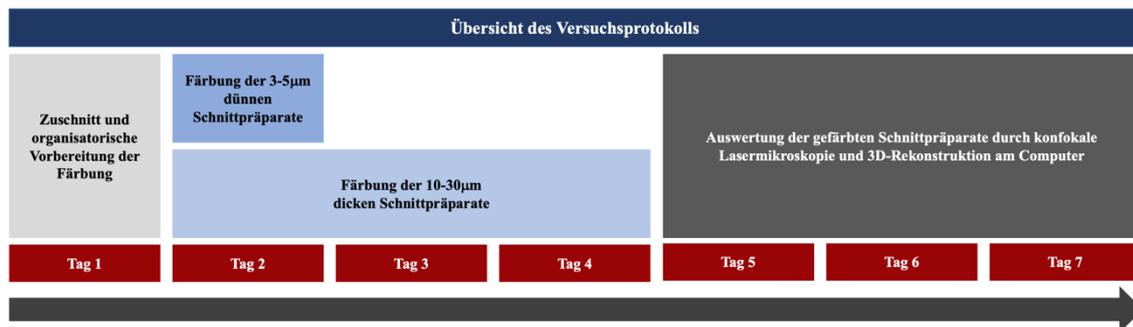


Abbildung 7 Übersicht des Versuchsprotokolls der histologischen Untersuchungen (Histologie)

Die Proben LIG 3, 4 und 5 durchliefen das Versuchsprotokoll, bestehend aus Zuschnitt, Färbung und Auswertung, einzeln, während die Proben LIG 1 und 2 parallel gefärbt wurden. Die Gesamtdauer des Versuchsprotokolls lag bei sechs bis sieben Tagen, je nachdem wie aufwendig sich die Aufnahmegenerierung am konfokalen Lasermikroskop herausstellte. Hierzu erfolgte am ersten Tag des Versuchsprotokolls zunächst der Zuschnitt und die organisatorische Vorbereitung der Färbung, um sicherzustellen, dass alle benötigten Materialien (Antikörper, Fluorophore, Waschpuffer, etc.) vorhanden waren, damit ein problemfreier Ablauf der Versuchsdurchführung gewährleistet war. Die Färbung der dünnen (3-5 μm) Präparate erfolgte am zweiten Tag des Versuchsprotokolls, während die die Behandlung der dicken (10-30 μm) Schnitte aufgrund der längeren Inkubationszeiten drei Tage (dritter bis fünfter Tag des Versuchsprotokolls) in Anspruch nahm. Die anschließende Auswertung am konfokalen Lasermikroskop und die 3D-

Rekonstruktionen nahmen drei bis vier Tage in Anspruch. Abbildung 8 stellt einen Überblick der Daten der Versuchsdurchführung für jede Probe (LIG1-5) dar.

Daten der Versuchsdurchführung der immunhistochemischen Opal-Färbung										
Probe	LIG 1		LIG 2		LIG 3		LIG 4		LIG 5	
Dicke der Schnittpräparate	3-5µm	10µm	3-5µm	10µm	3-5µm	30µm	3-5µm	30µm	3-5µm	30µm
Datum des Zuschnitts	14. Nov 2019		14. Nov 2019		05. Sept 2019		19. Sept 2019		26. Sept 2019	
Durchführung der Färbung	15-17. Nov 2019		15-17. Nov 2019		06.-08. Sept 2019		20.-22. Sept 2019		27.-29. Sept 2019	
Auswertung am Mikroskop	17.-20. Nov. 2019		17.-20. Nov. 2019		08.-10. Sept 2019		22.-25. Sept 2019		29. Sept - 2. Okt 2019	

Abbildung 8 Versuchsdurchführung der Opal-Färbung (Histologie)

6.2.6.3 Vorbehandlung

Die Schnittpräparate wurden vor Durchführung der immunhistochemischen Färbung in Xylol deparaffiniert und anschließend mit einer Serie von Ethanol-Lösungen in absteigender Konzentration rehydriert (siehe Abbildung 9).

Vorbehandlung / Entparaffinieren							
Verwendetes Mittel	Xylol	Xylol	100% EtOH	100% EtOH	96% EtOH	70% EtOH	Milli H ₂ O
Dauer in Minuten	5 min	5 min	5 min	5 min	5 min	5 min	5 min
Gesamtzeit 35 Minuten							

Abbildung 9 Vorbehandlung der Opal-Färbung (Histologie)

6.2.6.4 Färbung

a) Antikörper 1: anti-S100

Nach der Vorbehandlung wurden die Schnittpräparate zunächst mit einem Fettstift umrandet und im Ofen bei 37 °C für zehn Minuten in einer Enzymlösung (Enzyme Pretreatment Kit, Wetzlar, Deutschland) inkubiert sowie anschließend die unspezifischen Bindungsstellen für zehn Minuten bei Raumtemperatur geblockt (Blocking Diluent, Opal™ 7-Colour Manual IHC Kit, PerkinElmer Phenoptics™, Akoya Biosciences,

Menlo Park, Kalifornien, USA). Es folgte die Inkubation mit dem primären Antikörper anti-S100 (Dako Omnis) für eine Stunde bei Raumtemperatur im Falle der 3-5 µm Schnitte und bei 4 °C über Nacht für die 10-30 µm Präparate. Nach Abspülen der Schnitte und zweifachem Waschprozess mit TBS-T-Puffer (Tris-buffered saline with Tween 20) wurde wiederum mit Meerrettichperoxidase (Opal Polymer Horseradish Peroxidase Mouse + Rabbit, Opal™ 7-Colour Manual IHC Kit, PerkinElmer Phenoptics™, Akoya Biosciences, Menlo Park, Kalifornien, USA) für zehn Minuten bzw. drei Stunden inkubiert. Nach Durchführung eines erneuten identischen Waschprozesses mit TBS-T-Puffer folgte die Inkubation mit dem sekundären Antikörper Opal 570nm (Akoya Biosciences) Fluoreszenzmarkierung und Visualisierung von S100 basierend auf der Dicke des Schnittes für entweder zehn Minuten oder drei Stunden.

b) Antikörper 2: anti-Neurofilament

Nach einem weiteren Waschprozess und Abspülen mit Citrat-Puffer (Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Deutschland) wurden die Schnitte zur Vorbereitung der zweiten Antikörperfärbung in einer Mikrowelle (NN-GD38HS, Panasonic, Kadoma, Japan) für zunächst 20 Sekunden bei 1000W-Leistung und direkt anschließend für 15 Minuten bei 100W gekocht. Nach 15-minütiger Abkühlung bei Raumtemperatur wurden die Präparate erneut für zehn Minuten geblockt (Blocking Diluent, Akoya Biosciences), bevor sie mit dem zweiten primären Antikörper anti-Neurofilament (Dako Omnis) für eine Stunde bei Raumtemperatur im Fall der 3-5 µm Schnitten und bei 4 °C über Nacht für die 10-30 µm Präparate inkubiert wurden. Anschließend folgten analog zum Vorgehen bei anti-S100 ein weiterer Waschvorgang, die Inkubation mit Meerrettichperoxidase (Opal Polymer Horseradish Peroxidase Mouse + Rabbit, Akoya Biosciences) und die Inkubation mit dem sekundären Antikörper 520nm Opal (Akoya Biosciences) zur Fluoreszenzmarkierung des anti-Neurofilament Antikörpers.

6.2.6.5 Zellkernfärbung und Cover Slip

Als finaler Schritt der Färbung erfolgte nach einem erneuten Waschvorgang mit TBS-T-Puffer die Inkubation mit 4',6-Diaminidin-2-Phenylindol (Spectral DAPI, Opal™ 7-Colour Manual IHC Kit, PerkinElmer Phenoptics™, Akoya Biosciences, Menlo Park, Kalifornien, USA) zur Fluoreszenzdarstellung der Zellkerne. Abschließend wurden die

Objektträger mit den Proben nach jeweils einem Waschvorgang mit TBS-T-Puffer und H₂O mit einem Deckglas von DePex (Serva) und einem Eindeckmittel (ProLong™ Diamond Antifade Mountant, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) zum Schutz gegen Ausbleichen und Verblässen der fluoreszenzmarkierten Antikörper zur längerfristigen Lagerung ausgehärtet.

Abbildung 10 bildet das allgemeine Färbeprotokoll ab während Abbildungen 11 und 12 die exakte zeitliche Durchführung der Färbungen der dünnen und dicken Schnitte bei Anwendung der allgemeinen Versuchsprotokolls zeigen.

6.2.6.6 Auswertung und 3D-Rekonstruktion

Die Auswertung der gefärbten Schnittpräparate wurde mit einem konfokalen Lasermikroskop der Firma Zeiss (CLSM, LSM 800; Zeiss Mikroskope GmbH, Deutschland) vorgenommen. Mithilfe eines Zeiss-Plan-Apochromat x 40/1,1 Wasser-Objektivs wurden konfokale Aufnahmen der mit den 570nm Opal und 520nm Opal Fluorophoren markierten Antikörper anti-S100 und anti-Neurofilament generiert und anschließend mithilfe der Zeiss-Zen-2.3-SP1-Software bearbeitet. Für die abschließende 3D-Rekonstruktion wurden die Aufnahmen unter Anwendung der Arivis-Vision4D-2.12-Software (Arivis AG, München, Deutschland) überarbeitet.

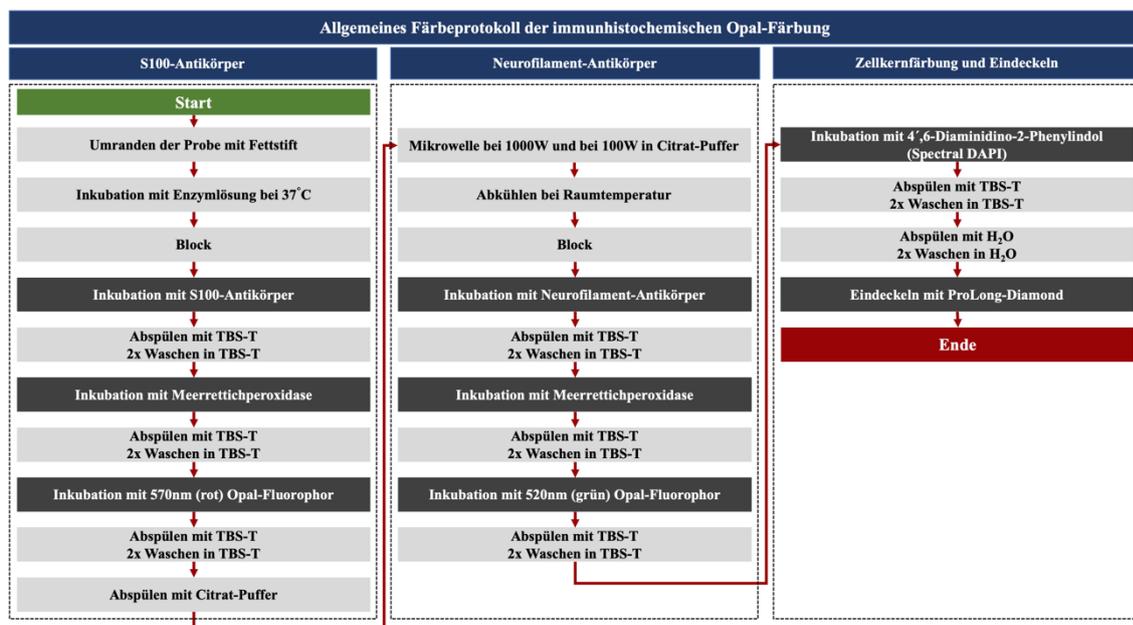


Abbildung 10 Allgemeines Färbeprotokoll der Opal-Färbung (Histologie)

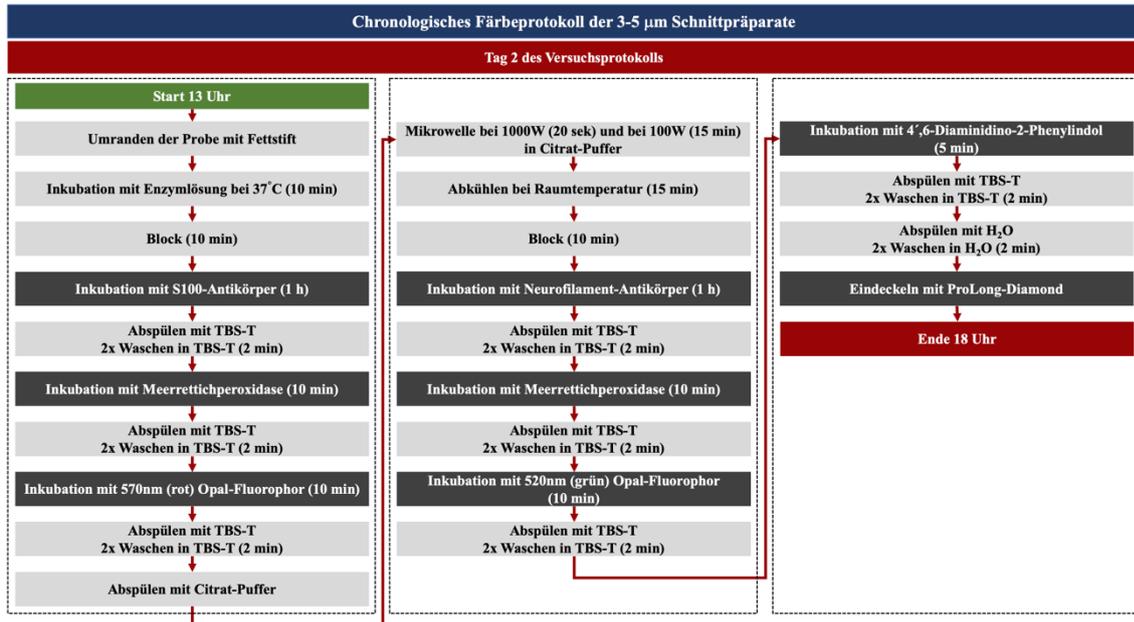


Abbildung 11 Färbeprotokoll der Opal-Färbung - dünne Schnitte (Histologie)

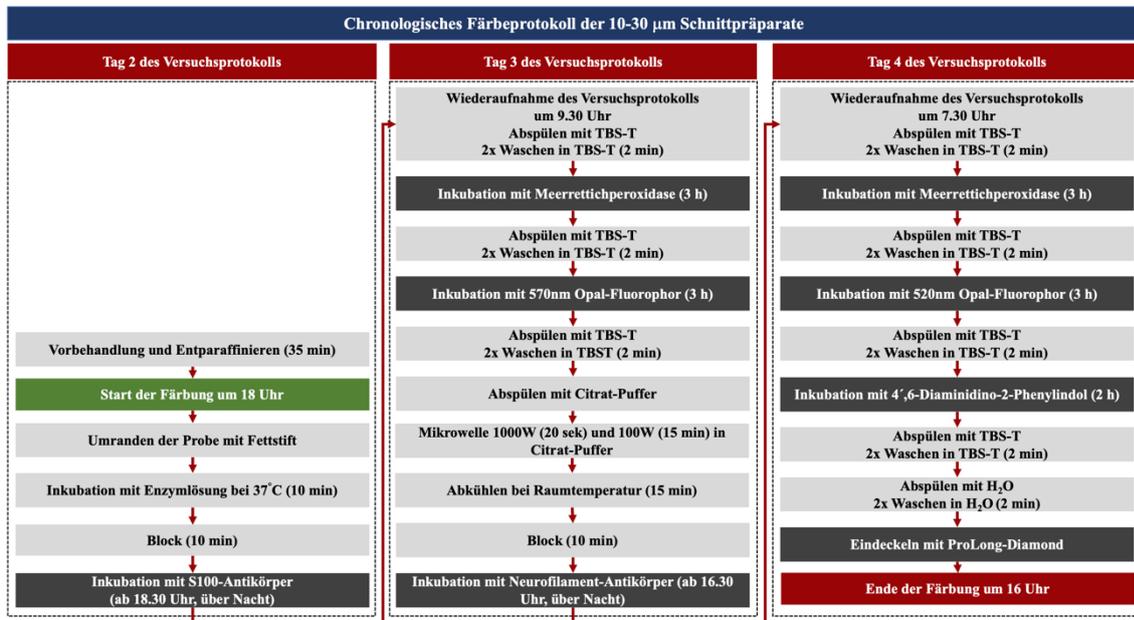


Abbildung 12 Färbeprotokoll der Opal-Färbung - dicke Schnitte (Histologie)

6.3 Kadaverimplantation

Jeder Körperspender wurde sowohl mit der supra- als auch der infrapatellaren Operationstechnik der tibialen Verriegelungsnagelung versorgt. Dabei wurde die entsprechende Körperseite des Kadavers, d.h. linkes und rechtes Kniegelenk, der jeweiligen Interventionstechnik zufällig zugeteilt. Die radiographische Bestimmung des Insertionswinkels anhand von CT-Aufnahmen erfolgte nach der primären Markierung der Tibia mit einem Kirschnerdraht (K-Draht) und der sekundären Implantation eines Polytetrafluorethylen (PTFE) Rohrs zur Simulation der intramedullären Verriegelungsnagelung. Abschließend wurde die Abweichung des chirurgisch-realisierten Eintrittsportals (Eintrittspunkt des PTFE-Rohrs) in Relation zum nach McConnell et al. (2001) empfohlenen Optimum radiographisch bestimmt.

6.3.1 Beschreibung der suprapatellaren Operationstechnik

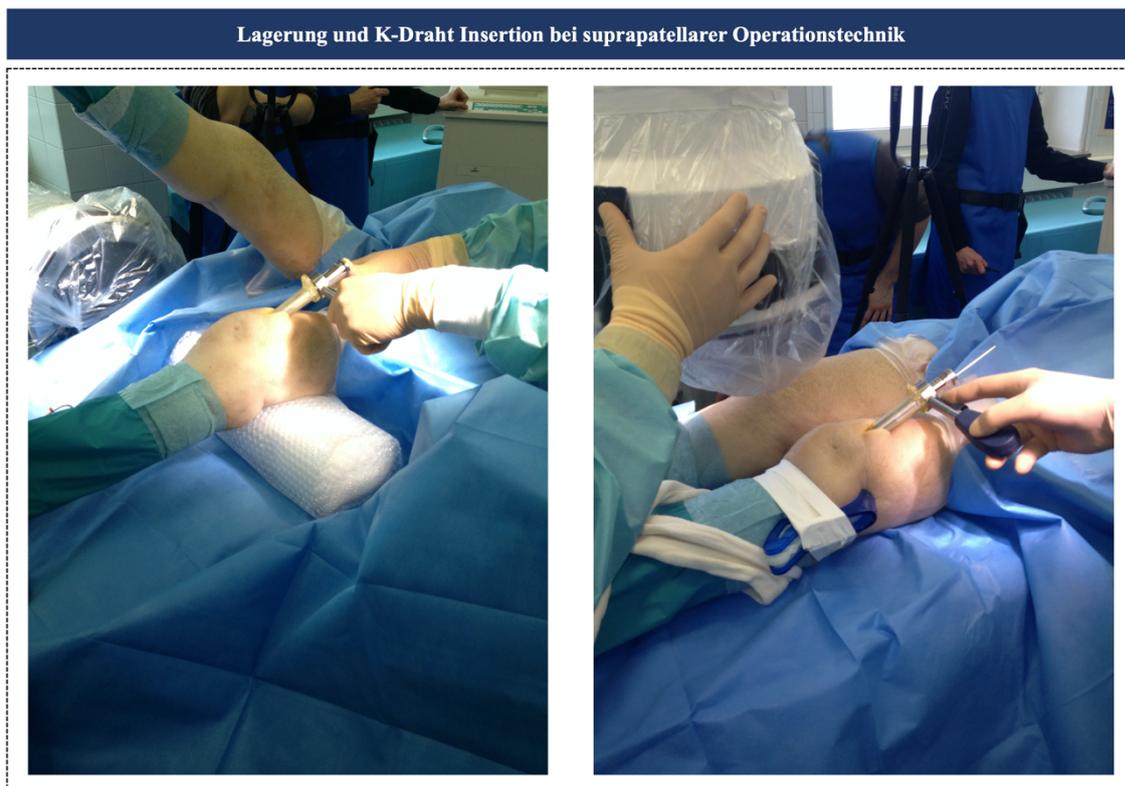


Abbildung 13 Lagerung bei suprapatellarer Operationstechnik (Kadaverimplantation, Bildmaterial zur Verfügung gestellt von Dr. Franke und Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. Schnettler, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel)

Unter Anwendung der suprapatellaren Operationstechnik wurde das Knie in semiextendierter Position (15° Flexion) gelagert. Eine fünf Zentimeter lange Hautinzision am proximalen Pol der Patella in kranialer Ausrichtung bildete die Grundlage für die Spaltung der Quadrizepssehne. Durch den geschaffenen Zugang wurde unter Verwendung der Femurkondylen als anatomische Leitstrukturen eine runde Schutzhülle aus thermoplastischen Polyurethanelastomer in das femoropatellare Gelenk eingeführt und die Insertion eines 3,0 mm starken K-Drahts vorgenommen.

6.3.2 Beschreibung der infrapatellaren Operationstechnik

Das kontralaterale Kniegelenk wurde für die Anwendung des infrapatellaren Interventionsansatzes in 100° Flexion gelagert. Die Hautinzision erfolgte in Mittellinie am distalen Pol der Patella an der tuberositas tibiae. Die Patellarsehne wurde für den transtendinösen Zugang gespalten und ein 3 mm K-Draht unter Verwendung einer Schutzhülle eingeführt.



Abbildung 14 Lagerung bei infrapatellarer Operationstechnik (Kadaverimplantation, Bildmaterial zur Verfügung gestellt von Dr. Franke und Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. Schnettler, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel)

6.3.3 Radiographische Messung des Insertionswinkels - K-Draht

Bei Anwendung beider Operationstechniken erfolgte die Positionierung des K-Drahtes unter Verwendung einer Schutzhülle und einer eingeführten Führungsdrahhülle am korrekten Eintrittspunkt basierend auf den Empfehlungen von McConnell et al. (2001)³¹. Unter radiographischer Kontrolle wurden 3,0 mm starke K-Drähte mit dem Ziel der maximalen Zentralität in der antero-posterioren Projektion und der maximalen Parallelität zur longitudinalen Achse der Tibia in der lateralen Projektion eingeführt. Der Insertionswinkel des K-Drahts wurde in Relation zum posterioren Kortex der Tibia mithilfe des Stryker-ADAPT[®]-Systems (Adaptive Positioning Technology system; Stryker Trauma GmbH, Schönkirchen, Deutschland) gemessen.

6.3.4 Radiographische Messung des Insertionswinkels - PTFE-Rohr

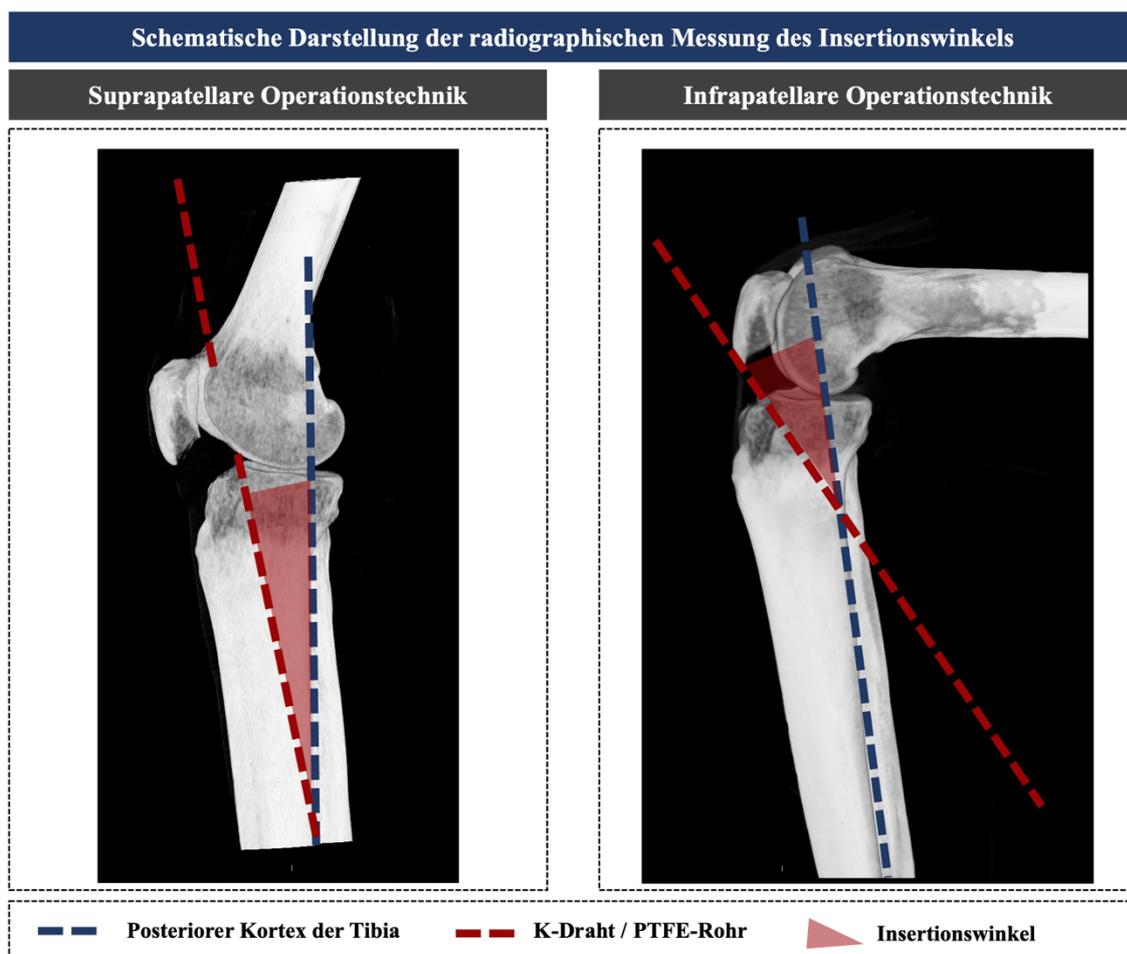


Abbildung 15 Messung des Insertionswinkels (Kadaverstudie, Bildmaterial zur Verfügung gestellt von Dr. Franke und Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. Schnettler)

Im Anschluss an die Messung des Insertionswinkels des K-Drahts wurde dieser als Führungsdraht für den Zugang zum medullären Kanal der Tibia verwendet und mit einem starren 12 mm Reamer für die infrapatellare und einem 12 mm-Eröffnungsbohrer im Rahmen der suprapatellaren Operationstechnik eröffnet. Ein Führungsdraht mit Kugelspitze wurde durch das damit geschaffene Eintrittsportal bis in das Zentrum des distalen medullären Kanals der Tibia vorgeschoben und der Kanal anschließend mit einem flexiblen Reamer auf 10 mm Durchmesser erweitert. Um eine zuverlässige Messung zu ermöglichen wurde ein flexibles 9 mm Polytetrafluorethylen (PTFE) Rohr anstelle des intramedullären Verriegelungsnagel eingeführt. Abschließend erfolgte eine erneute Messung unter Verwendung des Stryker-ADAPT[®]-Systems (Adaptive Positioning Technology System; Stryker Trauma GmbH, Schönkirchen, Deutschland). Hierbei diente das proximale Ende des PTFE-Rohrs als Fixpunkt für die Messung des Insertionswinkels in Relation zum posterioren Kortex der Tibia.

6.3.5 Messung der Verschiebung des chirurgischen Eintrittsportals nach McConnell

Der Eintrittspunkt des K-Drahtes zur interventionellen Versorgung der Tibien im Rahmen der Kadaverimplantation wurde basierend auf den Empfehlungen von McConnell et al. (2001) gewählt und entspricht prinzipiell der in der Literatur beschriebenen Anatomic-Safety-Zone nach Tornetta, die den maximalen Schutz der intraartikulären Strukturen im Rahmen einer tibialen Nagelinsertion gewährleistet^{30,31}.

Mithilfe von CT-Aufnahmen wurde der nach McConnell et al. (2001) empfohlene Eintrittspunkt manuell bestimmt und die Abweichung (in mm) zur Position des PTFE-Rohrs, welches den im Rahmen der Kadaverimplantation erreichten Zugangspunkten der supra- und infrapatellaren Operationstechnik entsprechen, radiographisch in anterior-posteriorer, medio-lateraler und proximal-distaler Projektion bestimmt.

6.3.6 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden mithilfe von IBM-SPSS-V.20 (IBM, Armonk, New York, USA) analysiert. Hierbei erfolgten die statistischen Tests unter Verwendung eines zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalls mit einem p-Wert $\leq 0,05$ zur Bewertung der statistischen Signifikanz. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße (n=19) wurden non-

parametrische Maße der zentralen Tendenz (Median) und Streuung (Interquartilsabstand) angewendet.

6.4 Tibiaimplantation

6.4.1 Verwendete Nageltypen

Um das Nagelverhalten bei tibialer Implantation vergleichen zu können wurden der T2-Standard-Tibia-Nagel von Stryker Osteosynthese und ein für die suprapatellare Operationstechnik entwickelter Prototyp für die chirurgische Simulation der proximalen Tibiafraktur Versorgung verwendet. Während der T2-Nagel über eine Herzog-Biegung von 10° am proximalen Ende der Osteosynthese verfügt, weist der Prototyp eine Krümmung über die komplette Länge des Nagels sowie eine für proximale Frakturen optimierte proximale Verriegelungsschraubenkonfiguration auf (Siehe Abbildung 16).

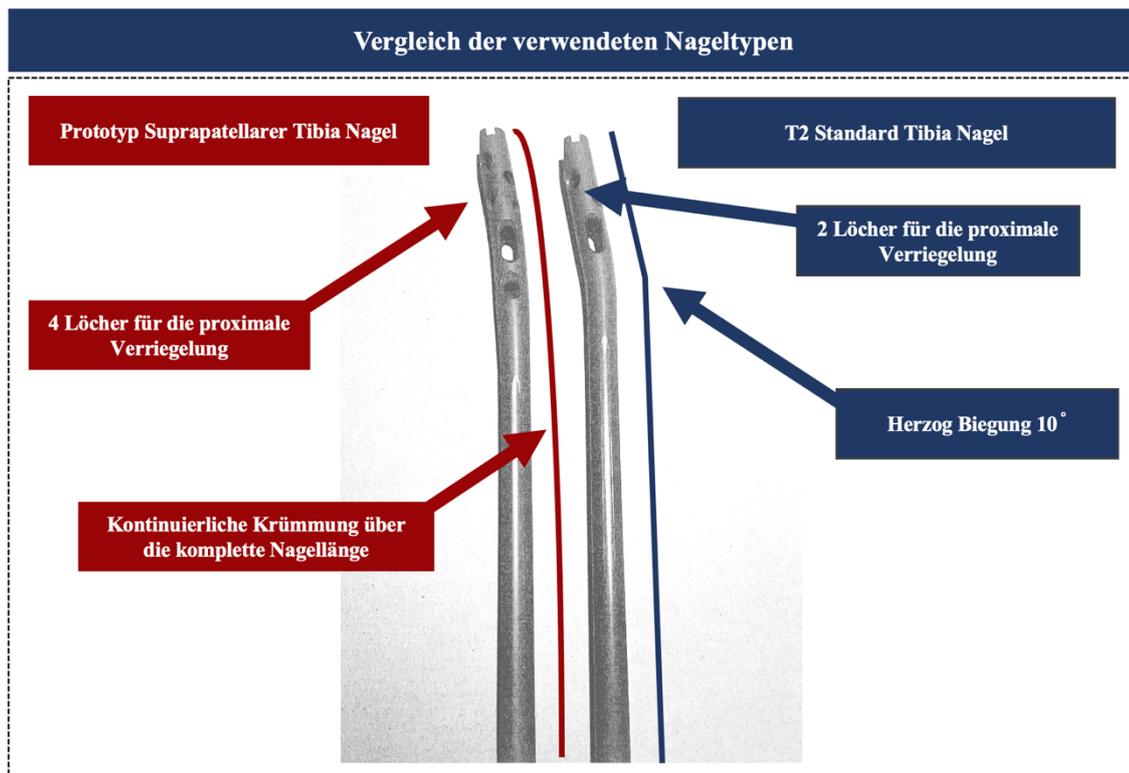


Abbildung 16 Verwendete Nageltypen (Tibiaimplantation, Bildmaterial zur Verfügung gestellt von Stryker Trauma GmbH, Schönkirchen, Deutschland)

6.4.2 Fraktursimulation

In die Körperspendertibien wurde vor der Simulation der unfallchirurgischen Versorgung eine proximale Fraktur mithilfe eines von Stryker Osteosynthesis zur Verfügung gestellten Fraktur-Templates eingesägt. Die Nachbildungen aus synthetischen Knochen wurden bereits mit der gewünschten Fraktur angeliefert. Darüber hinaus wurde mit einem standardisierten Aufsatz für die linke und rechte Tibia sichergestellt, dass der K-Führungsdraht bei der späteren chirurgischen Versorgung an der identischen Stelle eingeführt wurde.

