

**EGYES PREARTHROTİKUS
ÁLLAPOTOK KÍSÉRLETES ÉS
KLINIKAI VIZSGÁLATA**

PhD értekezés

Dr. Lovász György

Pécsi Orvostudományi Egyetem Orthopediai Klinika

&

**James Vernon Luck Sr., M.D. Orthopaedic Research Center at
Orthopaedic Hospital and Department of Orthopaedics,
University of Southern California, Los Angeles, California, USA**

TARTALOM

1. BEVEZETÉS

2. VALGUS TIBIÁLIS ANGULÁCIÓ HATÁSA A PORC DEGENERÁCIÓJÁRA NYÚL TÉRDIZÜLETÉBEN

2.1.	ABSZTRAKT	5
2.2.	BEVEZETÉS	6
2.3.	ANYAG ÉS MÓDSZER	8
2.3.1.	Műtéti technika	8
2.3.2.	Fénymikroszkópia	11
2.3.3.	Immunhisztológia	12
2.3.4.	Scanning elektronmikroszkópia	13
2.4.	EREDMÉNYEK	14
2.4.1.	Synoviális hisztológia	14
2.4.2.	Porc hisztológia	17
2.4.3.	Immunhisztológia	19
2.4.4.	Scanning elektronmikroszkópia	22
2.5.	MEGBESZÉLÉS	24
2.6.	IRODALOM	27

3. FEMORÁLIS LÉPCSŐKÉPZÉS HATÁSA A PROTEOGLYCAN ANYAGCSERÉRE NYÚL TÉRDIZÜLETÉBEN

3.1.	ABSZTRAKT	31
3.2.	BEVEZETÉS	33
3.3.	ANYAG ÉS MÓDSZER	35
3.3.1.	Műtéti technika	35
3.3.2.	Hisztológia	37
3.3.3.	Immunhisztológia	37
3.3.4.	Autoradiographia	37
3.3.5.	Képelemzés	40
3.4.	EREDMÉNYEK	41
3.4.1.	Makroszkópia	41
3.4.2.	Hisztológia	41
3.4.3.	Autoradiographia	45
3.4.4.	Képelemzés	48
3.4.5.	Immunhisztológia	50
3.5.	MEGBESZÉLÉS	54
3.6.	IRODALOM	58

**4. TÉRDKÖRÜLI OSTEOTOMIÁK EREDMÉNYEI A
TENGELYELTÉRÉSEL PÁROSULT TÉRDARTHROSIS
KEZELÉSÉBEN**

4.1	ABSZTRAKT	63
4.2	BEVEZETÉS	64
4.3.	ANYAG ÉS MÓDSZER	64
4.4	EREDMÉNYEK	68
4.4.1	Varus deformitás	69
4.4.2.	Valgus deformitás	71
4.5.	MEGBESZÉLÉS	72
4.6.	IRODALOM	79
5.	ÚJ EREDMÉNYEK	81

1.

BEVEZETÉS

Az osteoarthrosis a leggyakoribb mozgásszervi megbetegedés, mellyel az ortopédiai gyakorlatban találkozunk. Kialakulásában prearthrotikus állapotok jelentős szerepet játszanak. Ezek között említendő többek között az alsó végtag pathológiás tengelyeltérése, intraarticuláris sérülések és következményes reziduális incongruencia, instabilitás, meniscectomia, veleszületett izületi dysplasia, metabolikus és immun megbetegedések, izületi fertőzések. Ezen állapotok arthrosist előidéző szerepe elsősorban a klinikai gyakorlatból ismert. Instabilitás, valamint meniscectomia, és különösen ezek kombinálása gyorsan progrediáló arthrosishoz vezet állatkísérletes modelleken is. Az egyéb, a klinikai gyakorlatban gyakran előforduló prearthrotikus állapotok tekintetében azonban az állatkísérletes modellek száma sokkal kisebb, így ezek pontos hatása a porc anyagcserejére kevésbé ismert.

Jelen munkában a szerző azon állatkísérletes vizsgálatai eredményeit ismerteti, melyek az alsó végtag anguláris deformitása, valamint chronikus ízfélszín incongruencia, mint prearthrotikus tényezők következtében a porcban létrejövő elváltozásokkal foglalkoznak. Fentiekén túl összefoglalja a térdarthrosis etiológiájában gyakran látott prearthrotikus tényező, az alsó végtag varus illetve valgus deformitásának műtéti korrekciójával szerzett klinikai tapasztalatokat.

2.

VALGUS TIBIÁLIS ANGULÁCIÓ HATÁSA A PORC DEGENERÁCIÓJÁRA NYÚL TÉRDIZÜLETÉBEN

Lovász György, Adolfo Llinás, Paul Benya, Béla Bodey, Harry A. McKellop, James V. Luck, Jr., Augusto Sarmiento

Megjelent: Journal of Orthopaedic Research 13:846-853, 1995

2.1. ABSZTRAKT

A szerzők 13 ivarérett nőstény nyúlön unilaterális osteotomiát végeztek a tibia proximális harmadában. 9 állaton 30° valgus angulációt hoztak létre míg 4 nyúlön osteotomia történt anguláció nélkül. 12 hetes követési periódus után a térdizületek histológiai feldolgozását végezték hematoxilim-eosin valamint Safranin O festéssel. Ezen kívül a femorális és tibiális porcot immunhisztológiai vizsgálatnak vetették alá a 3-B-3(-) és 7-D-4 arthrosis markernek tekintett chondroitin szulfát epitopok kimutatására. A felszínkárosodás részletes vizsgálatára scanning elektronmikroszkópiát alkalmaztak. A fénymikroszkópos feldolgozás során a Mankin féle kiértékelő rendszer alapján az angulált oldali térdizületek laterális izfelében enyhe ill. legfeljebb mérsékelt fokú porckárosodást találtak az ellenoldali, nem operált végtag kontroll izületéhez viszonyítva. A 3-B-3 és 7-D-4 monoclonális ellenanyaggal végzett immunhisztológiai vizsgálat nem igazolta ezen epitopok fokozott jelenlétét az operált oldali térdizületekben. A scanning elektronmikroszkópos vizsgálat az angulált oldalon a laterális tibia condylus centrális területein enyhe felszínkárosodás jeleit mutatta. A szerzők megállapították, hogy 30° tibiális anguláció csak enyhe degeneratív elváltozásokat indukált a porcban 12 hetes követési idő esetén. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy rövid távon a porc jelentős ellenállóképességgel rendelkezik a relative súlyos tengelyeltérés károsító hatásaival szemben.

