

Aus dem Institut für Pathologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Osteochondrale Läsionen des Talus: eine histopathologische Klassifikation

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Katharina Berger  
aus Kemerowo,  
Russische Föderation

Mainz, 2021

Tag der Promotion: 07.12.2021

## Widmung

Ich widme diese Schrift Irina und Andrej, meinen Eltern, die mich immer unterstützten, meinen Großeltern, die mich zu dem erzogen haben, der ich bin, meinem Partner, der mich nach den Sternen greifen lässt und meinem Bruder, der mich auf den Boden der Tatsachen bringt.

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>6</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>8</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>9</b>
<b>2. LITERATURDISKUSSION</b>	<b>10</b>
<b>2.1 Anatomische Strukturen des oberen Sprunggelenkes</b>	
Knöcherne Anatomie des Sprunggelenkes	10
Unteres Sprunggelenk	11
Funktion des Sprunggelenkes	13
Blut- und Nerv Versorgung des Sprunggelenkes	13
<b>2.2 Definition der OCL und Ätiologie</b>	<b>13</b>
<b>2.3 Epidemiologie</b>	<b>14</b>
<b>2.4 Klinik</b>	<b>14</b>
<b>2.5 Pathophysiologie</b>	<b>14</b>
<b>2.6 Diagnostik</b>	<b>14</b>
Berndt-Hardy Klassifikation für Röntgendiagnostik	14
Weitere bildgebende Diagnostik	15
<b>2.7 Pathologische Diagnostik</b>	<b>18</b>
<b>2.8 Therapiemöglichkeiten</b>	<b>20</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>23</b>
Einschluss Kriterien:	23
Patienten Daten:	23
Biopsien:	23
Histologische Methoden:	24
Immunhistologie:	24
Begründung:	24
Quantitative Auswertung	26
Statistische Analyse:	26
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>28</b>
Gelenkknorpel	28
Subchondraler Knochen	30
Gruppe 1: Osteonekrotische Veränderungen	30
Gruppe II: Granulationsgewebiger Umbau des subchondralen Knochens	32
Gruppe III: Narbengewebe mit Knochenregeneration	34
Gruppe IV: Degenerative Veränderungen	37
Veränderungen der synovialen Membran	37
<b>5. DISKUSSION</b>	<b>41</b>

<b>5.1</b>	<b>Veränderungen des Gelenkknorpels</b>	<b>41</b>
<b>5.2</b>	<b>Die Rolle der Chondrozyten</b>	<b>42</b>
<b>5.3</b>	<b>Veränderungen der synovialen Membran</b>	<b>43</b>
<b>5.4</b>	<b>Einteilung der morphologischen Befunde</b>	<b>44</b>
<b>5.5</b>	<b>Klinischer Bezug</b>	<b>47</b>
<b>5.6</b>	<b>hypothetische Pathogenese</b>	<b>50</b>
<b>5.7</b>	<b>Prospektive Entwicklung</b>	<b>51</b>
<b>6.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>53</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>54</b>
<b>8.</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>60</b>
<b>9.</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>61</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

Osteochondrale Läsion	OCL
Body – Mass- Index	BMI
Computertomographie	CT
Magnetresonanztomographie	MRT
Abbildung	Abb
Tabelle	Tab
High-power Field (x40)	HPF
Oberes Sprunggelenk	OSG

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: knöcherner Anatomie des oberen Sprunggelenkes.....	10
Abbildung 2: Ligamente des Sprunggelenkes .....	12
Abbildung 3:MRT einer fortgeschrittenen OCL des Taus. Der Pfeil markiert subchondrale Zysten.....	15
Abbildung 4: Hyaliner Gelenkknorpel mit irregulärer Verteilung der Chondrozyten. Fokal rarifiziertes Zellbild (schwarzer Pfeil). H&E x10 .....	28
Abbildung 5:Azelluläre Knorpelfragmente im Bereich des Knorpelabriebs ( schwarzer Pfeil). Fibroblasten-ähnliche Metaplasie der Chondrozyten( roter Pfeil). Chondrozytäre Brutkapselbildung (grüner Pfeil) H&E x 20.....	29
Abbildung 6: S100 Positivität der Chondrozyten der Brutkapsel S100 x20 .....	29
Abbildung 7 a+ b: unregelmäßige Verteilung der S100 positiven Chondrozyten (schwarzer Pfeil). Fokale Proliferation der S100 negativen mesenchymalen Zellen (grüner Pfeil). S100, 7a x10, 7b x4030	
Abbildung 8 a+b :S100 negative mesenchymale Zellen im chondralen Proliferat. 8a S100 x20, 8b S100 x40.....	30
Abbildung 9:Knochenmarkräume mit amorphem, azellulärem Material (schwarzer Pfeil) H&E x20 .....	31
Abbildung 10:schattenhaft erkennbare zelluläre Bestandteile der Knochenmarkräume, beziehungsweise der Knochen trabekel (schwarzer Pfeil). H&E x20.....	31
Abbildung 11:Zahlreiche Blutgefäße vom Granulationsgewebetyp. H&E x4.....	32
Abbildung 12:Granulationsgewebiger Pannus an der Knorpeloberfläche. H&E x 10 .....	32
Abbildung 13:CD56 positive Osteoblasten „umsäumen“ unreife Knochen trabekel (schwarzer Pfeil) .CD56x40.....	34
Abbildung 14:CD68 positiver Osteoklast (schwarzer Pfeil) angrenzend an einer Knochen trabekel. Daneben CD 68 positive Makrophagen im gefäßreichen Interstitium (grüner Pfeil). CD 68 x40.....	34
Abbildung 15:Fibrose in den Knochenmarkräumen (schwarzer Pfeil). Mittelkalibrige Blutgefäße (roter Pfeil). H&E x 10 .....	35
Abbildung 16:Gruppenlagerung der neugebauten unreifen Knochen trabekel mit CD56 positiven Osteoblasten (schwarzer Pfeil). Keine belastungsgerechte Anordnung der Knochen trabekel (blauer Pfeil). CD56 x 20.....	36
Abbildung 17:Zellarmes interstitielles Gewebe mit wenigen Fibroblasten (schwarzer Pfeil). CD56 x 40. ....	36
Abbildung 18:Narbenförmiger Typ der OCL mit umschriebenen residuellen Osteonekrosen mit Abräumungsreaktion (schwarzer Pfeil) . H&E x 20.....	36
Abbildung 19:myxoide Veränderungen in der OCL. PAS Färbung x 10.....	37
Abbildung 20:myxoide Veränderungen in der OCL. Trichrom Färbung x20.....	37
Abbildung 21:Vernarbtes leicht hyperplastisches Bild der Synovialis. H&E x 4 .....	38
Abbildung 22:Synoviales Gewebe mit einer mehrreihigen Deckzellschicht (schwarzer Pfeil) und einer kompakten Blutgefäßneubildung vom Granulationsgewebetyp im synovialen Stroma (CD31 positive Strukturen, roter Pfeil). CD31 x 40.....	39
Abbildung 23:Fokale Eisenablagerungen im synovialen Stroma (schwarzer Pfeil). Berliner blau Reaktion x 40.....	39

## **Tabellenverzeichnis**

<u>Tabelle 1: radiologische Klassifikation nach Berndt-Hardy.....</u>	14
<u>Tabelle 2: tabellarischer Vergleich der meist genutzten Klassifikationsmodelle.....</u>	16
<u>Tabelle 3: Zusammenfassung der morphometrischen Daten.....</u>	38
<u>Tabelle 4: hypothetischer pathophysiologischer Verlauf der OCL.....</u>	41

## 1. Einleitung

Die Osteochondrale Läsion (OCL) beschreibt eine kombinierte Schädigung des Gelenkknorpels und des subchondralen Knochens ohne eine direkte Verbindung zu einem primär degenerativen Prozess. Die Pathogenese der OCL ist nicht restlos geklärt. In der Mehrzahl der Fälle liegen der Erkrankung rezidivierende traumatische Geschehen zugrunde. Des Weiteren wird als eine mögliche Ursache der Erkrankung eine lokale Durchblutungsstörung vermutet, ohne einen pathogenetischen Zusammenhang mit einer Osteoarthritis.

OCLs des Sprunggelenkes stellen eine klinische Problematik dar, da die Vorstellung oftmals mit unspezifischen Symptomen einhergeht, welche sich als ein unspezifischer Schmerz in der Tiefe des Sprunggelenks äußern. Die Problematik der klinischen Verläufe besteht in einer anhaltenden Einschränkung der Belastbarkeit der Sprunggelenke aufgrund der Schmerzpersistenz und einer anhaltenden Destruktion der Gelenkoberfläche.

In der Diagnostik der OCL sind die bildgebenden Verfahren (Röntgen, CT, MRT) führend und dienen der bisherigen Basis der Klassifikation.

Diese Klassifikationen sind hauptsächlich auf das Ausmaß der OCL, gemessen an der Fläche des betroffenen Knorpels, gerichtet und bieten keinen klaren Leitfaden für die Art der klinischen Behandlung.

Die Behandlung ist derzeit viel mehr Evidenz statt Evidenz basiert und variiert in den Erfolgsergebnissen. Eine histologische Untersuchung gehört nicht zu einem diagnostischen Goldstandard. Weiterhin fehlt bis jetzt eine systematische histologische Beschreibung bzw. Klassifikation der morphologischen Veränderungen bei OCL.

In dieser retrospektiven Studie geht es um die systematische histologische Beschreibung der Veränderung der Gelenkstrukturen und des subchondralen Knochens bei den klinisch gesicherten OCL Fällen des oberen Sprunggelenkes. Wir vermuten, dass Kenntnisnahme der pathologischen Prozesse bei OCL zu einem besseren Verstehen der Abläufe der Erkrankung führen und möglichen Einfluss auf die Auswahl der Behandlungshode haben kann.

Das Ziel der Dissertation ist eine umfassende morphologische Charakteristik von OCL des oberen Sprunggelenkes und eine Erstellung einer histopathologischen Klassifikation.



## Unteres Sprunggelenk

Das untere Sprunggelenk ist ein synoviales Radgelenk und stellt den distalen Anteil dar. Es verbindet Talus, Calcaneus und Os Naviculare miteinander.

Dabei wird das untere Sprunggelenk durch das Ligamentum talocalcaneum interosseum in weiterhin zwei anatomisch unabhängige Kammern, vordere und hintere Kammer, mit eigenen funktionellen Eigenschaften unterteilt.

Bei der vorderen Kammer stellt das Caput Tali den Gelenkkopf dar. Die Pfanne setzt sich proximal aus der Facies articularis talaris media des Calcaneus und distal aus dem Os naviculare, sowie der Facies articularis talaris anterior des Calcaneus zusammen.

Die hintere Kammer besteht aus der Facies articularis talaris posterior, sowie der Facies articularis calcanea posterior.

## Knorpelige Anatomie des Sprunggelenkes

Die Gelenkkapsel des Sprunggelenkes ist sowohl im anterioren als auch im posterioren Aspekt dünn und wird seitlich durch starke Ligamente unterstützt.

Der fibröse Anteil setzt proximal an der Gelenkoberfläche von Talus und Malleolen an, distal endet dieser am Talus. Die synoviale Komponente des Gelenkes hingegen ist lose, belegt den fibrösen Anteil der Kapsel und kann bis zum talofibulären Gelenk hochreichen.

## Ligamente des Sprunggelenkes

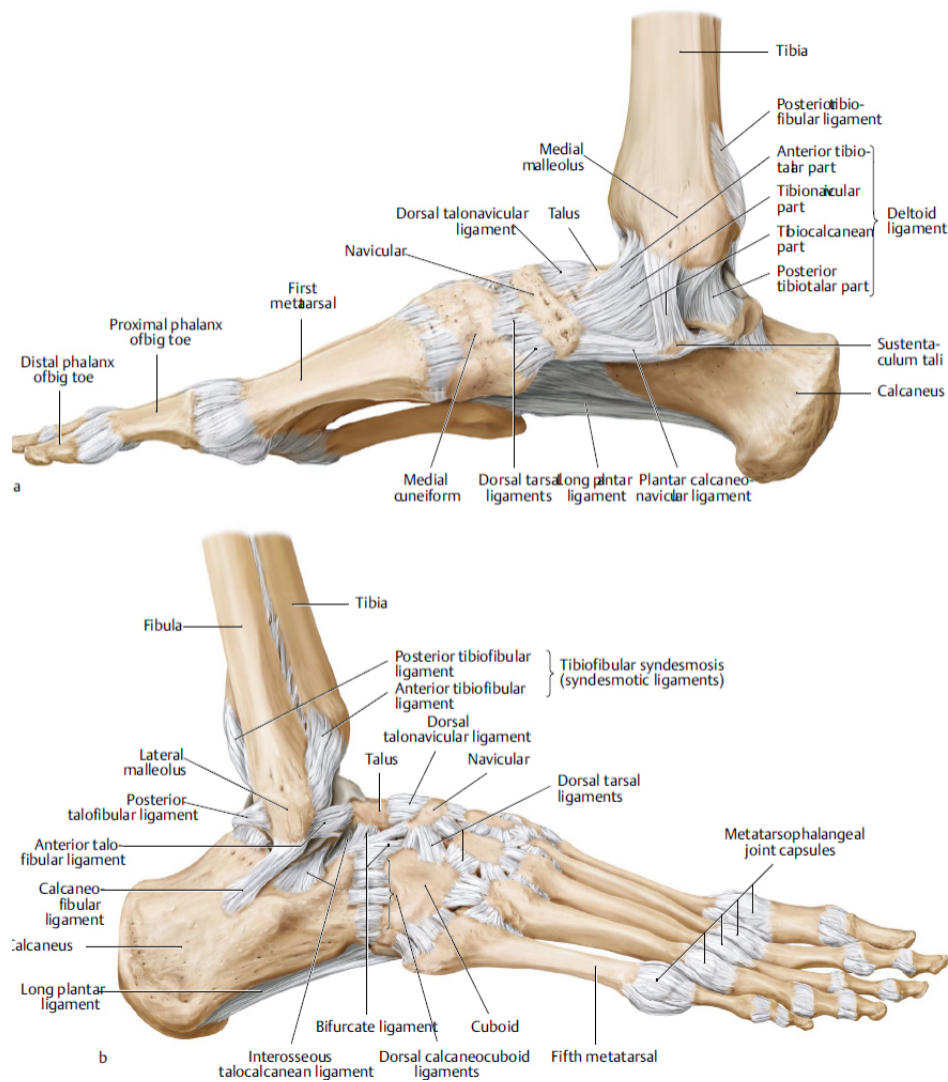


Abbildung 2: Ligamente des Sprunggelenkes

Quelle: Schuenke M, Schulte E. *General Anatomy and the Musculoskeletal System: Thieme Atlas of Anatomy*. New York: Thieme; 2005. Illustration by Karl Wesker

Das Sprunggelenk wird lateral und medial durch insgesamt vier Ligamente stabilisiert, drei lateralseitig und einem medial.

Lateral erstrecken sich die drei Bänder jeweils von dem lateralen Malleolus ausgehend nach dorsal, nach ventral und distal.

Nach ventral erstreckt sich das Ligamentum fibulotalare anterius, das schwächste und dünnste Band, vom lateralen Malleolus zu dem Talus.

Nach dorsal verläuft das dickere Ligamentum fibulotalare posterius von der Malleolären Fossa zu dem Tuberculum laterale des Talus.

Das Ligamentum fibulocalcaneare zieht sich posterior-inferior entlang der Spitze des lateralen Malleolus zur lateralen Oberfläche des Calcaneus.

Medial wird das Sprunggelenk durch das Ligamentum deltoideum stabilisiert, welches proximal am medialen Malleolus ansetzt und distal sich fächerartig ausweitet und mit vier kontinuierlichen Subeinheiten am Talus, Calcaneus und Os Naviculare ansetzt.

### Funktion des Sprunggelenkes

Aufgrund der Unterteilung des Sprunggelenkes in ein oberes und unteres Kompartiment kann das Sprunggelenk sich in vier verschiedene Richtungen bewegen.

Das obere Sprunggelenk ist hierbei verantwortlich für die Dorsalflexion und die Plantarflexion, das untere Sprunggelenk für Pronation und Supination.

### Blut- und Nerv Versorgung des Sprunggelenkes

Malleoläre Abzweigungen der Arteria fibularis sowie der Arteria tibialis anterior und posterior stellen die Blutversorgung des Sprunggelenkes dar. Der Nervus tibialis und der Nervus fibularis profundus bilden die nervliche Versorgung des Sprunggelenkes.

## 2.2 Definition der OCL und Ätiologie

Osteochondrale Läsionen (OCL) repräsentieren eine Art des Knorpeldefektes, der nicht nur den Knorpel, sondern auch die subchondrale Knochenmasse betrifft. Es wird als eine primär nicht degenerative Erkrankung des Knorpels klassifiziert.

Man geht davon aus, dass vor allem repetitives Trauma, zum Beispiel bei sportlicher Aktivität, die Hauptursache von Osteochondralen Läsionen ist <sup>3</sup>. Es ist davon auszugehen, dass wiederholtes Trauma der Gelenkoberfläche zu Knorpeldestruktion, knöcherner Fragmentierung sowie zu Zystenbildung führen kann <sup>4</sup>.