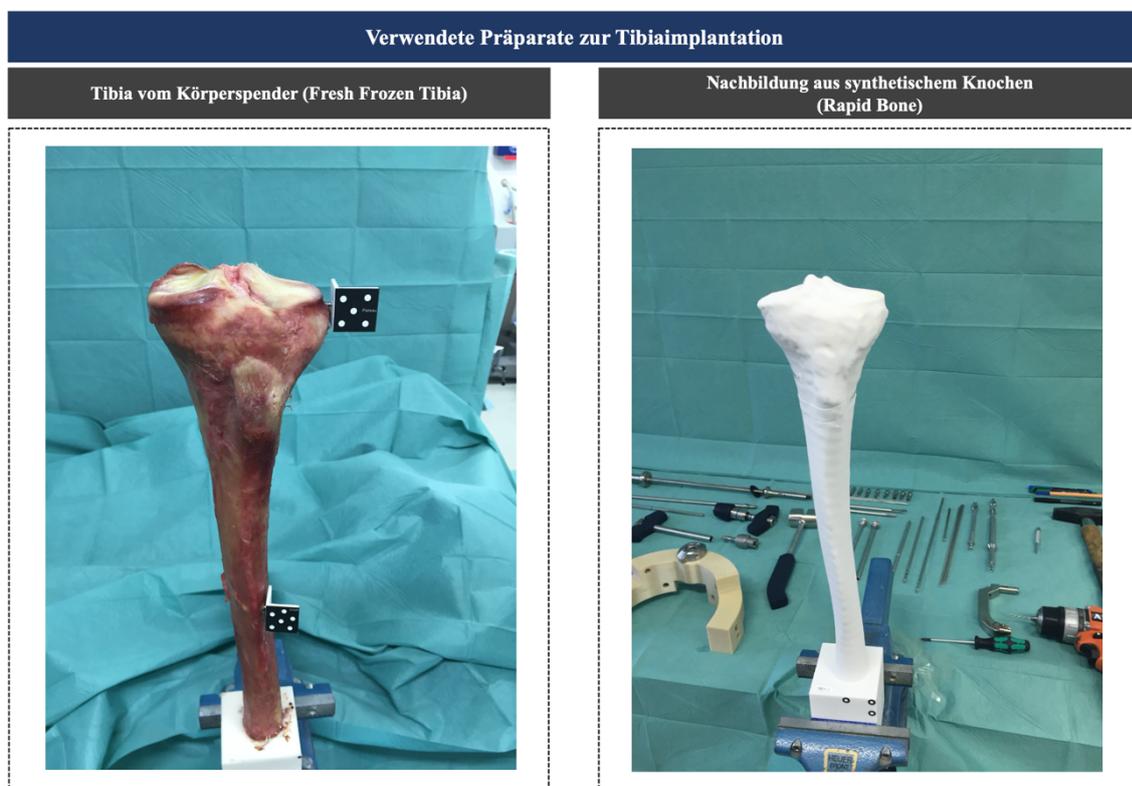


Abbildung 17 Fraktursimulation (Tibiaimplantation, Bildmaterial zur Verfügung gestellt von Dr. Franke und Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. Schnettler)

Einsägen der standardisierten Fraktur in den Kadaverknochen



Abbildung 18 Fraktursimulation, humanes Knochenmaterial (Tibiaimplantation Bildmaterial zur Verfügung gestellt von, Dr. Franke und Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. Schnettler)

Standardisierte proximale Frakturen

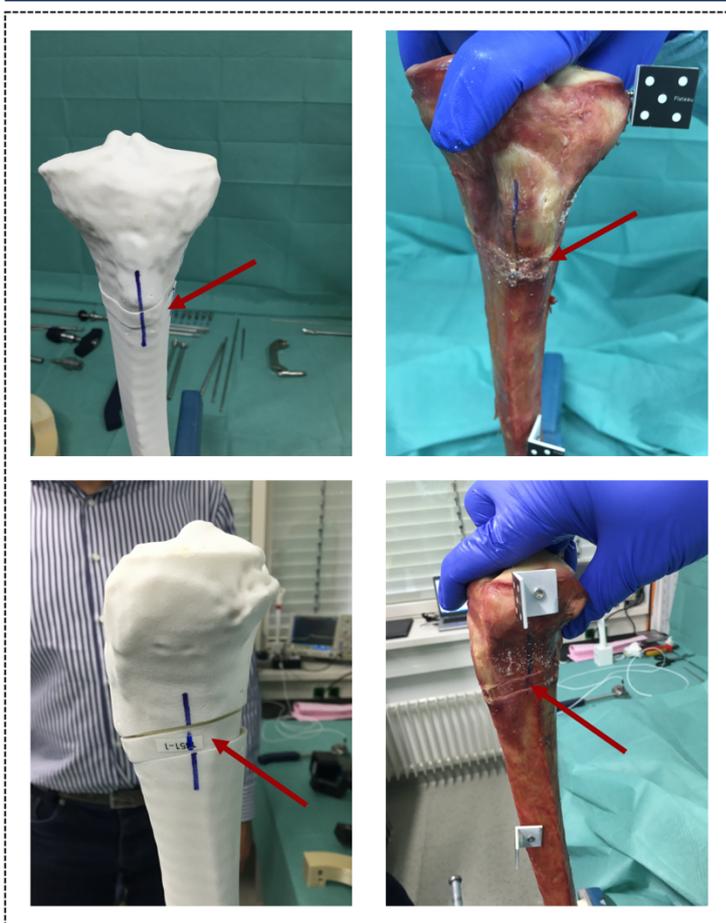


Abbildung 19 Vergleich des synthetischen und humanen Knochenmaterials (Tibiaimplantation, Bildmaterial zur Verfügung gestellt von Dr. Franke und Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. Schnettler)

6.4.3 Protokoll der chirurgischen Simulation

Zur chirurgischen Bewertung der Nageltypen wurde die linke Tibia der Körperspenderin und die Nachbildung aus synthetischem Knochen mit dem Prototyp der suprapatellaren Operationstechnik versorgt. Der T2-Standard-Nagel wurde wiederum für die Frakturversorgung der rechten Tibia verwendet. Die operative Versorgung erfolgte nach einem identischen chirurgischen Protokoll. Zunächst wurde die Simulation der chirurgischen Intervention an der Nachbildung aus synthetischem Knochenmaterial durchgeführt, bevor der Kadaverknochen dem gleichen operativen Protokoll unterzogen wurde.

	Alter (in Jahren)	Körperseite	Knochenart	Ausgewählter Nagel	Knochenlänge (in mm)	Ausgewählte Nagellänge (in mm)	Ausgewählte Nagedurch- messer (in mm)
Körperspender Daten	85	links	Synthetisch	SP	348	345	11
			Kadaver	SP		345	11
		rechts	Synthetisch	T2	350	345	11
			Kadaver	T2		345	11

Abbildung 20 Körperspenderdaten (Tibiaimplantation)

6.4.3.1 Synthetischer Knochen (Rapid Bone)

Im ersten Schritt wurde der synthetische Knochen in der biomechanischen Prüfvorrichtung fixiert und Marker am Tibiaplateau und -schaft für die Messung im PONTOS-5M-System durch die PONTOS-Software-V6.3.0-9 (GOM-Gesellschaft für Optische Messtechnik mbH, Braunschweig, Deutschland) angebracht. Die Messung im PONTOS-System diente der Erfassung von Rotation und Dislokation der beiden Frakturlemente in sagittaler, frontaler und transversaler Ebene, die durch die Manipulation im Rahmen der chirurgischen Intervention bedingt wurde. Nach manueller anatomischer Anpassung der Frakturlemente wurde die erste Messung durchgeführt (Schritt 1).

Daraufhin wurde mithilfe des standardisierten Aufsatzes der K-Führungsdraht platziert. Mit einem Reamer erfolgte die Erweiterung des intramedullären Kanals auf 12,5 mm Durchmesser (0,5 mm Schritte). Nach erneuter manueller Anordnung der Frakturelemente erfolgte die zweite Messung (Schritt 2).

Der K-Führungsdraht diente im nächsten Schritt als Orientierung für die Implantation des entsprechenden T2- bzw. Prototyp-Nagels durch Herrn Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. Schnettler. Hierbei wurde die Anzahl der benötigten Hammerschläge mithilfe eines Oszilloskops (Tektronix, Beaverton, Oregon, USA) registriert und das Nagelverhalten durch den klinischen Experten basierend auf einer numerischen Analogskala evaluiert. Es folgte eine dritte Messung nach manueller Anordnung der Frakturelemente (Schritt 3).

Verwendetes Material	Weitere Spezifikationen
Voll ausgestattetes T2 Basic Long Instrument Tray	
Voll ausgestattetes T2 Tibia Instrument Tray	
K-Draht	3mm Breite x 285 mm Länge
Führungsdraht mit Ball Tip	3mm Breite x 1000 mm Länge
Bohrer	5mm Durchmesser x 230mm, AO
T2 Standard Tibia Nagel	11 mm Durchmesser x 375 mm Länge
Suprapatellarer Nagel Prototyp	11 mm Durchmesser x 375 mm Länge
T2 Standard Verschlusschrauben	5 mm Durchmesser x 85 mm Länge
T2 New Generation Verschlusschrauben Prototypen	5mm Durchmesser x 85 mm
Oszilloskop (Tektronix MSO 4034)	
Signal Conditioner / Amplifier (National Instruments cDAQ-9171)	
Labview Software (National Instruments Labview 2015)	

PONTOS 5M System (GOM – Gesellschaft für Optische Messtechnik mbH, Braunschweig)	
PONTOS Software – V6.3.0-9, Rev. 73203 (GOM – Gesellschaft für Optische Messtechnik mbH, Braunschweig)	
Measuring Amplifier (Dytran 4103C)	
Measuring sensor 1000g (Dytran 3056B7)	

Abbildung 21 Verwendetes Material (Tibiaimplantation)

Daraufhin wurde die Osteosynthese im Fall des T2-Standard-Nagels mithilfe von zwei 85 mm T2-Standard-Verschlussschrauben (Stryker Osteosynthesis) unter Nutzung der zwei proximalsten Löcher des Nagels verriegelt. Identisches Vorgehen erfolgte für den suprapatellaren Prototypen mithilfe von vier 85 mm T2-Next-Generation-Verschlussschrauben (Stryker Osteosynthesis). Im Anschluss wurde die vierte Messung durchgeführt (Schritt 4).

Abschließend wurde die Verriegelung des distalen Endes der Osteosynthese vorgenommen. Für den T2-Standard-Nagel wurden hierzu zwei 60 mm T2-Standard-Verschlussschrauben (Stryker Osteosynthesis) verwendet, von denen zuerst die distale anterior-posteriore Schraube platziert wurde, worauf die distale medio-laterale Schraube folgte. Identisch wurde beim suprapatellaren Nagel mit zwei 60 mm T2-Next-Generation-Verschlussschrauben (Stryker Osteosynthesis) vorgegangen. Am Ende der jeweiligen chirurgischen Simulation erfolgte die fünfte, letzte Messung (Schritt 5).

6.4.3.2 Kadaverknochen

Das chirurgische Versuchsprotokoll wurde im Anschluss an den Probedurchlauf am synthetischen Knochenmaterial für den Kadaverknochen wiederholt. Es erfolgte eine zusätzliche Messung im PONTOS-System bevor die standardisierte Fraktur hinzugefügt wurde (Schritt 0).

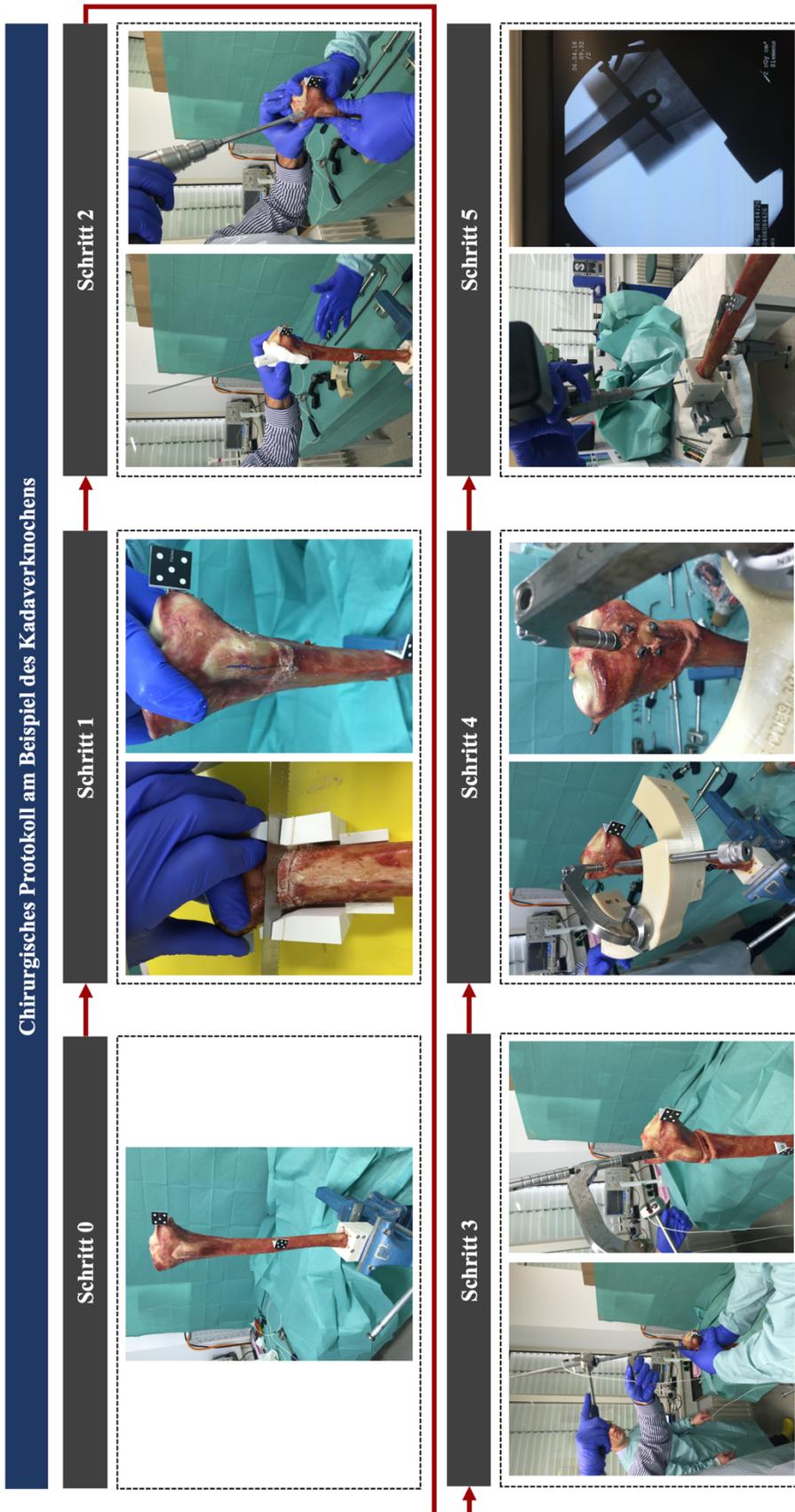


Abbildung 22 Chirurgisches Protokoll (Tibiaimplantation, Bildmaterial zur Verfügung gestellt von Dr. Franke und Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. Schnettler)

6.4.4 Messung und chirurgische Bewertung

Neben der abschließenden visuellen Inspektion der Osteosynthese in der Prüfvorrichtung wurde das Nagelverhalten während der Implantation durch die Operateure Dr. Franke und Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. Schnettler anhand einer numerischen Analogskala (siehe Abbildung 23) evaluiert.

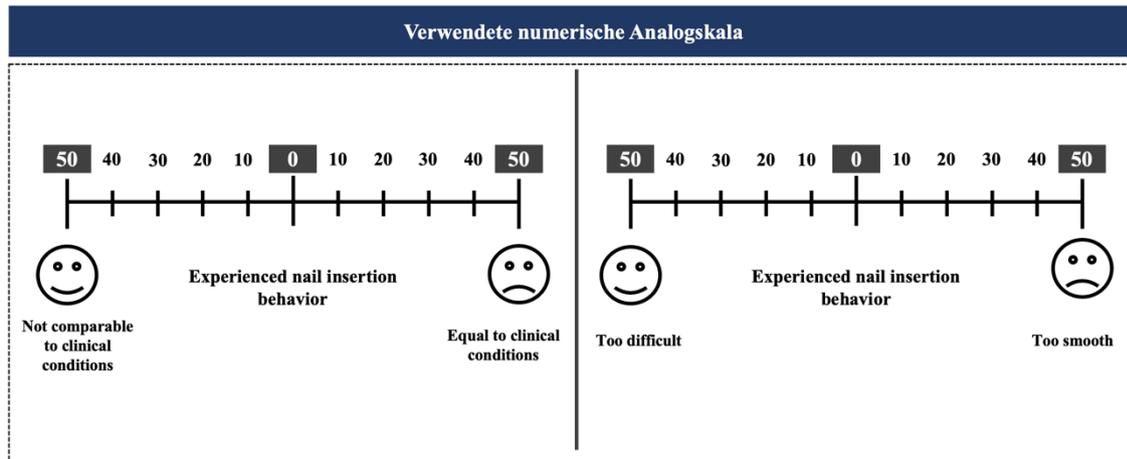


Abbildung 23 Numerische Analogskala (Tibiaimplantation)

Die Anzahl der Hammerschläge zur tibialen Implantation des entsprechenden Nagels wurde mithilfe eines Oszilloskops (Tektronix) registriert und kumuliert.

Unter der Verwendung des PONTOS-5M-Systems und der PONTOS-Software-V6.3.0-9 wurden die im Rahmen der Intervention entstandenen Rotationen und Dislokationen der beiden Frakturlemente in sagittaler, frontaler und transversaler Ebene erfasst. Im Fall des T2-Standard-Nagels wurden fünf (Schritt 1-5) und für den suprapatellaren Prototyp sechs Messungen (Schritt 0-5) vorgenommen.

Messung mithilfe des PONTOS-5M-Systems

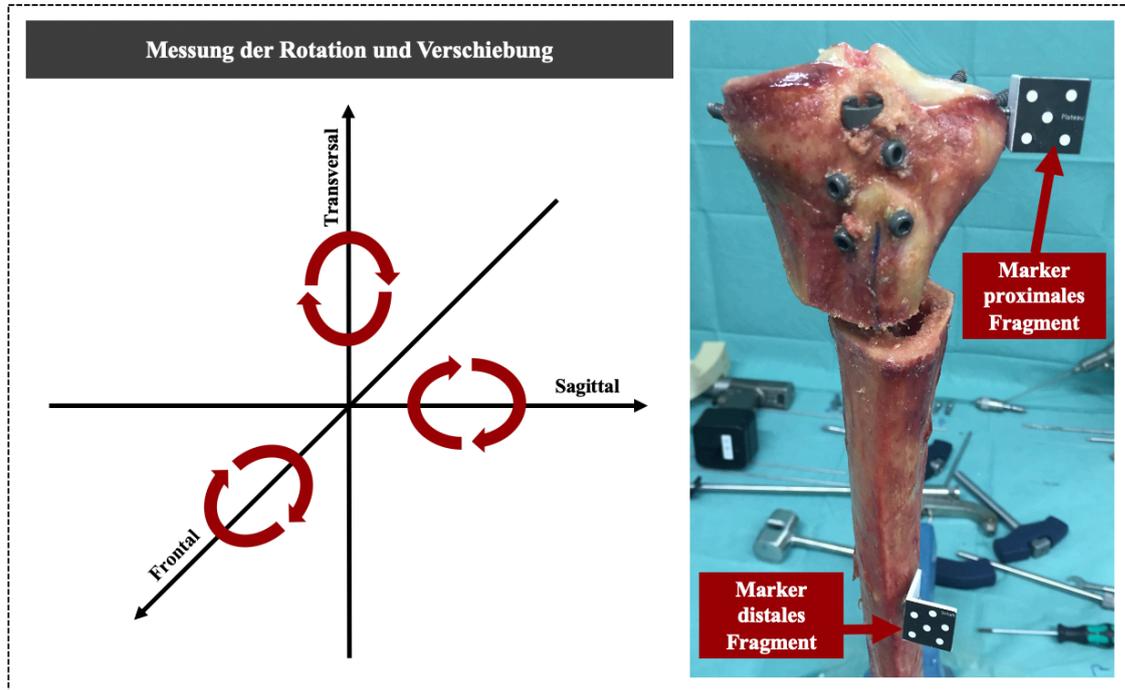


Abbildung 24 Messung im PONTOS-5M-System (Tibiaimplantation, Bildmaterial zur Verfügung gestellt von Dr. Franke und Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. Schnettler)

7 Ergebnisse

7.1 Histologische Untersuchungen

7.1.1 Toluidinblau-Färbung

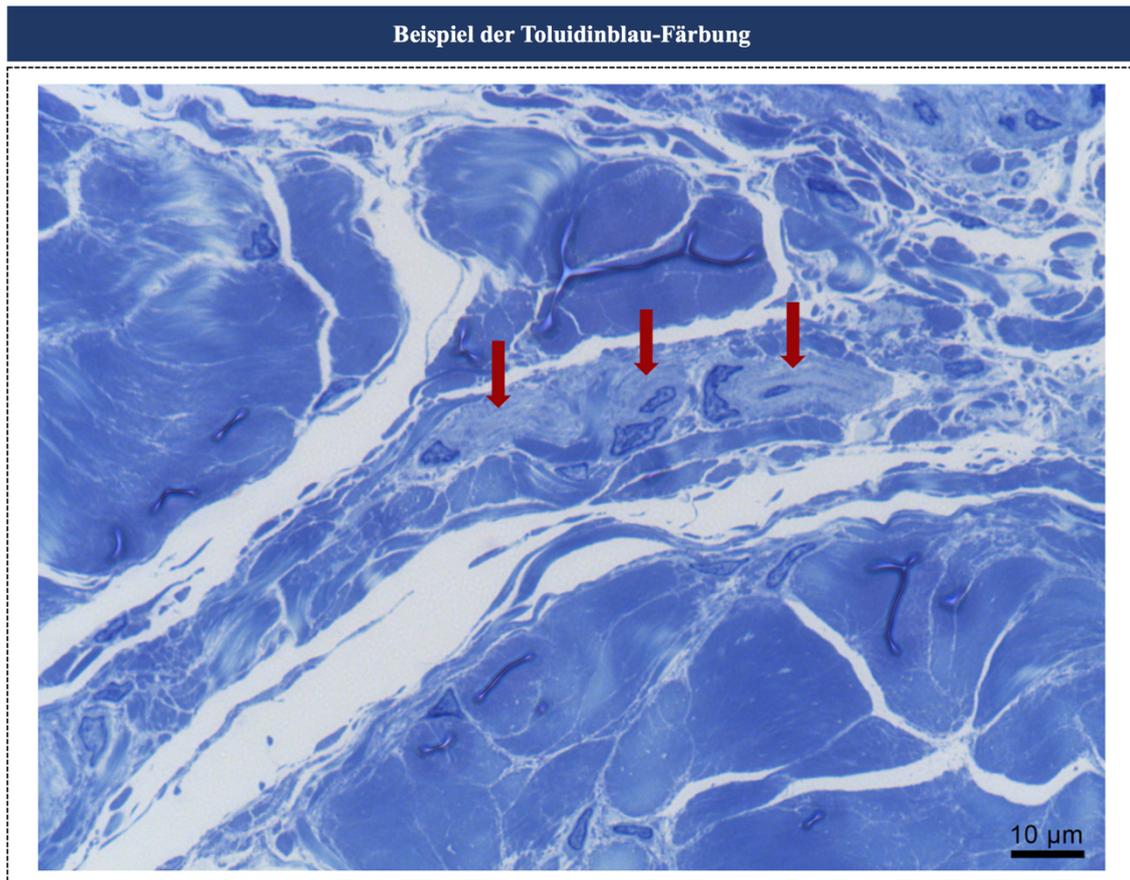


Abbildung 25 Toluidinblau-Färbung (Histologie), Institut für Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen

Die lichtmikroskopische Auswertung der mit Toluidinblau gefärbten Semidünnschnitte der Präparate aus Hoffa'schen Fettkörperchen und ligamentum transversum konnte die Präsenz einer Vielzahl an peripheren Nerven nachweisen. Abbildung 25 bildet beispielhaft einen entsprechenden unmyelinisierten peripheren Nerven in Längsschnitt (rote Pfeile) ab, der von kollagenem Bindegewebe umgeben ist. Es lassen sich darüber hinaus Zellkerne innerhalb und am Rande des Nervs erkennen bei denen es sich um die Kerne von Schwann'schen Zellen handelt.

7.1.2 Toluidinblau-Safranin-Färbung

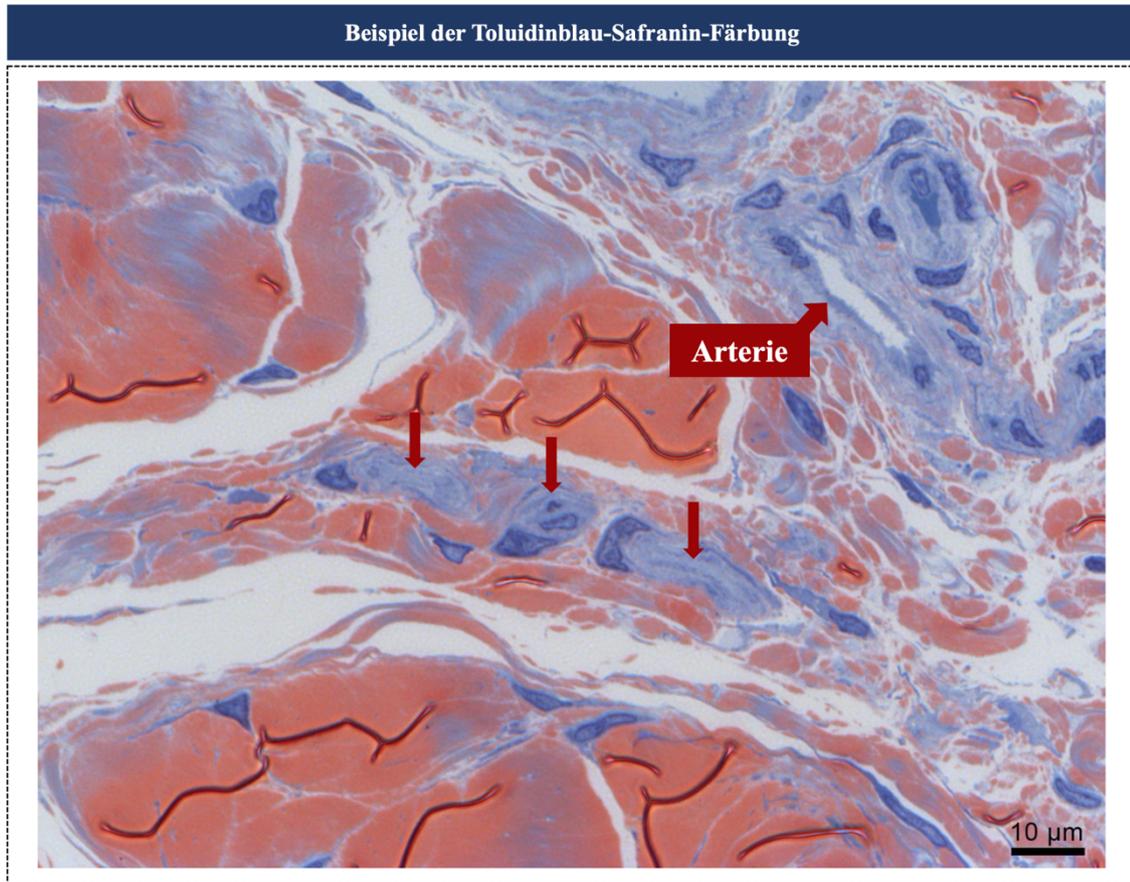


Abbildung 26 Toluidinblau-Safranin-Färbung (Histologie), Institut für Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen

Die Kombination von Toluidinblau und Safranin zur Färbung der Semidünnschnitte verbessert den visuellen Kontrast von kollagenem Bindegewebe zu Nerven und Gefäßen. Das verstärkt glykosaminoglykan-haltige kollagene Bindegewebe stellt sich aufgrund des zusätzlichen Einsatzes von Safranin rötlich dar. Die Nerven lassen sich durch die weiterhin bestehende Färbung mit Toluidinblau nun besser vom umliegenden Gewebe unterscheiden. Abbildung 26 zeigt den in Abbildung 25 bereits visualisierten unmyelinisierten Nerven (rote Pfeile) durch die kombinierte Färbung in deutlicherer Abgrenzung zum durch Safranin rötlich gefärbten kollagenem Bindegewebe. Darüber hinaus ermöglichte die Toluidinblau-Safranin-Färbung in Abbildung 26 die eindeutige Darstellung einer in der Aufnahme angeschnittenen zuvor maskierten Arterie.

7.1.3 Immunhistochemische PGP9,5-Färbung

Auch in der immunhistochemischen Färbung der 3-5 μm dicken Schnittpräparate der Proben LIG 1 und 2 konnten die bereits histologisch nachgewiesenen Nervenfasern dargestellt werden. Durch die Markierung mit dem Antikörper gegen das pan-neuronale Markerprotein Genprodukt 9,5 (PGP9,5) ließen sich die Nerven im Mikroskop eindeutig vom umliegenden Gewebe abgrenzen. Abbildungen 27 und 28 zeigen Aufnahmen von mehreren von Gefäßen begleiteten Nervenfasern im ligamentum transversum in verschiedenen Vergrößerungen (schwarze Pfeile, Abbildung 27 und 28, A-D).