2.2. BEVEZETÉS

Az alsó végtag kóros tengelyállása és térdarthrosis kialakulása közt ok okozati összefüggést mindeddig sem klinikailag, sem kísérletesen nem sikerült kétséget kizáróan bizonyítani. Ugyan extrém nagyságú varus vagy valgus deformitás nagy valószínűséggel a porc károsodásához vezet a térd és a bokaizületben (16,33), azonban a tengelyeltérés még elviselhető nagyságát illetően különböző szerzők véleménye eltérő. Klinikai vizsgálatok eredményei alapján pl. Johnson a normáltól való legkisebb eltérést is károsnak tartja (17), míg pl. Puno és mtsai szerint még 10 fokos varus vagy valgus anguláció sem vezet a porc degenerációjához sem a térd, sem a bokaizületben (29). Papadopoulos klinikai és radiológiai vizsgálatokat végzett olyan betegeken, akiknek térdarthrosisuk és/vagy alsó végtagi varus vagy valgus tengelyeltérésük volt. Ezek a vizsgálatok nem találtak szignifikáns összefüggést a térdarthrosis gyakorisága és lokalizációja, valamint a fennálló tengelyeltérés között (27). A fenti eredmények, valamint a mindennapos klinikai gyakorlat alapján úgy tűnik, hogy térdarthrosis és alsó végtagi tengelyeltérés egymás mellett fennállhatnak, azonban köztük ok okozati összefüggést mindeddig klinikailag nem lehetett bizonyítani (16,27). Ugyanakkor az a tény, hogy térd körüli korrekciós osteotomiákat évtizedek óta, ugyan váltakozó sikerrel, alkalmazunk a térdarthrosis műtéti kezelésében (14,21,32) arra utal, hogy a tengelyeltérés és az arthrosis klinikai manifesztációja közt van kapcsolat.

Kísérletes tanulmányok, melyek un. statikus erő analízist (19,20) alkalmaztak, ill. egy cadaver modellen nyomásérzékeny rtg. film segítségével végzett direkt mérések (25) igazolták, hogy az alsó végtag jelentős tengelyeltérése esetén a térdizületen belüli tehereloszlás megváltozik. Bizonyították, hogy pl. a tibia proximális harmadában kialakított 20° anguláció 106%-al emeli a nyomást a deformitás konkáv oldala felé eső ízfélben, ugyanakkor az ellenkező kompartmentben az ízfelszíneken érvényesülő nyomás csökkenése 89% (25).

A porcszövetnek az ilyen nyomásviszony változásokra adott in vivo

választát állatkísérletesen olyan modelleken vizsgálták, ahol a tengelyeltérést proximális tibia osteotomiával hozták létre (10,18,31,38). Ezen vizsgálatok során nyulakban 20 (10) ill. 30 fokos (31,38) tibia angulációt végeztek, mely után egyik szerző sem talált súlyos porcárosodást a térdizületben 12 hét elteltével. Hasonlóan, Johnson (18) sem észlelt progrediáló arthrosist kutyák térdizületében lábszár angulációt követően 60 hetes túlélés után sem.

A fentebb idézett kísérletekben a közös nevező az volt, hogy mindegyikük csak a hagyományos hematoxinilin-eosin ill. proteoglycan festéseket (Safranin O, toluidin kék) alkalmazta a porcdegeneráció histológiai igazolására. Ezek a módszerek ugyan alkalmasak a normál ill. súlyosan arthrotikus porc közötti differenciálásra, azonban alkalmatlanok azon korai metabolikus eltérések detektálására, melyek a porcdegeneráció histológiai megjelenését megelőzhetik.

A proteoglycanok, mint a porc egyik legfontosabb alapelemeinek szerkezetében pl. finom eltérések mutathatók ki a degeneráció korai fázisában (2,5). A chondroitin szulfát molekulákon olyan új antigén determinánsok (epitopok) jelennek meg, melyek normál, felnőtt izületi porcban nem, vagy csak minimális mennyiségben vannak jelen. Ilyenek pl. a 3-B-3(-), valamint a 7-D-4 epitop, melyek a porcban chondroitinase emésztés nélkül (-), monoclonális antitestek segítségével immunhistológiailag kimutathatók (2,3,5). A 3-B-3(-) epitop, melyet a 3-B-3 antitest ismer fel, a chondroitin-6-szulfát láncok N terminálisán, míg a 7-D-4 epitop a lánc belsejében található (5). Ezek az epitopok korai osteoarthrosis markereknek bizonyultak több állatmodellben, valamint humán porcszövetben is. A 3-B-3(-) megjelenése pl. megelőzi a porcdegeneráció histológiai manifestációját a Hartley törzsbeli tengerimalac térdizületi porcában, ahol 4-12 hónapos kor közt spontán osteoarthrosis fejlődik ki (4). Ezen kívül a 3-B-3(-) használható markernek bizonyult kutya térdizületi instabilításos arthrosis modelljében (Pond-Nuki modell)(11,36), valamint humán arthrosisban (35). Nyúlban, egy chymopapain indukálta arthrosis modellben az epitop kimutathatósága egyenesen arányos volt a kialakult porcdegeneráció súlyosságával (13).

A 7-D-4 epitopot eddig humán (35), kutya, (37) valamint majom (1) arthrotikus porcban mutatták ki.

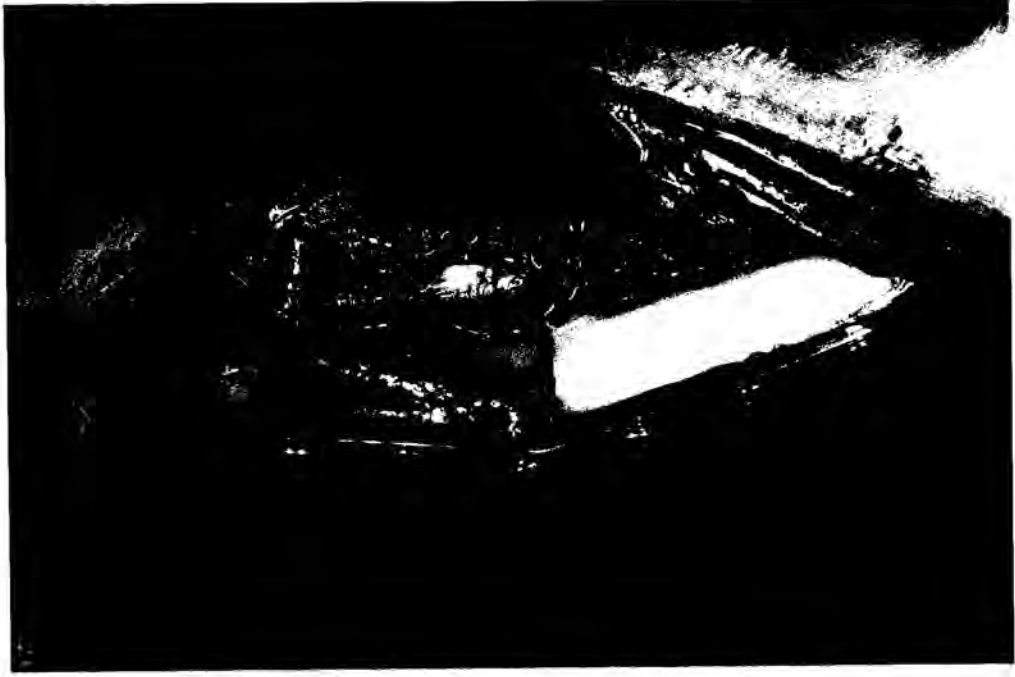
A jelen kísérletes tanulmány egyik célja az volt, hogy a hagyományos hisztológiai módszerekkel párhuzamosan ezen epitopok jelenlétét vizsgáljuk nyúl térdizületében 30° valgus tibia anguláció kialakítása után. Ezen kívül, a deformitás talaján kialakuló esetleges porcfelszín sérülések direkt tanulmányozása céljából scanning elektormikroszkópiás vizsgálatokat is végeztünk.