Osteochondrale Läsionen kommen laut Literatur vor allem in tragenden und bewegungsaktiven Gelenken wie im Ellenbogen, dem Handgelenk, dem Sprunggelenk sowie im Kniegelenk vor <sup>5,6</sup>.

### 2.3 Epidemiologie

Die Osteochondrale Läsion ist eine der häufigsten orthopädischen Diagnosen bei Patienten unter 40<sup>3</sup>. Es gibt keine Korrelation zwischen Geschlecht und Prävalenz. Auch fehlen klinische Studien, die eine Korrelation zwischen Alter, Gewicht und Maß an sportlicher Aktivität mit dem Ausmaß einer OCL direkt miteinander in Verbindung bringen<sup>7</sup>. Ebenso gibt es bis dato keine genetische Komponente, die eine Osteochondrale Läsion triggert<sup>8,9</sup>.

Es handelt sich um eine nicht degenerative Erkrankung des Muskuloskeletalen Systems. Dennoch zeigt eine Studie von Edmonds et al., dass das Auftreten einer OCL im Kindesalter mit einem höheren Risiko eines juvenilen Osteoarthritis Befall einhergeht<sup>10,11</sup>.

Der Studie zufolge entwickelte 1 von 4 Kindern trotz chirurgischer Behandlung und Exzision des betroffenen Knorpels Osteoarthritis vor dem 30. Lebensjahr<sup>11</sup>.

### 2.4 Klinik

Das Hauptsymptom der Erkrankung ist zumeist diffuser Schmerz im betroffenen Gelenk, vor allem bei sportlicher Aktivität<sup>12</sup>. Es ist aber keine Korrelation zwischen betroffener Fläche, Alter, Geschlecht, sowie BMI des Patienten und Schmerzempfindung nachvollziehbar<sup>6,7</sup>.

### 2.5 Pathophysiologie

Ein genauer pathophysiologischer Mechanismus konnte bislang nicht ausgearbeitet werden<sup>13,14</sup>.

Akute Traumata, im Rahmen von oberen Sprunggelenks Distorsionen, avaskuläre Nekrose, diversen Vaskulitiden, sowie chronische Mikrotraumata werden als Hauptrisikofaktoren postuliert<sup>15</sup>. Zudem wird eher die Art des Sprunggelenktraumas, im Sinne eines Eversions- oder Inversionstraumas, statt Gelenkanomalitäten mit der Entstehung von Osteochondralen Läsionen vermutet<sup>12,16,17</sup>.

### 2.6 Diagnostik

#### Berndt-Hardy Klassifikation für Röntgendiagnostik

Die Berndt-Hardy Klassifikation ist bislang die am weitesten verbreitete Klassifikation der OCL<sup>18</sup>.

Sie basiert auf Kadaver-Experimenten, die bis auf 1856 zurück gehen. Seit 1959 besteht die Klassifikation in ihrem Grundgerüst und wurde zuletzt 1993 durch Loomer et al erweitert <sup>12,17</sup>.

Die einfache Applikation dieser Klassifikation, besonders durch die weit verbreitete Verfügbarkeit der Röntgendiagnostik, stellt einen großen Vorteil dieser Klassifikation dar. Dennoch mangelt es der Röntgendiagnostik an Spezifität, um OCL detektieren zu können <sup>10,19</sup>. Eine prospektive Studie zeigt, dass nur ungefähr 41% der OCL durch die Röntgendiagnostik diagnostiziert wurden <sup>20</sup>.

Ebenfalls kann man anhand der Röntgen- Bildgebung zwischen alten und neuen Läsionen nicht unterscheiden.

Stadium I	Subchondrale Knochenkompression mit Markoedem
Stadium II	IIA Subchondrale Zystenbildung IIB inkomplette Knochenfragmentierung
Stadium III	Komplette Fragmentierung des Knochens, nicht disloziert
Stadium IV	Komplette Knochenfragmentierung, disloziert.

*Tabelle 1: radiologische Klassifikation nach Berndt-Hardy.*

### Weitere bildgebende Diagnostik

In der Schichtbilddiagnostik bietet die Osteochondrale Läsion ein weites Spektrum der Knorpelveränderungen. Diese reichen von einem leichten Aufrauen des Gelenkknorpels, bis hin zu einer subchondralen Zystenbildung (Bild 3).



*Abbildung 3: MRT einer fortgeschrittenen OCL des Taus. Der Pfeil markiert subchondrale Zysten*

Quelle: Griffith, J., Lau, D., Yeung, D. und Wong, M., 2011. *High-resolution MR imaging of talar osteochondral lesions with new classification*. *Skeletal Radiology*, 41(4), pp.387-399.

Durch die Entstehung der Feinschichtdiagnostik wurden mehrere Klassifikationen für CT und MRT ausgearbeitet, die jeweils auf der Berndt-Hardy-Klassifikation basieren (Tab 1).

Insbesondere die MRT Klassifikation nach Mintz et al. versucht den radiologischen mit dem klinischen arthroskopischen Befund in Einklang zu bringen. Dennoch werden insbesondere durch das MRT viele OCLs überdiagnostiziert, ohne dass diese zu dem gegebenen Zeitpunkt eine klinische Relevanz zeigen, oder die Stabilität einzelner Knochenfragmente im Gelenkspalt wird falsch eingeschätzt<sup>21,22,23</sup>.

Alle bildgebenden Klassifikationen basieren schwerpunktmäßig auf Veränderungen des Gelenkknorpels. Die subchondralen Knochenveränderungen werden als „zystische Veränderungen“ verallgemeinert<sup>15,20</sup>. Keine der zurzeit existierenden Klassifikationen berücksichtigt eine mögliche Vielfalt der subchondralen Knochenveränderungen in Bezug auf Alter der Läsionen, eventuelle regenerative Vorgänge beziehungsweise einer Regression.

Ferkel und Sgaglione <sup>24</sup>	Dipaola et al. <sup>25</sup>	Taranow et al. <sup>26</sup>	Heppel et al. <sup>27</sup>	Mintz et al. <sup>28</sup>
1994 CT	1991 MRT	1999 MRT	1999 MRT	2003 MRT
<b>I</b> Zystische Läsion im Bereich der Trochela Talii	<b>I</b> Verdichtung der artikulären Oberfläche und low-signal changes	<b>I</b> Subchondrale Kompression, als high-Signal auf T2 Gewichtung zu sehen.	<b>I</b> Artikulärer Knorpelschaden	<b>I</b> Hyperdense, morphologisch dennoch intakte Knorpeloberfläche
<b>II A</b> Zystische Läsion der trochela Talii bis zur Knorpeloberfläche hinreichend. <b>II B</b> offene Läsion der artikulären Oberfläche mit einem nicht dislozierten Knochenfragment	<b>II</b> Unterbrechung der artikulären Oberfläche und des Knochenfragmentes durch einen low-signal Strang, Am ehesten als fibröse Artikulation zu interpretieren	<b>II.</b> nicht sichtbare subchondrale Zysten	<b>II A</b> Knorpelschaden mit unterliegender Fraktur und Knochenödem <b>II B</b> Knorpelschaden mit unterliegender Fraktur, Ohne Knochenödem	<b>II</b> Fibrillation/ Fissur , nicht bis zum Knochen hinreichend
<b>III</b> transparente, nicht dislozierte Läsion	<b>III</b> Unterbrechung der artikulären Oberfläche und des Knochenfragmentes durch einen high-signal, am ehesten als synoviale Flüssigkeit zwischen subchondralen Knochen und Knochenfragment zu interpretieren	<b>III</b> teils abgespaltenes Knochenfragment in situ	<b>III</b> Knochenfragment , nicht disloziert	<b>III</b> Knorpellasche, Freiliegender Knochen im Gelenk
<b>IV</b> Dislozierte Läsion	<b>IV</b> freier Gelenkkörper	<b>IV</b> Knochenfragment disloziert	<b>IV</b> Knochenfragment Disloziert	<b>IV</b> nicht disloziertes Fragment
			<b>5</b> Subchondrale Zyste	<b>V</b> disloziertes Fragment

Tabelle 2: tabellarischer Vergleich der meist genutzten Klassifikationsmodelle

## 2.7 Pathologische Diagnostik

Zurzeit existiert keine systematische pathologische Beschreibung der Osteochondralen Läsionen.

Die alte Bezeichnung Osteochondrosis Dissecans bezieht sich auf die Veränderungen der Gelenkoberfläche mit Feststellung einer Umwandlung des hyalinen Gelenkknorpels in einen Faserknorpel<sup>29,30</sup>.

Die Dichte der Chondrozyten ist stark variierend und teils rarefiziert. Häufig zeigen sich die Übergänge in die azelluläre Knorpelfragmente mit einem wechselnd tiefem Knorpelabrieb, bis hin zu einer Denotation der subchondralen Knochenlamellen, was der Gelenkoberfläche einen gespaltenen Aspekt verleiht.

Insgesamt entsprechen die Veränderungen des Gelenkknorpels der Osteochondralen Läsionen des einen degenerativen Bild und lassen sich rein histologisch im Zweifelsfall von primären Veränderungen, im Rahmen einer Osteochondrose, nicht unterscheiden.

Die Reaktion der Gelenkinnenhaut entspricht einem hyperplastischen Zottenbildendem Aspekt. Die Synovialzotten erscheinen plump und werden von einer mehrreihigen Deckzellschicht ausgekleidet, in welcher sich prädominant die Makrophagen ähnliche Deckzellen zeigen. Häufig sind die Spuren vorangegangener Destruktion der Gelenkoberfläche in Form von in der Deckzellschicht eingearbeiteten Knorpelfragmenten zu sehen.

Spuren älterer Gelenkeinblutungen können anhand von Hämosiderin speichernden Makrophagen in der Deckzellschicht sowie in dem synovialen Stroma beobachtet werden.

Das synoviale Stroma ist in der Regel Zell arm und weist eine leichte Vermehrung der Blutgefäße in einem unspezifischen Ausbreitungsmuster auf. Eine Proliferation der synovialen Stromazellen kommt nicht zur Darstellung. Weiterhin fehlen nennenswerte Entzündungsinfiltrate, insbesondere Granulozyten. Das Synovialisbild ist durchgehend erhalten. Ulzerationen der Gelenkhaut oder nennenswerte Fibrinexudationen fehlen vollständig.

Insgesamt ähnelt das morphologische Bild der Gelenkinnenhaut den Veränderungen im Rahmen einer Osteoarthrose, beziehungsweise einem degenerativen Gelenkbinnenschaden.

Es gibt keinerlei spezifische Synovialisveränderungen, die eine Diagnose der Osteochondrosis Dissecans sichern können.

Des Weiteren entsprechen die Knorpelveränderungen im Rahmen der OCL im Allgemeinen der eines degenerativen Bildes und können sich ebenfalls mikroskopisch nicht von einer Osteoarthritis unterscheiden lassen.

In Zusammenschluss des morphologischen Erscheinungsbildes spielen bei Osteochondralen Läsionen nicht nur chondrale, sondern auch ossäre Komponenten eine Rolle.<sup>31,32,33</sup> Letzteres wurde bis dato morphologisch nicht systematisch untersucht.

Der physiologische Zustand des Gelenkknorpels wird maßgeblich von dem subchondralen Knochen beeinflusst. Der histologische Typ des Gelenkknorpels entspricht dem sogenannten hyalinen Knorpel, welcher über eine deutlich ausgeprägte interstitielle Matrix, reich an Proteoglykanen, sowie geringen Kollagenfaseranteilen (Typ I) verfügt.

Die Chondrozyten machen hierbei in etwa 1-3 % der Zellzahl im Knorpel aus. Die Verteilung der Chondrozyten unterscheidet sich stark in den basalen und peripheren Abschnitten. In der unmittelbaren Nachbarschaft der subchondralen Knochenlamelle zeigt sich eine säulenartige Anordnung der Knorpelzellen. Diese zeigen zentral angeordnete, leicht hyperchrome Zellkerne und ein leicht vakuolisierendes, lichtoptisch nahezu durchscheinendes Zytoplasma. Die Zytoplasma-Kern-Relation ist deutlich zu Gunsten des Zytoplasmas verschoben. In der weiteren Entfernung von der subchondralen Knochenlamelle Richtung Knorpeloberfläche verlieren die Chondrozyten ihre säulenartige Struktur und lassen sich in einem zerstreuten Bild nachweisen. Die Knorpelmatrix kann anatomisch in vier verschiedene Zonen eingeteilt werden. Die oberste Schicht ist durch flache Chondrozyten in kleiner Größe sowie einer besonders hohen Kollagenkonzentration ausgezeichnet. Die Fibrillen sind tangential zur Oberfläche orientiert. Sie stellt in etwa 3-12% der Knorpeldichte dar.<sup>29</sup>

Die Übergangszone ist dicker als die oberflächlichste Zone. Hier weisen die Chondrozyten eine eher sphärische Form auf. Auch die Kollagenfasern sind dichter angesetzt in dieser Zone. Statt der tangentialen Anordnung sieht man in dieser Zone einen eher kurvigen Verlauf, der im direkten Vergleich zur obersten Schicht eher ungeordnet und die Anordnung der Fasern randomisiert erscheinen lässt.

Die tiefe radiale Zone stellt die dickste Schicht des Knorpels dar. Insgesamt 50 % der Knorpeldichte werden durch diese Zone ausgemacht. Hier sind die Knorpelfasern am dichtesten und statt der ungeordneten Struktur in der Übergangszone sind die Fasern aufrecht zum subchondralen Knochen aufgestellt. Auch die Chondrozyten sind hier säulenartig angeordnet und sphärisch in ihrer Form.

Die tiefste Schicht ist von der radialen Zone durch einen welligen Übergang, der sogenannten Tide Mark, getrennt. In dieser sind im Vergleich zu den vorherig genannten Schichten die Chondrozyten kalzifiziert.<sup>29</sup>

Ferner weisen die Chondrozyten in ihrer kalzifizierten Form ein kleineres Volumen auf. Dieser Grenzübergang ist lichtmikroskopisch gut darstellbar.<sup>29,30</sup>

Angesichts dieser anatomischen Besonderheiten des hyalinen Knorpels wird eine mechanische Dämpfung sowie ein schmerzloses Gleiten der Gelenkoberflächen ermöglicht.<sup>31</sup>

Der Knorpel ist auf Grund seiner Avaskularität, Alynphogenität, Anisotropie und der damit einhergehenden prolongierten Regenerationsphase besonders prädisponiert für Arten der irreversiblen Knorpelschädigung. Dabei spielt der subchondrale Knochen vermutlich eine große Rolle, da dieser über eine erhöhte Vaskularität verfügt und zum großen Teil, nicht ausschließlich, eine trophische Funktion für den Knorpel übernimmt.<sup>30</sup>

Somit sehen wir eine Osteochondrale Läsion als einen komplexen Prozess an, bei welchem nicht nur der Knorpel, sondern auch der subchondrale Knochen zur Pathogenese beiträgt.

Die Beschreibung der Veränderungen des subchondralen Knochens ist bis dato nicht systematisch untersucht beziehungsweise publiziert.

## 2.8 Therapiemöglichkeiten

Die Behandlung der OCL basiert bislang auf dem radiologischen Befund.

So versuchte man in der Vergangenheit die OCL in eine stabile und eine instabile Form zu subklassifizieren.<sup>17</sup>

Demnach würde eine stabile OCL allein durch Ruhigstellung mit oder ohne NSAR-Gabe ohne weitere Komplikationen abheilen.

Bei einer instabilen OCL wird eine Knochenfragmentierung, ob disloziert oder in situ, vorausgesetzt. Bisher bestimmt das Ausmaß der Fläche der OCL die Behandlungsoption. Eine Ausnahme bilden hier Kinder und Jugendliche mit einer

vorbekanntem Osteochondrosis Dissecans. Bei diesen Patienten wird unabhängig von Größe der OCL eine konservative Therapie angestrebt, welche im Vergleich zu den operativen Maßnahmen die größten Erfolge verzeichnet.<sup>17, 22</sup>

Die möglichen operativen Maßnahmen reichen von einfacher Exzision des Knochenfragmentes, Kürettage mit und ohne autologer Knorpeltransplantation, autologer Chondrozytentransplantation, bis hin zur einfachen Fragment Fixierung.  
5,13,14,17,19,32

Für kleinere Läsionen wird bisher eine arthroskopische Minifaktur als First-Line Methode eingesetzt.<sup>33,34</sup> Bei dieser minimalinvasiven Therapie werden arthroskopisch Knorpelschäden sichergestellt und lose Fragmente entfernt. Anschließend wird der Knochen mehrfach durchbohrt, sodass nicht betroffener Knochen an der freien Gelenkoberfläche liegt. Die Chondrozyten sollten der Theorie zufolge somit in dem sanierten Gewebe nun die Möglichkeit haben, zu wachsen. Langzeitstudien zufolge sollte das schmerzfreie Intervall nach Intervention bis zu 6.7 Jahre anhalten. Eine vollständige Remission der Schmerzen wird nicht beschrieben und oftmals sind die post-interventionellen Schmerzen für Patienten belastender.<sup>35</sup> Vereinzelt werden extrakorporale Schockwellentherapien zur postoperativen Schmerztherapie eingesetzt. Hier belegen Studien die Wirksamkeit post-interventionell, eine langanhaltende Schmerzlinderung ist aber auch durch diese Therapie nicht gegeben.<sup>17,36,37</sup>

Historisch wurden wie bereits beschrieben der betroffene Knochen oft kürettiert und oder gedriht, oft mit unzureichenden Langzeitergebnissen.