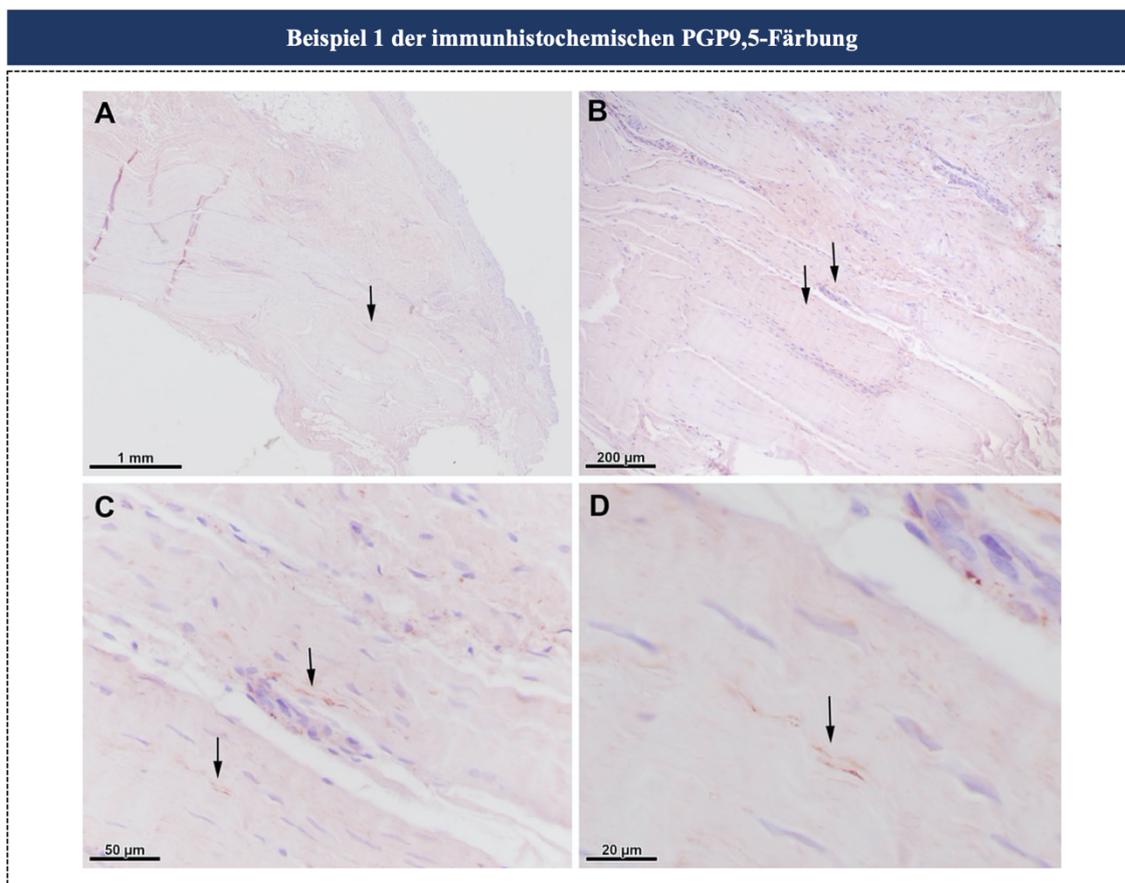


Abbildung 27 Beispiel 1 der immunhistochemischen PGP9,5-Färbung (Histologie), Labor für experimentelle Unfallchirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen

Abbildungen 27 A und 27 B bilden die markierten Nervenfasern in verschiedenen Vergrößerungen (schwarze Pfeile) ab. Eine vergrößerte Aufnahme in Abbildung 27 C der in Abbildung 27 A dargestellten Nervenfasern zeigt, dass die PGP9,5-markierte Nervenfasern zwei Ausläufer im Sinne eines bipolaren Neurons des sensorischen Systems besitzt. Hingegen bildet die Vergrößerung der Abbildung 27 B in Abbildung 27 D eine

PGP9,5-positive Nervenfasern mit nur einem Ausläufer ab, wie es für die Mehrheit der identifizierten Neurone der Fall ist.

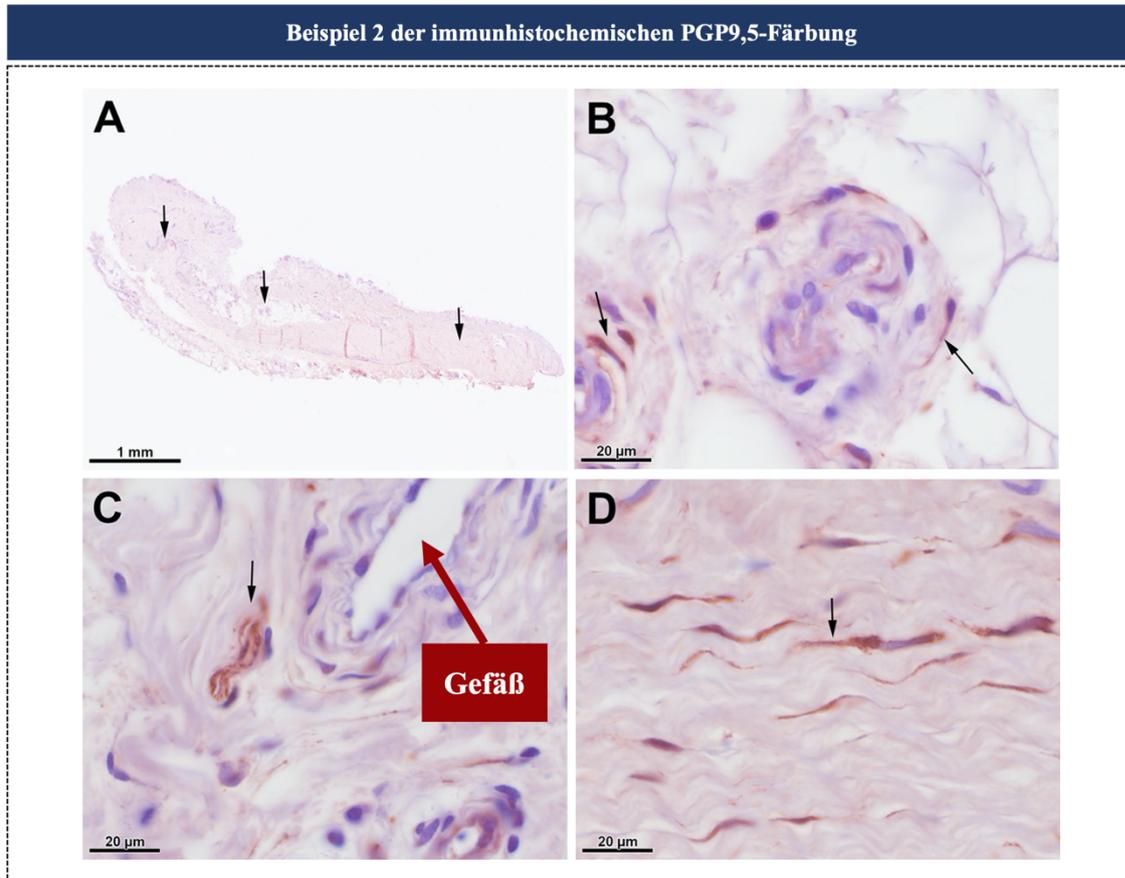


Abbildung 28 Beispiel 2 der immunhistochemischen PGP9,5-Färbung (Histologie), Labor für experimentelle Unfallchirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen

Abbildung 28 C zeigt ein kleines Nervenfaserbündel (schwarzer Pfeil) in Begleitung eines Gefäßes am Rand des Ligaments, während in Abbildung 28 D PGP9,5-positive Zellen und Nervenfasern im Zentrum des AILs zu sehen sind. Dass sich die Nervenfasern auch im umgebenden Bindegewebe befinden, lässt sich in Abbildung 28 B erkennen.

7.1.4 Immunhistochemische Opal-Färbung – 3D-konfokale Lasermikroskopie

Die immunhistochemische Opal-Färbung und konfokale Lasermikroskopie ermöglichte es, die räumliche Anordnung der Nervenfasern abzubilden und nachzuvollziehen. Hierzu wurden zunächst die 3-5 µm Schnitte zweidimensionell analysiert. In allen Präparaten (LIG 1-5) ließen sich, den vorherigen Färbungen entsprechend, unmyelinisierte und myelinisierte Nervenfasern identifizieren. Die Fluoreszenzfärbung zeigte bereits bei

zweidimensioneller Darstellung der dünnen Schnitte ein weitaus vielfältigeres Erscheinungsbild als in der immunhistochemischen PGP9,5-Färbung. Zur visuellen Darstellung wurden mehrere Aufnahmen mithilfe des konfokalen Lasermikroskops von Zeiss (CLSM, LSM 800) und der entsprechenden Zeiss-Zen-2.3-SP1-Software generiert. Hierbei wurden zur visuellen Darstellung der mit Spectral-DAPI angefärbten Zellkerne ein dunkelblauer und die mit 520nm-Opal-Fluorophor gefärbten anti-Neurofilament-positiven unmyelinisierten Neuronen ein neongrüner Farbton gewählt, um eine deutliche Abgrenzung der Strukturen zu gewährleisten.

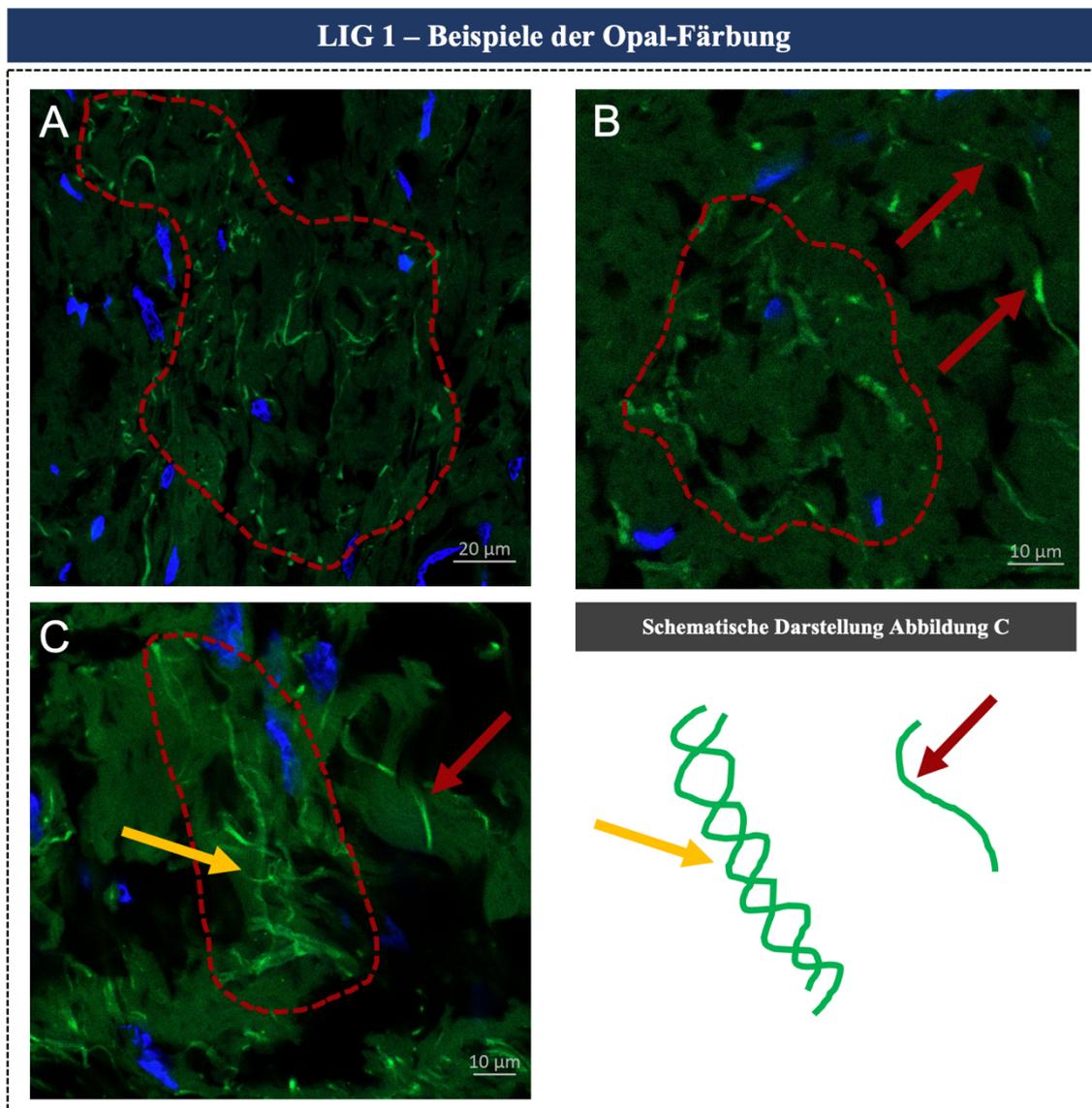


Abbildung 29 Beispiel 1 der Opal-Färbung - LIG 1 (Histologie), Institut für Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen

Abbildung 29 zeigt beispielhaft drei Aufnahmen (29 A-C) des Präparats LIG 1 in verschiedenen Größenaufösungen, welche am rechten Bildunterrand ersichtlich sind. In Bild 29 A ist eine Vielzahl von Nervenfasern in einem vorwiegend zellkernfreien Areal erkennbar. Im Gegensatz zu den immunhistochemischen PGP9,5-Aufnahmen lässt sich eine hohe Variabilität des Verlaufs der Nervenfasern erkennen, die unabhängig vom Kollagenfaserverlauf des Ligaments in verschiedene Richtungen ziehen und mehrere Verzweigungen in unterschiedlich starke Nervenäste besitzen. Die räumliche Prominenz der Nervenfasern in dem in Rot umrandeten Areal mit wenigen Zellkernen spricht für eine strukturelle Anordnung der Neuronen in Form eines Mechanorezeptors, der sich an dieser Stelle aufgrund der rein zweidimensionalen Darstellung nicht genauer beschreiben lässt. In Bild 29 B ist ein ähnliches Areal mit einer räumlichen Häufung von unmyelinisierten Nervenfasern in höherer Größenaufösung abgebildet, zu dem parallel ein stärkeres alleinstehendes Neuron vorbeizieht (rote Pfeile). Der schematischen Darstellung entsprechend sind in Bild 29 C neben einem einzelnen nur leicht geschwungenen Neuron (roter Pfeil) mehrere spiraling ineinander verwobene dünnere Nervenfasern (orangener Pfeil) sichtbar. Die spiralinge Anordnung der Nervenfasern ähnelt jener von Muskelspindeln und Golgi-Sehnen-Organen, durch deren Stauchung und Dehnung die Erhöhung der Muskelspannung und Spannung von Sehnen registriert wird.

Abbildung 30 A zeigt ein zu Abbildung 29 vergleichbares Areal des Präparats LIG 3 (rote Umrandung). Bild 30 B gibt das in 30 A markierte Areal in höherer Größenaufösung wieder. Die Unterscheidung der Nervenfasern von elastischen Fasern, welche sich bei der Opal-Färbung in einem vergleichbaren Farbton anfärben, gelingt aufgrund der histologischen Struktur und Anordnung. Die orangenen Pfeile in 30 A zeigen entsprechende elastische Fasern der Gefäßwand einer durch das Ligament laufenden, quergetroffenen Arterie. Bild 30 C wiederum visualisiert beispielhaft in hoher Auflösung, dass, wie bereits bei der PGP9,5-Färbung beschrieben, eine Vielzahl der unmyelinisierten Nervenfasern parallel zu den Kollagenfasern des Ligaments verlaufen. Die Kollagenfasern lassen sich anhand der länglichen parallel zum Neuron ausgerichteten Zellkerne erkennen.

LIG 3 – Beispiele der Opal-Färbung

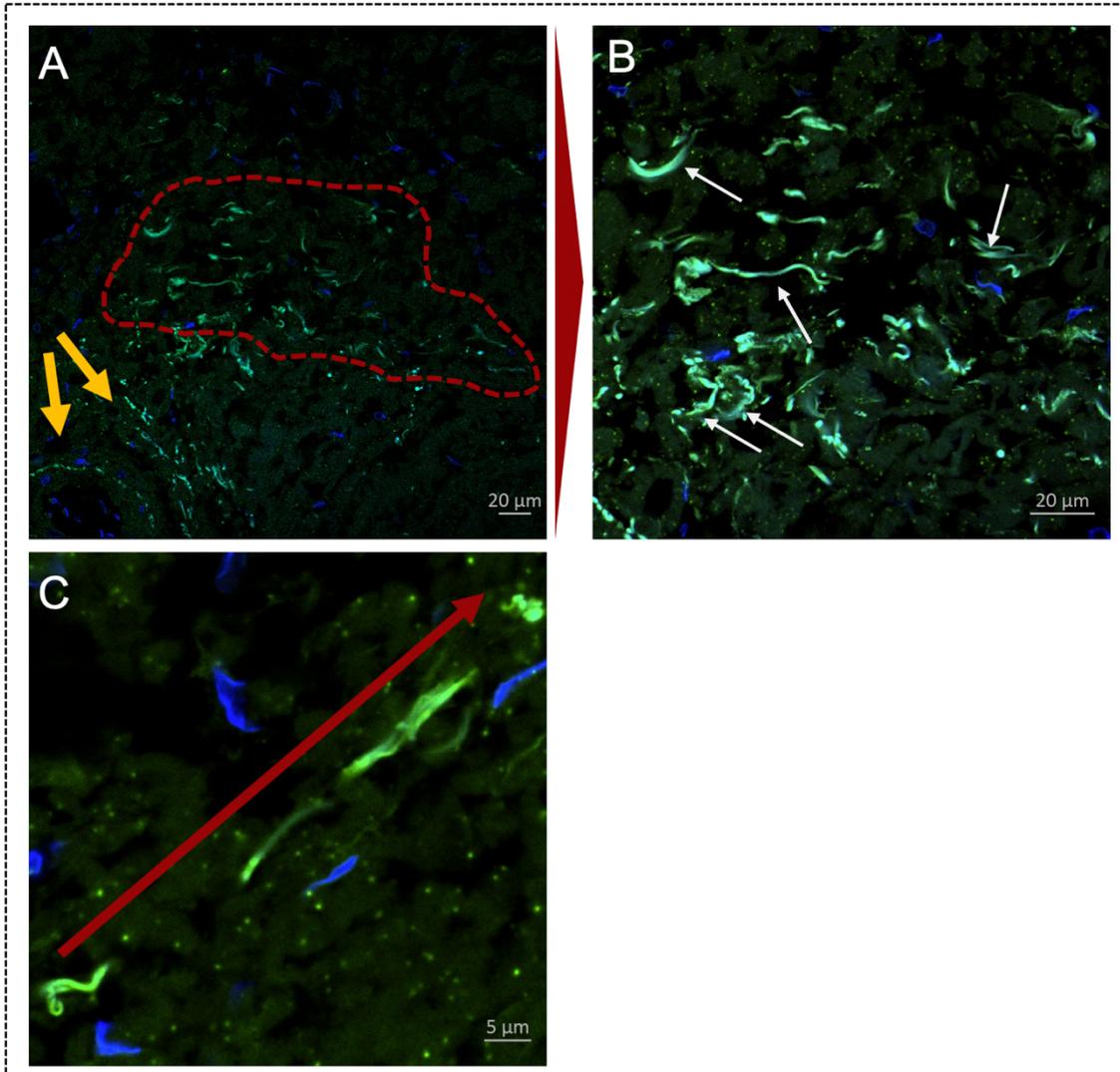


Abbildung 30 Beispiel 2 der Opal-Färbung - LIG 3 (Histologie), Institut für Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen

LIG 3 – Beispiele der Opal-Färbung

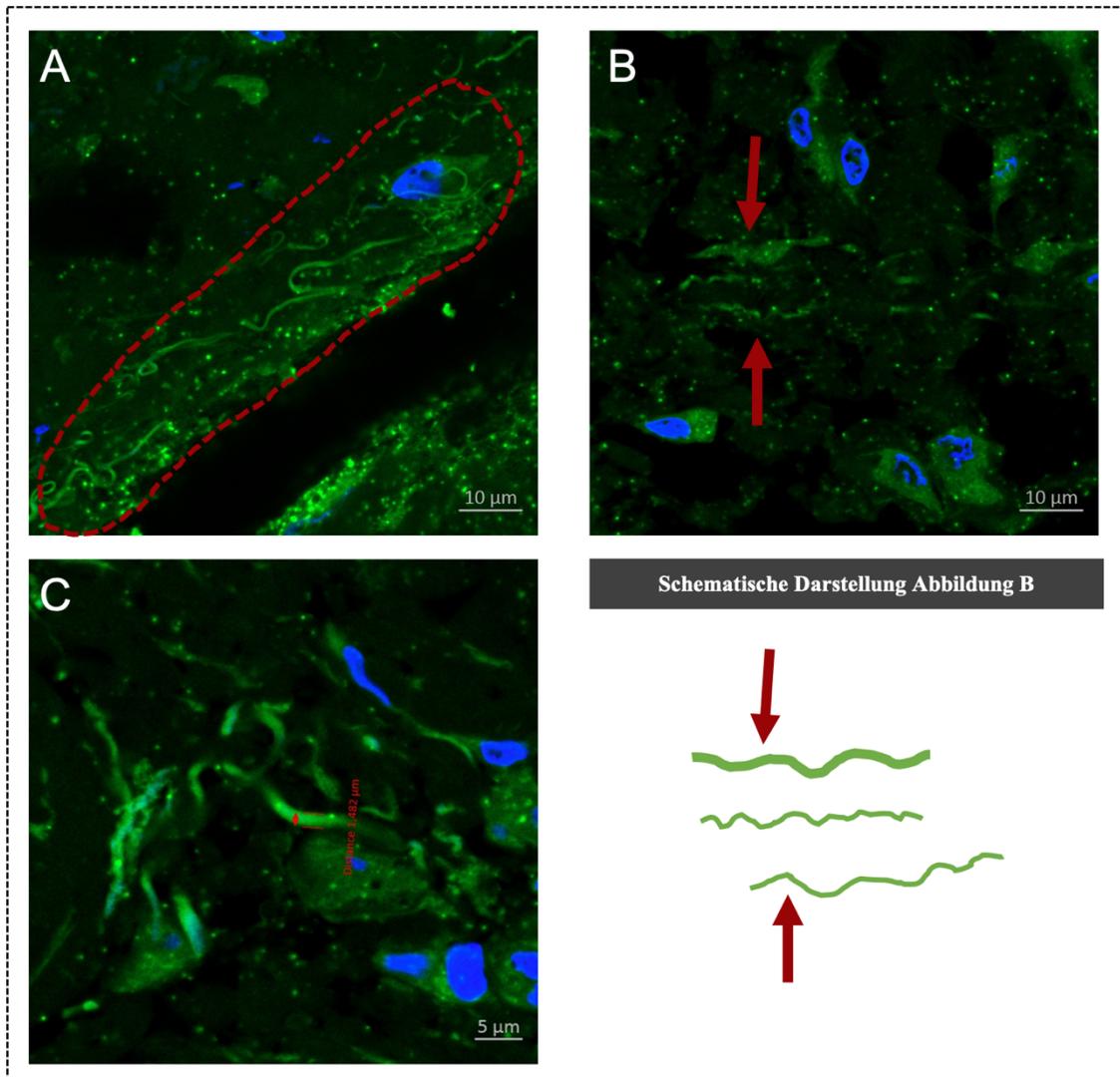


Abbildung 31 Beispiel 3 der Opal-Färbung - LIG 3 (Histologie), Institut für Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen

In Abbildung 31 sind weitere Nahaufnahmen von Neuronen des Präparats LIG 3 dargestellt. Bild 31 A zeigt die hohe räumliche Konzentration mehrerer verzweigter, unterschiedlich starker Nervenfasern, welche Ähnlichkeiten mit dem Nervengeflecht eines Golgi-Sehnen-Organ besitzen. Darüber hinaus sind in Abbildung 31 B drei parallel verlaufende geschwungene Nervenfasern visualisiert, welche eine hohe histomorphologische Ähnlichkeit zu den in der PGP9,5-Färbung erfassten Neuronen besitzen. Ein besonders feines Neuron wurde in 31 C ausgemessen und besitzt einen Durchmesser von etwa 1,5 µm. Damit liegt das ausgemessene Neuron zwischen den nach Erlanger und Gasser eingeteilten B- und C-Fasertypen bzw. in der Klasse IV nach Lloyd

und Hunt, welche die feinsten im menschlichen nachgewiesenen Nervenfasern darstellen¹³⁹. Entsprechende Faserstärken finden sich im menschlichen Körper vorwiegend bei prä- und postganglionären Viszeroefferenzen und als Afferenz für das stumpfe, langsame Schmerzempfinden der Nozizeption¹³⁹.

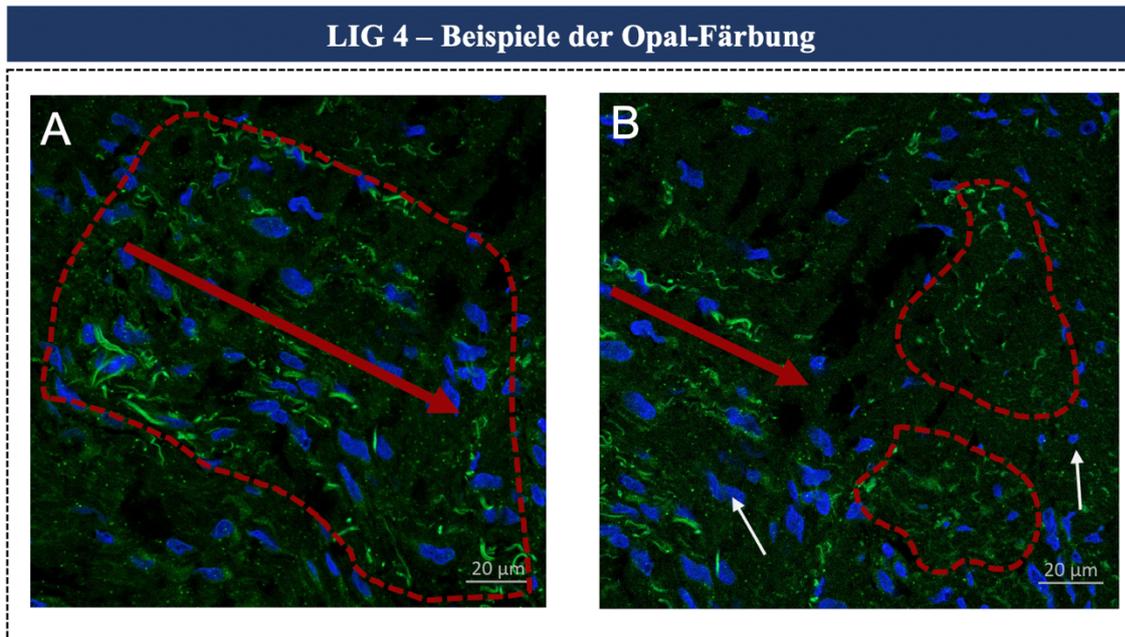


Abbildung 32 Beispiel 4 der Opal-Färbung - LIG 4 (Histologie), Institut für Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen

In Abbildung 32 A sind wiederum mehrere geschwungene, teils spiralg ineinander verwobene Nervenfasern visualisiert, welche parallel zu den anhand der länglichen Zellkerne erkennbaren Kollagenfasern verlaufen. Bild 32 B zeigt, dass auf die am linken Bildrand abgebildeten parallelen Nervenfasern aus Aufnahme 32 A ein histomorphologisch verschiedenartiges Areal folgt. Im in 32 B umrandeten Areal ist die Parallelität aufgelöst, die Nervenfasern sind diffus verzweigt und besitzen einen sichtbar niedrigeren Durchmesser. Darüber hinaus ist das markierte Areal weitestgehend frei von Zellkernen bzw. die in direkter Nachbarschaft befindlichen Kerne sind deutlich kleiner als die entsprechenden zwischen den Kollagenfasern befindlichen Kernen (weiße Pfeile). Diese histologische räumliche Anordnung weist morphologische Ähnlichkeiten zu Mechanorezeptoren wie Muskelspindeln, Golgi-Sehnen-Organen sowie Vater-Pacini- und Ruffini-Körperchen auf.

Um Aussagen über die strukturelle Formation der Nervenfasern treffen zu können wurden 3D-Rekonstruktionen aus bis zu 200 seriellen dünn-schichtigen konfokalen Aufnahmen der 10-30 μm Schnitte mithilfe der Arivis-Vision4D-2.12-Software angefertigt. Die hiermit generierten Nachbildungen wurden daraufhin ausführlich auf histomorphologische Auffälligkeiten im Sinne von neuronalen Netzwerken und Strukturen der Proprio- und Nozizeption durchsucht.

Abbildung 33 zeigt beispielhaft wie sich die zweidimensionelle Aufnahme aus Abbildung 31 A in der 3D-Rekonstruktion darstellt und durch die unbegrenzten Freiheitsgrade der räumlichen Analyse betrachten lässt. Den vorherigen Abbildungen entsprechend sind Nervenkerne wiederum mit einem blauen und Nervenfasern mit einem grünen Farbton visualisiert.

Für die Proben LIG 1-5 wurden jeweils mehrere 3D-Rekonstruktionen angefertigt und untersucht. Abbildung 34 zeigt beispielhaft eine mithilfe der Arivis-Vision4D-2.12-Software fertiggestellte Übersichtsaufnahme eines in der konfokalen Lasermikroskopie histomorphologisch auffälligen Areal. Die hierbei generierten Nachbildungen decken die vierfache Fläche der zuvor vorgestellten zweidimensionalen Darstellungen ab.