2.3. ANYAG ÉS MÓDSZER

13 nőstény, szkeletálisan érett New Zealand (NZW) fehér nyúlön (súly: 3.7-4.8 kg) proximális tibia osteotomiát végeztünk (2.1. ábra) 9 nyúlön 30° valgus deformitást hoztunk létre, míg 4 nyúlön tengelyeltérés nélküli osteotomia (sham) történt. Kontrollként az ellenoldali, nem operált végtag térdizületét használtuk.

2.3.1. Műtéti technika:

Az állatok narkózisa, valamint a műtéti terület Betadinos dezinficiálása után a proximális tibiát anteromedialis, hosszanti metszéből tártuk fel, majd haránt osteotomiát végeztünk közvetlenül a tuberositas tibiae alatt 0.1 mm vastag körfűrészsel. Ezt követően a distális fragmentumból, legszélesebb részén kb. 2 mm vastag, laterál felé néző alapú éket távolítottunk el, melynek következtében repozíciókor kb. 30 fokos valgus tengelyeltérés keletkezett. Az osteotomiát 6 lyukú mini lemezzel (Zimmer Inc., Warsaw, IN, USA) rögzítettük. Külső rögzítést nem alkalmaztunk. Az állatok a ketrechben szabadon mozoghattak, majd a 4. postoperatív héttől napi 1 órára, heti 5 napon át a ketrechből kivettük őket, és egy csúszásmentes padozatú teremben szabadon közlekedhettek, valamint az ugrásra serkentettük őket.



2.1. ábra 30° valgus tibia anguláció intratoperatív képe

A műtét után közvetlenül, majd a 3. és a 12. postoperatív héten 2 irányú rgt. felvételeket készítettünk a fragmentumok helyes állása, a csontos konszolidáció ill. arthrosis esetleges rgt. tüneteinek (izületi rés szűkület, subchondrális sclerosis, osteophyták) kimutatására (2.2 ábra).



2.2. ábra Valgus tibia anguláció radiológiai képe 12 héttel a műtét után

A nyulakat 12 héttel a műtét után i. v. barbiturát túladagolással öltük meg, majd a térdizületeket eltávolítottuk. Az infrapatelláris régióból vett synoviális membrán mintát, valamint mindkét femur és tibia condylust 10% pufferezett formalinban fixáltuk. A synoviumot, valamint 5 angulált és 2 sham állat femur és tibia condylusait fénymikroszkópiára, 4 angulált és 2 sham állat tibia condylusait pedig scanning elektronmikroszkópiára dolgoztunk fel.

2.3.2. Fénymikroszkópia

A synoviumot paraffinba ágyasztuk, majd az 5µ vastag metszeteket hematoxilín-eosinnal festettük. A synoviális membránon talált eltéréseket a Lukoschek (23) által közzétett skálával értékeltük, mely a következő:

- + normál synovium, jórész egyrétegű intima
- ++ mérsékelt intima hypertrophia és/vagy fokozott subsynoviális fibrosis
- +++ többrétegű intima, magnagyobbodott synoviális sejtek és fokozott subsynoviális fibrosis
- ++++ kifejezett hyperplasia, megnövekedett sejtnagyság és sejtszám, üvegnyak alakú synoviocyták, fokozott subsynoviális fibrosis

A tibia plateauakat és femur condylusokat hangyasavban dekalcináltuk, majd paraffin beágyazást követően a frontális síkban készült 7µ metszeteket hematoxilín-eosinnal valamint Safranin O-val festettük. A porcdegeneráció súlyosságát a Mankin és mtsai (24) által leírt pontrendszerrel értékeltük. A pontrendszert a 2.1. táblázatban mutatjuk be. A talált elváltozásokat enyhének minősítettük 1-5 pont között, közepesen súlyosnak 6-10 közt, súlyosnak pedig 11-14 közt. Az operált oldali pontértékeket minden ízfél esetén a kontroll oldali identikus ízfélben (pl.laterális tibia condylusok egymáshoz) talált értékhez hasonlítottuk.

2.1. táblázat Porcdegeneráció hisztológiai kiértékelő pontrendszere
Mankin és mtsai szerint.

<u>STRUKTURA</u>	
a. normál	0
b. felszíni egyenetlenség	1
c. pannus és felszín egyenetlenség	2
d. repedések az átmeneti zónáig	3
e. repedések a radier zónáig	4
f. repedések a kalcifikálódó zónáig	5
g. komplett dezorganizáció	6

<u>SEJTEK</u>	
a. normál	0
b. diffúz hypercellularitás	1
c. clonok jelenléte	2
d. hypocellularitás	3

<u>SAFRANIN O FESTŐDÉS</u>	
a. normál	0
b. kissé csökkent	1
c. mérsékelten csökkent	2
d. súlyosan csökkent	3
e. nincs festődés	4

<u>TIDE MARK</u>	
a. intakt	0
b. erek keresztvezik	1

MAXIMÁLIS ÖSSZPONTSZÁM 14

2.3.3. Immunhisztológia

A biotin streptavidin konjugált alkalikus foszfátase módszert (15) alkalmaztuk a 3-B-3(-) és 7-D-4 epitopok kimutatására. A monoclonális ellenanyagokat (mindkettő Bruce Caterson PhD, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA adománya) az előállító által előírt 1:100 hígításban használtuk. Mivel chondroitinase emésztés a 3-B-3(+) epitopot mesterségesen létrehozta (2), a 3-B-3 antitest esetén pozitív kontrollnak

chondroitinase emésztett porcmetseteket használtunk. A pozitív kontroll metseteket az immunfestés előtt 0.1 U/ml koncentrációban 0.1 M tris/acetatban pH 7.8-on hígított chondroitinase ABC-vel emésztettük 1 órán át 37°C-on, nedves kamrában. Negatív kontrollként a fenti módon emésztett metseteket 35 mM higany chlorid oldattal inkubáltuk 15 percre majd 3x5 perc mosás következett 80 mM cystein hydrochloridban. A higany kezelés eltávolítja a porcból a chondroitinase emésztés által létrehozott 3-B-3(+)
epitopot (22).

7-D-4 antitest esetén kontrollként humán növekedési porcot használtunk, mely nagy mennyiségben tartalmazza az epitopot (3). Ugyanakkor chondroitinase ABC emésztés ezt az epitopot eltávolítja a porcból (3), ezért negatív kontrollként chondroitinase kezelt emberi növekedési porcot használtunk.

Az immunhisztológiát pozitívnak értékeltük piros színreakció megjelenése esetén, míg negatívnak ennek hiányában.

A hisztológiai vizsgálatok értékelését két szerző (L.Gy. és A.L) egymástól függetlenül, vakított metseteken végezte.

2.3.4. Scanning elektronmikroszkópia

A tibia condylusokat felszálló ethanol sorban dehydráltuk, kritikus pontig szárítottuk, majd arany-palládiummal fedtük és egy Zeiss DSM 960 scanning elektron mikroszkópban vizsgáltuk. Qualitatív leírást adtuk minden tibia plateau centrális teherviselő, valamint széli, meniscusszal fedett területéről.

Regisztráltuk:

- a.) a felület integritását - repedések jelenléte vagy hiánya,
- b.) a felszín simaságát.

Ép laterális tibia felszíne nyúlban teljesen sima, rajta csak sekély, 20-30µ átmérőjű tányérszerű mélyedések (pits) láthatók (9). A felszín erősív károsodásaként, így kezdődő arthrosis jeleként értékeltük az ettől eltérő képet, pl. felszín felrostozódását, a felszínen futó durva, illetve a felszínből kiálló szakadt, protrudáló rostok jelenlétét (30).