In der Literatur wird oft bei großen Läsionen eine Allotransplantation in Betracht gezogen, die oft jedoch ohne therapeutischen Erfolg verbleibt.<sup>38, 39,40,41</sup>

Eine Studie nach Ramponi et al. konnte keinen Zusammenhang zwischen Größe der Läsion, sowie dem Erfolg einer Allotransplantation darstellen.<sup>37, 42</sup>

Die Wahl der Behandlungsmethoden wird ohne Kenntnisnahme der morphologischen Veränderungen getroffen. Eine genaue Richtlinie zur Behandlung der OCL gibt es nicht. Die Wahl der Behandlungsoption ist durch eine Erfolgsquote, die von 33-90 % reicht, Eminentz statt Evidenz basiert.<sup>43, 44,45</sup>

Die Ergebnisse einzelner Behandlungsmethoden sind somit schlecht prognostizierbar. Dies bietet in den orthopädischen Arbeitskreisen großen Raum für kontroverse Diskussionen.<sup>46</sup> Während Metaanalysen ungeachtet der Größe des Defektes den größten Erfolg eher bei Exzisionen, sowie Knochenmarksstimulationen sehen, wird bei anderen Studien mehr nach Größe, oder nach Mehrzeitigkeit der Läsionen, ob primär oder sekundär, unterschieden.<sup>32,47</sup>

Die Größe der Läsion alleine kann nicht als ein prädiktiver Marker für die Erfolge der jeweiligen Behandlungsmethode gesehen werden. Deshalb vermuten wir eine noch ungeklärte Rolle der pathologischen Vorgänge innerhalb der OCL als eine mögliche Ursache der unterschiedlichen Ausgänge der OCL Entwicklung.

### 3. Material und Methoden

In dieser retrospektiven Studie wurden intraoperativ entnommene Gewebeproben histopathologisch und immunhistochemisch mit besonderem Augenmerk auf die Morphologie des subchondralen Knochens, der osteoklastischen, osteoblastischen sowie chondrozyträren Zellen untersucht. Anschließend wurden die erhobenen Ergebnisse untereinander verglichen und in eine Subklassifikation gemäß ihrem morphologischen Erscheinungsbild eingeteilt. Die Ergebnisse der einzelnen Gruppen wurden anschließend auf ihre statistische Signifikanz getestet.

#### Einschluss Kriterien:

1. Klinisch und radiologisch (MRT) gesicherte Osteochondrale Läsion des Talus
2. Klinisch gesicherte Probeentnahme aus den radiologisch definierten Herden einer OCL
3. Entnahme der Gewebeproben, die sowohl die Anteile der Gelenkoberfläche bzw. des Gelenkknorpels als auch des Gelenkknorpels beinhalten
4. Entnahme der korrespondierenden synovialen Proben des betroffenen OSG
5. Keine chirurgische Vorbehandlung der OCL
6. Fehlende Anamnese einer primären rheumatischen Grunderkrankung bzw. Ausschluss einer rheumatoiden Arthritis
7. Ausschluss einer primär metabolischen Erkrankung (Ausschluss Gicht und Pseudogicht)
8. Ausschluss einer infektiösen Arthritis
9. Fehlende Anamnese bzw. Klinik eines Hyperparathyreoidismus oder einer Osteoporose
10. Fehlende Anamnese einer Behandlung mit Kortikosteroiden
11. Fehlende Anamnese einer Behandlung mit Bisphosphonaten.

#### Patienten Daten:

Insgesamt wurden 76 Fälle eingeschlossen (49 männlich, 27 weiblich; Ratio 1:055). Das durchschnittliche Alter betrug 26 Jahre (von 16 bis 42 Jahren)

#### Biopsien:

Die Biopsien wurden unter Berücksichtigung der aufgeführten klinischen Einschlusskriterien zwischen 2009 bis 2016 in der ATHOS Klinik Heidelberg während arthroskopischen Eingriffen oder chirurgischen Sanierungen der Osteochondralen

Läsionen am Talus entnommen (Probeentnahme durch Prof. Dr. med. Haio Thermann).

Die gewonnenen Biopsien wurden in 4%iger Formalinlösung fixiert.

Anschließend erfolgte eine weitere histologische Bearbeitung der Gewebeproben nach einer EDTA Entkalkung und einer Paraffineinbettung im Institut für Pathologie am Klinikum Kassel und im Institut für Pathologie der Universität Heidelberg im Rahmen einer Routine Diagnostik mit darauffolgenden ergänzenden Spezialuntersuchungen gemäß dem Studiendesign.

Die Größe der entnommenen Proben variierte zwischen 0.5-1.5 cm.

Alle Proben mit fehlenden repräsentativ erfassten Strukturen des Gelenkknorpels und des subchondralen Knochens wurden von der Studie ausgeschlossen.

#### Histologische Methoden:

Nach der Paraffineinbettung des Materials wurden die Gewebeproben in einer Dicke von 4 µm mit dem Rotationsmikrotom geschnitten und auf adhäsiven Objektträgern platziert.

Sämtliche Proben wurden mit folgenden Spezialfärbungen bearbeitet:

H&E, PAS, Trichrom, Berliner blau Reaktion und Masson-Goldner Färbung.

Die H&E Färbung erfolgte automatisch im MEDITE linear Stainer GOT 20.

Die PAS, Trichrom und Masson-Goldner Färbungen wurden ebenfalls automatisch durchgeführt mittels Thermo Varistain gemini.

Die Berliner Blau Reaktion Färbung erfolgte manuell via Routine Protocol.

#### Immunhistologie:

Zusätzlich wurden alle Proben immunhistochemisch untersucht.

Dafür wurden diese auf beschichtete (adhäsive) Objektträger gezogen und über Nacht bei 58°C getrocknet.

Folgende immunhistochemische Reaktionen wurden durchgeführt:

CD 68, CD 56, CD31, S100.

#### Begründung:

CD 68: CD68 färbt Lysosomen und ist überwiegend in Zellen mit phagozytotischen Eigenschaften vorzufinden. Unter anderem können so Osteoklasten und Makrophagen im subchondralen Knochen dargestellt werden.

CD 56: Mit CD 56 können Zelladhäsionsmoleküle dargestellt werden. Diese werden durch Osteoblasten exprimiert und durch eine hohe Dichte kann die Regeneration des subchondralen Knochens nachgewiesen werden.

CD 31: Mit CD31 kann die Regeneration und Proliferation von Blutgefäßen dargestellt werden.

S100 markiert chondrale differenzierte Zellen und wird für die Analyse der chondrozytären Population des Gelenkknorpels eingesetzt.

Die Immunhistologische Einfärbung erfolgte durch ein vollautomatisiertes Einfärbe System gemäß der Firmenprotokolle.

Das Aquatex-system von Merck wurde benutzt, um die eingefärbten Gewebeproben zu einzubetten.

Anschließend wurde diese für 90 Minuten bei 55-60°C getrocknet. Nach der Trockenzeit wurde die Einfärbe Qualität begutachtet:

Ventana Benchmark GX, sowie das OptiView DAB IHC Detektion Kit, beides von der Firma Roche hergestellt, waren hierbei die beiden Systeme, die benutzt wurden.

Folgende Antikörper wurden für die immunhistochemische Untersuchung benutzt:

- CD 68 (Klon KP-1, 8-minütige CC1 Epitop-Demaskierung, gefolgt von 24-minütiger Antikörper Inkubationszeit),
- CD 56 (MRQ-42 Klon, 16-minütige CC1 Epitop-Demaskierung, gefolgt von 16-minütiger Antikörper Inkubationszeit),
- CD 31 (JC70 Klon, 8-minütige CC1 Epitop-Demaskierung, gefolgt von 16-minütiger Antikörper Inkubationszeit).
- S100 (Klon 4C4.9 Ready to use Antikörper, 28 min. Inkubationszeit bei 37°  
Keine Vorbehandlung)

Die positiv-kontrollierten Proben wurden zur Qualitätskontrolle nochmals markiert.

Die Qualitätskontrolle erfolgte anhand einer Markierung der positiv-kontrollierten Proben auf dem Mikroskopträger.

## Quantitative Auswertung

In der lichtmikroskopischen Untersuchung wurden folgende Parameter morphometrisch als positiv markierte Zellen pro Quadratmillimeter bestimmt:

- Anzahl der Gefäße pro Quadratmillimeter im medullären subchondralen Gewebe, angegeben in CD31 positiv markierten Zellen
- Anzahl der CD68 positiven Osteoklasten
- Anzahl der CD56 positiven Osteoblasten
- Anzahl der S100 positiven Chondrozyten.

Zudem wurde das Volumen des vitalen trabekulären Knochens untersucht, welches als prozentualer Anteil von mineralisiertem trabekulären Knochen in medullären Gewebe definiert wurde<sup>48</sup>.

Die morphologischen Kriterien für vitalen Knochen wurden durch lakunäre Osteozyten im trabekulären Knochen, durch die Anwesenheit von Osteoklasten oder Osteoblasten, sowie fehlender trabekulärer Fragmentierung definiert<sup>48</sup>.

## Statistische Analyse:

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von Microsoft Excel und des R-Software Paketes.

Die Daten wurden zunächst aufgelistet und gemäß ihren morphologischen Eigenschaften eingeteilt. Hierfür wurde die Expression der Gefäße pro Quadratmillimeter, das Volumen des trabekulären Knochens, die PAS/Trichrom Reaktivität, die CD68, die CD58 und S100 Aktivität für jede einzelne Gewebeprobe für die morphologische Einteilung in Betracht gezogen. Nach der morphologischen Einteilung wurden die Daten anschließend in Excel eingetragen und für jede Gruppe wurden bei einer normverteilten Grundgesamtheit Modus, Mittel, Median, Standardabweichungen und Varianzen kalkuliert.

Für die statistische Signifikanztestung wurde zunächst der Doppelte t-Test benutzt. Hiermit konnten zwei Gruppen, die unabhängig voneinander sind und einer ähnlichen Varianz entstanden sind, miteinander verglichen werden. Außerdem wurde der t-Test benutzt, da die Probenmenge  $n < 100$  betrug.

Zuvor wurde  $p < 0,05$  als statistische signifikanter Wert festgelegt.

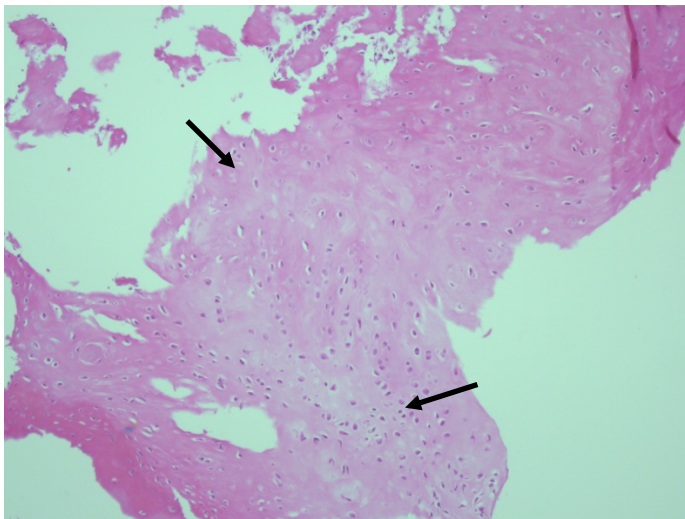
Die statistische Signifikanz wurde in Bezug auf die einzelnen morphologischen Unterschiede, beispielsweise der Chondozytenanzahl pro Quadratmillimeter, zwischen den einzelnen morphologischen Gruppen ermittelt. Die Nullhypothese besagt, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied gibt zwischen den Gruppen, die Gegenhypothese besagt, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied gibt.

Um eine statistische Signifikanz zwischen allen Gruppen ermitteln zu können, wurde die ANOVA Testung benutzt. Hierbei wurden erneut die einzelnen morphometrischen Daten, beispielsweise die Expression der Osteoklasten pro Quadratmillimeter, zwischen den einzelnen Gruppen auf eine statistische Signifikanz untersucht. Auch hier wurde  $p < 0,05$  für eine statistische Signifikanz festgelegt.

## 4. Ergebnisse

### Gelenkknorpel

In allen Gewebeproben konnten ähnliche Veränderungen des Gelenkknorpels nachgewiesen werden. Diese bestanden aus einer starken Unregelmäßigkeit der Oberfläche des Gelenkknorpels mit einem Nachweis von wechselnd tiefem Knorpelabrieb. Die Verteilung der Chondrozyten war deutlich unregelmäßig und teils rarefiziert, hinreichend zu den Übergängen in die azellulären Knorpelabschnitte (Abb. 4).



*Abbildung 4: Hyaliner Gelenkknorpel mit irregulärer Verteilung der Chondrozyten. Fokal rarefiziertes Zellbild (schwarzer Pfeil). H&E x10*

Neben der Rarefizierung der Knorpelzellen (S100) zeigt sich eine Veränderung der Zelllage mit einem nahezu kompletten bis kompletten Verlust der typischen säulenartigen Knorpelzelllage in den basalen Knorpelabschnitten. Es zeigte sich ein herdförmiger metaplastischer Prozess mit einem Übergang des hyalinen Gelenkknorpels in einen Faserknorpel mit einer Fibroblasten-ähnlichen chondrozytären Transformation. Die Chondrozyten der basalen Knorpelabschnitte bilden herdförmig sogenannte Brutkapseln (Abb. 5, 6)). Die Anzahl der Chondrozyten reichte von einer minimalen Anzahl von 0 bis zu einer maximalen Anzahl von 45 pro HPF (siehe Tab. 3).

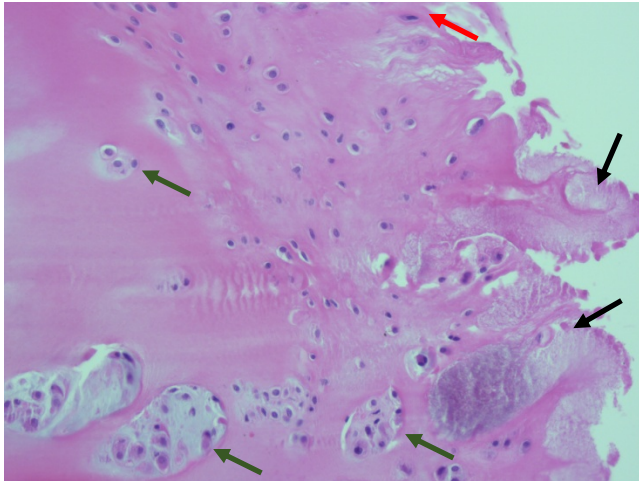


Abbildung 5: Azelluläre Knorpelfragmente im Bereich des Knorpelabriebs (schwarzer Pfeil). Fibroblasten-ähnliche Metaplasie der Chondrozyten (roter Pfeil). Chondrozytäre Brutkapselbildung (grüner Pfeil) H&E x 20

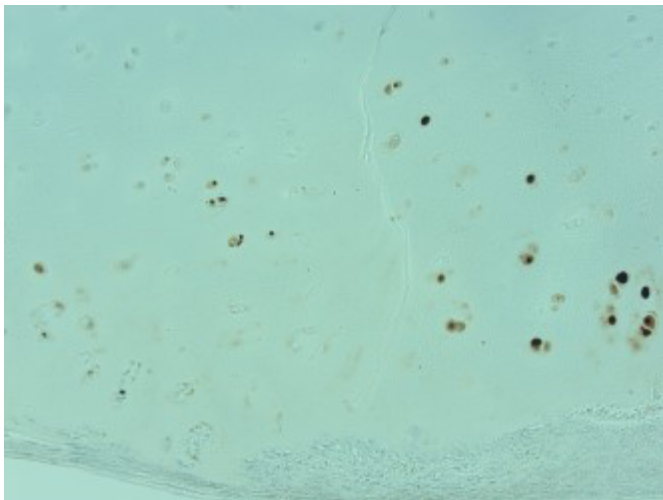
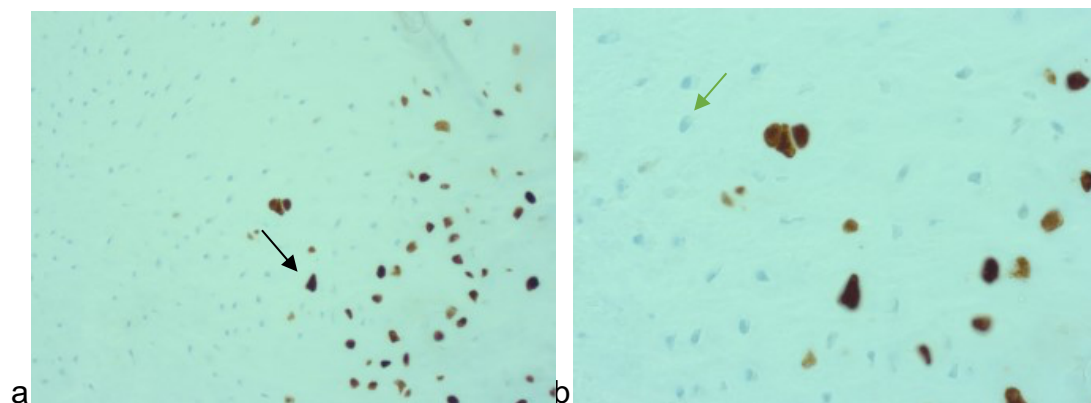


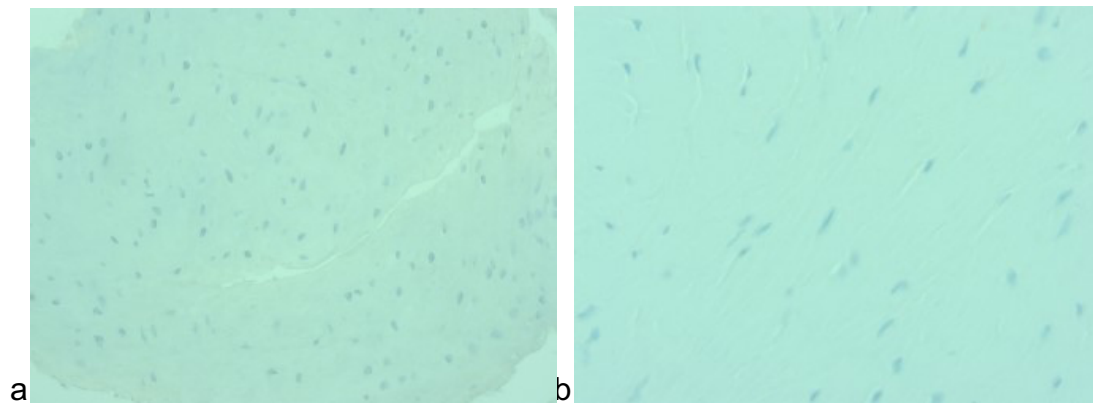
Abbildung 6: S100 Positivität der Chondrozyten der Brutkapsel S100 x20

Die metaplastischen Chondrozyten verlieren die physiologische S100 Expression (Abbildung 7a-7b).