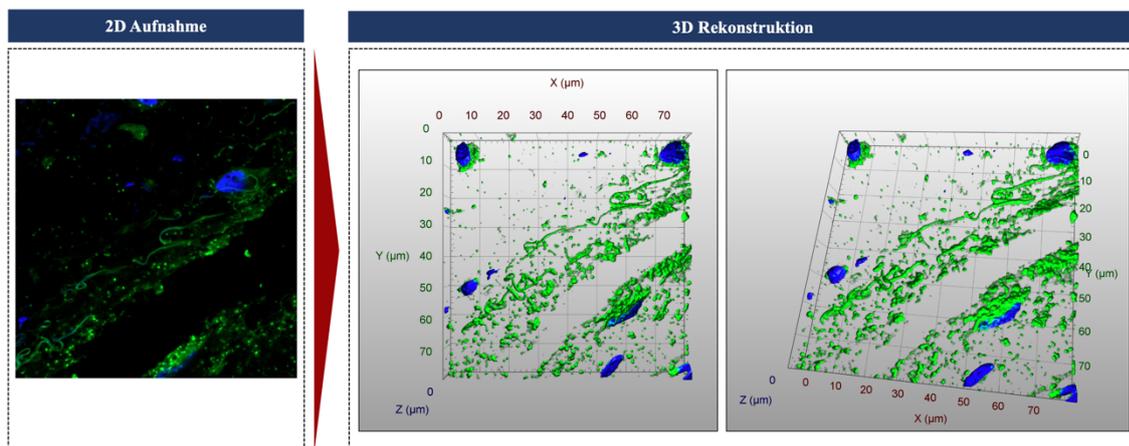


Abbildung 33 Vergleich 2D-Aufnahme zur 3D-Rekonstruktion (Histologie), Institut für Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen

Übersichtsaufnahme LIG 3

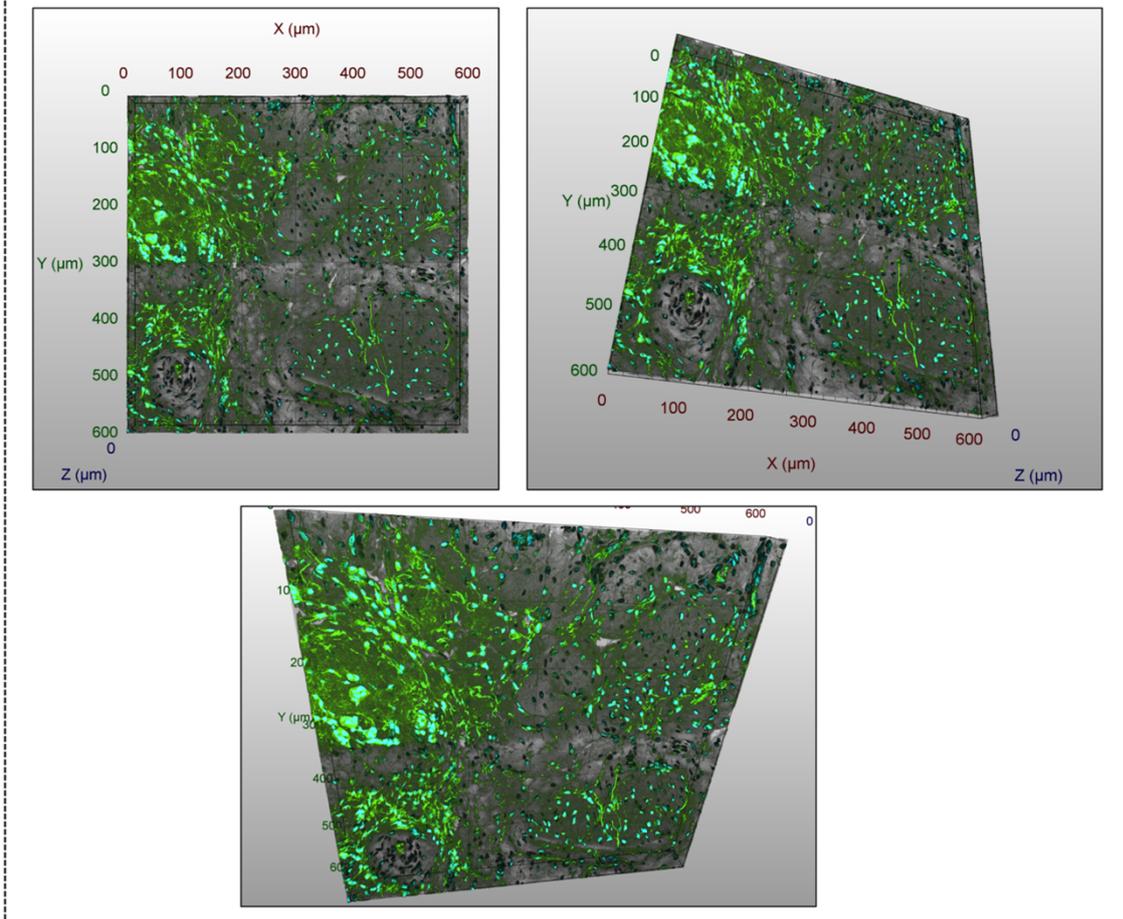
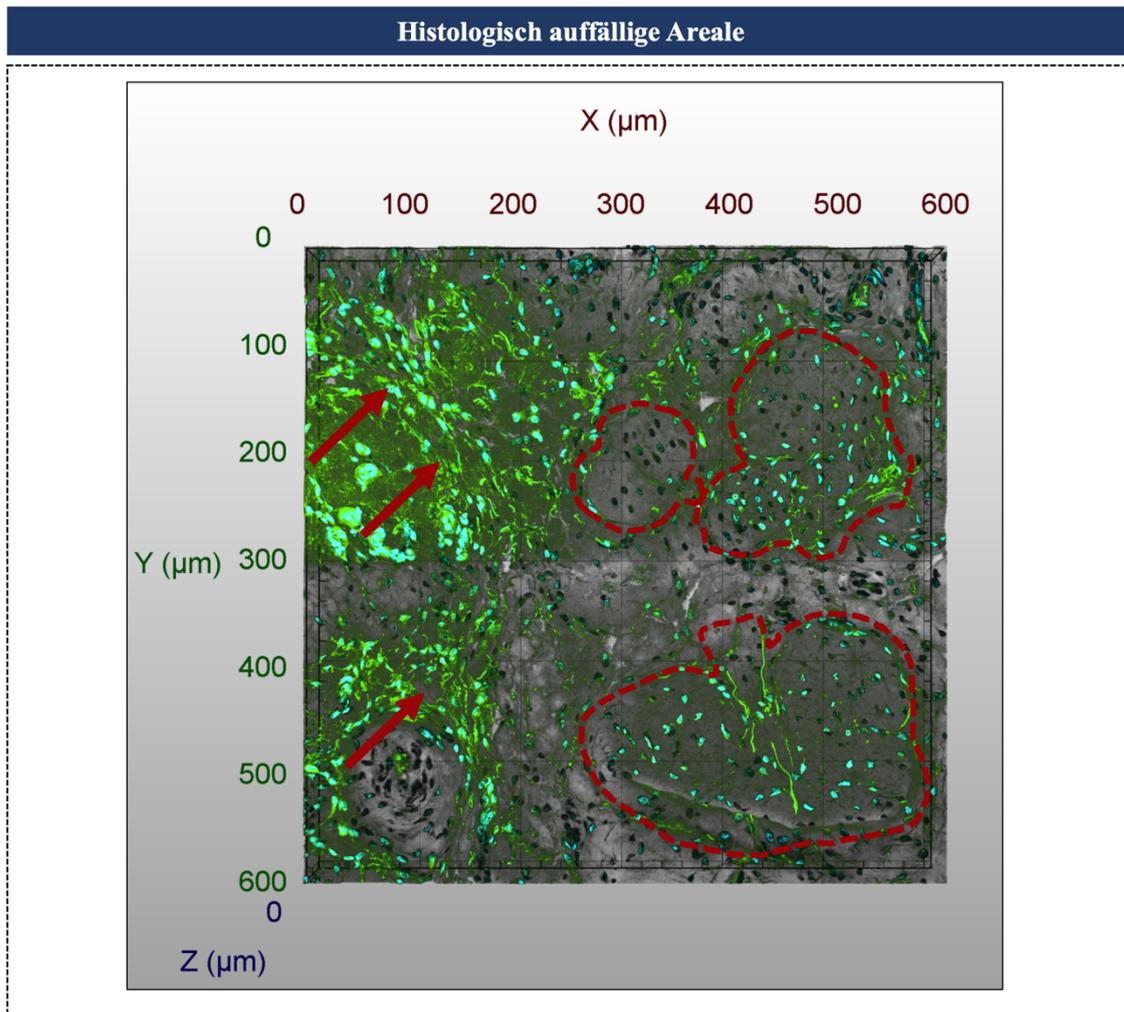


Abbildung 34 3D-Rekonstruktion - Übersichtsaufnahme LIG 3 (Histologie), Institut für Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen



*Abbildung 35 3D-Rekonstruktion - Histologisch auffällige Areale LIG 3 (Histologie),
 Institut für Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen*

In Abbildung 35 wurde dargestellt wie histomorphologisch auffällige Areale bei der Analyse der Rekonstruktionen zunächst markiert und im nächsten Schritt in kleinere dreidimensionellen Nachbildungen zerlegt wurden. Demzufolge weisen die in Abbildung 35 rot umrandeten Areale beispielsweise aufgrund ihrer ovalen, zwiebelschalenartigen Form und dem weitestgehend zellfreien Bereich mit dominanten zentralen Nervenfasern auf die Existenz von Vater-Pacini- bzw. Golgi-Mazzoni-Körperchen hin, während die mit den roten Pfeilen markierten prominenten nervalen Netzwerke den für Ruffini-Körperchen typischen in den Kollagenfaserbündeln eingebetteten dicht verzweigten Nervenfasern ähneln.

Durch die ausführliche Analyse mehrerer 3D-Rekonstruktionen der Präparate LIG 1-5 ließen sich histomorphologische Hinweise auf die Existenz von Vater-Pacini-, Golgi-Mazzoni- und Ruffini-Körperchen, Krause-Endkolben und Golgi-Sehnen-Organen festhalten.

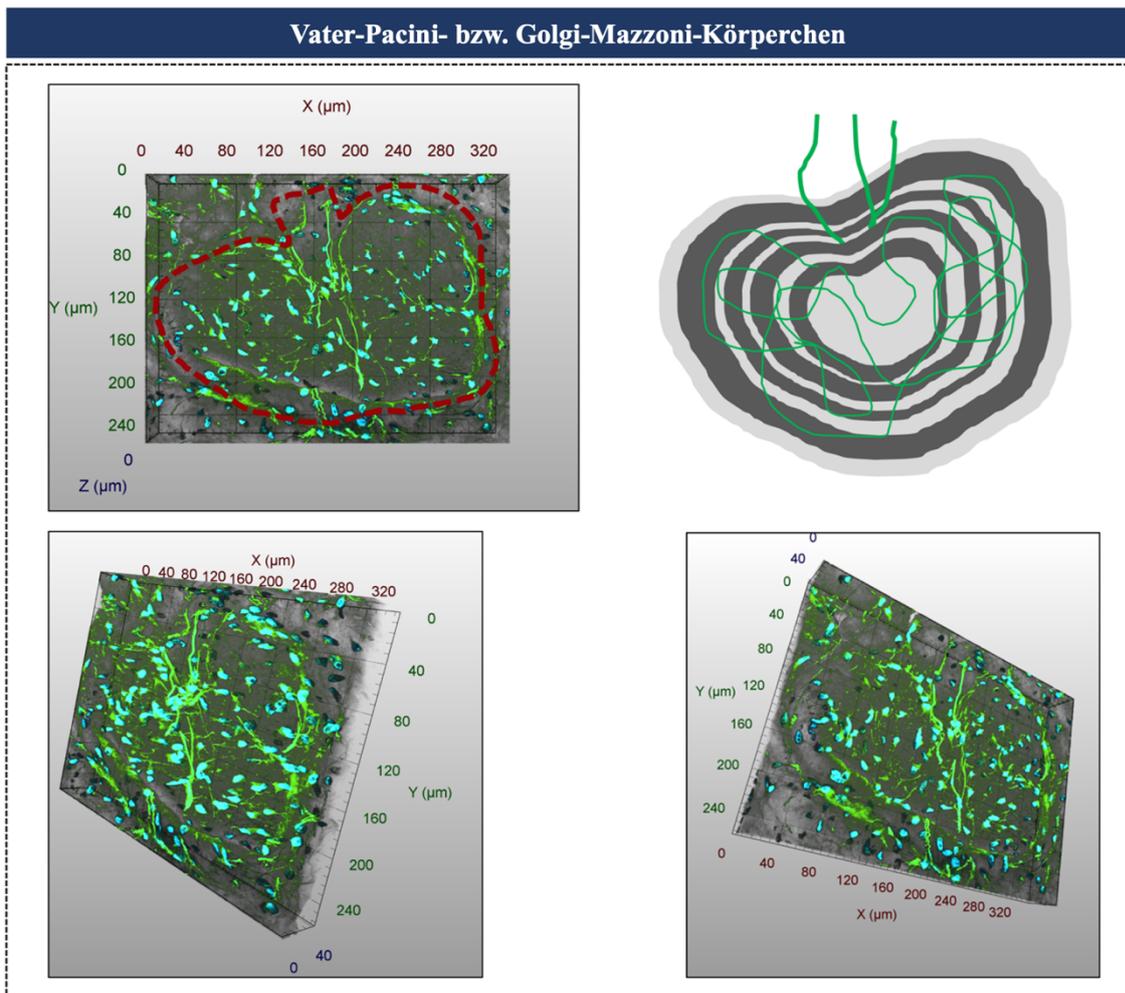


Abbildung 36 3D-Rekonstruktion - Vater-Pacini- bzw. Golgi-Mazzoni-Körperchen I (Histologie), Institut für Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vater-Pacini- bzw. Golgi-Mazzoni-Körperchen

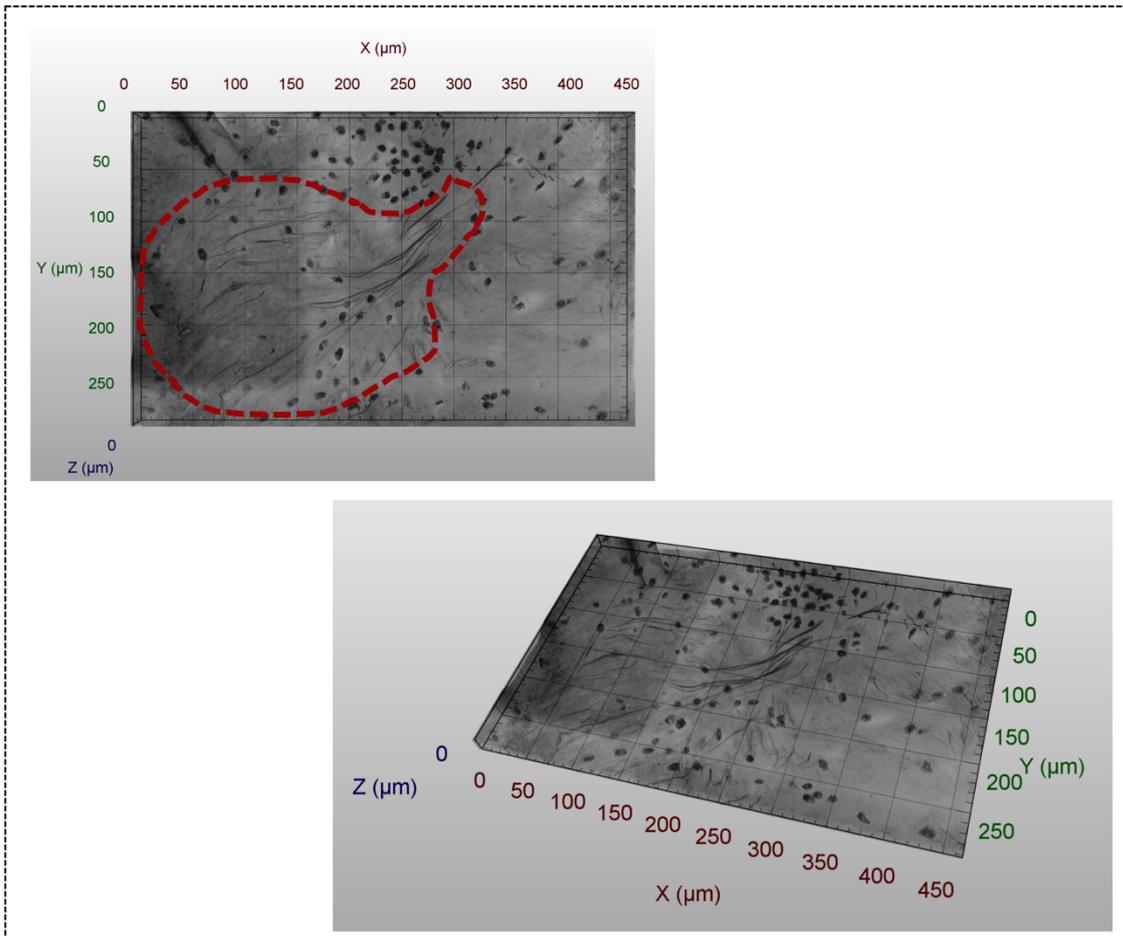


Abbildung 37 3D-Rekonstruktion - Vater-Pacini- bzw. Golgi-Mazzoni-Körperchen 2 (Histologie), Institut für Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen

In Abbildung 36 und 37 sind beispielhaft Areale mit histologischer Verwandtschaft zu Vater-Pacini-Körperchen visualisiert. Im stratum reticulare und der Subkutis der Haut gelegen dienen sie als schnell-adaptierende Mechanorezeptoren zur allgemeinen Registrierung der Änderung der Geschwindigkeit von Bewegungsreizen, d.h. Druckveränderungen und Vibration^{139,140}. Neben der Existenz im Hautanhangsgebilde wurden Vater-Pacini-Körperchen auch in diversen anderen abdominalen Organen wie dem Peritoneum, der Pleura und Mesenterium und den weiblichen und männlichen Geschlechtsorganen nachgewiesen^{141–146}. Hinsichtlich der vorliegenden histologischen Untersuchungen ist jedoch vor allem die bereits beschriebene Existenz der Vater-Pacini-Körperchen im Periost und verschiedenen Gelenkkapseln von Bedeutung¹⁴⁰. Wie in Abbildung 36 und 37 ersichtlich zeichnen sich Vater Pacini-Körperchen histologisch durch ihre im Längsschnitt nahezu ovale Form und eine zentral gelegenen Neuron aus,

welches von mehreren zwiebelschalenförmigen Lamellen von perineuralen Neurothelzellen umgeben wird und eine klassischerweise eine Größe von 1-4 mm aufweisen^{71,72,140,143,145,146}. In der vorliegenden histologischen Untersuchung bilden sich diese histomorphologischen Merkmale in einem vorwiegend zellfreien Areal mit zentralen Neuronen ab, die von konzentrischen dünnen Neuronen und Fasern umgeben werden. Lassen sich für den Mechanorezeptor statt einem zentralen Neuron mehrere zuführende Nervenfasern identifizieren, so wird die Struktur nicht mehr als Vater-Pacini-, sondern als Golgi-Mazzoni-Körperchen bezeichnet¹⁴¹. Dementsprechend konnte die Analyse der 3D-Rekonstruktionen sowohl Hinweise auf die Existenz von Vater-Pacini- als auch Golgi-Mazzoni-Körperchen im anterioren intermensikalen Ligament generieren. In Abbildung 37 wurde zur eindeutigeren Visualisierung der beschriebenen Strukturen ein Farbschema in Grautönen gewählt und das histologisch relevante Areal rot umrandet.

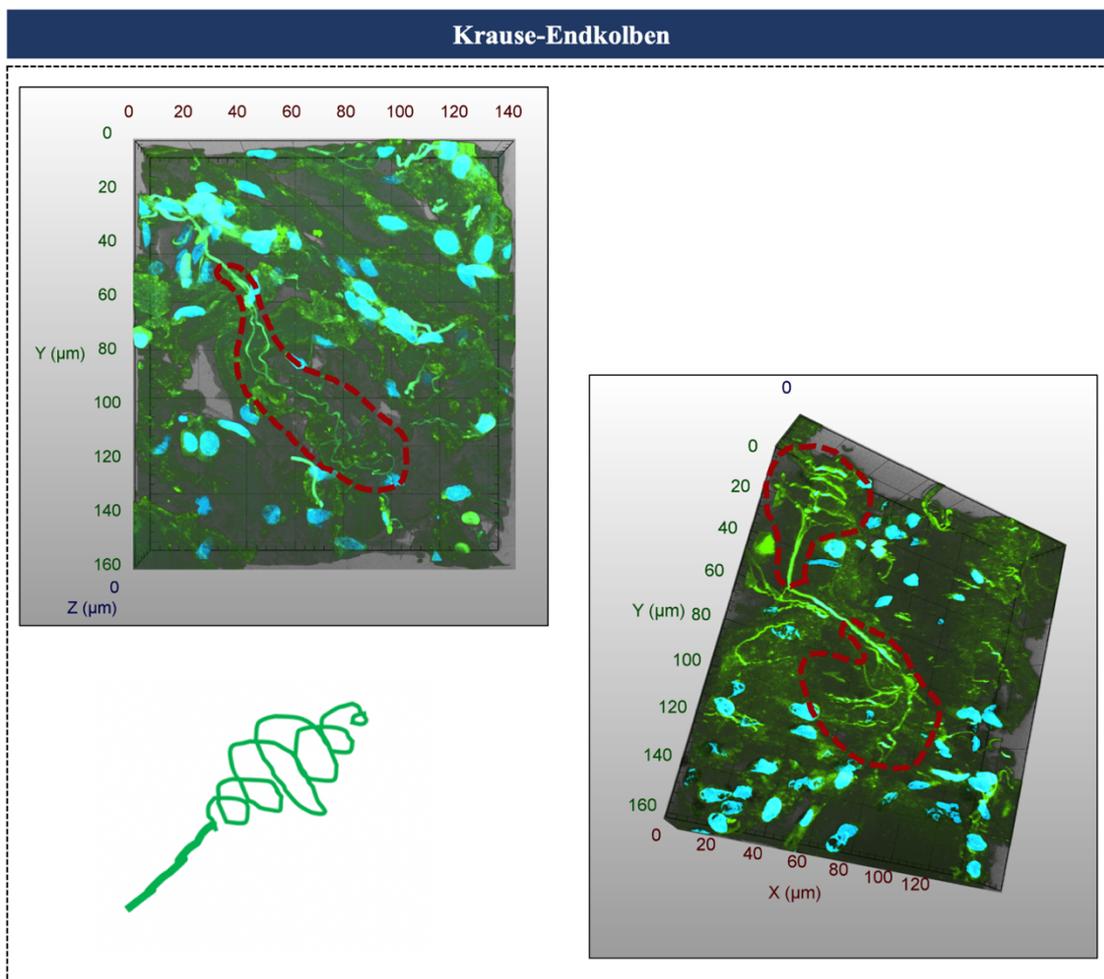


Abbildung 38 3D-Rekonstruktion - Krause-Endkolben (Histologie), Institut für Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen

Darüber hinaus konnten mehrere Strukturen identifiziert werden, welche eine enge morphologische Verwandtschaft mit den Vater-Pacini-Körperchen aufweisen, deren räumliche Abmessungen jedoch deutlich kleiner sind. Histologisch werden diese in Abbildung 38 dargestellten faser- und zellarmen Areale durch ihre gleichermaßen ovoide und spiralförmige, kolbenförmige Form als Krause-Endkolben beschrieben^{147,148}. Diese stellen eine kleinere Variante der Vater-Pacini-Körperchen dar und werden ebenso den schnell-adaptierenden Mechanorezeptoren zugeschrieben.

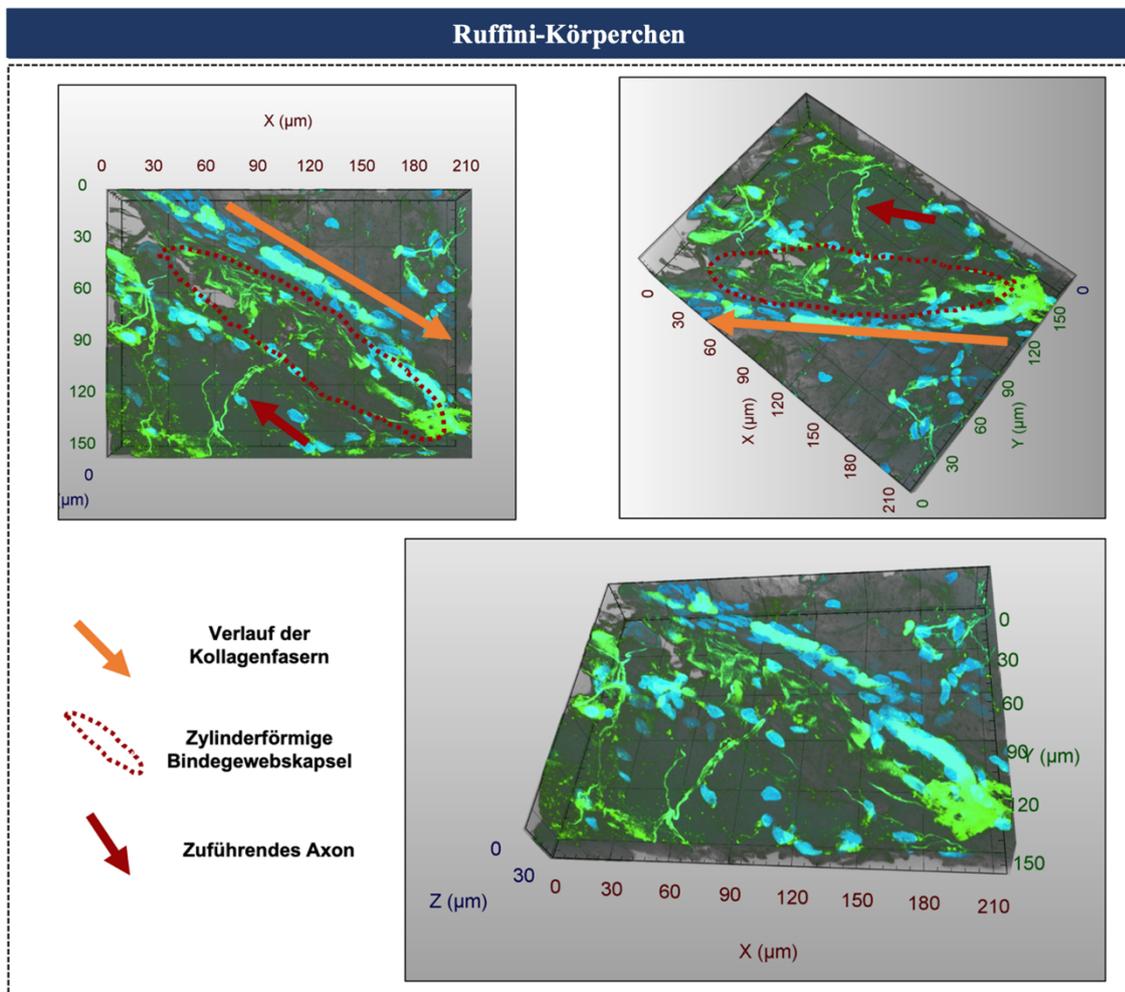


Abbildung 39 3D-Rekonstruktion - Ruffini-Körperchen (Histologie), Institut für Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen

Abbildung 39 zeigt beispielhaft ein Areal, welches histomorphologische Merkmale von Ruffini-Körperchen aufweist. Diese Mechanorezeptoren werden zu den langsam-adaptierenden Sensoren gezählt, welche einer proportionalen Registrierung der Dehnung und Stauchung eines Gewebes dienen und sich vor allem in der Haut und Gelenkkapseln finden lassen^{140,149,150}. Histologisch lassen sich Ruffini-Körperchen als eine zylinderförmige 1-2 mm große Bindegewebskapsel beschreiben, die von einer Vielzahl an Kollagenfasern durchzogen wird, welche wiederum von einem dichten Netzwerk von Nervenfasern umgeben werden. Propriozeptiv werden dadurch die Zug- und Scherkräfte, die bei Bewegung über die Kollagenfasern auf die Nervenfasern übertragen werden, registriert. Histomorphologisch ist ein kräftigeres Nervenfaserbündel charakteristisch, welches seitlich in die Bindegewebskapsel eintritt und sich daraufhin verzweigt und die Kollagenfasern umgibt¹⁴⁰. In Abbildung 39 sind die entsprechenden strukturellen Charakteristika der Ruffini-Körperchen anhand einer 3D-Rekonstruktion visualisiert.

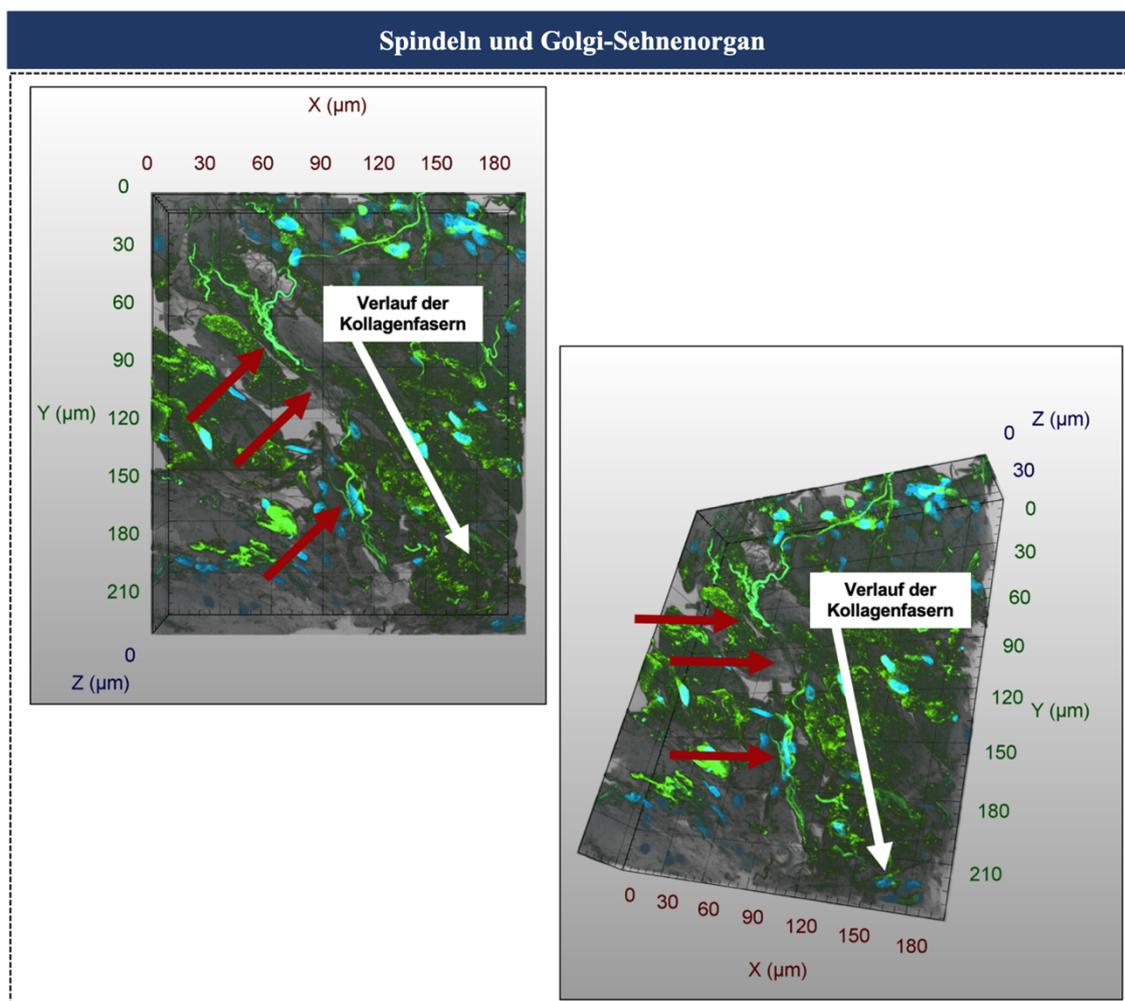


Abbildung 40 3D-Rekonstruktion - Spindeln bzw. Golgi-Sehnen-Organ (Histologie),
 Institut für Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen

Histologisch ähneln die Ruffini-Körperchen den vorwiegend im Bewegungsapparat präsenten Propriozeptoren der Golgi-Sehnen-Organen und Muskelspindeln, welche für die Tiefensensorik und zur Registrierung der Stellung und Bewegung der Extremitäten essentiell sind¹⁵¹⁻¹⁵⁴. Entsprechend lassen sich Muskelspindeln strukturell als Muskelfasern, welche eine Bindegewebskapsel durchziehen und dabei spiralförmig von den Endigungen der verzweigten Nervenfasern umgeben werden, beschreiben^{140,151}. Eine vergleichbare histologische Anordnung weisen Golgi-Sehnen-Organen auf. Morphologisch lassen sich diese Mechanorezeptoren durch eine perineurale Bindegewebskapsel durchziehende kollagene Sehnenfasern beschreiben, welche spiralförmig durch vielfach verzweigte Axone umgeben werden^{140,151}. Durch Kompression und Distension der Axonendigungen bei entsprechender Dehnung und Entspannung der Sehnen wird hierbei das propriozeptive Signal erzeugt¹⁵². Gleichsam mit den Ruffini- und Vater-Pacini-Körperchen lassen sich diese Propriozeptoren vorwiegend in Gelenkkapseln finden^{140,151}. Entsprechende Areale mit spiralförmiger Anordnung von Nervenfasern, welche sich durch ihre strikte Parallelität zum Verlauf der Kollagenfasern in den Präparaten des anterioren intermeniskalen Ligaments auszeichnen, ließen sich in einer hohen Anzahl für die angefertigten 3D-Rekonstruktionen identifizieren. Hierbei zeigte sich eine hohe Größenvielfalt und Fülle an spiralförmigen Nervenfaserbündeln für die strukturellen Nachbildungen der anterioren intermeniskalen Ligaments im Sinne von Golgi-Sehnen-Organen und Spindeln, welche kollagene Fasern in Form von neuronalen Netzwerken umgaben. Abbildung 40 bildet ein entsprechendes histomorphologische auffällige Areal beispielhaft ab.