2.4. EREDMÉNYEK

A kontroll rtg. felvétel szerint minden osteotomia csontosan gyógyult 3 héttel a műtét után. Az átlagos anguláció az ap. felvételen 29° volt (24°-32°). A térdizületi mozgások 12 héttel a műtét után normálisak voltak, mindössze néhány fokos flexios kontraktura volt észlelhető az angulált oldali végtagon. Az ízület stabilitása minden esetben megtartott volt. Radiológiaiilag arthrosist egyik ízületben sem láttunk. A synovialis membrán makroszkóposan ép volt, 2 angulált oldali térdizületben enyhe hyperaemiát találtunk. Megtekintéskor az ízületek laterális ízfelében a porc felszíne normális, fénylő volt, porc erosiót nem észleltünk sem a kontroll, sem az angulált, illetve sham végtagi ízületekben. A mediális tibia condylusok minden esetben kissé fényevesztettek, puhábbak, enyhén felrostozódottak voltak, néhol vékony repedésekkel. A meniscusokon pathológiás elterést nem találtunk.

2.4.1. *Synoviális hisztológia*

A hisztológiai eredményeket a 2.2. táblázatban mutatjuk be. A synoviális score + vagy ++ volt a kontroll oldalakon ill. a sham állatokban, és ++ vagy +++ az angulált végtagok térdizületében. Ugyanazon állat kontroll és angulált oldalát összehasonlítva, az angulált oldali térdizületekben egy kivétellel minden esetben synovialis hyperplasiát láttunk. Qualitatively ez a synoviális hártya megvastagodásában, többretegűvé válásában a synoviális sejtek méretének növekedésében és subsynoviális fibrosis fokozódásában nyilvánult meg (2.3. és 2.4. ábra). Ugyanakkor a sham állatok két oldala közt differencia nem volt.

2.2. táblázat

Synoviális hisztológia eredményei 12 héttel unilaterális 30° tibia anguláció kialakítása után.

ÁLLAT sorszáma	KONTROLL oldal	OSTEOTOMIA oldal
1	+	+++
2	+	++
3	+	+++
4	++	+++
5	++	+++
6	++	+++
7	++	+++
8	+	++
9	++	++
sham 1	+	+
sham 2	++	++
sham 3	+	+
sham 4	+	+



2.3. ábra Normál, egyrétegű synoviális hártya kontroll térdizületében
(Hematoxilin-eosin, x200)



2.4. ábra Synoviális hyperplasia 12 héttel anguláció létrehozása után
(Hematoxilin-eosin, x100)

2.4.2. Porc hisztológia

Az angulált végtagok laterális ízfélében a Mankin rendszer szerinti pontszámok átlaga magasabb volt, mint a nem operált oldalon. (2.3. táblázat.) Az angulált és kontroll oldali végtagokon a pontszámok átlaga közt a mediális oldalon nem találtunk különbséget.

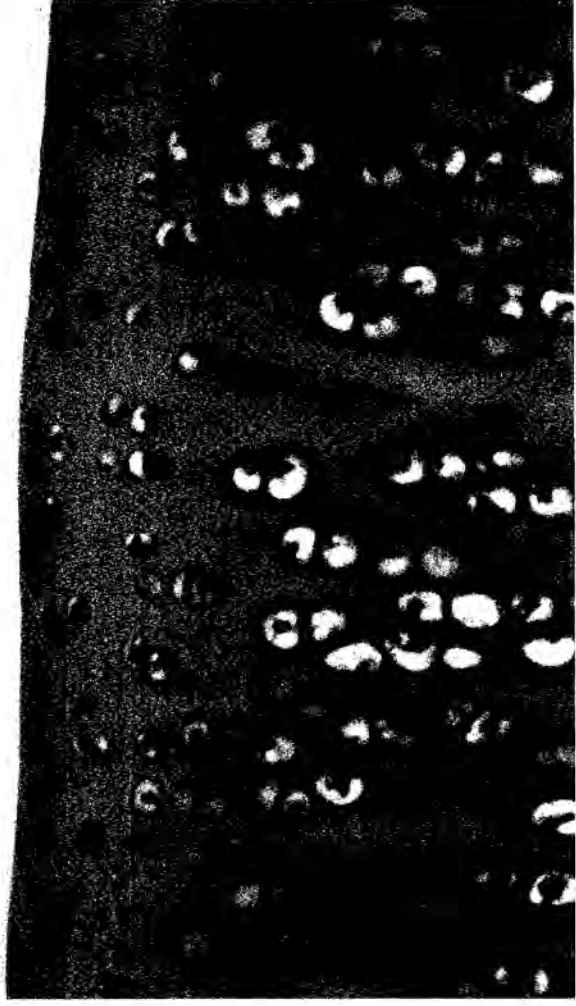
2.3. táblázat

Mankin pontrendszer átlagos értékei nyúl térdizületében
12 héttel valgus anguláció kialakítása után.*

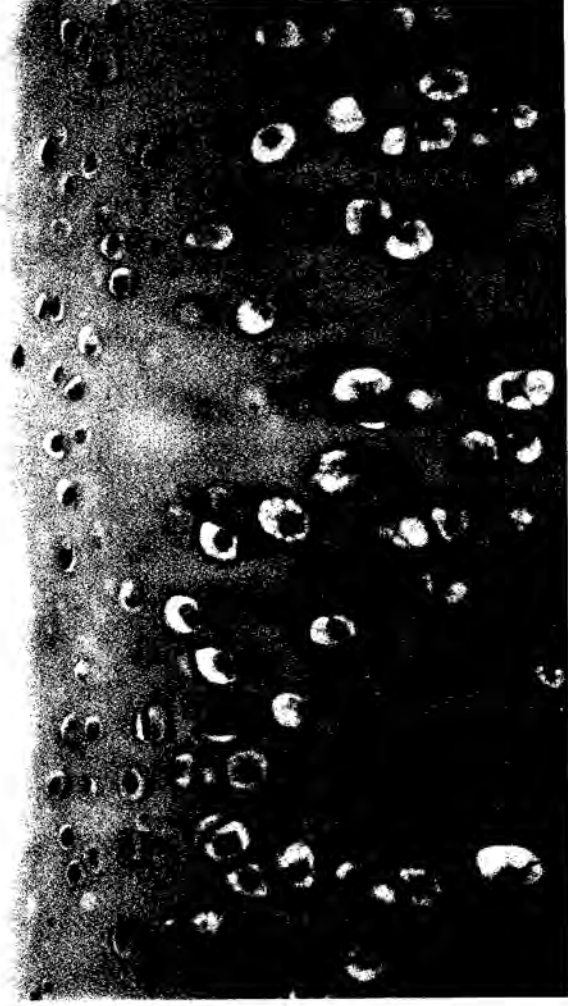
**Átlag (határértékek)*

ÍZFÉL	30° VALGUS (n=5)	KONTROLL (n=7)	SHAM (n=2)
Laterális tibia	5,2 (3-7)	1,7 (0-5)	2,0 (1-3)
Mediális tibia	5,8 (5-7)	5,2 (4-6)	5,5 (5-6)
Laterális femur	2,4 (1-3)	1,0 (0-2)	1,0 (1-1)
Mediális femur	2,6 (1-4)	2,0 (1-6)	3,0 (1-5)

Qualitatively az angulált végtagok laterális ízfélében legjellemzőbb elváltozások közt említjük a diffúz, enyhe hypercellularitást, enyhe felszín egyenetlenséget, a porc columnáris szerkezetének enyhe dezorganizációját (2.5. és 2.6. ábra), valamint a felszíni rétegekben a Safranin O festés csökkenését. Ugyanakkor súlyosabb porclesióra utaló elváltozásokat, mint pl. durva fibrilláció, többszörös, mély repedések, acelluláris területek, nem találtunk.