*Abbildung 7 a+ b: unregelmäßige Verteilung der S100 positiven Chondrozyten (schwarzer Feil). Fokale Proliferation der S100 negativen mesenchymalen Zellen (grüner Pfeil). S100, 7a x10, 7b x40*

Stellenweise erfolgte die zelluläre Besiedelung des Knorpels ausschließlich durch S100 negative mesenchymale Zellen. Deren Form variierte von rundlich oval mit einer zentralen Kernlage und einem schmalen lichtoptisch durchscheinendem Zytoplasma (Chondrozyten ähnlich) (Abbildung 8a) bis spindelförmig ausgezogen (Fibroblasten ähnlich) (Abb. 8b).



*Abbildung 8 a+b: S100 negative mesenchymale Zellen im chondralen Proliferat. 8a S100 x20, 8b S100 x40*

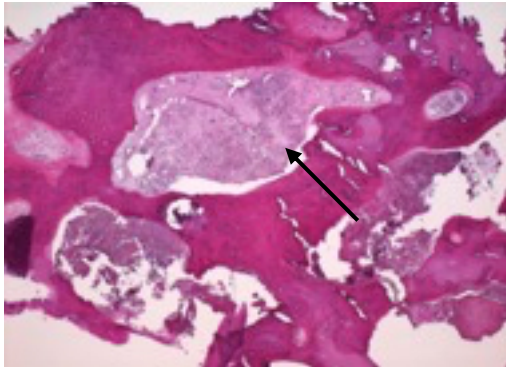
### Subchondraler Knochen

Im Gegensatz zu den homogenen Knorpelveränderungen stehen die Veränderungen, die im subchondralen Knochen beobachtet werden konnten. Dort zeigte sich eine inhomogene Morphologie, die von regenerativen und degenerativen bis hin zu nekrotischen Veränderungen reichte. Diese Vielzahl an morphologischen Bildern ermöglichte eine weitere Stratifizierung unserer Ergebnisse in vier größere Cluster.

### Gruppe 1: Osteonekrotische Veränderungen

Eine subchondrale aseptische Osteonekrose konnte in 9 von 76 Fällen beobachtet werden (11.8 %). Dabei zeigte sich im Bereich des subchondralen Knochens ein homogener, schwach eosinophiler Detritus. Spongioser Knochen konnte nur fokal schattenhaft erkannt werden. Es konnte kein vitaler trabekulärer Knochen

nachgewiesen werden. Die Knochenmarksräume ließen sich nicht abgrenzen. Es wurden keinerlei Zeichen einer Vaskularisierung festgestellt (Tab 1, Abb. 9).



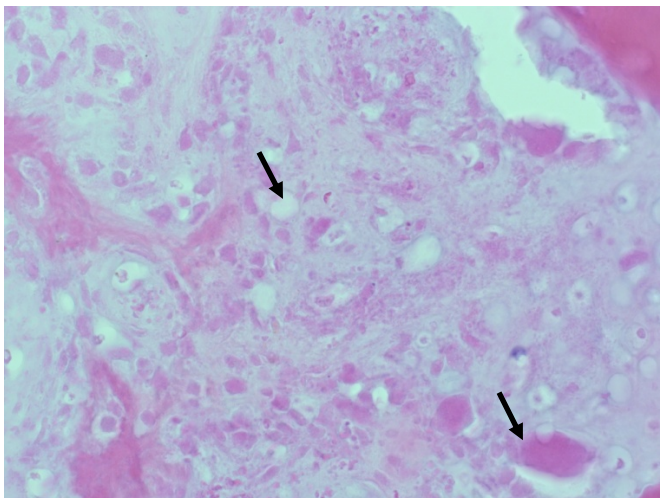
*Abbildung 9: Knochenmarksräume mit amorphem, azellulärem Material (schwarzer Pfeil) H&E x20*

Die lediglich fragmentiert zur Darstellung kommenden Knochenfragmente zeigten einen subtotalen bis totalen Verlust der osteoklastären und oder osteoblastären Auskleidung. Weiterhin zeigten sich keine Zeichen einer Knochenregeneration in Form einer Kallusbildung oder einer Bindegewebsfaserzunahme. Die Anzahl der Osteoklasten, sowie der Osteoblasten betrug 0 pro Quadratmillimeter.

Eine PAS /Trichrom Färbung konnte keine myxoide Gewebsveränderungen erkennen lassen.

In der Eisenfärbung zeigten sich keine Residuen älterer Einblutungen.

In wenigen Fällen konnten schattenhaft residuale zelluläre Knochenmarkbestandteile erkannt werden (Abb. 10).



*Abbildung 10: schattenhaft erkennbare zelluläre Bestandteile der Knochenmarksräume, beziehungsweise der Knochen trabekel (schwarzer Pfeil). H&E x20*

In 3 Fällen wurde eine Dislokation des Gelenkknorpels in den subchondralen Bereich festgestellt. Es wurden keine entzündlichen Infiltrationen, keine atypischen Zellproliferationen beobachtet.

#### Gruppe II: Granulationsgewebiger Umbau des subchondralen Knochens

In 17 der 76 Proben (22.37 %) zeigt sich eine subchondrale Proliferation von Granulationsgewebe. Diese zeichnet sich durch eine deutlich vaskularisierte, teils pannusartige Struktur mit einer Proliferation der kleinkalibrigen Blutgefäße vom Kapillaren-Typ aus. Die Gefäßdichte betrug  $14,7/\pm 7,25/ \text{mm}^2$  (Abb. 11).

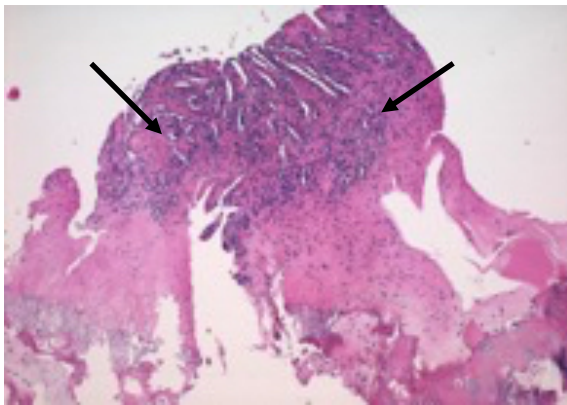


Abbildung 11:Zahlreiche Blutgefäße vom Granulationsgewebetyp (schwarzer Pfeil).  
H&E x4

Das gefäßreiche Granulationsgewebe kann herdförmig eine pannus-ähnliche Proliferation an der Oberfläche des hyalinen Gelenkknorpels bilden (Abb. 12).

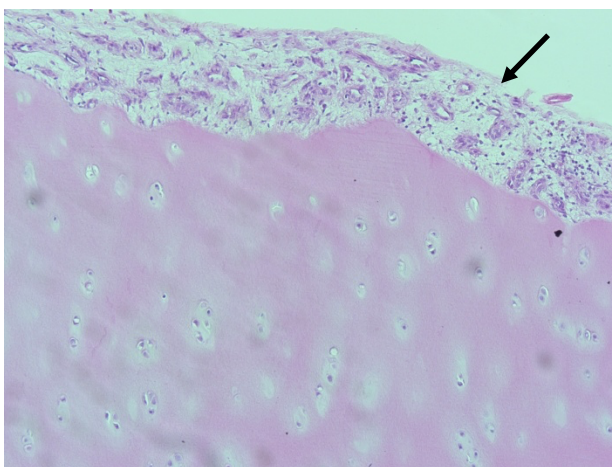


Abbildung 12:Granulationsgewebiger Pannus an der Knorpeloberfläche (schwarzer Pfeil). H&E x 10

Die Zwischensubstanz ist Zell arm mit wenigen Fibroblasten und weist histologisch gesehen ein monomorphes Erscheinungsbild auf.

Diese wiesen einen zentral gelegenen, spindel-förmigen bis ovaleren normochromen Zellkern auf, passend zu einem aktivierten Zustand.

Die endotheliale Auskleidung der Blutgefäße zeigte ebenfalls eine geringe Zell- und Kerngrößenschwankung. In der Eisenfärbung konnten weiterhin keine Hämosiderin speichernde Makrophagen dargestellt werden. Die PAS/ Trichromfärbung konnte erneut keine myxoiden Veränderungen nachweisen.

Neben der Gefäßproliferation findet man Zeichen einer ossären Regeneration mit einer beginnenden Ausbildung von trabekulären Knochenstrukturen. Es zeigte sich eine Zunahme des Volumens um  $4.15 \pm 3.1\%$ .

Die neu gebauten Knochen trabekel sind schmal mit wenigen Osteozytär-bewohnten Knochenhöhlen. Die osteoblastäre Auskleidung stellt sich ein- bis zwei-reihig dar, mit einer Zellkernprominenz entsprechend eines aktivierten Zellzustandes. Es konnten ganz vereinzelt Fibroblasten-ähnliche (nicht aktive) Osteoblasten festgestellt werden (Abb. 13). Die Anzahl der Osteoblasten betrug  $11.45 \pm 4.52 / \text{mm}^2$ .

Neben einer Vermehrung der Osteoblasten findet man zudem einen Anstieg der osteoklastären Präsenz ( $0.46 \pm 0.09 / \text{mm}^2$ ) (Abb. 14.).

Es zeigten sich weiterhin keinerlei lymphozytären Infiltrate, im Sinne von entzündlichen Gewebeveränderungen.

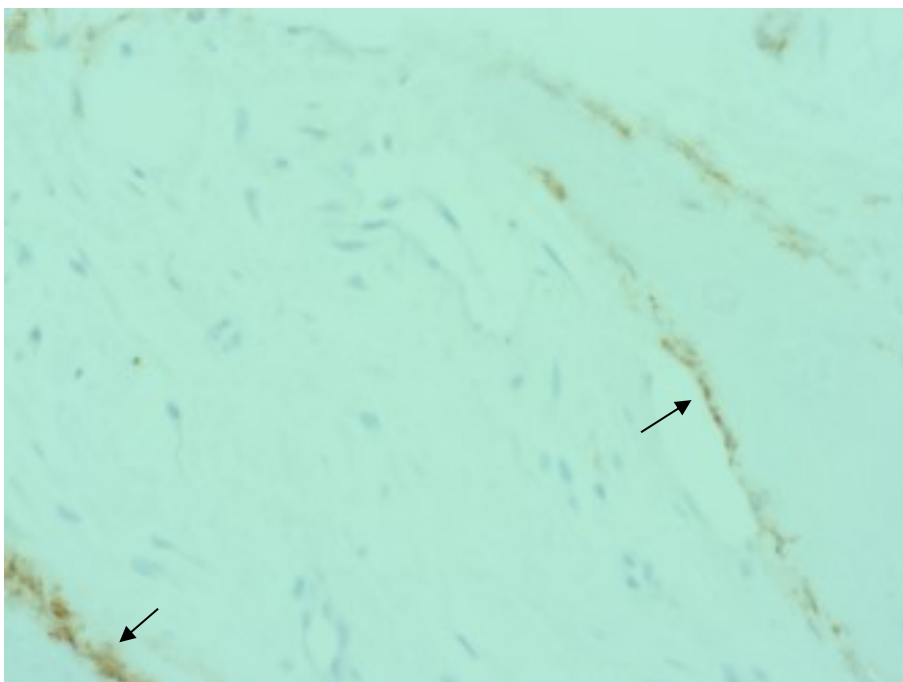


Abbildung 13: CD56 positive Osteoblasten „umsäumen“ unreife Knochen trabekel (schwarzer Pfeil) .CD56x40

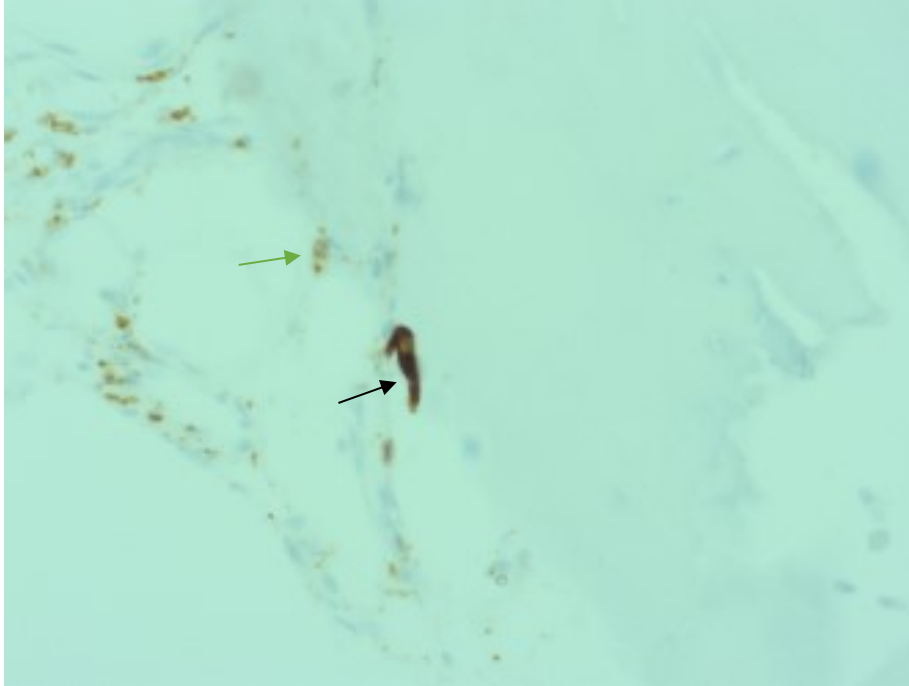


Abbildung 14: CD68 positiver Osteoklast (schwarzer Pfeil) angrenzend an einen Knochen trabekel. Daneben CD 68 positive Makrophagen im gefäßreichen Interstitium (grüner Pfeil). CD 68 x40

### Gruppe III: Narbengewebe mit Knochenregeneration

In 6 der 76 Proben (7.73%) konnte die Zunahme eines relativen zell- und gefäßarmen Bindegewebes mit Teilen von trabekulären Knochen nachgewiesen werden (Abb. 15). Die neugebauten Knochen trabekel zeigen zum Teil eine Gruppenlagerung ohne eine belastungsgerechte Anordnung (Abbildung 16). Im Gegensatz zum Granulationsgewebetyp, zeigt sich eine Verminderung der Anzahl der kleinkalibrigen Blutgefäße mit einer herdförmigen Tendenz zur Erweiterung des Gefäßlumen. Die Anzahl der Gefäße pro Quadratmillimeter erreicht  $4.12 \pm 1.17$  und ist somit statistisch signifikant geringer im Vergleich zur Gruppe III ( $p < 0.00001$ ). Diese zeigen jedoch eine Tendenz zur Ausreifung zu arteriolären, beziehungsweise venulären Vorstufen.