7.2 Kadaverimplantation

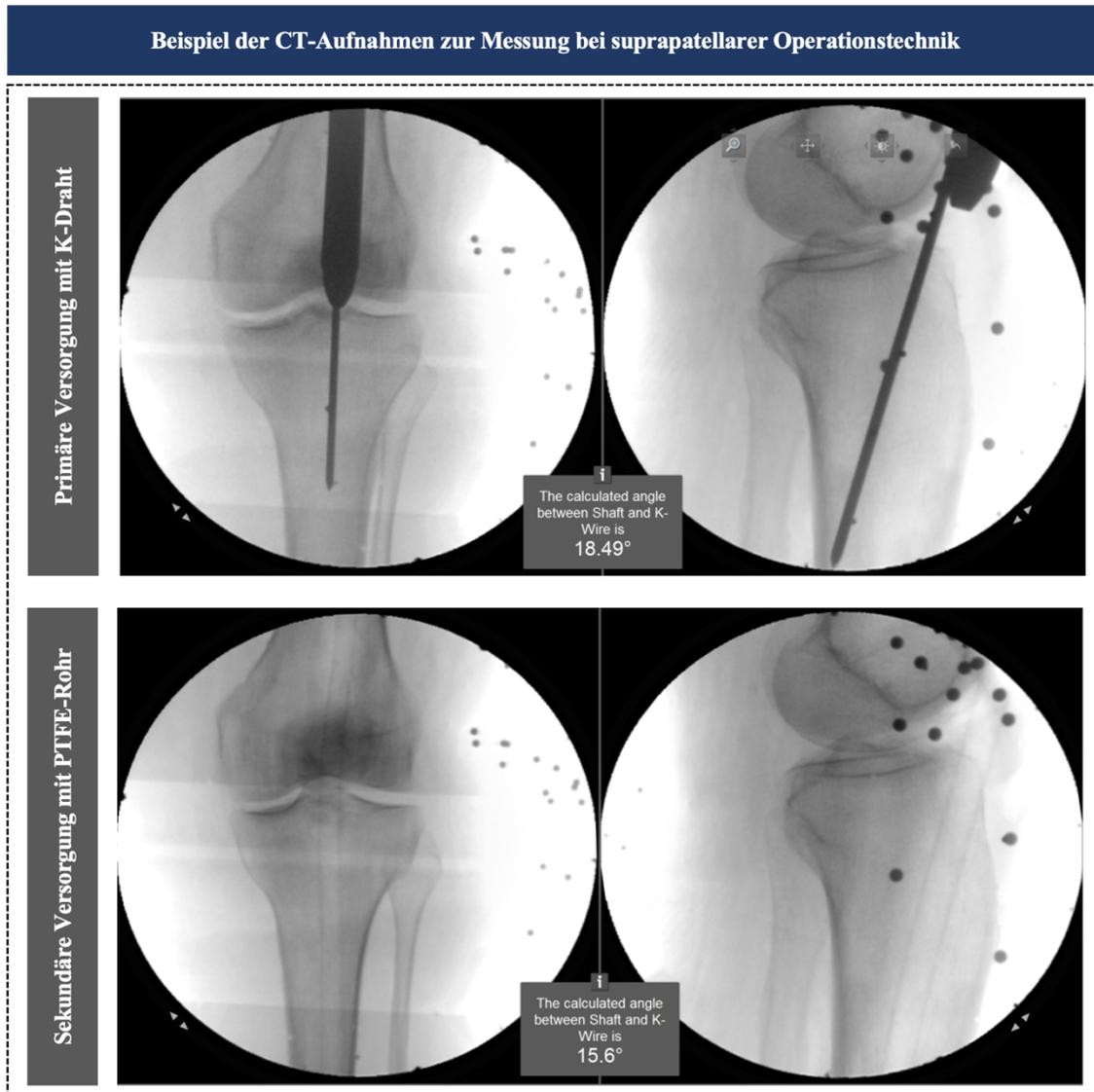


Abbildung 41 CT-Aufnahme suprapatellare Operationstechnik (Kadaverimplantation, Bildmaterial zur Verfügung gestellt von Dr. Franke und Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. Schnettler)

Aufgrund von anatomischen Gegebenheiten und Umständen, die vor allem mit der Konservierung und Lagerung der Körperspender assoziiert waren (z.B. keine physiologisch vergleichbare Flexion des Kniegelenks möglich), ließ sich die chirurgische Versorgung mit der infrapatellaren Operationstechnik in drei Fällen nicht vollständig realisieren. Entsprechende Daten wurden im Rahmen der statistischen Analyse und Auswertung der Messungen nicht berücksichtigt und sind in Abbildung 42 ersichtlich. Ein Beispiel der verwendeten radiographischen CT-Aufnahmen bietet Abbildung 41.

				Infrapatellare Operationstechnik		Suprapatellare Operationstechnik	
Informationen des Körperspenders				K-Draht Insertionswinkel	IP PTFE-Rohr Insertionswinkel	K-Draht Insertionswinkel	PTFE-Rohr Insertionswinkel
	Konservierung	Geschlecht	Alter	Flexion (in°)	Flexion (in°)	Extension (in°)	Extension (in°)
1	Etha	w	86	-	-	18,49	15,60
2	Etha	m	79	26,22	22,38	27,47	20,69
3	Etha	w	95	13,16	-	26,78	27,04
4	Etha	m	86	-	-	27,28	20,23
5	Etha	w	72	14,00	24,91	24,64	23,73
6	Kryo	m	83	26,64	26,40	18,01	17,57
7	Kryo	m	71	18,67	28,20	18,51	12,39
8	Kryo	m	58	30,20	36,47	16,79	11,32
9	Kryo	m	82	19,70	40,27	16,21	15,54
10	Etha	w	88	27,89	30,21	21,05	16,96
11	Etha	w	94	11,44	22,83	12,30	17,45
12	Etha	w	91	15,80	24,12	20,33	25,98
13	Etha	m	83	13,96	23,21	17,76	18,92
14	Etha	w	89	8,99	14,98	14,90	16,76
15	Etha	m	82	16,56	18,07	16,18	17,31
16	Kryo	m	91	15,10	20,59	20,61	22,39
17	Kryo	m	71	18,30	25,23	16,93	17,61
18	Kryo	w	86	16,70	21,53	14,93	13,83
19	Kryo	w	62	26,57	24,83	16,11	16,52

Abbildung 42 Ergebnisse nach Körperspender (Kadaverimplantation, Etha = Ethanol, Kryo = Kryokonservierung)

7.2.1 Radiographische Messung des Insertionswinkels - K-Draht

Eine vollständige radiographische Messung des Insertionswinkels bei der primären Versorgung der Körperspender mit dem 3 mm K-Draht konnte in 17 Fällen für die infrapatellare sowie 19 Fälle bei Anwendung der suprapatellaren Operationstechnik erfolgen. Hierbei ließ sich ein medianer Insertionswinkel von $16,7^\circ$ für die infrapatellare und 18° für die suprapatellaren Interventionen ermitteln, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,531$) festgestellt werden konnte. Insgesamt wies die suprapatellare Operationstechnik im direkten Vergleich ein niedrigeres Maximum und Interquartilsabstand bei der Messung des Insertionswinkels auf.

7.2.2 Radiographische Messung des Insertionswinkels - PTFE-Rohr

Die Messung des Eintrittswinkels des PTFE-Rohrs, welches die chirurgische Versorgung mit einem intramedullären Verriegelungsnagel simuliert, ließ sich bei 16 Körperspendern für die inframedulläre sowie 19 bei Verwendung der suprapatellaren Technik durchführen. Hierbei zeigte sich ein medianer Insertionswinkel von $24,5^\circ$ im Falle der infrapatellaren und $17,5^\circ$ für die suprapatellare interventionelle Versorgung. Damit konnte ein statistisch signifikanter, kleinerer Insertionswinkel für die suprapatellare Operationstechnik ($p<0,001$) bei der chirurgischen Versorgung mit einem PTFE-Rohr zur Simulation der intermedullären Nagelung ermittelt werden. Darüber hinaus stellte die statistische Analyse wiederum ein niedrigeres Maximum sowie einen niedrigeren Interquartilsabstand der suprapatellaren Versorgung im Vergleich zur infrapatellaren Alternative fest.

Abbildung 43 bietet einen Überblick der ermittelten statistischen Kennzahlen zum direkten Vergleich der suprapatellaren und infrapatellaren Operationstechnik.

	Infrapatellare Operationstechnik		Suprapatellare Operationstechnik	
	K-Draht Insertionswinkel (in°)	PTFE-Rohr Insertionswinkel (in°)	K-Draht Insertionswinkel (in°)	PTFE-Rohr Insertionswinkel (in°)
Erfasste Körperspender	2-3, 5-19		Körperspender 1-19	
Mittelwert	18,8	25,3	19,2	18,3
Median	16,7	24,5	18,0	17,5
Standardabweichung	6,4	6,3	4,4	4,2
Minimum	9,0	15,0	12,3	11,3
Maximum	30,2	40,3	27,5	27,0
Interquartilsabstand	12,4	6,0	4,9	5,1

Statistischer Vergleich der Messung des Insertionswinkels

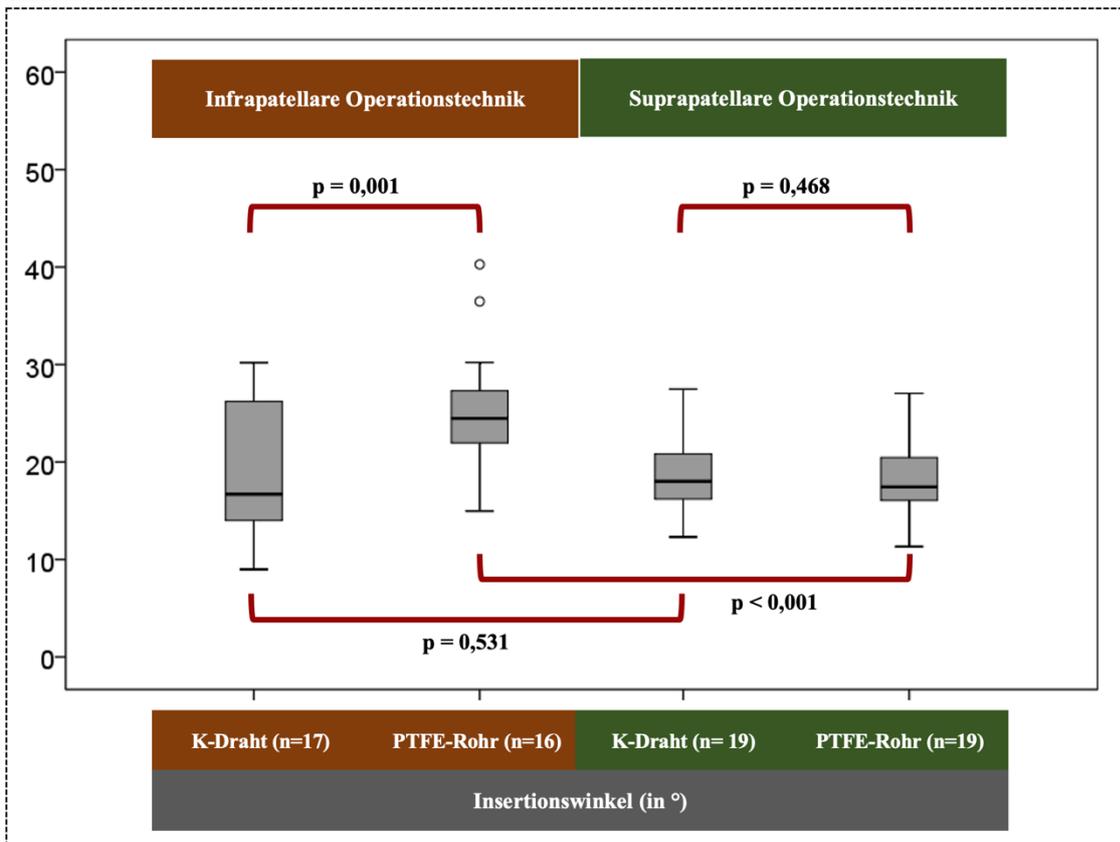


Abbildung 43 Statistischer Vergleich der Ergebnisse, Insertionswinkelmessung (Kadaverimplantation)

7.2.3 Messung der Verschiebung des chirurgischen Eintrittsportals nach McConnell

Die radiographische Messung der Verschiebung des chirurgischen Eintrittsportals unter Verwendung der jeweiligen Operationstechnik im Vergleich zum nach McConnell et al. (2001) definierten Optimum konnte in 18 der 19 interventionell versorgten Körperspendern durchgeführt werden³¹. Hierbei zeigte die infrapatellare Operationstechnik eine mediane anteriore Abweichung zwischen dem PTFE-Rohr und dem Eintrittsportal nach McConnell et al. (2001) von 4,4 mm und 3,4 mm für die suprapatellare Alternative³¹. Eine deutlich größere Abweichung des chirurgisch realisierten Eintrittspunkts zum definierten Ideal bildete sich für die infrapatellare im Vergleich zur suprapatellaren Versorgung (Median 4,9 zu 1,8 mm) in distaler Dimension ab. In der mediolateraler Richtung stellte sich wiederum eine größere mediane Abweichung von 6,7 mm im Gegensatz zu 3,3 mm für die infrapatellare Versuchsgruppe dar. Insgesamt ließen sich für die suprapatellare Technik in allen Messungen niedrigere Interquartilsabstände nachweisen.

	Anteriorer Drift (in mm)		Distaler Drift (in mm)		Medialer Drift (in mm)	
	Infrapatellare Operationstechnik	Suprapatellare Operationstechnik	Infrapatellare Operationstechnik	Suprapatellare Operationstechnik	Infrapatellare Operationstechnik	Suprapatellare Operationstechnik
Mittelwert	4,7	3,4	6,0	2,1	2,9	6,6
Median	4,4	3,4	4,9	1,8	3,3	6,7
Standardabweichung	2,3	2,1	4,5	3,0	3,4	3,0
Minimum	1,0	-2,5 (posterior Drift)	-1,0 (proximal Drift)	-3,0 (proximal Drift)	-4,7 (lateral Drift)	1,2
Maximum	7,7	6,4	13,5	8,4	7,7	11,5
Interquartilabstand	4,7	2,0	8,9	3,8	5,1	4,7

Abbildung 44 Statistischer Vergleich der Ergebnisse, Verschiebung des chirurgischen Eintrittsportals (Kadaverimplantation)

7.3 Tibiaimplantation

Im Rahmen der abschließenden Inspektion der Osteosynthese sowie der chirurgischen Evaluation der jeweiligen interventionellen Versorgung durch die Operateure Dr. Franke und Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. Schnettler zusammen anhand der numerischen Analogskala zeigten beide Nageltypen ein qualitativ vergleichbares operatives Verhalten.

Die Insertion beider Nageltypen in die Tibianachbildung aus synthetischem Knochenmaterial wurde als deutlich zu weich empfunden und war damit nach Experteneinschätzung weit entfernt von realistischen klinischen Bedingungen. Die Versorgung der Kadavertibien wiederum wurde durch die Unfallchirurgen für beide Nageltypen identisch zufriedenstellend und im Vergleich zu klinischen Bedingungen als weitestgehend realistisch bewertet. Abbildung 47 bildet die durch beide Operateure getroffene qualitative Bewertung des Implantationsverhaltens des suprapatellaren Prototypen und T2-Standard-Tibia-Nagels für den synthetischen und Kadaverknochen anhand der verwendeten numerischen Analogskala ab.

Mithilfe des Oszilloskops wurden für die tibiale Nagelimplantation in die Tibianachbildung aus synthetischem Knochenmaterial 16 Hammerschläge bei Verwendung des T2-Standard-Nagels und 14 für den suprapatellaren Prototypen registriert. Bei Insertion der Nägel in den Kadaverknochen benötigte der Unfallchirurg für den T2-Nagel 36 Schläge und für den suprapatellaren Nageltypen 39 Impulse. Auch hier ließ sich basierend auf der Einschätzung der klinischen Experten Dr. Franke und Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. Schnettler ein qualitativ vergleichbares Ergebnis für beide Nageltypen festhalten.

Die chronologischen Messungen der Rotationsfehlstellung der Frakturelemente mithilfe des PONTOS-Systems während der Anwendung des chirurgischen Protokolls zeigten im direkten Vergleich eine höhere Rotation in sagittaler Ebene für die Versorgung mit dem T2-Standard-Nagel (T2: $-8,8^\circ$ zu SP: $0,8^\circ$ in sagittaler Ebene). Der Betrag der Rotationsfehlstellung in transversaler Ebene war betragsmäßig identisch (T2: 1° und SP: -1°) und die Messung der Rotation in frontaler Ebene wies einen höheren Wert für die Anwendung des suprapatellaren Prototypen auf (T2: 1° zu SP: 5°).

	Benötigte Hammerschläge für Nagelinsertion
SP Nagel – Synthetischer Knochen	13
SP Nagel - Kadaverknochen	39
T2 Nagel – Synthetischer Knochen	16
T2 Nagel - Kadaverknochen	36

Abbildung 45 Messung der Hammerschläge zur Nagelinsertion (Tibiaimplantation)

Die gemessene gegenseitige Verschiebung der Fraktur Elemente zeigte in allen Ebenen betragsmäßig höhere Werte für den T2-Standard-Nagel im direkten Vergleich zum suprapatellaren Prototypen (Sagittal T2: 7,5 mm zu SP: 7; Transversal T2: -2,2 mm zu SP: 2 mm; Frontal T2: 3,4 mm zu SP: 0,8 mm).

SP Nagel Kadaverknochen (linke Tibia)	Schritt 0	Schritt 1	Schritt 2	Schritt 3	Schritt 4	Schritt 5
Sagittale Rotation (in °)	0	0	0,8	-0,2	1,3	0,8
Transversale Rotation (in °)	0	-1	4,8	6,5	3,1	-1
Frontale Rotation (in °)	0	-0,2	2	4,2	5	5
Sagittalverschiebung (in mm)	0	2	4	8,3	7,1	7
Transversalverschiebung (in mm)	0	-1,6	-1	-0,8	1,1	2
Frontalverschiebung (in mm)	0	-0,6	1	0	0,3	0,8
T2 Nagel Kadaverknochen (rechte Tibia)	Schritt 0	Schritt 1	Schritt 2	Schritt 3	Schritt 4	Schritt 5
Sagittale Rotation (in °)	0	-0,4	0,8	-3	-5,2	-8,8
Transversale Rotation (in °)	0	4,3	-2	7,5	10	1
Frontale Rotation (in °)	0	0,3	0,1	2,6	2,5	-1
Sagittalverschiebung (in mm)	0	1,5	4	8,9	9,4	7,6
Transversalverschiebung (in mm)	0	-1,7	-1,2	-3,3	-3,6	-2,2
Frontalverschiebung (in mm)	0	-0,6	0,8	-1,1	0,2	3,4

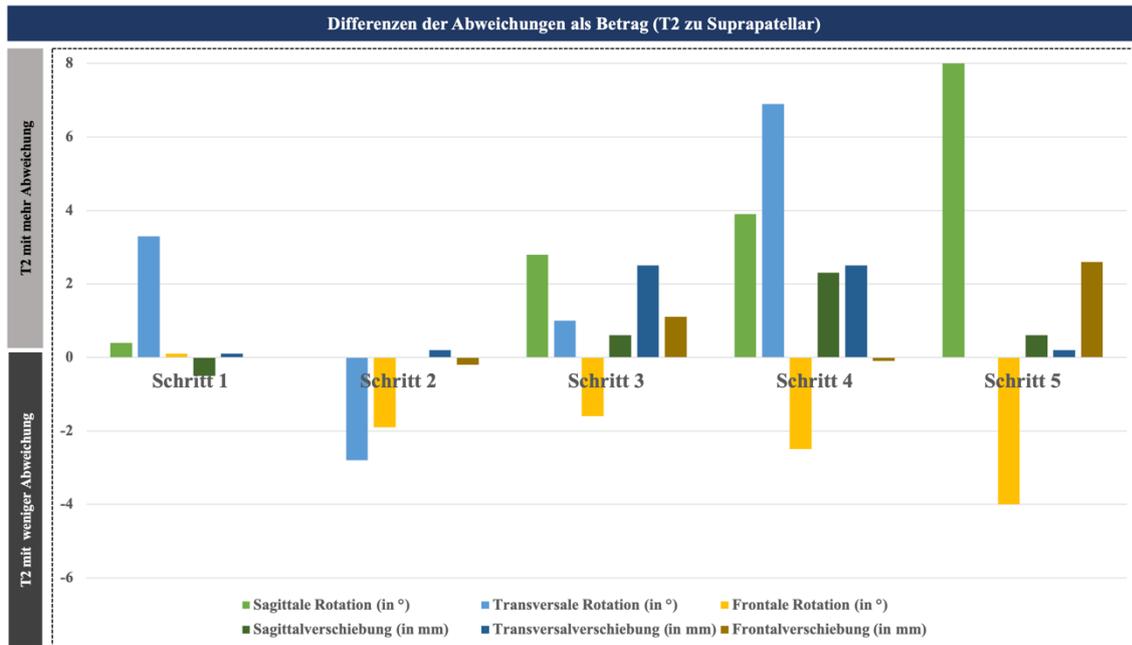


Abbildung 46 Statistischer Vergleich der Ergebnisse, Rotations- und Dislokationsfehlstellung (Tibiaimplantation)

Die quantitativen Werte der Messungen sind in Abbildung 46 aufgelistet und in Abbildung 48 zum direkten Vergleich graphisch visualisiert.

Zur besseren Vergleichbarkeit wurde für die Messergebnisse in Excel der mathematische Betrag ermittelt. Daraufhin wurden die Beträge der Werte des suprapatellaren Nageltypen vom jeweiligen Wert des T2-Nagels abgezogen, um für jeden Schritt des chirurgischen Protokolls die positiven und negativen Differenzen abzubilden. Abbildung 46 zeigt, dass nahezu für jeden Schritt des chirurgischen Protokolls, sowohl im Hinblick auf die Rotationsfehlstellung als auch die gegenseitige Verschiebung der Frakturalelemente, die Werte des T2-Nagels die suprapatellare Alternative betragsmäßig übertreffen. Die größte positive Differenz von 8° bildete sich für die Rotationsfehlstellung in sagittaler Ebene ab. Eine deutliche und nahezu die einzige Ausnahme ließ sich hingegen für die frontale Rotationsfehlstellung, die für die Versorgung mit dem T2-Standard-Nagel um 4° geringer ausfiel, festhalten.

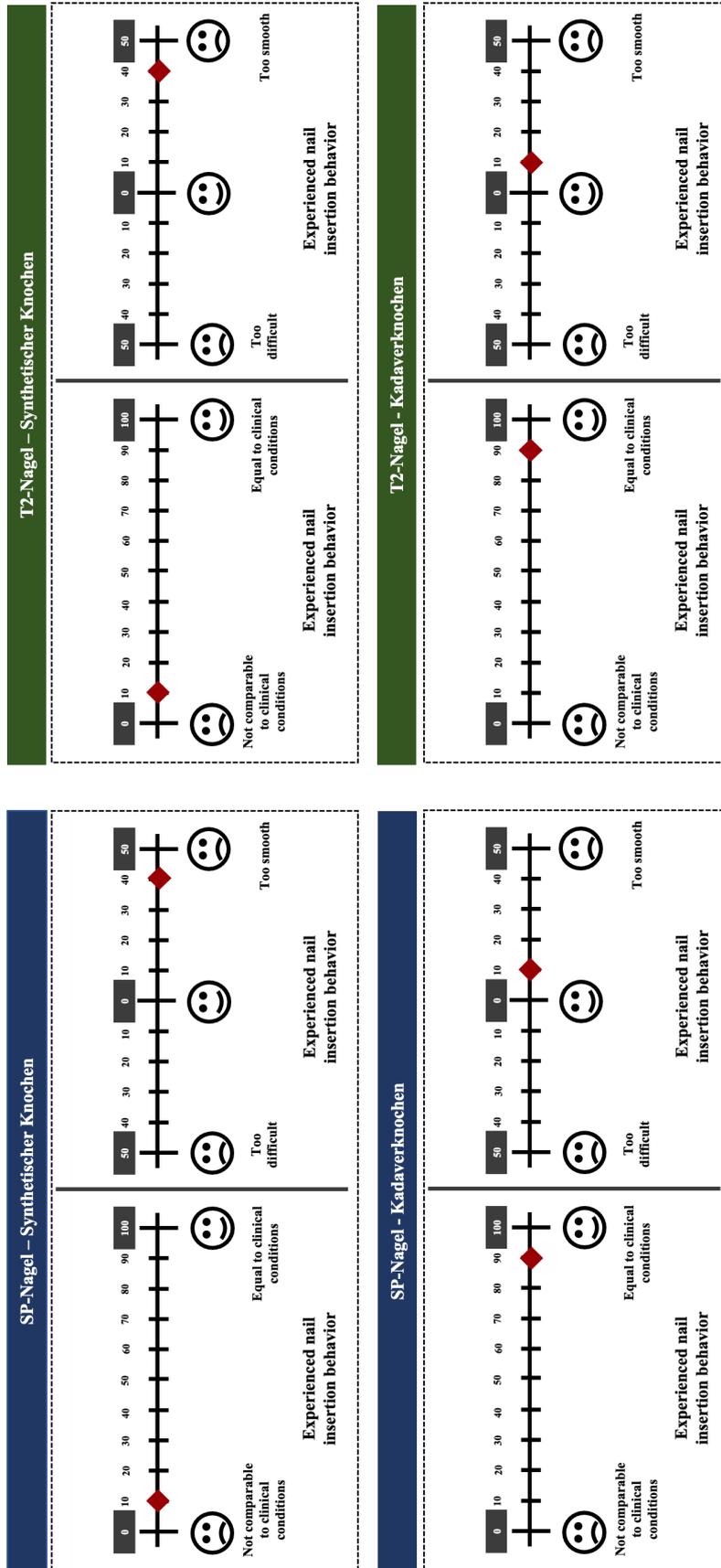
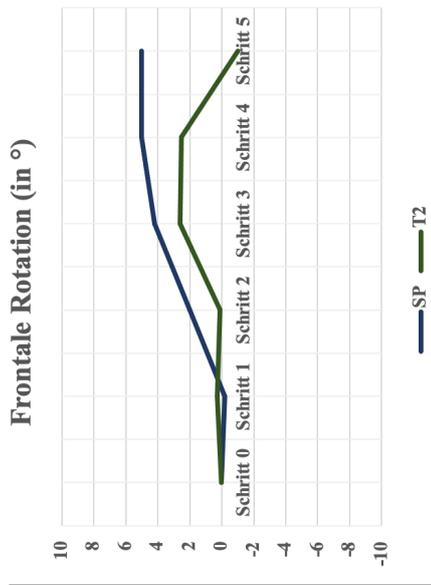
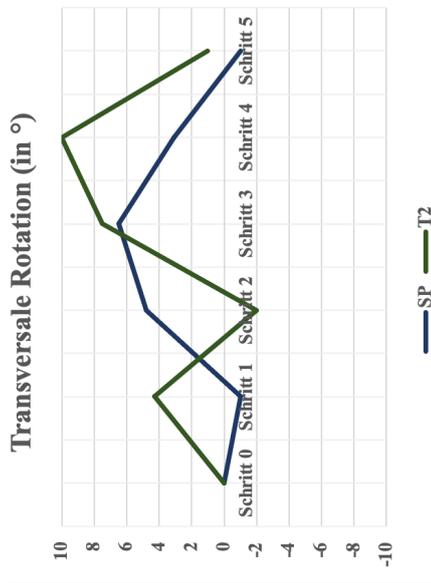
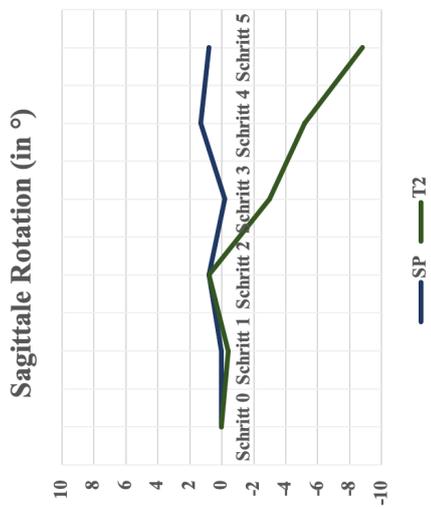


Abbildung 47 Ergebnisse, Numerische Analogskala (Tibiaimplantation)

Vergleich der Rotationsfehlstellung



Vergleich der Dislokationsfehlstellung

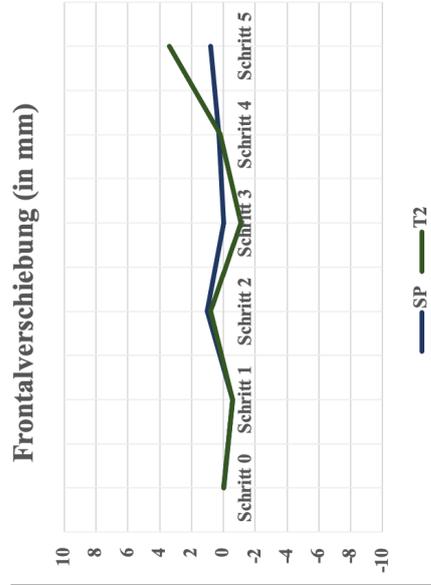
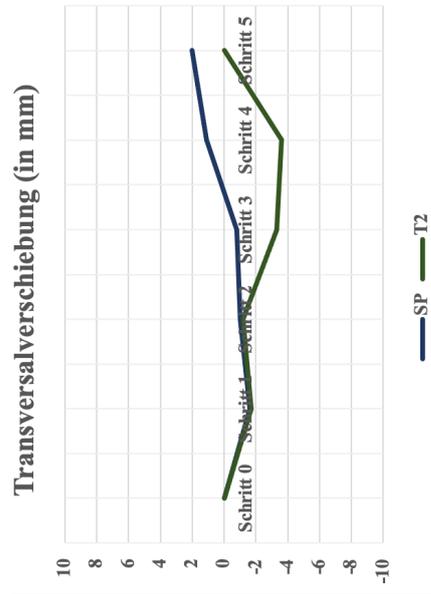
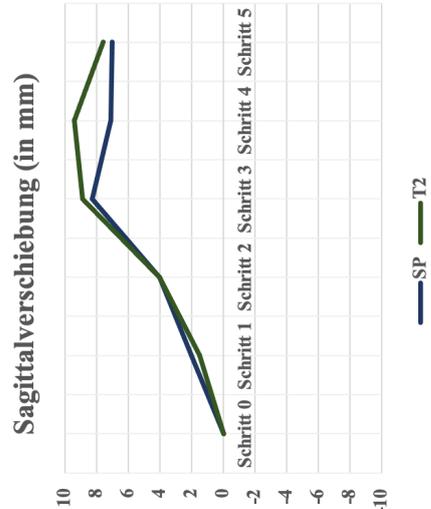


Abbildung 48 Ergebnisse, Rotations- und Dislokationsfehlstellung (Tibiaimplantation)

8 Diskussion

Das anteriore Knieschmerzsyndrom stellt neben einer postoperativen Fehlstellung der Frakturfragmente die dominierende Komplikation der Verriegelungsnagelung proximaler extraartikulärer Tibiaschaftfrakturen dar. Die ätiologischen Erklärungsansätze konzentrieren sich neben einem allgemein erhöhten, mit der chirurgischen Intervention assoziierten Infektionsrisiko vorwiegend auf die intraoperative Verletzung funktionell relevanter Strukturen und den biomechanischen Konsequenzen der postoperativen Rotations- und Dislokationsfehlstellungen der Frakturfragmente. Das aktuelle operative Standardverfahren unter Verwendung eines infrapatellaren Zugangsportals für die Nagelimplantation wird vor dem Hintergrund der Lagerung des Kniegelenks in Flexion in kausalem Zusammenhang mit dieser Problematik kritisch diskutiert.

Die Behandlungsansätze der anterioren Knieschmerzsymptomatik beschränken sich zum einen auf die Nagelentfernung und chirurgische Denervierung und zum anderen auf eine zurückhaltende „Wait-and-See“-Strategie, um zusätzliche operative Manipulation zu vermeiden. Damit erreichen die Therapieoptionen selten ein vollends kuratives und funktionell wünschenswertes Ergebnis für den Patienten. Aus diesem Grund ist die Prävention der Entstehung des anterioren Knieschmerzsyndroms und der Dislokation des proximalen Frakturfragments in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt.

Hierbei bildet die Entwicklung und Optimierung der Verwendung eines suprapatellaren Zugangsportals für proximale extraartikuläre Tibiaschaftfrakturen die Bemühungen ab durch eine optimierte Operationstechnik den ätiologischen Erklärungsansätzen zu begegnen und die Häufigkeit des postoperativen Auftretens anteriorer Knieschmerzen und der klinisch relevanten Fehlstellung des proximalen Fragmentes zu minimieren. Die im Rahmen der vorliegenden Dissertation durchgeführten histologischen, chirurgischen und biomechanischen Untersuchungen sollen einen Beitrag zu diesem wissenschaftlichen Diskurs leisten.