2.5. ábra Nyúl laterális tibia plateauu normál hisztológiai képe kontroll izületből (Hematoxilín-eosin, x150)



2.6. ábra Enyhe hisztológia degeneráció a laterális tibia plateauban 12 héttel 30° valgus anguláció létrehozása után (Hematoxilín-eosin, x150)

2.4.3. Immunhisztológia

A 3-B-3 és 7-D-4 antitestekkel talált pozitív festések arányát a 2.4. és 2.5. táblázat mutatja be.

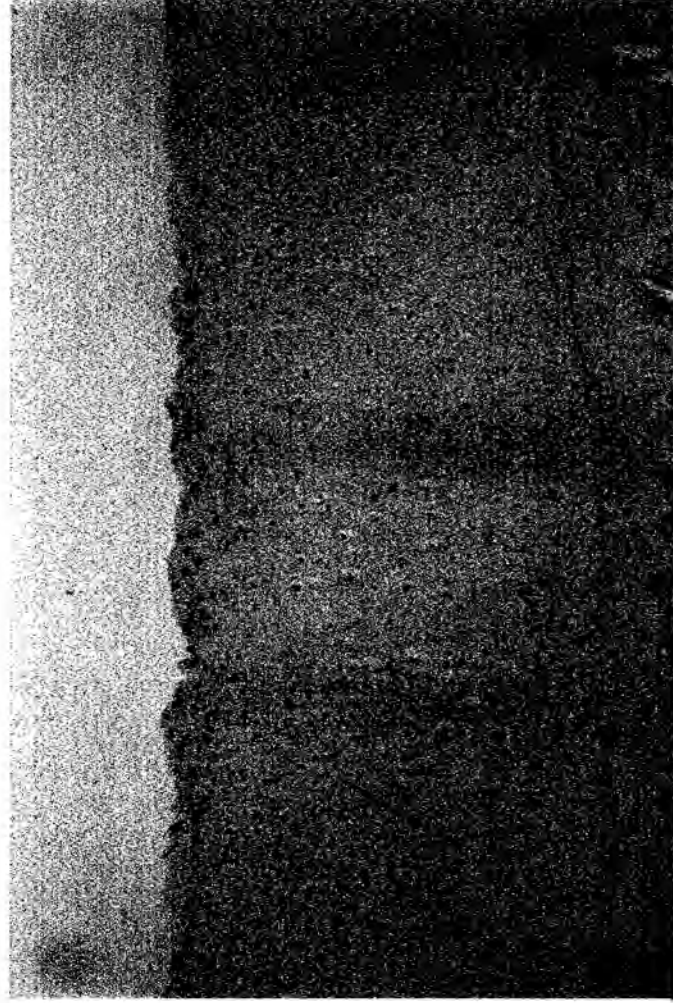
A pozitív kontrollként használt chondroitinase ABC emésztett porcszövetben a 3-B-3 antitest erős diffúz piros színreakciót adott (2.7. ábra).



2.7. ábra Pozitív immunhisztológiai festés 3-B-3 antitesttel chondroitinase ABC - vel emésztett, porcszövetben. (pozitív kontroll, x40)

A reakció teljesen hiányzott akkor, ha az emésztett metszeteket higanyval kezeltük (negatív kontroll).

A 3-B-3(-) epitop csak igen ritkán volt kimutatható a kísérleti állatok laterális izfelében. Pozitív festés esetén is, annak intenzitása halvány volt és csak a superficiális porcréteg egyes sejtcsoportjai adtak színreakciót (2.8. ábra). A mélyebb porcrétegekben soha nem tudtuk kimutatni a 3-B-3(-) epitopot.



2.8. ábra Minimális festődés a 3-B-3(-) epitopra az angulált oldali térdizület laterális tibia porcában a felszín alatti rétegben. (x50)

A mediális izfelekben halvány festődés az időnként előforduló felszínpathológia környezetében volt látható. A festődés jellege azonban egyforma volt az angulált és a kontroll oldalon.

A 7-D-4 antitest esetén használt pozitív kontroll - emberi növekedési porc - intenzív piros színreakciót adott, mely chondroitinase ABC emésztés után (negatív kontroll) eltűnt.

A 7-D-4 epitop gyakran volt kimutatható mind az angulált, mind a kontroll oldali térdizületek porcszövetében. A gyenge színreakció jórészt a superficiális sejtekben ill. ezek környezetében volt kimutatható, mélyebb rétegek csak kivételesen festődtek. A festődés jellege, elhelyezkedése és intenzitása azonban nem tért el az angulált oldalon a kontrollhoz képest.

2.4. táblázat

3-B-3(-) epitop pozitív állatok száma 12 héttel 30° valgus tibia anguláció kialakítása után

ÍZFÉL	30° VALGUS (n=5)	KONTROLL (n=7)	SHAM (n=2)
Laterális tibia	1	1	1
Mediális tibia	2	3	0
Laterális femur	1	0	0
Mediális femur	1	1	0

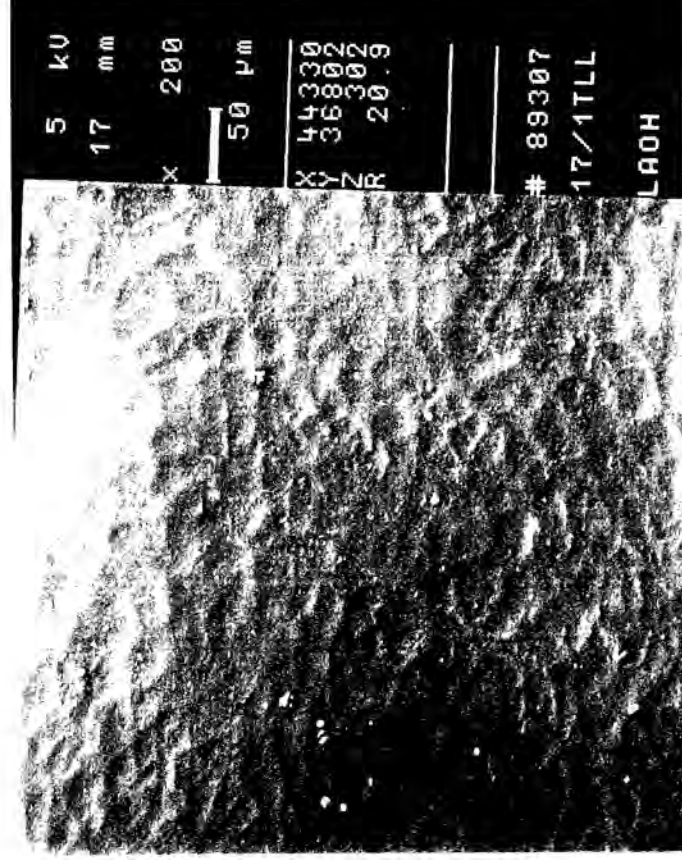
2.5. táblázat

7-D-4 epitop pozitív állatok száma 12 héttel 30° valgus anguláció kialakítása után