Es zeigt sich zudem eine Zunahme des Knochenvolumens bis  $12.06 \pm 3.12$  % pro Quadratmillimeter Fläche und erreicht den Maximalwert im Vergleich zu den anderen Osteochondralen Läsion Gruppen ( $p$  im Vergleich zu Gruppe II, IV). Eine quantitative

Analyse der Osteoklasten zeigt eine Zunahme der Anzahl der Zellen ( $0.57 \pm 0.21/\text{mm}^2$ ). Dieser Wert unterscheidet sich dennoch nicht statistisch signifikant im Vergleich zu der Gruppe II ( $p=1.0$ ). Im Gegensatz zu den Osteoklasten entwickelt sich ein Rückgang der Anzahl der Osteoblasten, welcher sich ebenfalls nicht als statistisch signifikant, im Vergleich zu Gruppe II, erweist ( $p=1.0$ ). (Abbildung 16). In der Zwischensubstanz findet sich eine geringe Anzahl der Fibroblasten. Es konnten keine Entzündungsinfiltrate, und keine Makrophagen Beimengungen als Ausdruck eines resorptiven Prozesses festgestellt werden (Abbildung 17). Die PAS/Trichromfärbung verblieb mit einem negativen Ergebnis.

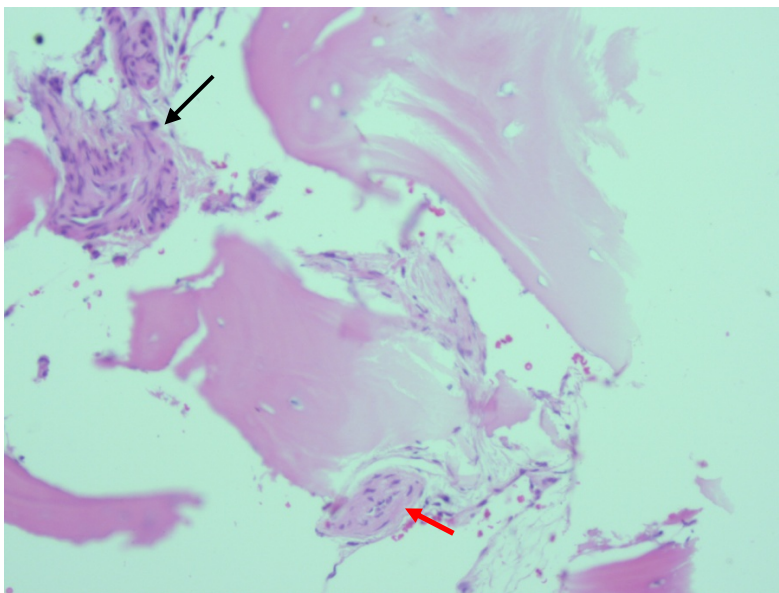


Abbildung 15: Fibrose in den Knochenmarksräumen (schwarzer Pfeil). Mittelkalibrige Blutgefäße (roter Pfeil). H&E x 10

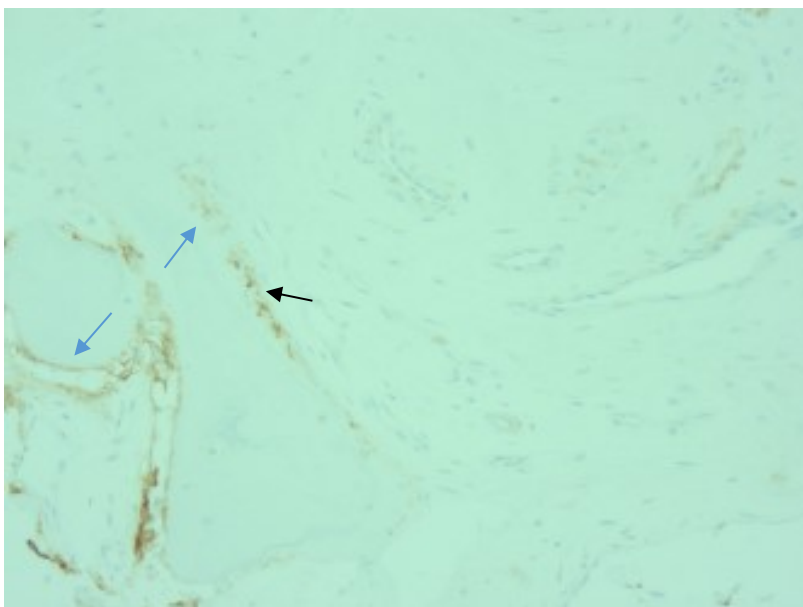


Abbildung 16: Gruppenlagerung der neugebauten unreifen Knochentrabekel mit CD56 positiven Osteoblasten (schwarzer Pfeil). Keine belastungsgerechte Anordnung der Knochentrabekel (blauer Pfeil). CD56 x 20.

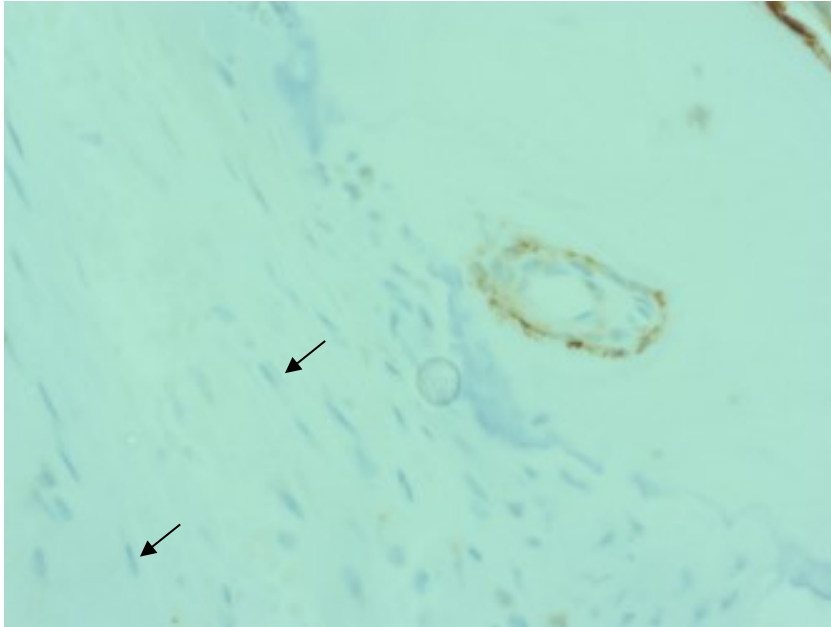


Abbildung 17: Zellarmes interstitielles Gewebe mit wenigen Fibroblasten (schwarzer Pfeil). CD56 x 40.

In 4 Fällen war das morphologische Bild dieser OCL Gruppe inhomogen mit fokalen Residuen der Knochennekrosen mit einer randständigen Abräumungsreaktion (Abb. 18).

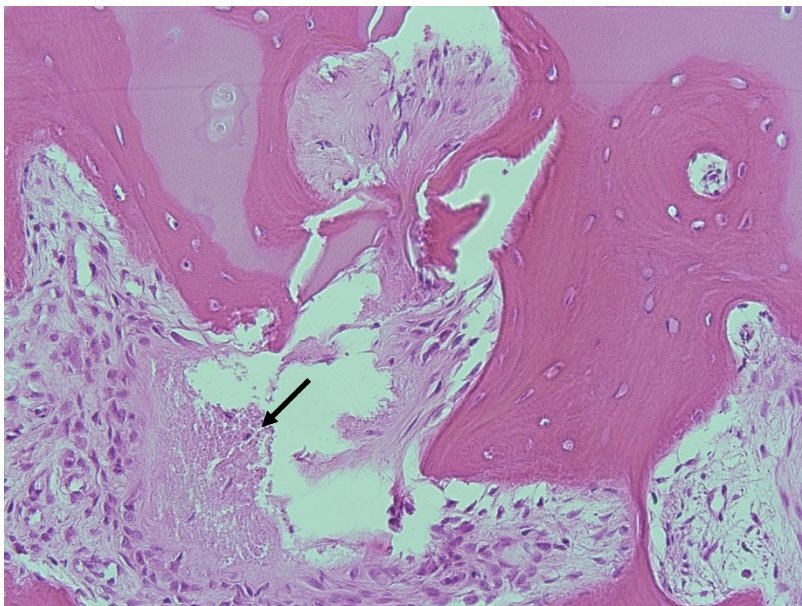


Abbildung 18: Narbenförmiger Typ der OCL mit umschriebenen residueller Osteonekrose mit Abräumungsreaktion (schwarzer Pfeil). H&E x 20

#### Gruppe IV: Degenerative Veränderungen

In 44 der 76 Proben (57.7%) zeigten sich degenerative Veränderungen mit der Entstehung von subchondralen Zysten.

Die CD 68, sowie die CD 56 Färbungen verblieben negativ.

Vereinzelt erzielte man eine CD31 positive Färbung, die eine moderate Revaskularisierung in den betroffenen Proben zeigte ( $1.17 \pm 0.92 / \text{mm}^2$ ).

37 der 44 Proben zeigten keinen positiven Ausschlag auf CD31.

PAS /Trichrom Färbungen zeigten stetig in dieser Gruppe einen positiven Ausschlag.

In der myxoiden Matrix konnten Gelenkknorpel, sowie subchondrale Knochenfragmente nachgewiesen werden. (Abb. 19, 20)

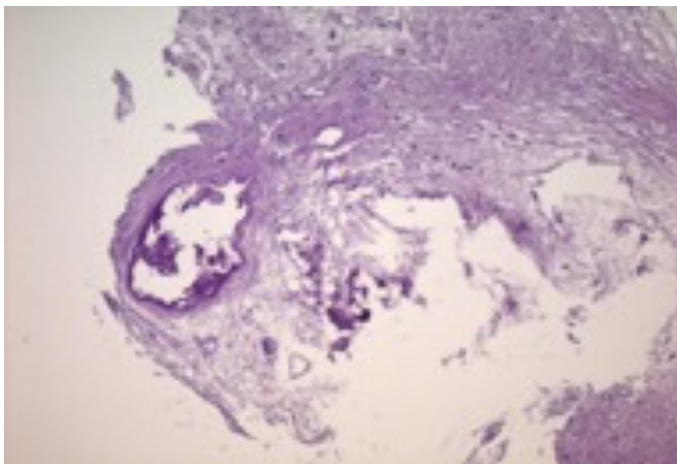


Abbildung 19:myxoide Veränderungen in der OCL. PAS Färbung x 10

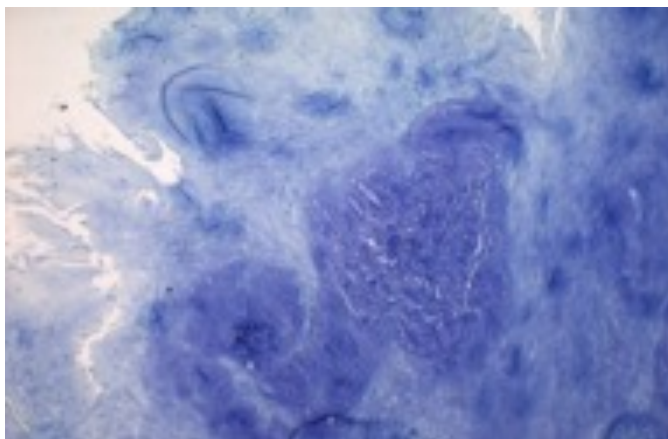
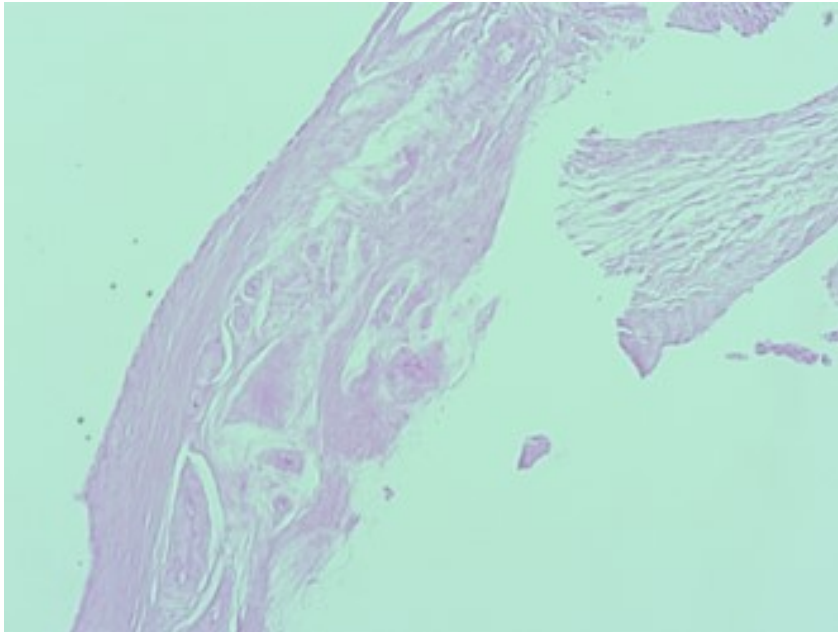


Abbildung 20:myxoide Veränderungen in der OCL. Trichrom Färbung x20

#### Veränderungen der synovialen Membran

In allen untersuchten Gewebeproben wurde ein leicht hyperplastisches und vernarbtes Bild des Synovialis festgestellt. Dieses bestand aus plumpen Synovialzotten mit einem zellarmen Stroma (Abb.21). Diese Deckzellschicht stellte

sich mehrreihig dar, vor allem die kubisch konfigurierten Makrohagen-ähnliche Deckzellen zeigten sich hier im Zellbild prädominant (Abb. 22).



*Abbildung 21: Vernarbtes leicht hyperplastisches Bild der Synovialis. H&E x 4*

Das synoviale Stroma ist Zell arm. Es waren keine nennenswerten Entzündungsinfiltrate feststellbar. Keine Proliferation der synovialen stromalen Zellen erkennbar. Die Gefäßverteilung im synovialen Stroma war unspezifisch mit einer prädominierenden zentralen Lage. Es zeigte sich keine nennenswerte Gefäßneubildung in der synovialen Subintima, dem sublining layer (Abb.22). Zum Teil fand sich eine „Strauch förmige“ Gefäßlage, entsprechend einem Granulationsgewebetyp (Abb.22).

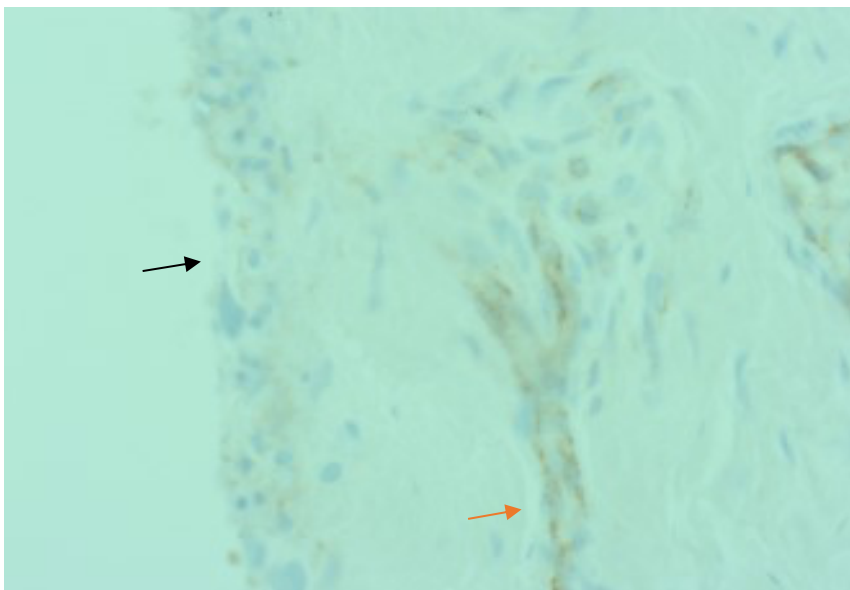


Abbildung 22: Synoviales Gewebe mit einer mehrreihigen Deckzellschicht (schwarzer Pfeil) und einer kompakten Blutgefäßneubildung vom Granulationsgewebetyp im synovialen Stroma (CD31 positive Strukturen, roter Pfeil). CD31 x 40

In fünf von neun Fällen in der Gruppe I OCL (44,4%), in 10 von 17 Fällen in der Gruppe II (57,9%), in 4 von 6 Fällen der Gruppe III (66,6%) und in 21 von 44 Fällen der Gruppe IV der OCL (47,7%) wurden fokale synoviale Ablagerungen von Eisen nachgewiesen, als ein resorptiver Status vorangegangener Einblutungen (Abb. 23).