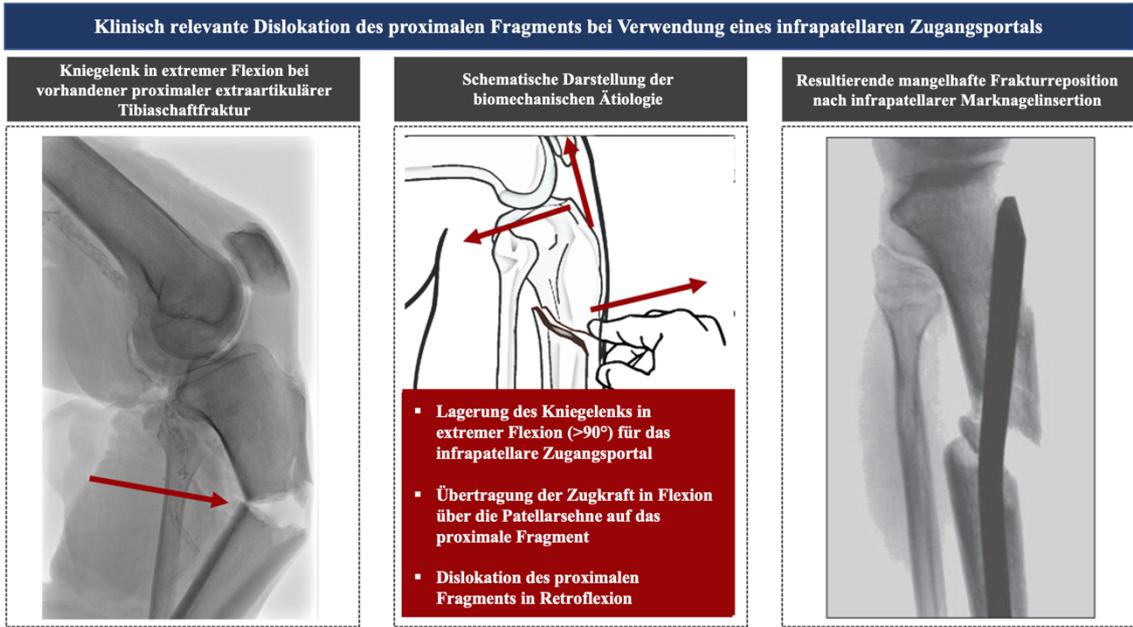


Abbildung 49 Dislokation des proximalen Frakturfragments bei Verwendung eines infrapatellaren Zugangsportals (Klinisches Beispiel, Bildmaterial zur Verfügung gestellt von Dr. Franke und Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. Schnettler)

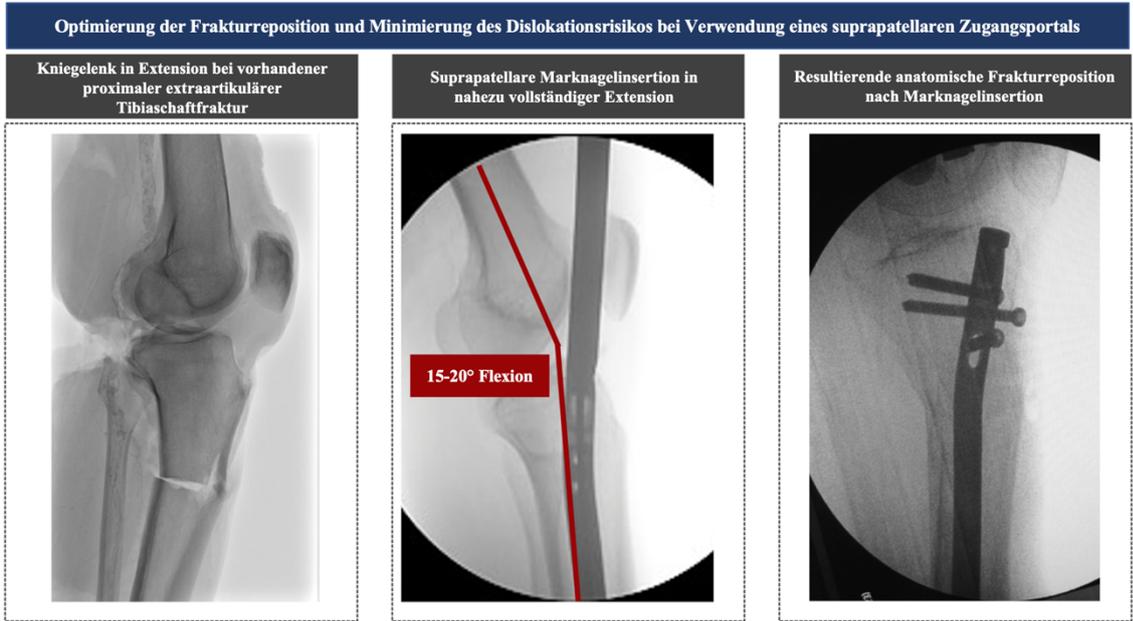


Abbildung 50 Minimierung der Fragmentdislokation und Optimierung der Revision bei Verwendung eines suprapatellaren Zugangsportals (Klinisches Beispiel, Bildmaterial zur Verfügung gestellt von Dr. Franke und Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. Schnettler)

8.1 Histologische Bedeutung gefährdeter anatomischer Strukturen

Während Biedert et al. (1992) bereits im Jahr 1992 durch histologische HE-Färbung eine Vielzahl an freien Nervenendigungen im anterioren intermeniskalen Ligament beschrieben, konnten Yildirim (2007) et al. diese im Jahr 2007 durch den Einsatz von Elektronenmikroskopie detailliert abbilden und beschreiben Hinweise auf die zusätzliche Existenz von Mechanorezeptoren im AIL in Form von Ruffini-Körperchen^{46,102}. Aus diesem Grund spricht sich eine Vielzahl von Autoren für die bisher unverstandene propriozeptive Fähigkeiten des anterioren intermeniskalen Ligaments aus, deren Bedeutung für Propriozeption und Nozizeption im neuronalen Netzwerk des Kniegelenks in Kombination mit ergänzenden klinischen und biomechanischen Untersuchungen weiter untersucht werden sollte^{46,57,67,76,102}.

Die im Rahmen der Dissertation durchgeführten Färbungen von AIL-Präparaten in Semidünnschnitttechnik mit Toluidinblau und einer Kombination mit Safranin bestätigen eine Vielzahl an Nervenfasern im anterioren intermeniskalen Ligament, welche von Biedert et al. (1992) bereits beschrieben wurde¹⁰². Darüber hinaus gelang ebenso die immunhistochemische Markierung und Abbildung der Nervenfasern durch Darstellung PGP9,5-positiver Neurone. Hierbei ist neben der hohen Anzahl an unmyelinisierten und myelinisierten Nervenfasern die hohe Vielfalt der konkreten histologischen Lokalisation von Bedeutung. Die PGP9,5-markierten Neurone befanden sich sowohl im Zentrum als auch direkt an der peripheren Grenze des Ligaments und dem umliegenden Bindegewebe. Darüber hinaus konnte die immunhistochemische Untersuchung neben der Mehrzahl von Nervenfasern mit monopolaren Ausläufern weitere Neurone mit bipolaren Charakter identifizieren. Dies spricht für eine weitaus ausgedehntere und vielfältigere neuronale Ausstattung der untersuchten Strukturen, als bisher in der Literatur bestätigt.

Die ergänzenden zwei- und dreidimensionalen Rekonstruktionen der im Rahmen der Opal-Färbung mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern gegen anti-Neurofilament und anti-S100 gefärbten Präparate ermöglichten eine präzisere Darstellung der räumlichen Anordnung der bereits identifizierten Nervenfasern. Darüber hinaus machte die dreidimensionelle Analyse eine anatomische Differenzierung der immunhistologisch auffälligen Areale in verschiedene Typen histologischer Propriozeptoren möglich. Die Identifikation von histomorphologischen Merkmalen von Ruffini-, Vater-Pacini, Golgi-

Mazzoni-Körperchen sowie Golgi-Sehnen-Organen und Krause-Endkolben bestätigt die Bedeutung des anterioren intermeniskalen Ligaments als essentieller Bestandteil der funktionellen Integrität des Kniegelenks. Die Präsenz von Mechanorezeptoren und freien Nervenendigungen sprechen für die Beteiligung des Ligaments an der Nozi- und Propriozeption des Kniegelenks. Die hohe Vielfalt der nervalen Strukturen lässt der histologischen Auswertung folgend auf eine strukturelle Organisation im Sinne eines umfassenden neuronalen Netzwerks schließen.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen untermauern die von Biedert et al. (1992) und Yildirim et al. (2007) hervorgehobene Bedeutung des AIL als sensorische und propriozeptive Einheit des Kniegelenks und führt zur Argumentation, dem AIL im Rahmen der tibialen Verriegelungsnagelung und der postoperativen anterioren Schmerzsymptomatik eine höhere Bedeutung beizumessen^{46,55,57,76,103}. Eine kausale Rolle in der ätiologischen Genese der anterioren Schmerzproblematik erscheint aufgrund des umfassenden nervalen Netzwerks als realistisch. Die weitestgehend identische nervale Versorgung in Form von freien Nervenendigungen und identischen Mechanorezeptoren der Menisken und des Hoffa'schen Fettkörperchens sprechen für die sensorische und nozizeptive Interkonnektion dieser anatomischen Strukturen, so dass davon ausgegangen werden kann, dass diese anatomischen Strukturen ein sensorisches Netzwerk im Kniegelenk bilden, welches weitaus extensiver ist als bisher angenommen^{36,42,60,70-72}. Demzufolge sollte die Minimierung des Verletzungsrisiko des AIL, der medialen und lateralen Menisken und des Hoffa'schen Fettkörperchens durch Auswahl und Optimierung des technischen chirurgischen Verfahrens und die vorsichtige intraoperative Präparation des entsprechenden anatomischen Areals eine höhere Bedeutung einnehmen^{27-29,55}.

8.2 Schutz gefährdeter anatomischer Strukturen durch Verwendung eines suprapatellaren Zugangsportals

In 2012 untersuchten Beltran et al. (2012), ob und inwiefern die suprapatellare Operationsmethodik Vorteile zum Schutz der in der Dissertation hervorgehobenen gefährdeten anatomischen Strukturen bietet²⁸.

Die in der Kadaverstudie mit suprapatellaren Verriegelungsnägeln versorgten Präparate wurden im Anschluss an die Intervention auf mögliche strukturelle Traumata untersucht. Interessanterweise wurde in keinem der behandelten Präparate das vordere Kreuzband verletzt, während in 20% der Fälle das ligamentum transversum genus und in allen Präparaten das Hoffa'sche Fettkörperchen deutlichen Schaden nahm (Abbildung 51)²⁸. Neben der Erfassung des Verletzungsrisikos des suprapatellaren Eingriffs konnten Beltran et al. (2012) auch die durchschnittlichen Abstände der gefährdeten Strukturen festhalten (siehe Abbildung 52). Wie hoch die Gefahr einer Verletzung ist, machen die gemessenen niedrigeren Abstände von 4,5 mm bis 10,3 mm deutlich. Deshalb schätzen die Autoren das Risiko zur Verletzung der aufgeführten Strukturen ähnlich hoch ein wie bei der sonst üblichen infrapatellaren Versorgung, sind jedoch von der Überlegenheit der suprapatellaren Methodik überzeugt²⁸.

Die im Rahmen der Dissertation durchgeführte Kadaverstudie und die vorgenommenen radiographischen Messungen der Abweichungen des chirurgisch realisierten Zugangsportals zur nach Tornetta et. al. (1999) anatomisch und McConnell et al. (2001) radiographisch definierten Anatomic-Safety-Zone unterstützen die Einschätzung von Beltran et al. (2012)^{20,30,31,155}. Demnach zeigten die Messungen ein uneinheitliches Bild, welches einerseits eine höhere quantitative Abweichung in anteriorer und distaler Richtung für die Verwendung der infrapatellaren Operationstechnik festhielt, im Gegenzug jedoch ein deutlich höheren medialen Drift des erreichten Zugangsportals bei suprapatellarer Verriegelungsnagelung²⁸. Dementsprechend lässt sich auf Basis der quantitativen Ergebnisse für ein vergleichbar hohes Risiko zur Verletzung angrenzender anatomischer Strukturen aufgrund des Abweichens vom chirurgischen Ideal für die supra- und infrapatellare Versorgung argumentieren. Zieht man hingegen den Interquartilsabstand als statistisches Maß der Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit der chirurgischen Präzision heran, so ergibt sich in allen gemessenen Dimensionen ein niedrigerer Wert für die Verwendung des suprapatellaren Zugangsportals. Dies spricht wiederum für die Überlegenheit der suprapatellaren Technik.

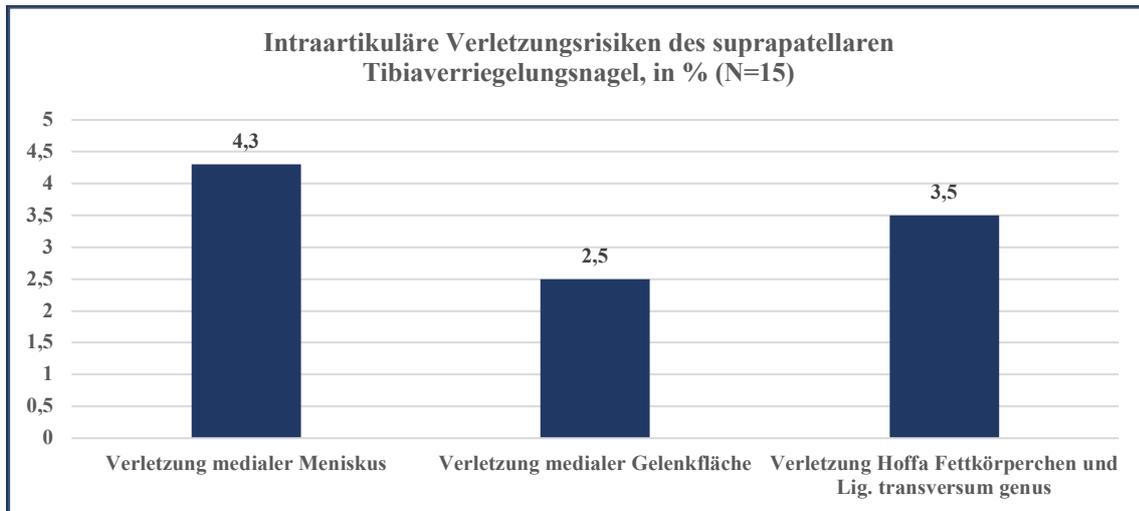


Abbildung 51 Intraartikuläre Verletzungsrisiken der suprapatellaren Tibiaverriegelungsnagelung nach Beltran et al. 2012 (Teil 1)

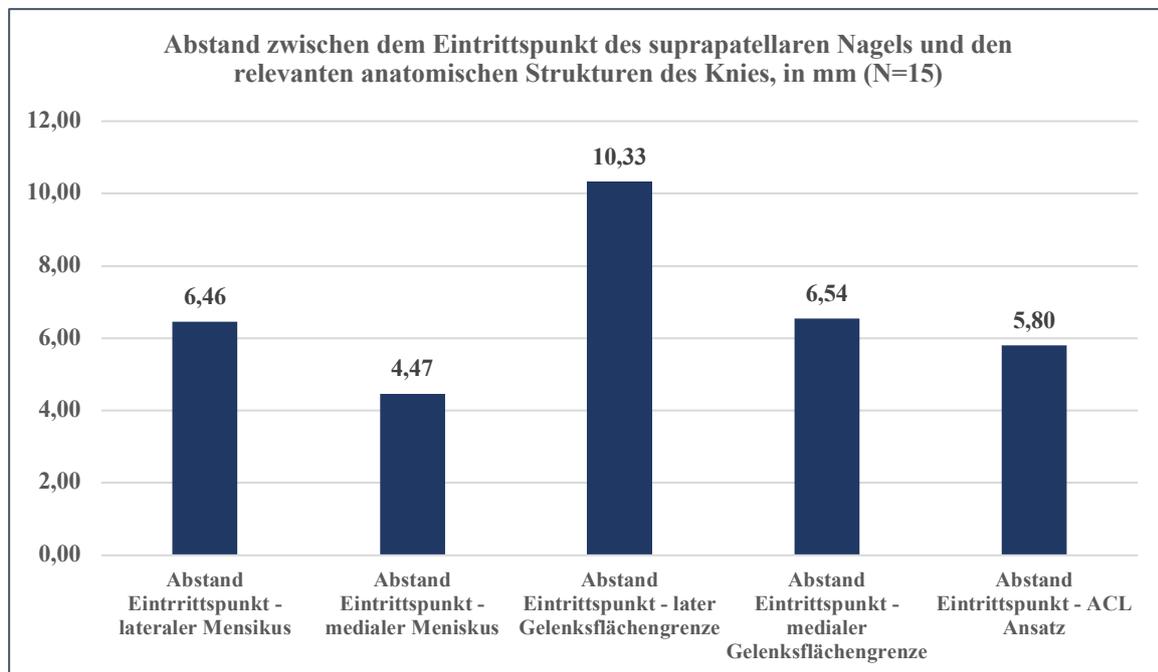


Abbildung 52 Intraartikuläre Verletzungsrisiken der suprapatellaren Tibiaverriegelungsnagelung nach Beltran et al. 2012 (Teil 2)

8.3 Chirurgische Bewertung des suprapatellaren Zugangsportals

Der entscheidende chirurgische Vorteil des suprapatellaren Verfahrens für die proximalen extraartikulären Tibiaschaftfrakturen wird darin gesehen, dass im Gegensatz zur in Flexion durchgeführten infrapatellaren intramedullären Nagelung das suprapatellare Verfahren die Möglichkeit bietet die Implantation bei fast vollständiger Extension des Kniegelenks durchzuführen. Dadurch lässt sich die beim infrapatellaren Verfahren dominierende Komplikation einer Verkipfung und resultierende Achsfehlstellung umgehen, welche sich bei Flexion durch die von der Patellarsehne auf das proximale Frakturelement ausgeübten Zugkräfte ergeben^{7,12,14,29,137,155,156}.

Um die These der optimierten Frakturposition zu stützen, wurden im Rahmen der durchgeführten Kadaverstudie die Implantationswinkel der K-Drähte und einem PTFE-Rohr zur Simulation der tibialen Nagelinsertion gemessen. Die Messungen wiesen einen signifikant niedrigeren ($p < 0,001$) Implantationswinkels des PTFE-Rohrs im Bezug zum posterioren tibialen Kortex bei Verwendung des suprapatellaren Zugangsportals nach. Demnach konnte chirurgisch bei Verwendung des suprapatellaren Zugangsportals ein medianer Insertionswinkel von $17,5^\circ$ realisiert werden, während sich dieser bei Anwendung der infrapatellaren Operationstechnik auf $24,5^\circ$ belief. Der Interquartilsabstand als statistisches Maß der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse war für das suprapatellare Verfahren niedriger und spricht für die Verlässlichkeit der chirurgischen Präzision dieser operativen Interventionstechnik. Die deutlich höheren benötigten Winkel für die infrapatellare Implantation lassen sich aus chirurgischer Perspektive auf die notwendige extreme Flexion des Kniegelenks zurückführen. Insgesamt lag das Maximum der Messungen der suprapatellaren Technik mit 27° nur $1,7^\circ$ über dem errechneten Mittelwert der infrapatellaren Nagelimplantation von $25,3^\circ$, welche einen maximalen Implantationswinkel von $40,3^\circ$ bei der chirurgischen Versorgung der Körperspender benötigte.

Der gemessene Unterschied der Insertionswinkel der K-Drähte mit $18,8^\circ$ für die infra- und $19,2^\circ$ für die suprapatellare Implantationstechnik waren nicht statistisch signifikant ($p = 0,531$). Die infrapatellare Versorgung wies jedoch eine deutlich schlechtere Reproduzierbarkeit mit einem Interquartilsabstand von $12,4^\circ$ im Vergleich zu $4,9^\circ$ für die suprapatellare Versorgung auf.

Die niedrigeren benötigten Insertionswinkel für die primäre Versorgung mit K-Drähten im Vergleich zu den entsprechenden Werten für die abschließende Simulation mit PTFE-Rohren lässt sich dadurch erklären, dass die niedrigere Stärke der Drähte von 3 mm im Vergleich zu den 9 mm dicken PTFE-Rohren ein leichteres Einführen der Drähte zulässt.

Die Kombination aus der besseren Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und signifikant niedrigeren realisierten Insertionswinkeln unter Verwendung des suprapatellaren Zugangsportals für die tibiale Nagelimplantation, durch die eine chirurgisch zufriedenstellende Frakturposition und niedrigere Frakturdislokationen erreicht wird, spricht für die Überlegenheit der suprapatellaren Operationstechnik. Die Ergebnisse der Kadaverimplantation weisen demnach auf eine höhere chirurgische Zuverlässigkeit der suprapatellaren Operationstechnik im direkten Vergleich zur infrapatellaren Alternative hin, das Risiko einer postoperativen Achsfehlstellung durch optimierte Frakturposition und die damit assoziierte anteriore Knieschmerzsymptomatik zu minimieren.

Für die kritische Bewertung der Ergebnisse der durchgeführten Kadaverimplantation muss vor allem das geriatrische Durchschnittsalter der Körperspender von 81,5 Jahren und die damit assoziierte niedrigere, osteoporotische Knochenqualität genannt werden. Hinzu kommt die zur Konservierung benötigte Kryo- oder Ethanolbehandlung der Körperspender über lange Zeiträume, wodurch die Flexion im Kniegelenk teilweise unphysiologisch und stark eingeschränkt war und die infrapatellare Versorgung verhinderte. Hierdurch konnten von der ohnehin limitierten Anzahl von 19 Körperspendern drei Präparate nicht in die chirurgische Versorgung nach infrapatellarer Technik inkludiert werden, weshalb die statistische Auswertung der Studie vor allem auf die non-parametrischen Maße des Medians und Interquartilsabstands fokussiert wurde. Es kann aus chirurgischer Perspektive davon ausgegangen werden, dass bei der operativen Behandlung von jüngeren Patienten durch die höhere Knochenqualität und physiologische Beweglichkeit der Extremitäten bereits eine zufriedenstellendere, primäre K-Draht-Positionierung im Sinne der Anatomic-Saftey-Zone und niedrigere Insertionswinkel der Osteosynthese erreicht werden können. Nichtsdestotrotz konnten die durchgeführten Kadaverimplantationen einen signifikanten Vorteil für die Nagelinsertion und entsprechende Frakturposition nachweisen und vor allem eine

wünschenswerte bessere Reproduzierbarkeit im Sinne einer zuverlässigen chirurgischen Präzision für das suprapatellare Zugangportal nachweisen.

Diese Argumentation lässt sich ebenso durch die Ergebnisse ergänzender Studien stützen. Ryan et al. (2014) konnten im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie nachweisen, dass in 184 nach suprapatellarer Technik operierten Patienten weder eine Achsfehlstellung ($>5^\circ$), noch Malrotation ($>10^\circ$), als auch kein postoperativer Verlust der Reposition ergab¹³⁵. Diese Ergebnisse werden von einer weiteren retrospektiven radiographischen Untersuchung von Jones et al. (2014) an 38 Patienten unterstützt, die ebenso eine signifikant akkuratere Frakturreduktion im Sinne des anatomisch korrekten Repositionswinkels in der koronaren Achse der Tibia ($p=0,003$) für die suprapatellare Technik und darüber hinaus eine signifikant genauere Nageleinführung in sagittaler ($p=0,011$) und koronarer ($p=0,014$) Ebene nachweisen konnten¹³⁷.

Dass sich durch die Verwendung der supra- und damit retropatellaren Operationstechnik bei proximalen Tibiaschaftfrakturen der anatomisch korrekte und sichere Eintrittspunkt der Tibia in semiextendierter Lagerung chirurgisch am besten realisieren lässt, konnten Eastman et al. (2010) im Rahmen von einer in 2009 publizierten Kadaverstudie nachweisen. Dabei wurden die 16 verwendeten humanen Präparate in verschiedenen Lagerungen von 0° , 10° , 20° , 30° , 40° und 50° Flexion fixiert und operiert, um die optimale Flexionsstellung zur Erreichung der Anatomic-Safety-Zone zur Nagelinsertion zu eruieren. Die Daten weisen darauf hin, dass mit zunehmender Flexion die Wahrscheinlichkeit erhöht wird den optimalen anatomischen Eintrittspunkt zu erreichen, jedoch schon eine Flexionsstellung von 30° ausreicht um in mindestens der Hälfte der Präparate den Nagel sicher einzuführen und bereits bei 50° Kniebeugung für alle untersuchten Fälle²⁹. Deshalb sprechen sich in den genannten Publikationen die Autoren stark für die technische Überlegenheit des suprapatellaren Zugangsportals im Hinblick auf Frakturreposition und Nagelinsertion aus^{29,137,157}.

Darüber hinaus ermöglicht das chirurgische Vorgehen in nahezu vollständiger Extension eine leichtere und praktischere fluoroskopische Kontrolle. Denn während beim infrapatellaren Verfahren das Knie wiederholt aus der Flexion in Extension gebracht werden muss, um fluoroskopisch das korrekte Zugangportal bei Nagelinsertion darzustellen und die Achsstellung der Fraktur bei Einbringung durch die

Verriegelungsschrauben zu kontrollieren, befindet sich bei der suprapatellaren Nagelung das Knie bereits in Extension^{131,137}. Dass sich durch den wiederholten Wechsel zwischen Flexion und Extension während der infrapatellaren Nagelung keine Verletzungen ergeben, kann nicht ausgeschlossen werden¹⁰⁸.

Die Autoren sprechen sich darüber hinaus für die Verwendung eines suprapatellaren Zugangsportals als chirurgisch favorisiertes Verfahren aus, wenn aufgrund eines infrapatellaren Weichteilschadens eine klare Kontraindikation gegen die Verwendung eines infrapatellaren Eintrittspunkts zur intramedullären Nagelung besteht.

Durch die Wahl des suprapatellaren Zugangs wird die bereits verletzte infrapatellare Region verschont und sekundäres Trauma verhindert, wodurch eine bessere Heilungswahrscheinlichkeit ermöglicht und darüber hinaus die Gefahr einer Infektion mit Ausbildung einer infizierten Pseudarthrose gegenüber dem infrapatellaren Verfahren deutlich minimiert werden. Deshalb kann das suprapatellare Verfahren bei vorhandenem infrapatellarem Weichteilschaden bei distalen Tibiafrakturen als geeignete Methodik herangezogen werden.

8.4 Biomechanische Bewertung des suprapatellaren Zugangsportals

Die im Rahmen der Dissertation durchgeführte vergleichende tibiale Implantation eines T2-Standard-Nagels und dem für das suprapatellare Zugangsportale neu-entwickelten Prototypen bietet einen Ausblick darauf, dass neben der Optimierung der chirurgischen Operationstechnik zum Schutz gefährdeter anatomischer Strukturen und zur Verbesserung der chirurgisch realisierbaren Frakturposition die verbesserte Biomechanik der verwendeten Osteosynthese die Überlegenheit einer suprapatellaren Intervention festigen kann.

Im Vergleich zum T2-Standard-Nagel mit einer Herzog-Biegung von ca. 10° und zwei proximalen Löchern zur Verriegelung des proximalen Frakturelements verfügt der suprapatellare Prototyp über eine in Abbildung 16 abgebildete konstante Krümmung und vier vorgesehene Verriegelungsschrauben. Hierdurch soll für proximale extraartikuläre Tibiaschaftfrakturen mit einem hohen Dislokationsrisiko für zusätzliche biomechanische

Stabilität der Osteosynthese gesorgt und durch die konstante Krümmung gleichzeitig eine physiologische Reposition gewährleistet werden. Die vergleichende Tibiaimplantation konnte zeigen, dass basierend auf der Bewertung durch die klinischen Experten Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. Schnettler und Dr. Franke das qualitativ empfundene intraoperative Verhalten der beiden Nageltypen, gemessen anhand einer numerischen Analogskala, vergleichbar ist. Die postoperative visuelle Inspektion der Osteosynthese und die nahezu identische Anzahl an benötigten Hammerschlägen für die Nagelimplantation unterstützen die rein qualitativ empfundene Gleichwertigkeit. Die intrainerventionell durchgeführten Messungen der Dislokation und Rotation der Frakturelemente lassen darüber hinaus eine quantitative Bewertung der intraoperativen Bewegung der Frakturelemente zu. Der betragsmäßige, quantitative Vergleich zeigt eine höhere biomechanische Rotations- und Dislokationsanfälligkeit der Frakturelemente in sagittaler, transversaler und frontaler Dimension für die den T2-Standard-Nagel bei nahezu jedem Einzelschritt der chirurgischen Nagelimplantation. Lediglich in der Frontalebene konnte eine höhere Rotationsanfälligkeit für den suprapatellaren Prototypen festgestellt werden. Durch das optimierte biomechanische Nageldesign kann demnach die Frakturposition zusätzlich verbessert und die intraoperative Bewegung im Frakturspalt minimiert werden. Freedman et al. (1995) konnten im Rahmen von retrospektiven radiographischen Untersuchungen an 133 mit intramedullären Tibiaverriegelungsnägeln versorgten Patienten das Risiko für Fehlstellungen in Abhängigkeit zur spezifischen unter Frakturlokalisierung im Tibiaknochen nachweisen. Basierend auf ihren Daten konnten postoperative Rotations- und Dislokationsfehlstellungen der Frakturelemente in 58% der im proximalen Drittel der Tibia lokalisierten Frakturen festgestellt werden, während die postoperative Inzidenz einer Fehlstellung im mittleren Drittel der Tibia bei nur 7% und im distalen Segment bei nur 8% lag¹⁵⁸.

Damit sind vor allem die proximalen Tibiaschaftfrakturen von Fehlstellungen betroffen, weshalb diese im besonderen Maße von einem zuverlässigen Verfahren zur Frakturposition mithilfe einer suprapatellaren Osteosynthese profitieren.

Da die Untersuchung nur an jeweils einer Tibia aus Kadaverknochen und synthetischem Knochenmaterial für den entsprechenden Nageltypen durchgeführt wurde, können die Ergebnisse nicht als abschließender Beweis der biomechanischen Überlegenheit eines spezifischen Nageldesigns gedeutet werden, sondern stellen lediglich einen

orientierenden Ausblick dar, ob die Optimierung der Biomechanik der Osteosynthese die Favorisierung eines suprapatellaren Operationsverfahrens verstärken kann. Dafür werden jedoch weitere biomechanische und klinische Studien benötigt, welche mithilfe einer höheren Anzahl an versorgten Tibien die verbesserte Frakturposition, die primär durch die angepasste Nagelkrümmung erreicht werden soll, als auch eine verbesserte biomechanische Stabilität der Osteosynthese, die durch die verbesserte Verriegelung mithilfe von vier Verschlusschrauben erzielt werden soll, im biomechanischen Knochenmodell und darüber hinaus nach chirurgischer Implantation am Patienten untersuchen.

Diesbezüglich wäre es ebenso von hohem wissenschaftlichen Interesse, ob die analysierten klinischen Verlaufparameter neben der biomechanischen Überlegenheit des Nageldesigns vor dem Hintergrund des anterioren Knieschmerzsyndroms auf ein besseres funktionales und schmerzfreies Outcome für den Patienten hinweisen.