ÍZFÉL	30° VALGUS (n=5)	KONTROLL (n=7)	SHAM (n=2)
Laterális tibia	3	3	1
Mediális tibia	1	5	1
Laterális femur	2	3	1
Mediális femur	3	4	1

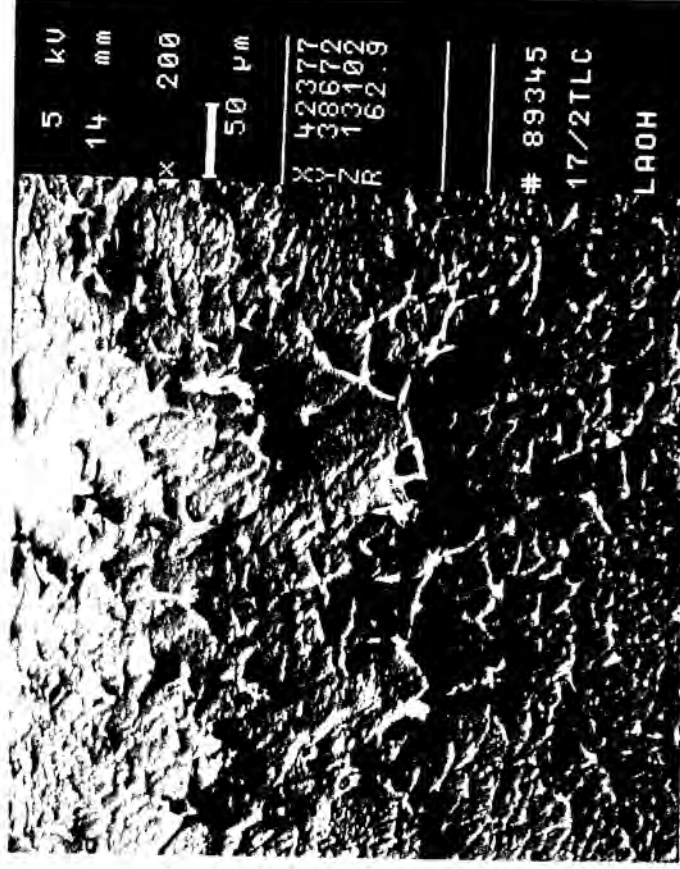
2.4.4. Scanning elektronmikroszkópia

A laterális tibia plateauk felszíne a kontroll oldalon mindig sima volt, mindössze azok a 10-20 μ átmérőjű sekély behúzódások voltak láthatók melyek az egészséges nyúl porcra jellemzőek (9) (2.9. ábra).



2.9. ábra. Ép laterális tibia plateau scanning elektronmikroszkópos képe nyúlban

A laterális tibia plateauak más képet mutattak az angulált oldali térdizületben a kontroll oldalhoz képest. Itt a felszín a plateau centrális részében enyhén felrostozódott volt, a mélyebb rétegekben futó rostok az erosió miatt a felszínre kerültek. Ezen kötegek jó része folytonosságát megtartotta, néhány közülük azonban súlyosabban károsodott, elszakadt, és a felszínből protrudáló rostként ábrázolódtak. Ezen elváltozások azonban a plateau centrális régiójára korlátozódtak, a perifériás, meniscusszal borított területek épek voltak. (2.10. ábra)



2.10. ábra 12 héttel 30° valgus anguláció után az operált oldalon a laterális tibia plateau centrális területein felrostozódás

A mediális tibia platetauk egyforma képet mutattak mind az angulált, mind a kontroll oldalon. Minden plateau a nyúl mediális tibia porc felszínére jellegzetes (6), kissé hullámos, néhol repedésekkel szabdaltszerű képet láttuk.

2.5. MEGBESZÉLÉS

Az angulációs tibia osteotomia modellnek számos előnye van az arthrosis kutatásában használt egyéb kísérletes modellekkel szemben. Mivel a műtét extraarticuláris, kiküszöbölhető az ízület felhárítása minden káros következménye (8,26). Intraarticuláris beavatkozások után ugyanis a kialakuló porckárosodásban számos egyéb tényező, így pl. az intraoperatív hemostasis milyensége (26), a synoviális membrán széles explorációja (8), a porc direkt traumája, kiszáradása, esetleges postoperatív infekció is szerepet játszhat. További előnye a modellnek, hogy az ízület stabilitása megtartott, valamint, legalábbis elvileg, a deformitás korrigálható.

A deformitás kialakítása után 12 héttel a synoviális hártya mikroszkópos képe mérsékelt hyperplasiát mutatott az angulált végtagok térdizületében. Ugyan enyhe synovitis jelek a kontroll végtagok némelyikében is előfordultak, ezek magyarázhatók azzal, hogy a nem operált végtag az osteotomia gyógyulásának idejéig túlterhelt volt. Ha azonban ugyanazon állaton belül hasonlítottuk össze az angulált és nem operált oldal synoviális hisztológiáját szembetűnt, hogy az ízületi membrán izgalmi jelei az angulált oldalon mindig súlyosabbak voltak. Mivel a synoviumot a deformitás létrehozása során nem érintettük, hisz a beavatkozás extraarticuláris, a talált izgalmi jelek a tengelyeltérés következtében kialakult, megváltozott terhelési viszonyokra adott válaszként értékelhetők.

Az ízületi porc szövettani vizsgálata hagyományos festésekkel (hematoxilín-eosin, Safranin O) csak minimális vagy mérsékelt fokú porckárosodásra utalt a 12 hetes utánkövetési időpontban. Ez az eredmény megegyezik a korábbi vizsgálatok során találtakkal (10, 31, 38). Ha eredményeinket egyéb olyan prearthrotikus állapotokat szimuláló állatkísérletekkel hasonlítottuk össze, ahol hasonló korú és súlyú nyulakat használtak, azt találtuk, hogy a relatív súlyos tengelyeltérés azonos túlélési idő mellett a porcot kevésbé károsította, mint pl. meniscectomia vagy monoligamentáris instabilitás. Davis és mtsai (7) pl. osteophytákat,

chondrocyta degenerációt, az izfelszín ulcerációját valamint porcretegek lamináris leválását írták le a hátsó keresztoszalag izolált átmetszését követően 12 héttel. Hasonlóan súlyos elváltozásokat találtak Shapiro és mtsai (34) nyúlban mediális meniscectomia után már 8 héttel, amikor is vertikális repedéseket, chondrocyta clonokat, és a metachromasia csökkenését írták le. Mindezek után nem meglepő, hogy meniscectomia és ízületi instabilitás kombinációja már 12 hetes túlélési idővel is gyorsan progresszív porcvészteshez vezet mély repedésekkel, a porc felszín hólyagosodásával, a columnáris szerkezet teljes eltűnésével (12). Mindezekhez képest a 30 fokos valgus anguláció után a laterális térdkompartimentben talált szövettani elváltozások enyhének tekintendők. Ezek az eredmények tehát arra utalnak, hogy legalább is kísérletes modelben, a tengelyeltérés okozta mechanikus túlterhelés a porcot kevésbé károsítja, mint pl. a keresztoszalag átmetszés okozta instabilitás, vagy akár meniscectomia.