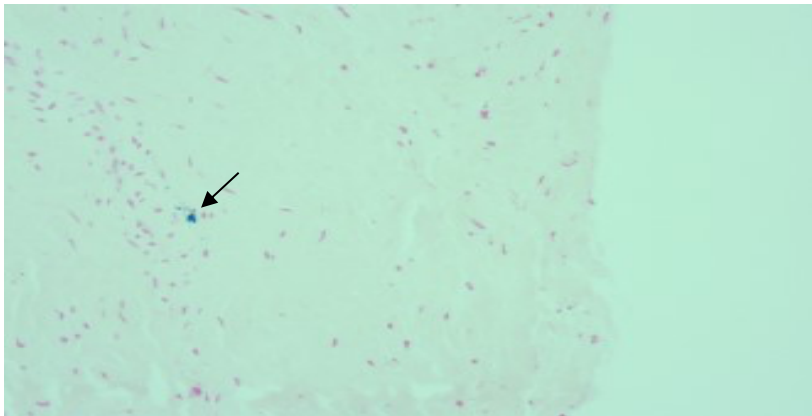


Abbildung 23: Fokale Eisenablagerungen im synovialen Stroma (schwarzer Pfeil). Berliner blau Reaktion x 40.

Die prozentuale Verteilung der einzelnen Gruppen ist schematisch in Diagramm 1 dargestellt.

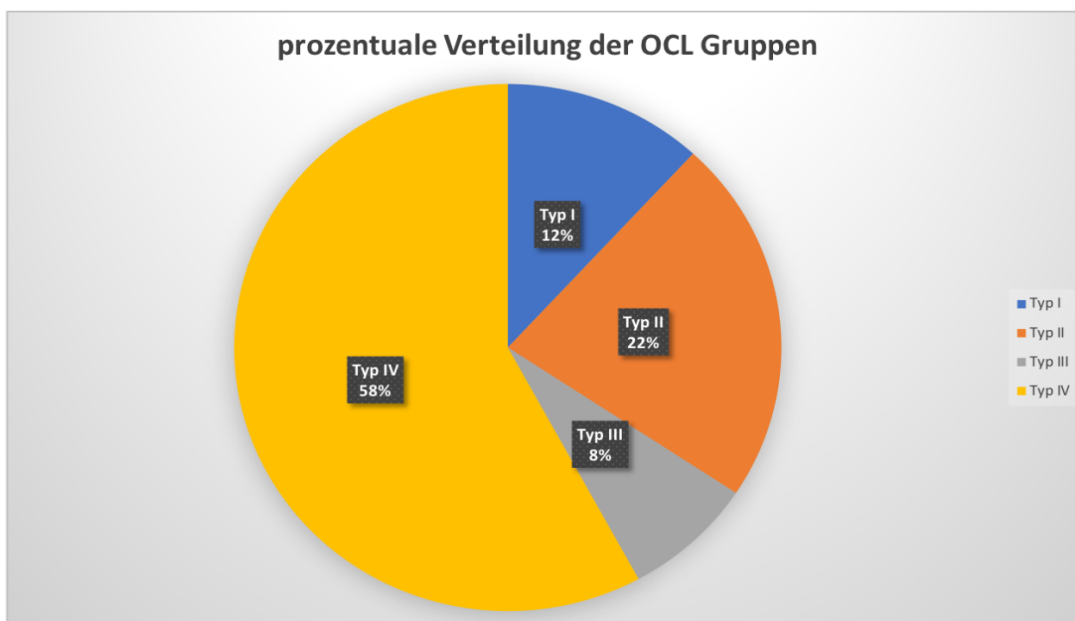


Abbildung 24: prozentuale Verteilung der OCL Gruppen

Typ der OCL	Gefäße pro mm <sup>2</sup>	Volumen des trabekulären Knochens (in % pro mm <sup>2</sup> der Fläche)	PAS/Trichrom Reaktivität	CD68 Reaktivität (Osteoklasten pro mm <sup>2</sup> )	CD 56 Reaktivität (Osteoblasten pro mm <sup>2</sup> )	S100 Aktivität in Chondrozyten (pro mm <sup>2</sup> )
I	0	0	Negativ	0	0	16,9 +/- 3,9
II	14.7 +/- 7.25	4.15 +/- 3.1	Negativ	0.46 +/- 0.09	11.45 +/- 4.52	12,6 +/- 5,6
III	4.12 +/- 1.17	12.06 +/- 3.12	Negativ	0.57 +/- 0.21	4.12 +/- 1.12	11,88 +/- 4,8
IV	1.17 +/- 0.93	0	Positiv	0	0	12,8 +/- 4,5

*Tabelle 3: Zusammenfassung der morphometrischen Daten*

In Anbetracht der Klassifikation der subchondralen Knochenlamellen wurden die Mittelwerte der Chondrozyten pro Quadratmillimeter pro Gruppe ermittelt. Diese betragen für die Gruppe 1 16,89 +/- 3,9, für Gruppe 2 12,5 12,6 +/- 5,6, Gruppe 3 11,88 +/- 4,8 und Gruppe 4 12,8 +/- 4,5.

Es lässt sich insgesamt in der ANOVA Testung keine statistische Signifikanz in Anbetracht der S100 Expression der Chondrozyten im Vergleich von allen Gruppen darstellen (p= 0.3702).

## 5. Diskussion

### 5.1 Veränderungen des Gelenkknorpels

In unserem Untersuchungsgut zeigten alle Proben ähnliche Veränderungen des Gelenkknorpels, welche durch degenerative Veränderungen mit einem unterschiedlich tiefen Knorpelabrieb geprägt waren. Weder in einer konventionellen mikroskopischen Untersuchung noch nach der immunohistochemischen Zusatzuntersuchung der Chondrozyten konnten signifikante Unterschiede zwischen einzelnen OCL-Gruppen nachgewiesen werden (Tab. 3). Dies erklärt den typischen arthroskopischen OCL-Befund, in dem eine aufgeraute bis fokal zerstörte Gelenkoberfläche beobachtet wird.

Die beschriebenen Knorpelveränderungen zeichnen einen primär destruktiven beziehungsweise einen sekundär degenerativen Prozess ab und zeigen eine lokale Knorpeldestruktion, die nicht infolge eines entzündlichen, sondern infolge eines traumatischen Prozesses liegt und als Folge dessen entstanden ist.

Der Umbau des Gelenkknorpels, in seiner Natur ein hyaliner Knorpel, in einen Faserknorpel zeigt einen ubiquitären metaplastischen Prozess.

Diese Prozesse bilden einen degenerativen Prozess ab, welcher infolge einer Störung des lokalen Stoffwechsels entsteht und zum Beispiel durch eine lokale Durchblutungsstörung verursacht wird. Zuvor beschrieben sind solche metaplastischen Konstellationen ebenfalls in anderen Gelenk- und Gelenkbinnenstrukturen, wie beispielsweise im Meniskus oder dem Diskus Triangularis <sup>49</sup>.

Unsere Untersuchungen bestätigen somit den klinischen Befund einer nicht entzündlich verursachten Knorpeldestruktion.

Zusammenfassend zeigen die Morphologie der Gelenkinnenhaut und des Gelenkknorpels Veränderungen, die einer Osteoarthrose ähnlich sind. Der signifikante Unterschied zu der Osteoarthrose besteht jedoch darin, dass die OCL einen lokalen destruierenden Prozess darstellt, bei dem die Knorpelveränderungen am ehesten einen sekundären Aspekt abbilden, welcher offenbar infolge einer degenerativen Veränderung der Mikroumgebung entsteht. In dem klinischen endoskopischen Bild zeigen sich die OCL als eine lokale Zerstörung der Knorpeloberfläche bei gleichzeitig intaktem umgebenden chondralen Gewebe <sup>51</sup>.

In jeder OCL Gruppe wurde eine synoviale Hämosiderose nachgewiesen. Diese stellte sich in Form der Ablagerungen der Hämosiderin speichernden Makrophagen

im synovialen Stroma dar und bildete somit einen resorptiven Prozess eines Zustandes nach einer vorangegangenen Einblutung. Dies kann einen fragilen Status der OCL unabhängig von den nekrotischen, regenerativen oder degenerativen Prozessen im subchondralen Knochen abbilden, welcher einen verminderten Widerstand zu den rezidivierenden (Mikro) traumatischen Geschehen leisten kann. In unserem Untersuchungsgut stimmten die beschriebenen Veränderungen der Gelenkinnenhaut und des Gelenkknorpels mit den bereits publizierten Daten überein<sup>29,30,50</sup>.

## 5.2 Die Rolle der Chondrozyten

Die Veränderungen des Gelenkknorpels waren durch eine Verminderung der Anzahl der S100 positiven Chondrozyten, Veränderung der chondralen Architektur mit einem Verlust der säulenartigen Chondrozytenlage und einer Brutkapselbildung geprägt. Diese indizieren einen lokalen degenerativen Prozess, offenbar posttraumatischer Natur.

Die von uns beschriebene Proliferation der sogenannten kleinen chondroiden Zellen war bis jetzt in der Literatur nicht berichtet und stellt offenbar einen lokalen regenerativen Prozess dar.

Die S100 Expression, die in den Chondrozyten beobachtet wird, ließ sich in den chondroiden Zellen nicht nachweisen (Abb. 7, 8). Dies indiziert eine Störung der chondralen Endausreifung und eine Umwandlung in eine fibroblastäre Differenzierung der mesenchymalen Chondroblastären Vorläufer, die für das Entstehen des Faserknorpels zuständig ist<sup>29</sup>.

Die genaueren Mechanismen der Knorpelmetaplasie sind nicht gänzlich geklärt. Sie werden jedoch in eine enge Verbindung mit der Störung der Knorpelregeneration gebracht<sup>52</sup>. Der Gelenkknorpel kann entweder durch eine Anlagerung der „neuen“ Chondroblasten wachsen, dem sogenannten appositionellen Wachstum oder durch eine Regeneration der zerstörten Chondrozyten. Dabei unterliegt die Chondrozytenregeneration mehreren Phasen. Das Knorpelgewebe entwickelt sich aus den mesenchymalen Stammzellen, welche grundsätzlich multipotent sind. Diese können sich jedoch als chondroide und fibroblastäre Vorläufer nicht nur zu Chondroblasten und Chondrozyten differenzieren, sondern auch zu Fibroblasten. Die Chondroblasten haben die Fähigkeit zur Proliferation (interstitielles Wachstum) und gleichzeitig auch zu der Synthese der knorpelspezifischen Proteoglykan reichen Matrix<sup>53</sup>. Die Chondrozyten werden nach dem Abschluss der Chondroblastären

Proliferation entweder zu isogenen Gruppen zugeordnet oder verbleiben in der Einzelzellularlage und bilden somit eine typische histologische Struktur eines Gelenkknorpels. Die mesenchymalen Zellen am Rand der Knorpellage differenzieren sich zu Fibroblasten und bilden eine kollagenreiche Matrix des Perichondriums bzw. des Periosts. Somit stehen die Prozesse einer chondralen und fibroblastären Differenzierung der mesenchymalen Zellen eng bei einander und spielen in der Knorpelphysiologie eine wichtige Rolle. Die undifferenzierten mesenchymalen Vorläufer verbleiben im perichondralen Raum und können sich, je nach Wirkung der exogenen oder endogenen Reize zu Chondroblasten bzw. Fibroblasten differenzieren<sup>54</sup>. Das Verständnis für die genauen Mechanismen hinter der Regulation der Differenzierung der mesenchymalen Zellen könnte eine bahnbrechende Bedeutung für die mögliche Behandlung der Knorpelschäden gewinnen- der jetzige Stand der Forschung bietet jedoch noch keine lückenlose Aufschlüsselung der chondroregenerativen Prozesse.

Auch wenn die genaueren Mechanismen des Auslösens der Differenzierung der mesenchymalen Zellen zu chondroblastären oder zu fibroblastären Zellreihen nicht bekannt sind, wird eine Abhängigkeit zwischen der Lage der mesenchymalen Zellen und der Knorpelnahrungsversorgung hypothetisiert<sup>30,55</sup>. Da der Gelenkknorpel keinen Anschluss an den Blutkreislauf hat, erfolgt die Ernährung der Chondrozyten über die Gelenkflüssigkeit (der Oberfläche) oder durch die Blutversorgung der subchondralen Knochenlamelle (der Basis). Dabei spielt sowohl eine Blutversorgung aus dem Bereich der subchondralen Knochenlamelle als auch die native Eigenschaft der synovialen Flüssigkeit eine Rolle.

### 5.3 Veränderungen der synovialen Membran

Dies bestätigen auch die Befunde der synovialen Membran:

Die Veränderungen des Synovialis bestanden aus einer leichten Hyperplasie mit Vernarbung und bildeten vor allem einen resorptiven Prozess ab, wie man es bei einer vorangegangenen Destruktion des Gelenkknorpels, zum Beispiel bei einer vorangegangenen Einblutung in den Gelenkraum, erwarten würde.

Wir fanden keinerlei Zeichen einer primär von der Gelenkinnenhaut ausgehenden rheumatischen Grunderkrankung oder einer Infekt assoziierten Entzündung, die eine Gelenkzerstörung verursachen konnte. Somit verbinden wir die vernarbend-hyperplastische Reaktion der Synovialis mit einem reaktiven posttraumatischen

Prozess. Dieser scheint zu einer allgemeinen Reaktion des Synovialis bei einer degenerativ-traumatischen Knorpeldestruktion zu gehören und wurde bei der Osteoarthrose, beziehungsweise degenerativen Gelenkbinnenschaden beschrieben<sup>50</sup>.

#### 5.4 Einteilung der morphologischen Befunde

In unserer Untersuchung wurden keine vergleichenden Analysen der Gelenkflüssigkeit durchgeführt. Wir fanden jedoch deutliche Unterschiede in der Struktur der subchondralen Knochenlamelle, insbesondere in Bezug auf die Vaskularisierung. Keiner der untersuchten Fälle zeigte eine intakte Gefäßverteilung. Eine Magnitude der untersuchten Fälle (Typ 1 und 4, insgesamt 63 Patienten (82,9% der untersuchten Fälle)) zeigten sogar entweder eine fehlende (Typ 1) oder stark reduzierte (Typ 4) Gefäßdichte, die einen lokalen ischämischen Zustand vermuten lässt. In untersuchten Gruppen fanden wir unabhängig von der Gruppierung der subchondralen Veränderungen eine Ausschüttung der S100 negativen mesenchymalen Zellen, offenbar im Rahmen einer lokalen unreifen chondralen Regeneration. Unter Berücksichtigung der Umwandlung des hyalinen Gelenkknorpels in einen Faserknorpel lässt sich eine prädominiert fibroblastäre Differenzierung der mesenchymalen chondroblastären Vorläufer annehmen, welche eine bessere Resistenz zu einer ischämisch geprägten Mikroumgebung aufweist. Unsere Beobachtungen stimmen mit den Literaturdaten der Tierexperimente überein. Die von R.L. Dahlin et al. (2014) durchgeführte Experimente, in welcher eine Reparatur der OCL in Ratten durchgeführt wurde, wies die Fähigkeit zum Auslösen einer Knorpelregeneration ausgehend von den chondrozytären, der chondralen mesenchymalen Zellen, als auch der Co-Kulturen der Chondrozyten auf. Dabei war jedoch eine Tendenz zu einer Ausbildung eines Faserknorpels durch die mesenchymalen Zellen auffällig, während die nativen Chondrozyten eine für einen hyalinen Gelenkknorpel typische Matrix produzierten<sup>56</sup>. Da die chondralen mesenchymalen Zellen eine wichtige Rolle für die Stabilität des chondrozytären Phänotyps spielen, wird der aktuelle Schwerpunkt der biologischen Untersuchungen der chondralen Reparatur auf die Regulierung der chondralen Transformation der mesenchymalen Zellen und gegen die chondrale Dedifferenzierung gelegt<sup>57,58</sup>. Trotz einer sehr intensiven Forschung ist der

Durchbruch in der Richtung einer Umwandlung der mesenchymalen Zellen in stabile Chondrozyten noch nicht erreicht <sup>58</sup>.

Im Gegensatz dazu findet man in dem subchondralen Knochen ein breites Spektrum der pathologischen Veränderungen, die von einer aseptischen Nekrose bis hin zu degenerativen und regenerativ vernarbenden Prozessen reichen.

Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen pathomorphologischen Veränderungen des subchondralen Knochens haben wir folgende OCL-Gruppen zusammengefasst:

Typ I: aseptische subchondrale Knochennekrose  
(Nekrotischer Typ)

Typ II: Ausbildung von subchondralen Granulationsgewebe  
(Granulationsgewebetyp)

Typ III: Subchondrale Vernarbung und Knochenregeneration  
(Narbentyp)

Typ IV: Prädominant degenerative Veränderungen  
(degenerativer Typ)

In keiner der untersuchten Gewebeproben wurden regelhafte Verhältnisse des subchondralen Knochens gefunden. Aus diesem Grund gehen wir davon aus, dass die posttraumatischen Prozesse nicht nur zu einer direkten Zerstörung des Gelenkknorpels führen, sondern auch eine signifikante und schwer reparierbare Auswirkung auf den subchondralen Knochen haben und dadurch persistierende degenerative Veränderungen des Knorpels negativ beeinflussen können. Eine trophische Versorgung des Gelenkknorpels erfolgt zum großen Teil durch die Vaskularisierung des subchondralen Knochens.<sup>30,55</sup> Diese wird in OCL-Läsionen stark verändert bis komplett zerstört, was in der Gruppe 1 (subchondrale Osteonekrose) und der Gruppe 4 (subchondrale Degeneration) beobachtet wird. Somit ist keine adäquate Mikroumgebung für die Knorpelregeneration gegeben. Aus rein pathologischer Sicht ist es gut erklärbar, warum eine Knorpelzelltransplantation auf die Oberfläche der OCL nicht in allen Fällen zu einer vollständigen Abheilung

führt<sup>59</sup>. Im Umfeld der von uns beschriebenen pathologischen Knochenveränderungen, insbesondere in einem nekrotischen oder einem degenerativen Umfeld, vermuten wir keine Voraussetzungen für eine erfolgreiche Regeneration des nativen Knorpels oder des Knorpeltransplantats. Eine Verifizierung dieser Hypothese bedarf weiterführender experimenteller und klinischer Untersuchungen.