Nichtsdestotrotz zeigen die qualitativen und quantitativen Ergebnisse der durchgeführten Tibiaimplantation mit den verschiedenen Nageltypen, dass durch ein biomechanisch optimiertes Nageldesign die in der Literatur favorisierte biomechanische Überlegenheit des Verfahrens der suprapatellaren Tibiaverriegelungsnagelung gesteigert werden kann, weshalb diese Anwendung bei der chirurgischen Versorgung proximaler extraartikulärer Tibiaschaftfrakturen finden sollte^{29,84,90,137,159,160}. Im Fokus der biomechanischen Bewertung der Tibiaverriegelungsnagelung stehen hierbei das hohe Risiko für postoperative Achsfehlstellungen und die postoperative Stabilität der Osteosynthese, die für die biomechanische Integrität der Tibia essentiell sind^{29,84,90,137,159,160}.

In Abbildung 53 sind die aktuellen Indikationsempfehlungen für die Verwendung eines suprapatellaren Zugangsportals zur intramedullären Nagelung von Tibiaschaftfrakturen sowie entscheidende Vorteile und Gefahren aus chirurgischer und biomechanischer Perspektive zusammengefasst.

Indikationen für die Verwendung eines suprapatellaren Zugangsportals zur intramedullären Nagelung von Tibiaschaftfrakturen (nach Rueger et al. 2015²²)

- Nagelung von proximalen extraartikulären Tibiaschaftfrakturen (d.h. proximales Drittel der Tibia)
- Segmentale Frakturen
- Hohes Risiko für postoperative Achsfehlstellungen
- Infrapatellarer/proximaler Weichteilschaden an der Tibia
- Hochrisikopatienten für die Entstehung einer anterioren postoperativen Knieschmerzsymptomatik
- Flexionsdefizit des Kniegelenks
- Patella baja
- Ossifikation der Patellarsehne
- Risiko eines zusätzlichen neurovaskulären Schadens

Chirurgische und biomechanische Vorteile der suprapatellaren Methodik (Rueger et al. 2015²²)

- Lagerung des Patienten in semi-extendierter Kniestellung (ca. 20° Flexion) verringert Zugkräfte auf das proximale Frakturelement
- Bessere Frakturposition und niedrigeres Risiko für postoperative Achsfehlstellung
- Kein Lagerungswechsel für fluoroskopische Kontrollen notwendig / a.p. und seitliche Aufnahmen während der kompletten OP-Zeit problemlos möglich
- Vereinfachtes Auffinden des Zugangsportals
- Erreichung geringerer Spannung im Zusammenspiel von Patella, femoraler Trochlea und Osteosynthese

Potentielle Gefahren / Probleme der suprapatellaren Nagelung (nach Rüger et al. 2015²²)

- Konsequenzen der transartikulären Nagelung
- Erschwerte Erreichbarkeit des optimalen Eintrittspunkts durch semi-extendierte intraoperative Lagerung
- Schäden durch intraoperativen Druckerhöhung auf retropatellaren, femoralen Knorpel
- Möglicher Verbleib von Bohrmehl im Kniegelenk
- Technische Komplexität des suprapatellaren Zugangsportals

Abbildung 53 Zusammenfassung der Gefahren, Vorteile und Indikationen der suprapatellaren Verriegelungsnagelung

8.5 Abschließende Gegenüberstellung der supra- und infrapatellaren

Tibiaverriegelungsnagelung

Gao, Han und Jia (2018) konnten den aktuellen klinischen Wissensstand der supra- und infrapatellaren Nagelung metaanalytisch zusammengefasst. Aus den von ihnen erfassten 77 Vergleichsstudien konnten 12 randomisierte kontrollierte Studien in ihr Studiendesign inkludiert werden. Insgesamt zeigen die supra- und infrapatellare Methodik demnach in Hinsicht auf die Operationszeit, intraoperativen Blutverlust, Länge des Krankenhausaufenthalts, Frakturheilungszeit und den koronaren Winkel der Frakturposition keine signifikanten Unterschiede. Interessanterweise zeigte die suprapatellare Nagelungstechnik jedoch signifikante Vorteile im Sinne einer niedrigeren Rate an postoperativen Knieschmerzen (anhand visueller Analogskala, VAS), kürzere intraoperative Bestrahlungszeit, leichtere Frakturposition im Hinblick auf die sagittale Achse der Fraktur, eine signifikant höhere Anzahl von „exzellenten“ und „guten“ chirurgischen Ergebnissen sowie signifikant bessere Werte in diversen patientenzentrierten Fragebogendesigns wie dem Lysholm-Knee-Score, Short-Form 36 und Harris-Hip-Score¹⁷.

Andererseits existiert eine Vielzahl an Argumenten gegen die Verwendung eines suprapatellaren Eintrittsportals. Als wichtiger Kritikpunkt wird gesehen, dass bei der suprapatellaren Methodik im Gegensatz zur infrapatellaren Alternative der Nagel transartikulär eingeführt wird. Hinsichtlich des aktuellen Forschungsstands gibt es keine Studie, die sich exklusiv mit den postoperativen Konsequenzen beschäftigt, welche sich hieraus im Vergleich zum infrapatellaren Eintrittsportals ergeben könnten. Jedoch weisen Studien zur bereits etablierten retrograden Nagelung von distalen Femurschaftfrakturen, bei der die Osteosynthese transartikulär das Kniegelenk passiert, darauf hin, dass die retrograde Nagelung signifikante Einschränkungen in Hinsicht auf die Gelenkfunktion mit sich bringt. Inwiefern dies mit der transartikulären Operationstechnik zusammenhängt wurde studientechnisch noch nicht untersucht^{160,161}.

Gelbke et al. (2010) konnten im Rahmen einer Kadaverstudie darstellen, welchen Einfluss das retropatellare Arbeiten im Rahmen der suprapatellaren Methodik im Vergleich zur infrapatellaren Alternative auf die patellofemorale Kontaktdrucke und Kräfte hat. Entsprechend Ihrer Daten führt die Wahl der suprapatellaren

Operationstechnik zu signifikant höheren durchschnittlichen Werten. Während die durchschnittlichen maximalen Kontaktdrücke bei infrapatellarer Nagelimplantation 0,90 MPa (0,48-2,95MPa) betragen, ergaben sich durch das retropatellare Arbeiten im Sinne der suprapatellaren Nagelung Werte von 1,86 MPa (1,09-2,95MPa) und 2,13 MPa (1,10-2,86MPa) für die Kontaktdrücke auf Patella und die Femurkondylen¹⁵⁹. Obwohl die Drücke für die suprapatellare Technik mehr als doppelt so hoch ausfielen, halten die Autoren die Größenordnung der Drücke für ausreichend niedrig damit es zu keinen kartilaginösen oder strukturellen Schäden kommt, da nach Borrelli et al. (2000) erst ab Drücken von über 25MPa signifikante Schäden am Gelenkknorpel entstehen bzw., wie Loening et al. (2000) im bovinen Modell nachweisen konnten, Chondrozyten erst ab 4,5 MPa Druckbelastung in Apoptose gehen^{159,162,163}.

Rueger et al. (2015) wiesen in einer Übersichtsarbeit zur suprapatellaren Nagelung von proximalen extraartikulären Tibiaschaftfrakturen darauf hin, dass die technische Vorgehensweise im Vergleich zum infrapatellaren Verfahren mit zusätzlichen Problemen und intraoperativen Gefahren verbunden sein könnte. Dementsprechend heben sie die durch das transartikuläre Verfahren möglichen Konsequenzen im Sinne von Gelenkinfektionen und Entstehung von freien Gelenkkörpern durch Eindringen von Bohrmehl und strukturelle kartilaginöse Läsionen in der Gelenkhöhle hervor, die sich bei dem direkten infrapatellaren Eintritt in die Tibia verhindern lassen²². Die Ergebnisse der bereits angeführten klinischen Studien von Jones et al. (2014), Ryan et al. (2014) und Sanders et al. (2014) sowie die Review Artikel hinsichtlich intramedullärer Nagelung von proximalen Tibiaschaftfrakturen von Tejwani et al. (2014) und Rothberg et al. (2013) liefern hingegen keinen Hinweis darauf, dass im Vergleich zur infrapatellaren Nagelung vermehrt mit entsprechenden Gefahren zu rechnen ist^{21-23,137,156,157}.

Während die Verwendung eines infrapatellaren Zugangsportals in den vergangenen Jahrzehnten den Goldstandard der Versorgung von proximalen Tibiaschaftfrakturen darstellte, liegt der wissenschaftliche Fokus seit mehreren Jahren auf der Anwendung und Verbesserung einer suprapatellaren Operationstechnik. Die vorliegende Dissertation konnte zeigen, dass es sich aufgrund eines weitaus extensiveren neuronalen Netzwerks zur Proprio- und Nozizeption in den anatomischen Strukturen des Kniegelenks aus anatomisch-histologischer Sicht empfiehlt ein operativ sicheres und zuverlässiges Verfahren zu etablieren. Die vorgenommenen Kadaverimplantationen an

Körperspendern sprechen für eine höhere chirurgische Präzision und schonendere Nagelimplantation unter Verwendung eines suprapatellaren Zugangsportals.

Darüber hinaus wiesen die qualitative unfallchirurgische und quantitative biomechanische Bewertung der beiden Nageltypen darauf hin, dass ein für die suprapatellare Nagelung optimiertes Nageldesign aus biomechanischer Perspektive zur Gewährleistung einer physiologischen und stabilen Frakturposition beitragen kann. Die Ergebnisse versprechen positive Effekte auf die ätiologischen Erklärungsansätze der dominierenden Problematik des postoperativen, anterioren Knieschmerzsyndroms, welche sich in der Vergangenheit nicht kausal und therapeutisch zufriedenstellend therapieren ließ.

Aus diesem Grund lässt sich basierend auf den experimentellen Erkenntnissen und der Übersicht des wissenschaftlichen Wissensstands die Überlegenheit des suprapatellaren Zugangsportals zur unfallchirurgischen Versorgung von proximalen extraartikulären Tibiaschaftfrakturen im Vergleich zu einer infrapatellaren Operationstechnik festhalten.

III. Zusammenfassung (Deutsch)

Die unfallchirurgische Versorgung von proximalen extraartikulären Tibiaschaftfrakturen stellt den Operateur aufgrund der mit der häufig angewandten infrapatellaren Operationstechnik assoziierten Komplikationen weiterhin vor ein Entscheidungsproblem bezüglich des zu verwendenden operativen Zugangs. Der bisherige Goldstandard der Verwendung eines infrapatellaren Portals und die anschließende Marknagelung der Tibia in extremer Flexionsstellung des Kniegelenks bedingt durch die Zugwirkung der Patellarsehne eine Dorsalverkipfung des proximalen Frakturelements und weist eine hohe postoperative Inzidenz einer ausgeprägten anterioren Knieschmerzsymptomatik auf. Diese verfahrensbedingten Problematiken und für den Patienten und Operateur unzufriedenstellenden Ergebnisse haben dazu geführt, dass sich die infrapatellare Tibiaverriegelungsnagelung zur operativen Versorgung der genannten Fraktur bis heute nicht vollends etablieren konnte und bedingen ein Umdenken zur Verwendung eines suprapatellaren Zugangsportals und Lagerung des Kniegelenks zur Nagelinsertion in nahezu vollkommener Extensionsstellung.

Die histologischen Untersuchungen konnten durch immunhistochemische Markierung und erstmalige dreidimensionelle Darstellung histomorphologischer Merkmale von Ruffini-, Vater-Pacini, Golgi-Mazzoni-Körperchen sowie Golgi-Sehnen-Organen und Krause-Endkolben im ligamentum transversum genus ein weitaus extensiveres neuronales Netzwerk der Proprio- und Nozizeption bestätigen als bisher angenommen. Die im Rahmen der unfallchirurgischen Kadaverstudie gesammelten Ergebnisse bestätigen, dass die Verwendung eines suprapatellaren Zugangsportals im direkten Vergleich zur infrapatellaren Alternative durch statistisch niedrigere Insertionswinkel und niedrigere Dislokation des Eintrittspunktes im Tibiaplateau eine sicherere Nagelimplantation und chirurgisch zufriedenstellende Frakturposition ermöglichen. Darüber hinaus konnten die biomechanischen Untersuchungen durch den Vergleich des tibialen Standard T2-Nagel zu einem von Stryker Osteosynthese für die suprapatellare Verriegelungsnagelung neu entwickelten Prototypen zeigen, dass neben der Optimierung der unfallchirurgischen Operationstechnik die verbesserte Biomechanik der verwendeten Osteosynthese die Überlegenheit einer suprapatellaren Intervention durch geringere Fragmentdislokation und stabilere Frakturposition festigen kann.

IV. Zusammenfassung (Englisch)

Histological, trauma surgical and biomechanical studies regarding the comparison of the usage of a supra- to infrapatellar entry portal for intramedullary nailing of proximal extraarticular tibial shaft fractures

Trauma surgery for proximal extra-articular tibial shaft fractures continues to present the surgeon with a decision problem regarding the surgical approach to be used due to the complications associated with the frequently deployed infrapatellar surgical technique. The current gold standard of using an infrapatellar portal and subsequent intramedullary nailing of the tibia in an extremely flexional position of the knee joint causes dorsal tilting of the proximal fracture element due to the traction of the patellar tendon and has a high postoperative incidence of distinct anterior knee pain. These process-related problems and results, that are unsatisfactory for the patient and surgeon, have led to the fact, that infrapatellar tibial locking nailing for surgical treatment of the fracture mentioned above has not yet become fully established and necessitates a rethinking of the use of a suprapatellar access portal and positioning of the knee joint for nail insertion in an almost completely extended position.

By immunohistochemical marking and first-time three-dimensional imaging of histomorphological features of Ruffini, Vater-Pacini, Golgi-Mazzoni-Corpuscles as well as Golgi-tendon-organs and Krause-End-Bulbs in the ligamentum transversum genus, the histological investigations could confirm a far more extensive neuronal network of proprio- and nociception than previously assumed. The results of the trauma surgical investigations collected in the cadaveric study confirm, that the use of a suprapatellar access portal, in direct comparison to the infrapatellar alternative, through statistically lower insertion angles and lower dislocation of the entry point in the tibial plateau, allows safer nail implantation and surgically satisfactory fracture repositioning. In addition, by comparing the tibial-standard-T2-nail to a prototype for suprapatellar locking nailing developed by Stryker Osteosynthesis, the biomechanical investigations showed, that, in addition to optimizing the trauma surgical surgical technique, the improved biomechanics of the osteosynthesis used can consolidate the superiority of suprapatellar intervention through reduced fragment dislocation and more stable fracture reduction.

V. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Charakteristische Komplikation des infrapatellaren Zugangsportals	2
Abbildung 2 Übersicht der Zielsetzung des Promotionsvorhabens.....	5
Abbildung 3 Anatomie der proximalen Tibia.....	8
Abbildung 4 Anatomic-Safety-Zone nach Tornetta	9
Abbildung 5 Übersicht der Studien zur Häufigkeit des anterioren intermeniskalen Ligaments.....	13
Abbildung 6 Übersicht der Studien zur Inzidenz des postoperativen anterioren Knieschmerzsyndroms.....	27
Abbildung 7 Übersicht des Versuchsprotokolls der histologischen Untersuchungen (Histologie)	43
Abbildung 8 Versuchsdurchführung der Opal-Färbung (Histologie).....	44
Abbildung 9 Vorbehandlung der Opal-Färbung (Histologie).....	44
Abbildung 10 Allgemeines Färbeprotokoll der Opal-Färbung (Histologie)	46
Abbildung 11 Färbeprotokoll der Opal-Färbung - dünne Schnitte (Histologie)	47
Abbildung 12 Färbeprotokoll der Opal-Färbung - dicke Schnitte (Histologie).....	47
Abbildung 13 Lagerung bei suprapatellarer Operationstechnik (Kadaverimplantation)	48
Abbildung 14 Lagerung bei infrapatellarer Operationstechnik (Kadaverimplantation)	49
Abbildung 15 Messung des Insertionswinkels (Kadaverstudie).....	50
Abbildung 16 Verwendete Nageltypen (Tibiaimplantation)	52
Abbildung 17 Fraktursimulation (Tibiaimplantation)	53
Abbildung 18 Fraktursimulation, humanes Knochenmaterial (Tibiaimplantation).....	54
Abbildung 19 Vergleich des synthetischen und humanen Knochenmaterials (Tibiaimplantation)	54
Abbildung 20 Körperspenderdaten (Tibiaimplantation).....	55
Abbildung 21 Verwendetes Material (Tibiaimplantation).....	57
Abbildung 22 Chirurgisches Protokoll (Tibiaimplantation).....	58

Abbildung 23 Numerische Analogskala (Tibiaimplantation).....	59
Abbildung 24 Messung im PONTOS-5M-System (Tibiaimplantation).....	60
Abbildung 25 Toluidinblau-Färbung (Histologie).....	61
Abbildung 26 Toluidinblau-Safranin-Färbung (Histologie).....	62
Abbildung 27 Beispiel 1 der immunhistochemischen PGP9,5-Färbung (Histologie)...	63
Abbildung 28 Beispiel 2 der immunhistochemischen PGP9,5-Färbung (Histologie)...	64
Abbildung 29 Beispiel 1 der Opal-Färbung - LIG 1 (Histologie)	65
Abbildung 30 Beispiel 2 der Opal-Färbung - LIG 3 (Histologie)	67
Abbildung 31 Beispiel 3 der Opal-Färbung - LIG 3 (Histologie)	68
Abbildung 32 Beispiel 4 der Opal-Färbung - LIG 4 (Histologie)	69
Abbildung 33 Vergleich 2D-Aufnahme zur 3D-Rekonstruktion (Histologie)	70
Abbildung 34 3D-Rekonstruktion - Übersichtsaufnahme LIG 3 (Histologie)	71
Abbildung 35 3D-Rekonstruktion - Histologisch auffällige Areale LIG 3 (Histologie)	72
Abbildung 36 3D-Rekonstruktion - Vater-Pacini- bzw. Golgi-Mazzoni-Körperchen 1 (Histologie)	73
Abbildung 37 3D-Rekonstruktion - Vater-Pacini- bzw. Golgi-Mazzoni-Körperchen 2 (Histologie)	74
Abbildung 38 3D-Rekonstruktion - Krause-Endkolben (Histologie).....	75
Abbildung 39 3D-Rekonstruktion - Ruffini-Körperchen (Histologie).....	76
Abbildung 40 3D-Rekonstruktion - Spindeln bzw. Golgi-Sehnen-Organ (Histologie)	77
Abbildung 41 CT-Aufnahme suprapatellare Operationstechnik (Kadaverimplantation)	79
Abbildung 42 Ergebnisse nach Körperspender (Kadaverimplantation).....	80
Abbildung 43 Statistischer Vergleich der Ergebnisse, Insertionswinkelmessung (Kadaverimplantation)	82

Abbildung 44 Statistischer Vergleich der Ergebnisse, Verschiebung des chirurgischen Eintrittsportals (Kadaverimplantation)	83
Abbildung 45 Messung der Hammerschläge zur Nagelinsertion (Tibiaimplantation)..	85
Abbildung 46 Statistischer Vergleich der Ergebnisse, Rotations- und Dislokationsfehlstellung (Tibiaimplantation)	86
Abbildung 47 Ergebnisse, Numerische Analogskala (Tibiaimplantation)	87
Abbildung 48 Ergebnisse, Rotations- und Dislokationsfehlstellung (Tibiaimplantation)	88
Abbildung 49 Dislokation des proximalen Frakturfragments bei Verwendung eines infrapatellaren Zugangsportals (Klinisches Beispiel)	90
Abbildung 50 Minimierung der Fragmentdislokation und Optimierung des Reposition bei Verwendung eines suprapatellaren Zugangsportals (Klinisches Beispiel)	90
Abbildung 51 Intraartikuläre Verletzungsrisiken der suprapatellaren Tibiaverriegelungsnagelung nach Beltran et al. 2012 (Teil 1)	94
Abbildung 52 Intraartikuläre Verletzungsrisiken der suprapatellaren Tibiaverriegelungsnagelung nach Beltran et al. 2012 (Teil 2)	94
Abbildung 53 Zusammenfassung der Gefahren, Vorteile und Indikationen der suprapatellaren Verriegelungsnagelung	101

VI. Literaturverzeichnis

1. Duan X, Al-Qwbani M, Zeng Y, Zhang W, Xiang Z. Intramedullary nailing treat tibial shaft fractures in adults. *Cochrane Summ.* 2012;(1). doi:10.1002/14651858.CD008241.pub2.www.cochranelibrary.com
2. Bono CM, Levine RG, Rao JP, Behrens FF. Nonarticular proximal tibia fractures: treatment options and decision making. *J Am Acad Orthop Surg.* 2001;9(3):176-186. doi:10.5435/00124635-200105000-00004
3. Court-Brown CM, McBirnie J. Epidemiology of tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br.* 1995;77(3):417-421. doi:10.1302/0301-620X.77B3.7744927
4. Hansen, M.; Mehler, D; Voltmer, W; Rommens PM. Die proximale extraartikuläre Tibiafraktur. *Unfallchirurg.* 2002;105(10):858-872. doi:10.1007/s00113-002-529-x
5. Konrad G, Südkamp N. Proximale extraartikuläre Tibiafraktur. *Chirurg.* 2007;78(2):161-173. doi:10.1007/s00104-006-1292-2
6. Rommens PM, El Attal R, Hansen M, Kuhn S. Intramedulläre Nagelung von proximalen Tibiafrakturen. *Oper Orthop Traumatol.* 2011;23(5):411-422. doi:10.1007/s00064-011-0127-6
7. Hofmann GO. Retrograde Marknagelung bei proximalen Unterschenkelfrakturen. *Trauma und Berufskrankheit.* 2003;5:s235-s239. doi:10.1007/s10039-002-0650-7
8. Bible JE, Choxi AA, Dhulipala S, Evans JM, Mir HR. Quantification of anterior cortical bone removal and intermeniscal ligament damage at the tibial nail entry zone using parapatellar and retropatellar approaches. *J Orthop Trauma.* 2013;27(8):437-441. doi:10.1097/BOT.0b013e318283f675
9. Cole JD. Intramedullary fixation of proximal tibia fractures. *Tech Orthop.* 1998;13(1):27-37. doi:10.1097/00013611-199801000-00004
10. Gruner A, Hockertz T, Reilmann H. Die proximale Tibiafraktur. *Unfallchirurg.* 2000;103(8):668-684. doi:10.1007/s001130050601
11. Krettek C, Gerich T, Miclau T. A minimally invasive medial approach for proximal tibial fractures. *Injury.* 2001;32(Suppl 1):SA4-13. doi:10.1016/S0020-1383(01)00056-0
12. Lowe JA, Tejwani N, Yoo B, Wolinsky P. Surgical techniques for complex proximal tibial fractures. *J bone Jt Surg Am Vol.* 2011;93(16):1548-1559. doi:10.1111/j.1600-0722.1987.tb01631.x
13. Weckbach A, Blattert TR. Verfahrenswahl bei proximalen Unterschenkelfrakturen. *Trauma und Berufskrankheit.* 2001;3(S2):S143-S149. doi:10.1007/PL00014702
14. Liporace FA, Stadler CM, Yoon RS. Problems, tricks, and pearls in intramedullary nailing of proximal third tibial fractures. *J Orthop Trauma.* 2013;27(1):56-62. doi:10.1097/BOT.0b013e318250f041.

15. Bhandari M, Audige L, Ellis T, et al. Operative treatment of extra-articular proximal tibial fractures. *J Orthop Trauma*. 2003;17(8):591-595. doi:10.1097/00005131-200309000-00013
16. Yang L, Sun Y, Li G. Comparison of suprapatellar and infrapatellar intramedullary nailing for tibial shaft fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):146. doi:10.1186/s13018-018-0846-6
17. Gao Z, Han W, Jia H. Suprapatellar versus infrapatellar intramedullary nailing for tibial shaft fractures. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(24):e10917. doi:10.1097/MD.00000000000011799
18. Leliveld MS, Verhofstad MHJ. Injury to the infrapatellar branch of the saphenous nerve, a possible cause for anterior knee pain after tibial nailing? *Injury*. 2012;43(6):779-783. doi:10.1016/j.injury.2011.09.002
19. Jankovic A, Korac Z, Bozic NB, Stedul I. Influence of knee flexion and atraumatic mobilisation of infrapatellar fat pad on incidence and severity of anterior knee pain after tibial nailing. *Injury*. 2013;44(S3):S33-S39. doi:10.1016/S0020-1383(13)70195-5
20. Bishop JA, Campbell ST, Eno J-JT, Gardner MJ. Knee pain after intramedullary nailing of tibia fractures. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018;26(18):e381-e387. doi:10.5435/JAAOS-D-18-00076
21. Rothberg LD, Holt CD, Horwitz SD, Kubiak NE. Tibial nailing with the knee semi-extended: review of techniques and indications. *J Bone Jt Surg*. 2013;95(16):e116(1-8). doi:10.2106/JBJS.L.01223
22. Rueger JM, Rücker AH, Hoffmann M. Suprapatellarer Zugang zur Tibiamarknagelung mit magnetfeldgeführter, distaler Verriegelung. *Unfallchirurg*. 2015;118(4):302-310. doi:10.1007/s00113-014-2669-1
23. Tejwani N, Polonet D, Wolinsky PR. Controversies in the intramedullary nailing of proximal and distal tibia fractures. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014;22(10):665-673. doi:10.5435/JAAOS-22-10-665
24. Court-Brown CM, Christie J, McQueen MM. Closed intramedullary tibial nailing. Its use in closed and type I open fractures. *J Bone Joint Surg Br*. 1990;72(4):605-611. doi:10.1302/0301-620X.71B4.2380211
25. Court-Brown CM, Gustilo T, Shaw AD. Knee pain after intramedullary tibial nailing: its incidence, etiology, and outcome. *J Orthop Trauma*. 1997;11(2):103-105. doi:10.1097/00005131-199702000-00006
26. Aumüller G, Aust G, Doll A, et al. Untere Extremität - Hüfte, Oberschenkel, Knie. In: *Anatomie Duale Reihe*. 5. Auflage. ; 2020:345-396.
27. Hernigou P, Cohen D. Proximal entry for intramedullary nailing of the tibia. *J Bone Jt Surg*. 2000;82(1):33-41. doi:10.1302/0301-620x.82b1.9818
28. Beltran MJ, Collinge CA, Patzkowski JC, Masini BD, Blease RE, Hsu JR. Intra-articular risks of suprapatellar nailing. *Am J Orthopedics (Belle Mead NJ)*. 2012;41(12):546-550.

29. Eastman JG, Tseng SS, Lee MA, Yoo BJ. The retropatellar portal as an alternative site for tibial nail insertion: A cadaveric study. *J Orthop Trauma*. 2010;24(11):659-664. doi:10.1097/BOT.0b013e3181f6bec7
30. Tornetta P, Riina J, Geller J, Purban W. Intraarticular anatomic risks of tibial nailing. *J Orthop Trauma*. 1999;13(4):247-251. doi:10.1097/00005131-199905000-00004
31. McConnell T, Tornetta P, Tilzey J, Casey D. Tibial portal placement: The radiographic correlate of the anatomic safe zone. *J Orthop Trauma*. 2001;15(3):207-209. doi:10.1097/00005131-200103000-00010
32. Bryceland JK, Powell AJ, Nunn T. Knee menisci: structure, function, and management of pathology. *Cartilage*. 2017;8(2):99-104. doi:10.1177/1947603516654945
33. McDermott ID, Sharifi F, Bull AMJ, Gupte CM, Thomas RW, Amis AA. An anatomical study of meniscal allograft sizing. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc*. 2004;12(2):130-135. doi:10.1007/s00167-003-0366-7
34. Shaffer B, Kennedy S, Klimkiewicz J, Yao L. Preoperative sizing of meniscal allografts in meniscus transplantation. *Am J Sports Med*. 2000;28(4):524-533. doi:10.1177/03635465000280041301
35. Stein G, Koebke J, Faymonville C, Dargel J, Müller LP, Schiver G. The relationship between the medial collateral ligament and the medial meniscus: A topographical and biomechanical study. *Surg Radiol Anat*. 2011;33(9):763-766. doi:10.1007/s00276-011-0814-x
36. Fox AJS, Bedi A, Rodeo SA. The basic science of human knee menisci. *Sport Heal A Multidiscip Approach*. 2012;4(4):340-351. doi:10.1177/1941738111429419
37. Ghadially FN, Lalonde JMA, Wedge JH. Ultrastructure of normal and torn menisci of the human knee-joint. *J Anat*. 1983;136(Pt4):773-791.
38. Ghadially FN, Thomas I, Yong N. Ultrastructure of rabbit semilunar cartilages. *J Anat*. 1978;125(Pt3):499-517.
39. McDevitt CA, Webber RJ. The ultrastructure and biochemistry of meniscal cartilage. *Clin Orthop Relat Res*. 1990;(252):8-18. doi:10.1097/NCN.0b013e31823ea54e
40. Day B, Mackenzie WG, Shim SS, Leung G. The vascular and nerve supply of the human meniscus. *Arthroscopy*. 1985;1(1):58-62. doi:10.1016/S0749-8063(85)80080-3
41. Ashraf S, Wibberley H, Mapp PI, Hill R, Wilson D, Walsh DA. Increased vascular penetration and nerve growth in the meniscus: A potential source of pain in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):523-529. doi:10.1136/ard.2010.137844

42. Gray JC. Neural and vascular anatomy of the menisci of the human knee. *J Orthop Sport Phys Ther.* 1999;29(1):23-30. doi:10.2519/jospt.1999.29.1.23
43. Clockaerts S, Bastiaansen-Jenniskens YM, Runhaar J, et al. The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: A narrative review. *Osteoarthr Cartil.* 2010;18(7):876-882. doi:10.1016/j.joca.2010.03.014
44. Jacobson JA, Lenchik L, Ruhoy MK, Schweitzer ME, Resnick D. MR imaging of the infrapatellar fat pad of Hoffa. *RadioGraphics.* 1997;17(3):675-691. doi:10.1148/radiographics.17.3.9153705
45. Vahlensieck M, Linneborn G, Schild HH, Schmidt HM. Hoffa's recess: Incidence, morphology and differential diagnosis of the globular-shaped cleft in the infrapatellar fat pad of the knee on MRI and cadaver dissections. *Eur Radiol.* 2002;12(1):90-93. doi:10.1007/s003300100982
46. Yildirim FB, Soyuncu Y, Oguz N, Aydin A turan, Sindel M, Ustunel I. Anterior intermeniscal ligament: An ultrastructural study. *Ann Anat.* 2007;189(5):510-514. doi:10.1016/j.aanat.2007.01.009
47. Franke J, Mueckner K, Alt V, et al. Anterior intermeniscal ligament: frequency in MRI studies and spatial relationship to the entry point for intramedullary tibial nailing related to the risk of iatrogenic violation. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018. doi:10.1007/s00068-018-1019-3
48. Aydingöz Ü, Kaya A, Ahmet Atay Ö, Halil Öztürk M, Nedim Doral M. MR imaging of the anterior intermeniscal ligament: Classification according to insertion sites. *Eur Radiol.* 2002;12(4):824-829. doi:10.1007/s003300101083
49. Aydin AT, Özenci AM, Özcanli H, Özdemir H, Ürgüden M. The reference point to measure the anterior intermeniscal ligament's thickness: An MRI study. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2002;10(6):343-346. doi:10.1007/s00167-002-0293-z
50. Franke J, Brobeil A, Lips KS, et al. Importance of mechanoreceptors and other neural structures within the anterior intermeniscal ligament in the etiology of anterior knee pain after tibial nailing. *J Orthop Trauma.* 2018;32(10):526-533. doi:10.1097/BOT.0000000000001258
51. Watanabe A, Carter BC, Teitelbaum GP, Bradley WG. The semilunar cartilages of the knee joint. *J Bone Jt Surg.* 1989;71(6):857-862. doi:10.1007/s00117-005-1290-2 [doi]
52. Marcheix PS, Marcheix B, Siegler J, et al. The anterior intermeniscal ligament of the knee: An anatomic and MR study. *Surg Radiol Anat.* 2009;31(5):331-334. doi:10.1007/s00276-008-0447-x
53. Kohn D, Moreno B. Meniscus insertion anatomy as a basis for meniscus replacement: A morphological cadaveric study. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 1995;11(1):96-103. doi:10.1016/0749-8063(95)90095-0
54. Nelson EW, LaPrade RF. The anterior intermeniscal ligament of the knee. An anatomic study. *Am J Sports Med.* 2000;28(1):74-76. doi:10.1177/03635465000280012401