Immunhisztológiai vizsgálataink szintén demonstrálták a porc relative nagy ellenállóképességét az anguláció káros hatásaival szemben. A 3-B-3(-) és a 7-D-4 epitopok arthrosisos porcban sokkal nagyobb mennyiségben mutathatók ki, mint felnőtt állat ép porcszövetében (5). A 3-B-3(-) epitopot pl. korai arthrosis markernak találták egy tengeri malac "spontan" osteoarthrosis modelben (4) ahol a kimutathatósága megelőzte az arthrosis hagyományos hisztológiai manifesztációját. A Pond-Nuki kutya instabilizációs modelben pl. ezt az epitopot a superficiális rétegekben, különösen pedig a felszín patológiás elváltozásai (pl. erosiók, repedések, acelluláris területek) körül mutatták ki. A 7-D-4 szintén intenzívebben volt jelen ezeken a területeken, azonban ez az epitop, ugyan alacsonyabb aktivitással, a kontroll oldalon is megtalálható volt (37). Nyulakban korábbi vizsgálatok a 3-B-3(-) kimutathatóságát arányosnak találták a porclesió súlyosságával, mint azt egy chymopapain által indukált arthrosisos modell demonstrálta (13). A 7-D-4 epitop jelenlétét nyúl porcban mindeddig nem vizsgálták.

Saját vizsgálataink azt mutatták, hogy nyúlban a 7-D-4 epitop alacsonyabb intenzitással ugyan, de jelen van normál porcszövetben is, azaz ebben a fajban a porcszövet normális alkotóelemének tekintendő. Az

aránylag súlyos valgus deformitás ellenére egyik epitop immunhisztológiai kimutathatósága sem növekedett az angulált oldali térdizület laterális ízfelében. Hasonlóképpen az epitopok azonos immunhisztológiai megjelenését találtunk a mediális oldalon is. Tekintettel arra, hogy ezen markerek megjelenését az irodalom a chondroitin szulfát metabolizmus porcdegeneráció során kialakuló változásaira tartja jellemzőnek (1,2,3,4,5,11,13,35,36,37) saját eredményeink arra utalnak, hogy 12 héttel 30 fokos tibia anguláció létrehozása után a túlterhelt ízfélben a proteoglycan metabolizmus még nem váltott az arthrosisos porcára jellemzőre. Hasonló megfigyeléseket tettek Pickvance és mtsai (28) akik kutyán egy patella direkt contusió modellel szemben az epitop hiányát észlelték hisztológiailag már mérsékeltlen károsodottnak tűnő porcban. Ezek az eredmények úgy is értelmezhetők, hogy nyúlban mérsékelt fokú, hagyományos hisztológiával detektálható porclesió nem okvetlenül jár együtt a chondrocyták proteoglycan metabolizmusának arthrotikus irányba történő megváltozásával.

Hasonlóan a hisztológiai és immunhisztológiai eredményekhez, scanning elektronmikroszkópos vizsgálataink sem mutattak előrehaladott porc felszín lesiót a laterális tibia felszínén 12 héttel az anguláció létrehozása után. Az észlelt károsodás csak enyhe volt, az is az ízfelszín centrális, meniscussal nem fedett részére korlátozódott. A marginális, meniscussal fedett területek a kontrollokéval azonos, normális képet mutatták. Súlyos felszínkárosodás jeleit nem észleltük. Az elváltozás súlyossága valamint lokalizációja demonstrálja a meniscusok jelentős protektív szerepét, hiszen a limitált porc károsodás csak a centrális területeken következett be, ahol a meniscus hiánya miatt a direkt mechanikus sérülés veszélye nagyobb.

Említést érdemel még a mediális ízfelszín scanning elektronmikroszkópos képen minden állapotban észlelt repedezettsége, mely az elvégzett műtéttel nincs kapcsolatban. Nyulak mediális tibia porcában a collagen rostok elrendeződése lazább, mint a többi ízfélben, ezért ez a régió könnyen fissurálódik a scanning elektronmikroszcopyhoz szükséges u.n. kritikus pontra szárítás során (6).

Összefoglalva eredményeinket megállapítjuk, hogy a jelentős anguláció ellenére vizsgálati módszereinkkel a térdizületi porcban csak minimális károsodást észleltünk 12 héttel a deformitás kialakítása után. Ha azt is figyelembe vesszük, hogy az általunk létrehozott kísérletes tengelyeltérés sokkal súlyosabb, mint az humán beteganyagon általában előfordul arra következtethetünk, hogy egyéb károsító tényezők hiánya esetén és rövid távon a porc jelentős kapacitással rendelkezik az anguláció következtében létrejött unicondylaris túlterhelés kivédésében.

2.6. IRODALOM

1. Carlson IS, Looser RF, Tulli HM, Johnstone B: Cartilage matrix markers of osteoarthritis in cynomolgus monkeys. *Trans Orthop Res Soc* 18:687,1993
2. Caterson B, Griffin J, Mahmoodian F, Sorrel JM: Monoclonal antibodies against chondroitin sulfate isomers: Their use as probes for investigating proteoglycan metabolism. *Biochem Soc Trans* 18:820-833,1990
3. Caterson B, Mahmoodian F, Sorrel JM, Hardingham TE, Bayliss MT, Carney SL, Ratcliffe A, Muir H: Modulation of native chondroitin sulfate structure in tissue development and in disease. *J Cell Sci* 97:411-417,1990
4. Caterson B, Blankenship-Paris T, Chandrasekhar S, Slater R: Biochemical characterization of guinea pig cartilage proteoglycans with the onset of "spontaneous" osteoarthritis. *Trans Orthop Res Soc* 16:251,1991
5. Caterson B, Hughes CE, Johnstone B, Mort JS: Immunological markers of cartilage proteoglycan metabolism in animal and human osteoarthritis. In: *Articular Cartilage and Osteoarthritis*. pp 415-427. Ed by KE Kuettner, R Schleyerbach, JG Peyron, and VC Hascall New York, Raven Press Ltd,1992

6. Clark JM: Variation of collagen fiber alignment in a joint surface: A scanning electron microscopic study of the tibial plateau in dog, rabbit and man. *J Orthop Res* 9:246-257, 1991
7. Davis W, Moskowitz RW: Degenerative joint changes following posterior cruciate ligament section in the rabbit. *Clin Orthop* 93:307-312, 1973
8. Frost L, Ghosh P: Microinjury to the synovial membrane may cause disaggregation of proteoglycans in rabbit knee joint articular cartilage. *J Orthop Res* 2:207-220, 1984
9. Ghadially FN, Ghadially JA, Oryschak AF, Yong NK: Experimental production of ridges on rabbit articular cartilage: a scanning electron microscope study. *J Anat* 121:119-132, 1976
10. Goodman SB, Lee J, Smith RL, Csongradi JC, Fornasier VL: Mechanical overload of a single compartment induces early degenerative changes in the rabbit knee: A preliminary study. *J Invest Surg* 4:161-170, 1991
11. Hardingham TE, Caterson B, Bayliss MT, Carney SL, Ratcliffe A, Muir H: Appearance of novel chondroitin sulfate structures in the articular cartilage from experimental canine osteoarthritis joints. *Trans Orthop Res Soc* 14:505, 1989
12. Hulth A, Lindberg L, Telhag H: Experimental osteoarthritis in rabbits. *Acta Orthop Scand* 41:522-530, 1970
13. Ishiguro H, Uebelhart D, Thonar EJ-MA, Williams JM: Immunolocalization of atypical chondroitin sulfate chains reacting with the 3-B-3 monoclonal antibodies following chymopapain induced injury in the rabbit. *Trans Orthop Res Soc* 17:278, 1992
14. Jackson JP: Osteotomy for osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg [Br]* 40:826, 1958
15. Janckila AJ, Yam LT, Li CY: Immunoalkaline phosphatase cytochemistry. *Am J Clin Pathol* 84:476-480, 1985
16. Johnson EE: Multiplane correctional osteotomy of the tibia for diaphyseal malunion. *Clin Orthop* 215:223-232, 1988