Die Tatsache, dass wir aseptisch nekrotische Veränderungen des subchondralen Knochens gesehen haben, spricht dafür, dass rezidivierende Traumata einen direkten Einfluss nicht nur auf die Gelenkoberfläche beziehungsweise Knorpel, sondern auch auf den subchondralen Knochen haben. Wir gehen davon aus, dass die Knochennekrosen zu einem frühen Erscheinungsbild der OCL gehören. Hypothetisch hängen die verschiedenen Subtypen miteinander zusammen, indem sie die zumindest zum Teil verschiedenen Stadien der pathogenen Prozesse im Rahmen der Osteochondralen Läsion abbilden. Ein Hinweis hierfür kann der Nachweis von nekrotischen Knochenresiduen und Granulationsgewebes innerhalb einzelner Fälle des Typ III der OCL sein.

Dennoch konnten in unserem Patientengut keine systematischen Übergänge von einem zum anderen OCL-Typ demonstriert werden. Aus diesem Grund gehen wir davon aus, dass die beschriebenen OCL-Gruppen nicht zwangsläufig unterschiedliche Stadien eines pathologischen Prozesses abbilden, sondern auch ohne Vor- und Endstadium persistieren können.

In der Pathogenese von OCL wird im Allgemeinen eine führende Rolle der rezidivierenden Traumata als Initialereignis angenommen<sup>15,17,60</sup>. Dieses Trauma kann je nach der Stärke oder der Häufigkeit zu einer Umstrukturierung oder einer direkten Zerstörung des subchondralen Knochens führen.

Dementsprechend könnte Typ I (aseptische subchondrale Nekrose), eine Frühphase der Osteochondralen Läsion abbilden.

Unsere Proben, die in diese Kategorie eingeteilt werden konnten, zeigten eine komplette Avaskularität des subchondralen Knochens mit einer Zerstörung des trabekulären Knochens mit einem diffusen Verteilungsbild des Zelldetritus in den subchondralen Knochenmarkräumen. Es wurden keine Zeichen einer Knochenregeneration gefunden. Dieser Befund ist vergleichbar mit einer aseptischen Osteonekrose, die infolge einer lokalen Durchblutungsstörung oder bei einem frühen Zustand nach einem Trauma in anderen Knochenregionen beobachtet wird. In einem

akut nekrotischen Umfeld ist eine Vaskularisierung vom gesamten subchondralen Bereich inklusive des Gelenkknorpels und Knochens unterbrochen. Die klinisch und in der Bildgebung beschriebene Sequesterbildung ist aus rein morphologischer Sicht auf Typ I der OCL zurückzuziehen.<sup>24,25,26,27,28</sup>

## 5.5 Klinischer Bezug

Es ist auch nachvollziehbar, wieso eine oberflächliche Transplantation der Knorpelzellen oder eine Perforation des subchondralen Knochens als ein Mittel der OCL Therapie in einem nekrotischen avaskulären Umfeld wenig erfolgversprechend sind<sup>61,62</sup>.

In zwei Subtypen, Typ II und Typ III, zeigten sich subchondrale Regenerationsprozesse mit Gefäßproliferation und neuer Knochenformation. Typ II zeigt dennoch eine statistisch höhere Gefäßproliferation im Vergleich zu Typ III ( $p < 0.05$ ).

In Typ III konnte man zwar eine verringerte Gefäßproliferation nachweisen, dennoch zeigte sich hier eine höhere Differenzierung der Gefäße, sowie eine Erhöhung der Knochendichte.

In beiden Typen konnten insgesamt eine höhere Osteoblasten und Osteoklasten Aktivität verzeichnet werden, welche eine beginnende Knochenremodellierung impliziert.

Dementsprechend könnte man bei Typ II und Typ III von zwei verschiedenen Stadien des Knochenmodellierungsprozesses sprechen, welche durch einen reparativen Prozess gekennzeichnet sind. Analog zu den Wiederherstellungsprozessen an anderen Körperregionen folgt eine Narbenbildung einer Ausbildung eines Granulationsgewebes. In einer logischen Folgerung vermuten wir einen pathogenetischen Zusammenhang vom Typ II und Typ III der OCL, welcher hochwahrscheinlich unterschiedliche Stufen eines physiologischen posttraumatischen regenerativen Prozesses abbilden. Ein interessanter Befund war ein Nachweis von den fließenden Übergängen der morphologischen Kriterien vom Typ II zum Typ III der OCL mit residualen, sich in der Resorptionsphase befindenden Osteonekroseherden. Diese Beobachtung lässt darauf schließen, dass Typ I, Typ II und Typ III in einem pathogenetischen Zusammenhang stehen können, aber auch zeitgleich nicht in einem Zusammenhang stehen müssen.

Die erhöhte Vaskularisierung der subchondralen Membran sowie beginnenden Zeichen einer Knochenregeneration mit erhöhtem Knochenumsatz durch die Aktivierung der Osteoblasten und Osteoklasten zeigen im Typ II und Typ III der OCL angehende Prozesse der Wiederherstellung des Mikroenvironments. Wir sehen in diesen Prozessen eine gute Voraussetzung für die anschließende Knorpelregeneration und bessere Chancen für das Überleben eines Knorpelzelltransplantat.

Die von uns vorgenommenen Untersuchungen des Zustandes der Chondrozyten liefern keine Rückschlüsse auf den funktionalen Zustand dieser Zellen. Aufgrund einer äußerst irregulären Verteilung dieser Zellen und damit verbundenen starken Standardabweichung der morphometrischen Werte, wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl der S100 positiven Chondrozyten in unterschiedlichen OCL Gruppen festgestellt mit einem p-Wert von  $>0.05$  (Tab.3). Dabei zeichnete sich eine Tendenz zu einer höheren Anzahl der Chondrozyten in der Gruppe 1 der OCL (subchondrale aseptische Osteonekrose). Aufgrund unserer Daten lässt es sich vermuten, dass der Verlust der Chondrozyten bzw. die Knorpeldegeneration einen zeitlich verzögerten Prozess darstellen, welcher sich bei einer OCL Persistenz in einem progredienten Verlust der Chondrozyten und der Knorpeldegeneration äußert.

Ein Mangel unserer Untersuchungen besteht darin, dass wir ausschließlich die S100 positiven Chondrozyten bewertet haben. Die zelluläre Besetzung des Knorpels erfolgte darüber hinaus durch die S100 negative mesenchymale Zellen, deren genaue Physio-und Pathogenese nicht gänzlich geklärt ist. Somit bleibt die genauere chondrozytäre Regeneration bzw. Transformation in unserem Untersuchungsbild nicht vollständig. Diese bedarf ergänzender Untersuchungen der chondralen Matrix und der Untersuchung der funktionalen bzw. genetischen Parameter der mesenchymalen, chondroblastären und chondrozytären Zellreihe.

Bislang indiziert die Klinik des Patienten, sowie der radiologische Befund und nicht der pathologische Befund die Behandlungsmaßnahmen.

Studien, die sich insbesondere mit der Behandlung von Osteochondralen Läsionen auseinandersetzten, konnten nachweisen, dass Chondroplastiken sowie osteochondrale Transplantationen generell ein schlechteres Endergebnis verzeichnen und erst als Zweitlinien Therapie bei Patienten benutzt werden, wo ein Mikrodrilling nicht möglich oder ohne klinischen Erfolg verblieb <sup>63</sup>.

Diese Studien verbinden die schlechte Prognose von Allotransplantationen mit der vorbestehenden Avaskularität des Knorpelgewebes, ungeachtet des Mikroenvironments. Aufgrund der Avaskularität des Gewebes wird ein Mikrodrilling vorgeschlagen. Bei dieser Behandlungsmethode werden Knorpel und subchondraler Knochen mit multiplen Bohrlöchern versetzt. Durch diesen Eingriff entstehen Mikrofrakturen, die wiederum bei dem Heilungsprozess des Knochens die Vaskularität erhöhen.

Durch eine Mikrodrilling-Vorbehandlung verspricht man sich eine erhöhte Annahme des Allografts.

Würde man der Klassifikation nachgehen, so bieten die morphologischen Eigenschaften der Subtypen II und III einer Allotransplantation passende Rahmenbedingungen. Ferner lässt es sich postulieren, dass eine spontane Knochen- und Knorpelgewebsbildung in diesen Subtypen möglich ist, da bereits eine Knochenneubildung eingeleitet ist.

Im Gegensatz zu der Allotransplantation steht die Behandlungsmöglichkeit der kompletten Exzision des Knorpels.

Solch ein Eingriff würde aus einer histopathologisch morphologischen Sicht dem Knorpel sowie Knochengewebe im Typ II und Typ III der OCL eher schaden, da das Potenzial der Spontangenesung komplett genommen wird.

In Typ IV konnten einzig primär degenerative Veränderungen nachgewiesen werden. Die Gewebeproben, die dieser Kategorie zugewiesen werden konnten, zeigten keinen Anhalt für Knochenregeneration, keiner Vaskularisierung, aber auch keinem entzündlichen Prozess. Lediglich vereinzelt sah man zystische Veränderungen des Knorpels.

Typ IV kann man weder chronologisch noch pathologisch mit einem der anderen drei Subtypen miteinander in Verbindung setzen. Es stellt einen komplett selbstständigen pathologischen Prozess dar. Möglicherweise kann ein degenerativer subchondraler Prozess sowohl primär als auch als Übergang vom Typ I (Nekrose) entstehen.

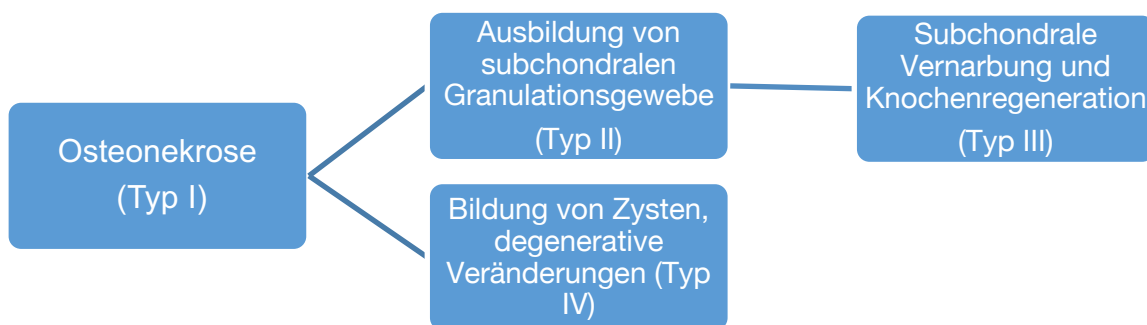
Die beschriebene Vielfalt der histopathologischen Morphologien kann eine mögliche Erklärung des schlecht prognostizierbaren Erfolges der diversen Behandlungsoptionen bieten.

Während, wie zuvor genannt, in Typ II und III eine Allotransplantation eine vielversprechende Behandlung sein könnte, so bieten Typ I und Typ IV keine morphologischen Eigenschaften, in welchen ein Knorpel sich erfolgreich replizieren

und wachsen könnte. Für Typ I und Typ IV OCL sind dagegen invasivere Methoden wie das Ausschälen des nekrotisch oder degenerativ veränderten subchondralen Areals eher angezeigt.

### 5.6 hypothetische Pathogenese

Basierend auf den immunohistochemischen Ergebnissen sowie den morphologischen Eigenschaften der verschiedenen Subtypen kann sich dieses Szenario ergeben:



*Tabelle 4: hypothetischer pathophysiologischer Verlauf der OCL*

Traumatische oder atraumatische Ereignisse führen zu aseptischer Nekrose (Typ I) des subchondralen Knochens. Dies führt unweigerlich zur Veränderung der Mikroumgebung, die zu einer Zerstörung des Knorpels sowie der Gelenkoberfläche führt.<sup>15</sup>

Während des weiteren Verlaufes, kommt es zur Resorption der aseptischen Nekrose. Je nachdem wie erfolgreich dieser Prozess stattfinden kann, kommt es entweder zur Bildung von Granulationsgewebe (Typ II), oder zu der Initiierung der vollständigen Knochenregeneration.

Im Falle einer unzureichenden Knochenregeneration kommt es folglich zu der Bildung von subchondralen Zysten sowie zu weiteren degenerativen Prozessen.

Bei dem Ausmaß der degenerativen Veränderung ist bei Typ IV von einem irreversiblen Prozess auszugehen.

Im Gegensatz dazu stehen Typ II und III, die aufgrund ihrer morphologischen Eigenschaften reversible Prozesse innerhalb der Knochen- und Knorpelheilung darstellen können.

Bisher fehlt eine genauere Richtlinie zu der Behandlung der Osteochondralen Läsionen. Behandlungsmethoden werden je nach Schwere des radiologischen Befundes initiiert, ergo bei großen Läsionen wird eher zu der Allograft Transplantation gegriffen, bei kleineren Läsionen eher die konservative Therapie. Dennoch schließt ein kleiner radiologischer Befund nicht eine komplette zystische Degeneration des Knochens aus. Ebenso kann ein großer Befund aus einer einzigen frischen Osteonekrose bestehen.

Aufgrund dessen, könnte eine histopathologische Klassifikation in die Subtypen jeweils die Therapiewahl beeinflussen.

## 5.7 Prospektive Entwicklung

Eine Studie nach Hoemann et al. (2015) zeigt, dass die Begutachtung einer Knorpelbiopsie einen positiven Einfluss auf die Heilung des Knorpels zeigt, da das Ausmaß des Knorpelschadens dadurch aufgewiesen und aufgearbeitet werden<sup>5</sup>. Dennoch zeigt die immunhistochemische Analyse, die durchgeführt wurde, dass alleinig eine Begutachtung des Knorpels nicht ausreicht, sondern auch das subchondrale Gewebe in Betracht gezogen werden muss.

Durch die Veränderungen auf mikroskopischer Ebene wird auch das umliegende Gewebe der Biopsie beeinflusst. Ferner entscheidet diese, wie die Regenerationschancen des Knorpels sind. Eine Mehrheit der Proben zeigten degenerative Prozesse im Rahmen der OCL, welche ein morphologisches Korrelat für die zystische Erscheinungsform in der Bildgebung darstellen. In der Literatur wird keine Korrelation zwischen Größe der OCL, sowie klinischem Bild hergestellt. So kann eine kleine Läsion mehr Schmerzen verursachen als größere Läsionen. Dies ist von pathologischer Sicht ebenfalls erklärbar: eine myxoid degenerative Veränderung neigt zu einer Persistenz und kann über Monate und Jahre langsam progredient sein. Die Knochenregeneration führt dahingegen zu einer Wiederherstellung des subchondralen Mikroenvironments und kann unabhängig von der Größe zu einer positiven Dynamik der OCL Entwicklung führen. Durch eine sehr unspezifische

Symptomatik, diffuser Gelenkschmerzen, werden klinisch entzündliche Prozesse angenommen und daher in erster Linie mit Antiphlogistika behandelt <sup>12</sup>. Dennoch konnten wir in keiner unserer Proben einen nennenswerten entzündlichen Prozess nachweisen.

Die Gabe der Medikation gilt zwar der Schmerzlinderung des Patienten, entspricht jedoch nicht der gezielten Bekämpfung des pathologischen Prozesses im Rahmen der OCL. Der Schwerpunkt der Erkrankung liegt nicht in der Entzündung, sondern in nekrotischen, regenerativen oder degenerativen Prozessen.

Da eine Probeentnahme sowie die histopathologische Begutachtung nicht zum Gold Standard der Therapie gehört, ist die Anzahl der untersuchten Proben dadurch beeinflusst.

Auf Grund der pathologischen Befunde kann eine planhafte Probeentnahme dennoch für sinnvoll befunden werden. Hierzu könnten weiterführende Studienmodelle zur weiterführenden Stratifizierung sowie zur Analyse, ob eine Behandlung gemessen an dem histopathologischen Befund höhere Erfolgsergebnisse erzielen kann, erfolgen.

## **6. Zusammenfassung**

Zusammenfassend kann eine OCL, von einem rein morphologischen Standpunkt gesehen, nicht als ein primärer oder posttraumatischer Entzündungsprozess definiert werden, wie zuvor von dem klinischen Erscheinungsbild angenommen.

Viel mehr sprechen unsere Ergebnisse dafür, dass nicht alle von uns beschriebenen OCL Gruppen einen primär pathologischen Prozess abbilden.