55. Tubbs RS, Michelson J, Loukas M, et al. The transverse genicular ligament: Anatomical study and review of the literature. *Surg Radiol Anat.* 2008;30(1):5-9. doi:10.1007/s00276-007-0275-4
56. Sintzoff SA., Stallenberg B, Gillard I, Gevenois PA., Matos C, Struyven J. Transverse geniculate ligament of the knee: appearance and frequency on plain radiographs. *Br J Radiol.* 1992;65(777):766-768. doi:10.1259/0007-1285-65-777-766.
57. Erbagci H, Yildirim H, Kizilkan N, Gümüşburun E. An MRI study of the meniscofemoral and transverse ligaments of the knee. *Surg Radiol Anat.* 2002;24(2):120-124. doi:10.1007/s00276-002-0023-8
58. Skinner B, Ashworth P, Bateman S. Knee Menisci - A review of function, presentation and assessment tools. *Sport Med.* 2014;62:12-18.
59. Bohnsack M, Hurschler C, Demirtas T, Rühmann O, Stukenborg-Colsman C, Wirth CJ. Infrapatellar fat pad pressure and volume changes of the anterior compartment during knee motion: Possible clinical consequences to the anterior knee pain syndrome. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2005;13(2):135-141. doi:10.1007/s00167-004-0561-1
60. Karkucak M, Çapkin E, Can I, Önder AM, Küpeli A. Function of the infrapatellar fat pad and advanced Hoffa's disease with ossification. *Turkish J Rheumatol.* 2014;29(2):134-137. doi:10.5606/ArchRheumatol.2014.3499
61. Bohnsack M, Wilharm A, Hurschler C, Rühmann O, Stukenborg-Colsman C, Wirth CJ. Biomechanical and kinematic influences of a total infrapatellar fat pad resection on the knee. *Am J Sports Med.* 2004;32(8):1873-1880. doi:10.1177/0363546504263946
62. Hille E, Schulitz KP, Henrichs C, Schneider T. Pressure and contact-surface measurements within the femoropatellar joint and their variations following lateral release. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1985;104(5):275-282. doi:10.1007/BF00435942
63. Steidle-Kloc E, Culvenor AG, Dörrenberg J, Wirth W, Ruhdorfer A, Eckstein F. Relationship between knee pain and infrapatellar fat pad morphology: A within- and between-person analysis from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Care Res.* 2018;70(4):550-557. doi:10.1002/acr.23326
64. Ollivier M, Falguières J, Pithioux M, Boisrenoult P, Beaufils P, Pujol N. Sectioning of the anterior intermeniscal ligament changes knee loading mechanics. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg.* 2018;34(10):2837-2843. doi:10.1016/j.arthro.2018.03.007
65. Milano G. Editorial commentary: preservation of the anterior intermeniscal ligament Is crucial to meniscal function—the mechanical role of the anterior part of the “meniscal belt.” *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg.* 2018;34(10):2844-2845. doi:10.1016/j.arthro.2018.07.014
66. Parsons JL. The role of neural afferents in human menisci. *Hum Kinet.* 2010;15(2):23-27. doi:10.1123/att.15.2.23

67. Wilson AS, Legg PG, McNeur JC. Studies on the innervation of the medial meniscus in the human knee joint. *Anat Rec.* 1969;165(4):485-491. doi:10.1002/ar.1091650404
68. Grönblad M, Korkala O, Liesl P, Karaharju E. Innervation of synovial membrane and meniscus. *Acta Orthop.* 1985;56(6):484-486. doi:10.3109/17453678508993040
69. Kennedy JC, Alexander IJ, Hayes KC. Nerve supply of the human knee and its functional importance. *Am J Sports Med.* 1982;10(6):329-335. doi:10.1177/036354658201000601
70. Mine T, Kimura M, Sakka A, Kawai S. Innervation of nociceptors in the menisci of the knee joint: An immunohistochemical study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2000;120(3-4):201-204. doi:10.1007/s004020050044
71. Zimny ML, Wink CS. Neuroreceptors in the tissues of the knee joint. *J Electromyogr Kinesiol.* 1991;1(3):148-157. doi:10.1016/1050-6411(91)90031-Y
72. Zimny ML. Mechanoreceptors in articular tissues. *Am J Anat.* 1988;182(1):16-32. doi:10.1002/aja.1001820103
73. Dye SF, Vaupel GL, Dye CC, Anesthesia WI. Conscious neurosensory mapping of the internal structures of the human knee. *Sport Med.* 1998;26(6):773-777. doi:10.1177/03635465980260060601
74. Nyland J, Brosky T, Currier D, Nitz A, Caborn D. Review of the afferent neural system of the knee and its contribution to motor learning. *J Orthop Sport Phys Ther.* 1994;19(1):2-11. doi:10.2519/jospt.1994.19.1.2
75. Aagaard A, Verdonk R. Function of the normal meniscus and consequences of meniscal resection. *Scand J Med Sci Sport.* 1999;9(3):134-140. doi:10.1111/j.1600-0838.1999.tb00443.x.
76. Saygi B, Yildirim Y, Berker N, Ofluoglu D, Karadag-Saygi E, Karahan M. Evaluation of the neurosensory function of the medial meniscus in humans. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg.* 2005;21(12):1468-1472. doi:10.1016/j.arthro.2005.09.006
77. Lohmander LS, Englund PM, Dahl LL, Roos EM. The long-term consequence of ACL and meniscus injuries. *Am J Sport Med.* 2007;35(10):1756-1769. doi:10.1177/0363546507307396
78. McDermott ID, Amis AA. The consequences of meniscectomy. *J Bone Jt Surg - Br Vol.* 2006;88-B(12):1549-1556. doi:10.1302/0301-620X.88B12.18140
79. Jorgensen U, Sonne-Holm S, Lauridsen F, Rosenklint A. Long term follow-up of meniscectomy in athletes. *J bone Jt Surg.* 1987;69(B):80-83. doi:10.1302/0301-620X.69B1.3818740.
80. Stein T, Mehling AP, Welsch F, Von Eisenhart-Rothe R, Jäger A. Long-term outcome after arthroscopic meniscal repair versus arthroscopic partial meniscectomy for traumatic meniscal tears. *Am J Sports Med.* 2010;38(8):1542-1548. doi:10.1177/0363546510364052

81. Rockborn P, Messner K. Long-term results of meniscus repair and meniscectomy: A 13-year functional and radiographic follow-up study. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2000;8(1):2-9. doi:10.1007/s001670050002
82. Kruger-Franke M, Siebert CH, Kugler A, Trouillier HH, Rosemeyer B. Late results after arthroscopic partial medial meniscectomy. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 1999;7(2):81-84. doi:10.1007/s001670050126
83. Jackson JP. Degenerative changes in the knee after meniscectomy. *Br Med J.* 1968;2(5604):525-527. doi:10.1136/bmj.2.5604.525
84. Weninger P, Schultz A, Traxler H, Firbas W, Hertz H. Anatomical assessment of the Hoffa fat pad during insertion of a tibial intramedullary nail - Comparison of three surgical approaches. *J Trauma - Inj Infect Crit Care.* 2009;66(4):1140-1145. doi:10.1097/TA.0b013e318169cd4d
85. Bennell K, Hodges P, Mellor R, Bexander C, Souvlis T. The nature of anterior knee pain following injection of hypertonic saline into the infrapatellar fat pad. *J Orthop Res.* 2004;22(1):116-121. doi:10.1016/S0736-0266(03)00162-1
86. Althausen PL, Neiman R, Finkemeier CG, Olson SA. Incision placement for intramedullary tibial nailing: An anatomic study. *J Orthop Trauma.* 2002;16(10):687-690. doi:10.1097/00005131-200211000-00001
87. Hodges PW, Mellor R, Crossley K, Bennell K. Pain induced by injection of hypertonic saline into the infrapatellar fat pad and effect on coordination of the quadriceps muscles. *Arthritis Care Res.* 2009;61(1):70-77. doi:10.1002/art.24089
88. Lehner B, Koeck FX, Capellino S, Schubert TEO, Hofbauer R, Straub RH. Preponderance of sensory versus sympathetic nerve fibers and increased cellularity in the infrapatellar fat pad in anterior knee pain patients after primary arthroplasty. *J Orthop Res.* 2008;26(3):342-350. doi:10.1002/jor.20498
89. Ushiyama T, Chano T, Inoue K, Matsusue Y. Cytokine production in the infrapatellar fat pad: Another source of cytokines in knee synovial fluids. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(2):108-112. doi:10.1136/ard.62.2.108
90. Wickham MQ, Erickson GR, Gimble JM, Vail TP, Guilak F. Multipotent stromal cells derived from the infrapatellar fat pad of the knee. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;(412):196-212. doi:10.1097/01.blo.0000072467.53786.ca
91. Klein-Wieringa IR, Kloppenburg M, Bastiaansen-Jenniskens YM, et al. The infrapatellar fat pad of patients with osteoarthritis has an inflammatory phenotype. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):851-857. doi:10.1136/ard.2010.140046
92. Distel E, Cadoudal T, Durant S, Poinard A, Chevalier X, Benelli C. The infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: An important source of interleukin-6 and its soluble receptor. *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3374-3377. doi:10.1002/art.24881
93. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372(6505):425-432. doi:10.1038/372425a0.

94. Bohnsack M, Meier F, Walter GF, et al. Distribution of substance-P nerves inside the infrapatellar fat pad and the adjacent synovial tissue: a neurohistological approach to anterior knee pain syndrome. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2005;125(9):592-597. doi:10.1007/s00402-005-0796-4
95. Wojtys EM, Beaman DN, Glover RA, Janda D. Innervation of the human knee joint by substance-P fibers. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 1990;6(4):254-263. doi:10.1016/0749-8063(90)90054-H
96. Schäffler S, Ehling A, Neumann E, Herfahrt H, Schölmerich J, Müller-Ladner U. Adipocytokines in synovial fluid. *Jama.* 2003;290(13):1709-1710. doi:10.1001/jama.290.13.1709-c.
97. Dumond H, Presle N, Terlain B, et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3118-3129. doi:10.1002/art.11303
98. Chen TH, Chen L, Hsieh MS, Chang CP, Chou DT, Tsai SH. Evidence for a protective role for adiponectin in osteoarthritis. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2006;1762(8):711-718. doi:10.1016/j.bbadis.2006.06.008
99. Dragoo JL, Samimi B, Zhu M, et al. Tissue-engineered cartilage and bone using stem cells from human infrapatellar fat pads. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85-B(5):740-747. doi:10.1302/0301-620X.85B5.13587
100. Dragoo JL, Chang W. Arthroscopic harvest of adipose-derived mesenchymal stem cells from the infrapatellar fat pad. *Am J Sports Med.* 2017;45(13):3119-3127. doi:10.1177/0363546517719454
101. Do Amaral RJFC, Almeida H V., Kelly DJ, O'Brien FJ, Kearney CJ. Infrapatellar fat pad stem cells: from developmental biology to cell therapy. *Stem Cells Int.* 2017;2017:6843727. doi:10.1155/2017/6843727
102. Biedert RM, Stauffer E, Friederich NF. Occurrence of free nerve endings in the soft tissue of the knee joint. *Am J Sports Med.* 1992;20(4):430-433. doi:10.1177/036354659202000411
103. Biedert R, Lobenhoffer P, Lattermann C, Stauffer E, Müller W. Free nerve endings in the medial and posteromedial capsuloligamentous complexes: Occurrence and distribution. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2000;8(2):68-72. doi:10.1007/s001670050188
104. Zohman G. Opinion : Distal tibia fracture: Opinion: Open reduction and internal fixation. *J Orthop Trauma.* 2006;20(1):70-72. doi:10.1097/01.bot.0000196657.18185.c9.
105. Keating JF, Orfaly R, O'Brien PJ. Knee pain after tibial nailing. *J Orthop Trauma.* 1997;11(1):10-13. doi:10.1097/00005131-199701000-00004
106. Väistö O, Toivanen J, Kannus P, Järvinen M. Anterior knee pain after intramedullary nailing of fractures of the tibial shaft: An eight-year follow-up of a prospective, randomized study comparing two different nail-insertion techniques. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2008;64(6):1511-1516. doi:10.1097/TA.0b013e318031cd27

107. Karladani AH, Styf J. Percutaneous intramedullary nailing of tibial shaft fractures: A new approach for prevention of anterior knee pain. *Injury*. 2001;32(9):736-739. doi:10.1016/S0020-1383(01)00038-9
108. Devitt AT, Coughlan KA, Ward T, et al. Patellofemoral contact forces and pressures during intramedullary tibial nailing. *Int Orthop*. 1998;22(2):92-96. doi:10.1007/s002640050216
109. Al Hussainy HAJ, Deeb A, Choudhary AK. Anterior knee pain following intramedullary nailing of tibial shaft fractures: Does bony portal point in the sagittal plane affect the outcome? *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2005;15(2):113-117. doi:10.1007/s00590-004-0210-x
110. Katsoulis E. Incidence and aetiology of anterior knee pain after intramedullary nailing of the femur and tibia. *J Bone Jt Surg - Br Vol*. 2006;88-B(5):576-580. doi:10.1302/0301-620X.88B5.16875
111. Obremsky W, Agel J, Archer K, To P, Tornetta P. Character, incidence, and predictors of knee pain and activity after infrapatellar intramedullary nailing of an isolated tibia fracture. *J Orthop Trauma*. 2016;30(3):135-141. doi:10.1038/nrg3575.Systems
112. Song SY, Chang HG, Byun JC, Kim TY. Anterior knee pain after tibial intramedullary nailing using a medial paratendinous approach. *J Orthop Trauma*. 2012;26(3):172-177. doi:10.1097/BOT.0b013e3182217fe6
113. Esan O, Ojoawo AO, Ikem IC. Quadriceps strength and anterior knee pain following tibia intramedullary nailing: Any clinical relationship? *Niger J Clin Pract*. 2017;20(11):1444-1447. doi:10.4103/njcp.njcp_121_17
114. Väistö O, Toivanen J, Paakkala T, Järvelä T, Kannus P, Järvinen M. Anterior knee pain after intramedullary nailing of a tibial shaft fracture: an ultrasound study of the patellar tendons of 36 patients. *J Orthop Trauma*. 2005;19(5):311-316.
115. Turkmen I, Saglam Y, Turkmensoy F, Kemah B, Kara A, Unay K. Influence of sagittal plane malpositioning of the patella on anterior knee pain after tibia intramedullary nailing. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2017;27(1):133-139. doi:10.1007/s00590-016-1856-x
116. Ebraheim NA, Mekhail AO. The infrapatellar branch of the saphenous nerve: an anatomic study. *J Orthop Trauma*. 1997;11(3):195-199. doi:10.1097/00005131-199704000-00010
117. Kerver ALA, Leliveld MS, Hartog D Den, Kleinrensink GJ. The surgical anatomy of the infrapatellar branch for anteromedial knee surgery. *J Bone Jt Surg*. 2013;95(23):2119-2125. doi:10.2106/JBJS.L.01297.
118. Tennent TD, Birch NC, Holmes MJ, Birch R, Goddard NJ. Knee pain and the infrapatellar branch of the saphenous nerve. *J R Soc Med*. 1998;91(11):573-575. doi:10.1177/014107689809101106

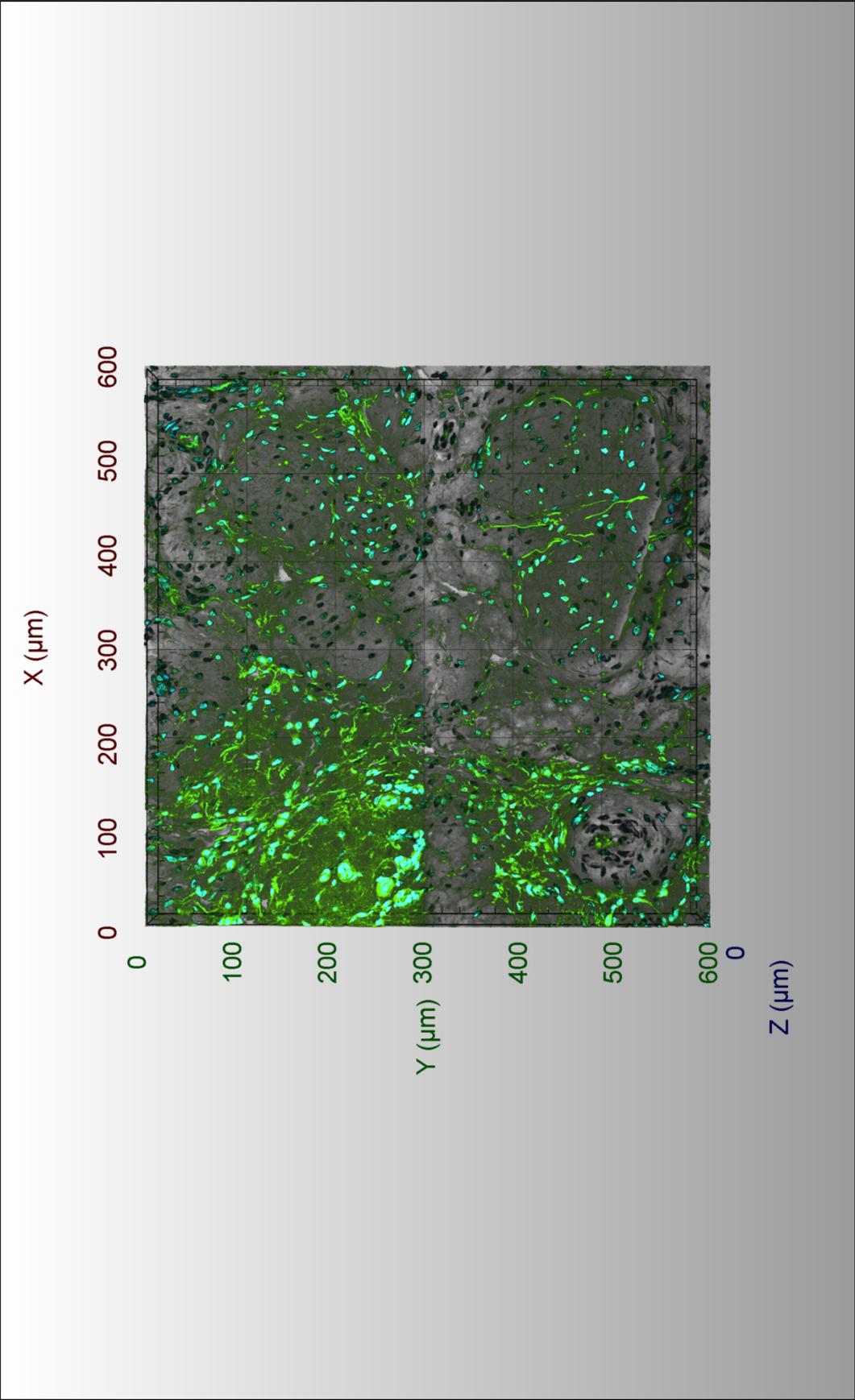
119. Mir HR, Marinescu RC, Janda H, Russell TA. Biomechanical effects of the nail entry zone and anterior cortical bone loss on the proximal tibia. *J Orthop Trauma*. 2013;27(1):34-41. doi:10.1097/BOT.0b013e31825d60cb
120. Lefaivre KA, Guy P, Chan H, Blachut PA. Long-term follow-up of tibial shaft fractures treated with intramedullary nailing. *J Orthop Trauma*. 2008;22(8):525-529. doi:10.1097/BOT.0b013e318180e646
121. Mach DB, Rogers SD, Sabino MC, et al. Origins of skeletal pain: sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. *Neuroscience*. 2002;113(1):155-166. doi:10.1016/s0306-4522(02)00165-3.
122. McCredie J. Nerves in bone: The silent partners. *Skeletal Radiol*. 2007;36(6):473-475. doi:10.1007/s00256-006-0253-7
123. Väistö O, Toivanen J, Kannus P, Järvinen M. Anterior knee pain and thigh muscle strength after intramedullary nailing of a tibial shaft fracture: An 8-year follow-up of 28 consecutive cases. *J Orthop Trauma*. 2007;21(3):165-171. doi:10.1097/BOT.0b013e31803773cd
124. Neinaa H, Hannout Y, Mohammed Abdel Wahab A. Evaluation of treatment of distal tibial fractures using the minimally invasive percutaneous plate osteosynthesis technique. *Menoufia Med J*. 2016;29(3):691. doi:10.4103/1110-2098.198756
125. Thakore R V., Francois EL, Nwosu SK, et al. The Gustilo–Anderson classification system as predictor of nonunion and infection in open tibia fractures. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2017;43(5):651-656. doi:10.1007/s00068-016-0725-y
126. Jenny JY, Jenny G, Gaudias J. The risk of post-operative infection after reamed intramedullary locked nailing of tibial fractures. A review of 730 cases. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 1995;5(1):79-82. doi:10.1007/BF02716224
127. Roussignol X, Sigonney G, Potage D, Etienne M, Duparc F, Dujardin F. Secondary nailing after external fixation for tibial shaft fracture: Risk factors for union and infection. A 55 case series. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015;101(1):89-92. doi:10.1016/j.otsr.2014.10.017
128. Wang B, Zhao Y, Wang Q, et al. Minimally invasive percutaneous plate osteosynthesis versus intramedullary nail fixation for distal tibial fractures: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):1-10. doi:10.1186/s13018-019-1479-0
129. Kulshrestha V. Incidence of infection after early intramedullary nailing of open tibial shaft fractures stabilized with pinless external fixators. *Indian J Orthop*. 2008;42(4):401-409. doi:10.4103/0019-5413.43382
130. Yokoyama K, Itoman M, Uchino M, Fukushima K, Nitta H, Kojima Y. Immediate versus delayed intramedullary nailing for open fractures of the tibial shaft: A multivariate analysis of factors affecting deep infection and fracture healing. *Indian J Orthop*. 2008;42(4):410-419. doi:10.4103/0019-5413.43385

131. Hiesterman TG, Shafiq BX, Cole PA. Intramedullary nailing of extra-articular proximal tibia fractures. *J Am Acad Orthop Surg.* 2011;19(11):690-700. doi:10.5435/00124635-201111000-00005
132. Zhang S, Wu X, Liu L, Wang C. Removal of interlocking intramedullary nail for relieve of knee pain after tibial fracture repair: A prospective study. *J Orthop Surg.* 2017;25(1):1-5. doi:10.1177/2309499016684748
133. Dellon AL. Partial joint denervation II: Knee and ankle. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(1):208-217. doi:10.1097/PRS.0b013e3181904d5f
134. Dellon AL, Mont MA, Mullick T, Hungerford DS. Partial denervation for persistent neuroma pain around the knee. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;329(329):216-222. doi:10.1097/00003086-199608000-00027
135. Ryan SP, Tornetta P, Dielwart C, Kaye-Krall E. Knee pain correlates with union after tibial nailing. *J Orthop Trauma.* 2011;25(12):731-735. doi:10.1097/BOT.0b013e318213f587
136. Weil YA, Gardner MJ, Boraiah S, Helfet D, Lorich DG. Extra-articular technique for semiextended tibial nailing. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008;(129):773-777. doi:10.1007/s00402-008-0678-7
137. Jones M, Parry M, Whitehouse M, Mitchell S. Radiologic outcome and patient-reported function after intramedullary nailing : A comparison of the retropatellar and infrapatellar approach. 2014:256-262. doi: 10.1097/BOT.0000000000000070
138. Kubiak EN, Widmer BJ, Horwitz DS. Extra-articular technique for semiextended tibial nailing. *J Orthop Trauma.* 2010;24(11):704-708. doi:10.1097/BOT.0b013e3181d5d9f4
139. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Nervengewebe. In: *Taschenlehrbuch Histologie.* 6. Auflage. ; 2019:211-244. doi:10.1055/b-0034-12106
140. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Mechanorezeptoren und Nozizeptoren. In: *Taschenlehrbuch Histologie.* 6. Auflage. ; 2019:665-670. doi:10.1055/b-0034-12106
141. Grigg P, Hoffman AH, Fogarty KE. Properties of Golgi-Mazzoni afferents in cat knee joint capsule, as revealed by mechanical studies of isolated joint capsule. *J Neurophysiol.* 1982;47(1):31-40. doi:10.1152/jn.1982.47.1.31
142. Dwinnell F. Studies on the nerve endings in the visceral pleura. *Am J Anat.* 1966;118(1):217-226. doi:10.1002/aja.1001180111.
143. Dubový P, Bednářová J. The extracellular matrix of rat Pacinian corpuscles: An analysis of its fine structure. *Anat Embryol (Berl).* 1999;200(6):615-623. doi:10.1007/s004290050309
144. Bramke S, May CA. Characterization of afferent corpuscular sensors of the human palmaris brevis muscle. *J Anat.* 2020;236(2):351-356. doi:10.1111/joa.13098

145. Quindlen JC, Lai VK, Barocas VH. Multiscale mechanical model of the pacinian corpuscle shows depth and anisotropy contribute to the receptor's characteristic response to indentation. *PLoS Comput Biol.* 2015;11(9):1-17. doi:10.1371/journal.pcbi.1004370
146. Kim JH, Sakanaka K, Tomita N, Murakami G, Abe H, Abe S. Pacinian corpuscle-like structure in the digital tendon sheath and nail bed: A study using late-stage human fetuses. *Anat Cell Biol.* 2017;50(1):33-40. doi:10.5115/acb.2017.50.1.33
147. Dogiel AS. Die Nervenendkörperchen (Endkolben, W. Krause) in der Cornea und Conjunctiva bulbi des Menschen. *Arch für mikroskopische Anat.* 1891;37(1):602-619. doi:10.1007/BF02954308
148. Meyer W, Neurand K. The demonstration of Krause end bulbs (paciniiform corpuscles) in the hairy skin of the pig. *Anat Histol Embryol.* 1982;11(3):283-288. doi:10.1111/j.1439-0264.1982.tb00996.x
149. Halata Z, Munger BL. Identification of the Ruffini corpuscle in human hairy skin. *Cell Tissue Res.* 1981;219(2):437-440. doi:10.1007/BF00210162
150. Gohlke F, Janßen E, Leidel J, Heppelmann B, Eulert J. Histomorphologische Befunde zur Propriozeption am Schultergelenk. *Orthopäde.* 1998;27(8):510-517. doi:10.1007/s001320050263
151. Mazzarello P. Camillo Golgi's scientific biography. *J Hist Neurosci.* 1999;8(2):121-131. doi:10.1076/jhin.8.2.121.1836
152. Lyle MA, Nichols TR. Evaluating intermuscular Golgi tendon organ feedback with twitch contractions. *J Physiol.* 2019;597(17):4627-4642. doi:10.1113/JP277363
153. Moore M. Golgi tendon organs neuroscience update with relevance to stretching and proprioception in dancers. *J Danc Med Sci.* 2007;11(3):85-92. doi:10.1002/ar.1092270104
154. Kistemaker DA, Knoek van Soest AJ, Wong JD, Kurtzer I, Gribble PL. Control of position and movement is simplified by combined muscle spindle and Golgi tendon organ feedback. *J Neurophysiol.* 2013;109(4):1126-1139. doi:10.1152/jn.00751.2012
155. Tornetta P, Collins E. Semiextended position for intramedullary nailing of the proximal tibia. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;(328):185-189. doi:10.1097/00003086-199607000-00029
156. Sanders RW, DiPasquale TG, Jordan CJ, Arrington JA, Sagi HC. Semiextended intramedullary nailing of the tibia using a suprapatellar approach. *J Orthop Trauma.* 2014;28(5):S29-S39. doi:10.1097/BOT.0000000000000082
157. Ryan SP, Steen B, Tornetta P. Semi-extended nailing of metaphyseal tibia fractures: Alignment and incidence of postoperative knee pain. *J Orthop Trauma.* 2014;28(5):263-269. doi:10.1097/BOT.0000000000000083

158. Freedman EL, Johnson EE. Radiographic analysis of tibial fracture malalignment following intramedullary nailing. *Clin Orthop Relat Res.* 1995;315:25-33. doi:10.1016/j.juro.2006.07.152
159. Gelbke MK, Coombs D, Powell S, Dipasquale TG. Suprapatellar versus infrapatellar intramedullary nail insertion of the tibia : A cadaveric model for comparison of patellofemoral contact pressures and forces. 2010;24(11):665-671. doi: 10.1097/BOT.0b013e3181f6c001.
160. Sanders RW, Koval KJ, Dipasquale TG, Helfet D, Frankl M. Nailing retrograde reamed femoral. *J Orthop Trauma.* 2014;28(8):S15-24. doi:10.1097/01.bot.0000452786.80923.a7.
161. Ricci WM, Bellabarba C, Evanoff B, Herscovici D, DiPasquale T, Sanders R. Retrograde versus antegrade nailing of femoral shaft fractures. *J Orthop Trauma.* 2001;15(3):161-169. doi:10.1097/00005131-200103000-00003
162. Loening AM, James IE, Levenston ME, et al. Injurious mechanical compression of bovine articular cartilage induces chondrocyte apoptosis. *Arch Biochem Biophys.* 2000;381(2):205-212. doi:10.1006/abbi.2000.1988
163. Borrelli J, Tinsley K, Ricci W, Burns M, Karl I, Hotchkiss R. Induction of chondrocyte apoptosis following impact load. *J Orthop Trauma.* 2003;17(9):635-641. doi:10.1097/00005131-200310000-00006.

VII. Anhang



VIII. Publikationsverzeichnis

09/2018

„Anterior intermeniscal ligament: frequency in MRI studies and spatial relationship to the entry point for intramedullary tibial nailing related to the risk of iatrogenic violation“

Franke J, Mueckner K, Alt V, Schnettler R, Franke A P, Griewing S, Hohendorff B, European Journal of Trauma and Emergency Surgery (2018), <https://doi.org/10.1007/s00068-018-1019-3>

03/2018

“In the end, the patient decides! The campus-concept of RHÖN-KLINIKUM AG approaches to dealing with an age-dominated healthcare system without economising“

Griewing B, Mueller L, Walter D, Auner H, Griewing S, Marte J Management in Healthcare, Henry Stewart Publications 2397-1053 (2018), Vol. 2, 4 p.310-321

IX. Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

X. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meine Dankbarkeit aussprechen, die mich im Laufe meines Studiums und allem voran der Anfertigung dieser Doktorarbeit in den vergangenen vier Jahren unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ-Prof. em. Prof. h.c. Dr. med. Dr. med. vet. Dr. h.c. Reiner Schnettler, dass er mir dieses anspruchsvolle Dissertationsthema anvertraut hat. Die enge fachliche und persönliche Betreuung als Doktorvater war außergewöhnlich und hat durch seine enorme Expertise, konstruktive Kritik und Motivation maßgeblich zum Erfolg des Dissertationsverfahrens beigetragen.

Darüber hinaus möchte ich mich herzlich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Gattenlöhner und allen Mitarbeitern des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg für die Anleitung und Einarbeitung in die histologische Technik bedanken. Sie haben mir bei Problemen und Rückfragen jeglicher Art stets hilfreich zur Seite gestanden. Herrn Prof. Dr. med. Peter Augat danke ich für die gewährte Gastfreundschaft an seinem biomechanischen Institut in der BG-Unfallklinik Murnau. Herrn Dr. med. Jörg Franke gilt mein Dank für die Überlassung der Hoffa-Fettkörper-Präparate zur histologischen Aufarbeitung und seine fachliche Beratung.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern, Angelika und Bernd Griewing, als auch meinem Bruder Christopher für Ihre Geduld, Ermutigungen und Unterstützung bedanken und dass sie mir das Studium und die Durchführung des Dissertationsverfahrens ermöglicht haben.