Betrachtet man den durch uns definierten Typ I und Typ IV der OCL, so stellen sich zweifelsfrei pathologische Prozesse in Form einer Nekrose oder einer Degeneration dar. Dahingegen sprechen Typ II und Typ III der OCL für das Vorhandensein physiologisch regenerativer Prozesse.

Die Etablierung einer pathologischen Diagnostik der OCL sollte prospektiv darin bestehen, physiologische und pathologische Prozesse voneinander unterscheiden, und dementsprechend die Behandlung der OCL zielgerichteter und effektiver für den Patienten zu gestalten.

Dennoch ist derzeit lediglich Material des oberen Sprunggelenkes untersucht worden, weshalb in Betracht gezogen werden sollte, ebenfalls das chondrale und subchondrale Gewebe anderer Gelenke histopathologisch zu untersuchen, um möglicherweise Gemeinsamkeiten, oder auch Unterschiede feststellen zu können.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Moore K, Dalley A, Agur A, Moore K. Moore clinically oriented anatomy. Philadelphia, Pa.: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014., S 647-659
2. Rohen J, Yokochi C, Lütjen-Drecoll E. Color atlas of anatomy. Baltimore, Md.: Lippincott Williams & Wilkins; 2011., S. 449-451
3. Schewe B, Fritz J, Weis K. *Knorpelverletzungen am Kniegelenk* Orthopädie und Unfallchirurgie Universität Münster; 2008.
4. Canale ST, Belding RH. Osteochondral lesions of the talus. The Journal of Bone and Joint surgery. American Volume. 1980 Jan;62(1):97-102.
5. Hoemann C, Tran-Khanh N, Chevrier A, Chen G, Lascau-Coman V, Mathieu C et al. Chondroinduction Is the Main Cartilage Repair Response to Microfracture and Microfracture With BST-CarGel. The American Journal of Sports Medicine. 2015;43(10):2469-2480.
6. Körner, D., Kohler, P., Schröter, S., Naumann, A., Walther, M., Niemeyer, P., Bangert, Y., Aurich, M. and Ateschrang, A. (2018). Pain in Osteochondral Lesions of the Ankle – an Investigation Based on Data from the German Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU). *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*, 156(02), pp.160-167.
7. Petrie PW. Aetiology of osteochondritis dissecans. Failure to establish a familial background. *J Bone Joint Surg Br* 1977;59(3):366-7.
8. Hepple S, Winson IG, Glew D. Osteochondral lesions of the talus: a revised classification. *Foot Ankle Int* 1999;20(12):789-93.
9. Petrie PW. Aetiology of osteochondritis dissecans. Failure to establish a familial background. *J Bone Joint Surg Br* 1977;59(3):366-7.
10. Jens U Wester, Ib E Jensen, Finn Rasmussen, Steen Lindequist & Kim Schantz (1994) Osteochondral lesions of the talar dome in children: A 24 (7-36) year follow-up of 13 cases, *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 65:1, 110-112, DOI: [10.3109/17453679408993733](https://doi.org/10.3109/17453679408993733)
11. Edmonds, E., Phillips, L., Roocroft, J., Bastrom, T., Pennock, A., Chambers H. (2019). *Stable childhood osteochondral lesion of the talus. Journal of Paediatric Orthopaedics B*, p.1

12. Loomer, R., Fisher, C., Lloyd-Smith, R., Sisler, J., Cooney, T., 1993. Osteochondral Lesions of the Talus. *The American Journal of Sports Medicine*, 21(1), pp. 13-19
13. Shimozono Y, Hurley E, Yasui Y, Deyer T, Kennedy J. The Presence and Degree of Bone Marrow Edema Influence Midterm Clinical Outcomes After Microfracture for Osteochondral Lesions of the Talus. *The American Journal of Sports Medicine*. 2018;46(10):2503-2508.
14. Zengerink M, Struijs PAA, Tol JL, et al. Treatment of osteochondral lesions of the talus: a systematic review *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. Berlin/Heidelberg; 2010 p238-46.
15. van Dijk, C., Reilingh, M., Zengerink, M. and van Bergen, C., 2010. The Natural History of Osteochondral Lesions in the Ankle. *Instructional course lectures*, 59, pp.375-386.
16. Paul J, Hinterwimmer S, Vavken P, Wörtler K, Imhoff AB. [Association between Hindfoot Alignment and Localisation of Osteochondral Lesions of the Talus]. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*. 2014 Aug;152(4):389-392. DOI: 10.1055/s-0034-1368604.
17. Santrock, R., Buchanan, M., Lee, T. and Berlet, G., 2003. Osteochondral lesions of the talus. *Foot and Ankle Clinics*, 8(1), pp.73-90.
18. Berndt, A. and Harty, M., 1959. Transchondral Fractures (Osteochondritis Dissecans) of the Talus. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 41(7), p.1363.
19. Dublon, J., Patel, S., Ewald, B. and Tuminski, B., 2013. Review of Treatment Modalities for Talar Osteochondral Defects Found in Adults. *Podiatric Medical Review*, 22, pp.43-56.
20. Finger, A. and Sheskier, S., 2003. Osteochondral Lesions of the Talar Dome. *Hospital for Joint Diseases*, 61(3,4), pp.155-159.
21. Laffenêtre, O., 2010. Osteochondral lesions of the talus: Current concept. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 96(5), pp.554-566.
22. Vannini, F., 2014. Treatment of juvenile osteochondritis dissecans of the talus: current concepts review. *Joints*, 2(4), pp.188-191.
23. Griffith, J., Lau, D., Yeung, D. and Wong, M., 2011. High-resolution MR imaging of talar osteochondral lesions with new classification. *Skeletal Radiology*, 41(4), pp.387-399.

24. Sgaglione, N., Del Pizzo, W., Fox, J., Friedman, M., Snyder, S. and Ferkel, R., 1992. Arthroscopic-assisted anterior cruciate ligament reconstruction with the semitendinosus tendon: Comparison of results with and without braided polypropylene augmentation. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 8(1), pp.65-77.
25. Diapaola, J.D. , Nelson, D.W., Colville, M.R.: Characterising osteochondral lesions by magnetic resonance imaging. *Arthroscopy*, 7:101–104, 1991.
26. Valderrabano, V., 2009. *Fuß & Sprunggelenk Und Sport*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, pp.188-191.
27. Hepple, S., Winson, I. G., & Glew, D. (1999). Osteochondral Lesions of the Talus: A Revised Classification. *Foot & Ankle International*, 20(12), 789–793. <https://doi.org/10.1177/107110079902001206>
28. Mintz, D., Tashjian, G., Connell, D., Deland, J., O'Malley, M. and Potter, H., 2003. Osteochondral lesions of the talus: A new magnetic resonance grading system with arthroscopic correlation. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 19(4), pp.353-359.
29. Waldschmidt, J., Rilling, R., Kajdacsy-Balla, A., Boynton, M. and Erickson, S., 1997. In vitro and in vivo MR imaging of hyaline cartilage: zonal anatomy, imaging pitfalls, and pathologic conditions. *RadioGraphics*, 17(6), pp.1387-1402.
30. Jeffrey, D. and Watt, I., 2003. Imaging hyaline cartilage. *The British Journal of Radiology*, 76(911), pp.777-787.
31. Shimozono Y, Yasui Y, Ross A, Kennedy J. Osteochondral lesions of the talus in the athlete: up to date review. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. 2017;10(1):131-140.
32. Zengerink M, Struijs PAA, Tol JL, et al. Treatment of osteochondral lesions of the talus: a systematic review *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. Berlin/Heidelberg; 2010 p238-46.
33. Badekas, T., Takvorian, M. & Souras, N. Treatment principles for osteochondral lesions in foot and ankle. *International Orthopaedics (SICOT)* 37, 1697–1706 (2013). <https://doi.org/10.1007/s00264-013-2076-1>
34. Ferkel RD, Sgaglione NA. Arthroscopic treatment of osteochondral lesion of the talus. Long-term results. In: Ferkel RD, editor. *The foot and ankle*. Philadelphia: Lippincott Raven; 1996. p. 145–70.

35. Choi, S., Lee, G. and Lee, K. (2019). Arthroscopic Microfracture for Osteochondral Lesions of the Talus: Functional Outcomes at a Mean of 6.7 Years in 165 Consecutive Ankles. *The American Journal of Sports Medicine*, 48(1), pp.153-158.
36. Zhang, C., Huang, H., Yang, L. and Duan, X. (2020). Extracorporeal Shock Wave Therapy for Pain Relief After Arthroscopic Treatment of Osteochondral Lesions of Talus. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, 59(1), pp.190-194.
37. Ferrari M, Sanchez G, Chang A, Sanchez A, Ellera Gomes J, Provencher M. Osteochondral Allograft Transplantation for Treatment of Focal Patellar Osteochondral Lesion. *Arthroscopy Techniques*. 2017;6(4):e907-e912.
38. Madry H, van Dijk C, Mueller-Gerbl M. The basic science of the subchondral bone. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2010;18(4):419-433.
39. Santo V, Gomes M, Mano J, Reis R. Controlled Release Strategies for Bone, Cartilage, and Osteochondral Engineering—Part I: Recapitulation of Native Tissue Healing and Variables for the Design of Delivery Systems. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2013;19(4):308-326.
40. Santo V, Gomes M, Mano J, Reis R. Controlled Release Strategies for Bone, Cartilage, and Osteochondral Engineering—Part II: Challenges on the Evolution from Single to Multiple Bioactive Factor Delivery. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2013;19(4):327-352.
41. Zarka M, Hay E, Ostertag A, Marty C, Chappard C, Oudet F et al. Microcracks in subchondral bone plate is linked to less cartilage damage. *Bone*. 2019;123:1-7.
42. Ramponi L, Yasui Y, Murawski C, Ferkel R, DiGiovanni C, Kerkhoffs G et al. Lesion Size Is a Predictor of Clinical Outcomes After Bone Marrow Stimulation for Osteochondral Lesions of the Talus: A Systematic Review. *The American Journal of Sports Medicine*. 2016;45(7):1698-1705.
43. Jackson A, Drayer N, Samona J, Dukes C, Chen C, Arrington E et al. Osteochondral Allograft Transplantation Surgery for Osteochondral Lesions of the Talus in Athletes. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2019;.
44. Takahara M, Mura N, Sasaki J, et al. Classification, treatment, and outcome of osteochondritis dissecans of the humeral capitellum. Surgical technique. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90 Suppl 2 Pt 1:47-62.

45. Zanon G, Di Vico G, Marullo M. Osteochondritis dissecans of the talus *Joints*; 2014 p115-23.
46. Scranton, P., Frey, C. and Feder, K., 2006. Outcome of osteochondral autograft transplantation for type-V cystic osteochondral lesions of the talus. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 88-B(5), pp.614-619.
47. Zengerink, M., Szerb, I., Hangody, L., Dopirak, R., Ferkel, R. and van Dijk, C., 2006. Current Concepts: Treatment of Osteochondral Ankle Defects. *Foot and Ankle Clinics*, 11(2), pp.331-359.
48. Vigorita V, Ghelman B, Mintz D. Orthopaedic pathology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
49. M. Aufdermaut, E. Baur, H.G. Fassbender, G. Geiler, W.W. Höpker, H.P. Meister, W. Mohr, P. Stiehl, J. Thurner, B. Tillmann, G. Tondury. Pathologie der Gelenke und Weichtumoren. Springer Verlag. 2013, S.257-373, S. 1059-1212.
50. Krenn V, Rütther W. Pathologie des Bewegungsapparates. 1st ed. De Gruyter; 2011, S. 35.
51. Stroud CC, Marks RM. Imaging of osteochondral lesions of the talus. *Foot Ankle Clin*. 2000 Mar;5(1):119-33. PMID: 11232076.
52. Talusan PG, Milewski MD, Toy JO, Wall EJ. Osteochondritis dissecans of the talus: diagnosis and treatment in athletes. *Clin Sports Med*. 2014 Apr;33(2):267-84. doi: 10.1016/j.csm.2014.01.003. PMID: 24698042
53. Aisenbrey EA, Tomaschke AA, Schoonraad SA, Fischenich KM, Wahlquist JA, Randolph MA, Ferguson VL, Bryant SJ. Assessment and prevention of cartilage degeneration surrounding a focal chondral defect in the porcine model. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019 Jun 30;514(3):940-945. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.05.034. Epub 2019 May 11. PMID: 31088681; PMCID: PMC6777579.
54. Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ. Articular cartilage and osteoarthritis. *Instr Course Lect*. 2005;54:465-80. PMID: 15952258.
55. Fell N, Lawless B, Cox S, Cooke M, Eisenstein N, Shepherd D et al. The role of subchondral bone, and its histomorphology, on the dynamic viscoelasticity of cartilage, bone and osteochondral cores. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019;27(3):535-543.

56. Dahlin RL, Kinard LA, Lam J, Needham CJ, Lu S, Kasper FK, Mikos AG. Articular chondrocytes and mesenchymal stem cells seeded on biodegradable scaffolds for the repair of cartilage in a rat osteochondral defect model. *Biomaterials*. 2014 Aug;35(26):7460-9. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.05.055. Epub 2014 Jun 11. PMID: 24927682; PMCID: PMC4109803.
57. Hubka KM, Dahlin RL, Meretoja VV, Kasper FK, Mikos AG. Enhancing chondrogenic phenotype for cartilage tissue engineering: monoculture and coculture of articular chondrocytes and mesenchymal stem cells. *Tissue Eng Part B Rev*. 2014 Dec;20(6):641-54. doi: 10.1089/ten.TEB.2014.0034. Epub 2014 Jun 23. PMID: 24834484; PMCID: PMC4241977.
58. Pattappa G, Zellner J, Johnstone B, Docheva D, Angele P. Cells under pressure - the relationship between hydrostatic pressure and mesenchymal stem cell chondrogenesis. *Eur Cell Mater*. 2019 May 6;37:360-381. doi: 10.22203/eCM.v037a22. PMID: 31056740.
59. El-Rashidy, H., Villacis, D., Omar, I. and Kelikian, A., 2011. Fresh Osteochondral Allograft for the Treatment of Cartilage Defects of the Talus: A Retrospective Review. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*, 93(17), pp.1634-1640.
60. Murawski, C. and Kennedy, J., 2013. Operative Treatment of Osteochondral Lesions of the Talus. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 95(11), pp.1045-1054.
61. KUMAI, T., TAKAKURA, Y., HIGASHIYAMA, I. and TAMAI, S., 1999. Arthroscopic Drilling for the Treatment of Osteochondral Lesions of the Talus\*. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 81(9), pp.1229-35.
62. Robinson, D., Winson, G., Harries, W. and Kelly, A., 2003. Arthroscopic treatment of osteochondral lesions of the talus. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 85-B(7).
63. van Bergen, C., Leeuw, P. and van Dijk, C., 2008. Treatment of osteochondral defects of the talus. *Revue de Chirurgie Orthopédique et Réparatrice de l'Appareil Moteur*, 94(8), pp.398-408.

## **8. Danksagung**

Ich bedanke mich herzlich bei Professor Dr. med. Haio Thermann (ATOS Klinik, Heidelberg) für eine gemeinsame Planung des Projektes, für die Bestimmung der klinischen Einschluss Kriterien und - die tiefen Einblicke der klinischen Problematik der Behandlung der Osteochondralen Läsionen. Ich bedanke mich für Diskussionen und Anregungen, die wir in der weiterfolgenden Zusammenarbeit erweitern werden.

Ich bedanke mich bei Frau Professor Dr. Berger für die Tipps betreffend spezielle orthopädische Pathologie

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Dr. Wilfried Roth für die wissenschaftliche Betreuung und Ermöglichen der Promotionsarbeit.

## 9. Lebenslauf

---

Name: MD Katharina Berger BMBS BMedSc  
Geburtsdatum/ -ort: 20.03.1996 Kemerowo, Russische Föderation

### Schulische Ausbildung

---

2002 – 2006 Eichendorff Grundschule Heidelberg  
2006 – 2009 Leonardo da- Vinci Gymnasium, Neckargemünd  
2009 – 2014 Wilhelmsgymnasium, Kassel

### Akademische Ausbildung

---

2014 – 2019 University of Southampton, UK  
BM(EU) programme

- Bilinguales Medizinstudium, bei dem die präklinischen Jahre in Southampton, England, und die klinischen Jahre in der Klinikum Kassel Holding absolviert werden
- 2016/2017 Forschungssemester
  - Thema: NRAS und BRAF Mutationen im malignem Melanom
  - Erwerb des Bachelor of Medical Science
- Abschluss 08/2019  
Erwerb der Titel  
Medical Doctor  
Bachelor of Surgery  
Bachelor of Medicine

08/2019 -  
08/2020 Foundation Year  
01.08. 2019 – 31.01.2020 Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie  
01.02.2020 – 31.07.2020 Klinik für Neurologie

01.08.2020 Erhalt der deutschen Vollapprobation  
Seit 08/2020 Assistenzärztin in der Klinik für Neurologie, Schwerpunkt Epileptologie  
Universitätsklinikum Tübingen