17. Johnson KD: Management of malunion an nonunion of the tibia. *Orthop. Clin. North America* 18:157-171, 1987
18. Johnson RG, Poole AR: Degenerative changes in dog articular cartilage induced by a unilateral valgus tibial osteotomy. *Exp Pathol* 33:145-164, 1988
19. Kettelkamp DB, Chao MS: A method for quantitative analysis of medial and lateral forces at the knee during standing. *Clin Orthop* 83:202-213, 1972
20. Kettelkamp DB, Hillberry BM, Murrish DW, Heck DA: Degenerative arthritis of the knee secondary to fracture malunion. *Clin Orthop* 234:159-169, 1988
21. Lovász G, Kránicz J, Schmidt B: Results of around knee osteotomies. *Orthopaedics (Int. Edition)* 1:124-129, 1993
22. Ludwigs U, Elgavish A, Esko JD, Meezan E, Rodén L: Reaction of unsaturated uronic acid residues with mercuric salts: cleavage of the hyaluronic acid disaccharide 2-acetamido-2-deoxy-3-O-(beta-D-gluco-4-enepyranosyluronic acid)-D-glucose. *Biochem J* 245:795-804, 1987
23. Lukoschek M, Boyd RD, Shaffler MB, Burr DB, Radin EL: Comparison of joint degeneration models. *Acta Orthop Scand* 57:349-353, 1986
24. Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, Zarnis A: Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteoarthritic human hips. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data. *J Bone Joint Surg [Am]* 53:523-537, 1971
25. McKellop H, Sigholm G, Redfern FC, Doyle B, Sarmiento A: The effect of simulated fracture angulation of the tibia on cartilage pressures in the knee joint. *J Bone Joint Surg [Am]* 73:1382-1391, 1991
26. Myers SL, Brandt KD, Albrecht M, O'Connor BL, Visco DM: The severity of pathology in articular cartilage and synovium after induction of osteoarthritis by cruciate ligament transection is related to adequacy of hemostasis at surgery. *Trans Orthop Res Soc* 15:331, 1990
27. Papadopoulos JS: Gonarthrose: Wird der Einfluss der pathologischen Statik überwertet? *Z Orthop* 129:65-71, 1991

28. Pickvance EA, Oegema TR, Thompson RC Jr.: Immunolocalization of selected cytokines and proteases in canine articular cartilage after trans articular loading. *J Orthop Res* 11:313-323, 1993
29. Puno RM, Vaughan JJ, Stetten ML, Johnson JR: Long term effects of tibial angular malunion on the knee and ankle joints. *Trans Orthop Res Soc* 14:603, 1990
30. Redler I: A scanning electron microscopic study of human normal and osteoarthritic cartilage. *Clin Orthop* 103:262-268, 1974
31. Reimann I: Experimental osteoarthritis of the knee in rabbits induced by alteration of the load bearing. *Acta Orthop Scand* 44:496-504, 1973
32. Rudan JF, Simurda MA: Valgus high tibial osteotomy. *Clin Orthop* 268:157-160, 1991
33. Sarmiento A, Sobol PA, Sew Hoy AL, Ross SDK, Racette WL, Tarr RR: Prefabricated functional braces for the treatment of fractures of the tibial diaphysis. *J Bone Joint Surg [Am]* 66:1328-1339, 1984
34. Shapiro FD, Glimcher MJ: Induction of osteoarthritis in the rabbit knee joint: Histologic changes following meniscectomy and meniscal lesions. *Clin Orthop* 147:287-295, 1980
35. Slater RR Jr., Caterson B, Lachiewicz P, Bayliss MT: The occurrence of 3-B-3 and 7-D-4 epitopes as markers of arthritis in humans. *Trans Orthop Res Soc* 17:277, 1992
36. Visco DM, Johnstone B, Caterson B, O'Connor BL, Widmer WR, Jolly GA: Canine experimental osteoarthritis: A comparison of the Pond-Nuki and arthrotomy procedures; macroscopic, histochemical and immunolocalization results. *Trans Orthop Res Soc* 16:328, 1984
37. Visco DM, Jolly GA, Johnstone B: Immunohistochemical analysis of proteoglycan changes in canine experimental osteoarthritis. *Trans Orthop Res Soc* 17:644, 1992
38. Wu DD, Burr DB, Boyd RD, Radin EL: Bone and cartilage changes following experimental varus or valgus tibial angulation. *J Orthop Res* 8:572-585, 1991

3.

FEMORÁLIS LÉPCSŐKÉPZÉS HATÁSA A PROTEOGLYCAN ANYAGCSERÉRE NYÚL TÉRDIZÜLETÉBEN

Lovász György, Adolfo Linás, Paul Benya, Sang Hyun Park, Augusto Sarmiento

Megjelent rövidített formában: Transactions of the Orthopaedic Research Society 20:388, 1995

Teljes terjedelmében benyújtva: Journal of Bone and Joint Surgery (Am)

3.1. ABSZTRAKT

Fél milliméter magas lépcsőt képeztünk a frontális síkban 21 fenőtt, ivarérett New Zealand fehér nyúl distális femur condylusán. Az állatokat 4 csoportba osztottuk és a műtét után 3, 6, 12, és 24 hétig követtük. Az euthanasia előtt 24 órával mindkét térdizületbe 200 mikrocurie radioaktív szulfát izotópot injektáltunk. A femur condylusokat és a tibia plateauakat hematoxilin-eosin és Safranin O festés után értékeltük. A femorális oldalon a chondrocyták proteoglycan szintetikus aktivitásának vizsgálatát autoradiographiával végeztük. A proteoglycan metabolizmusban kialakult kvalitatív eltéréseket az arthrosis markereknek tekintett 3-B-3(-) és 7-D-4 chondroitin szulfát epitopok immunhisztológiai detektálásával vizsgáltuk.

Hisztológiai vizsgálatainkkal kimutattuk, hogy a femur condyluson létrehozott lépcső az ízületi üreg kötőszövetes inváziója nélkül gyógyult. Az izfelfsín incongruenciáját csökkentendő, a porc a lesió magas oldala felől az alacsony fölé hajló lebenyt formált. Ez a lebeny már 3 héttel a műtét után jelen volt és 24 hétnél is perzisztált. További adaptációs mechanizmusként a lesió alacsony oldalán, közvetlenül a lépcső környezetében a porc magassága megnőtt. Ez a növekedés 6 héttel a műtét után átlagosan 20% körül volt és

ezen a szinten maradt 24 héttel a műtét után is. Az izületi lépcső környezetében, elsősorban az alacsony oldalon enyhe porcdegeneráció hisztológiai jelei voltak láthatóak. Távolabbi condylus területeken, illetve a szemben fekvő tibia plateauokban porcsérülés jeleit nem találtunk. Autoradiographiás vizsgálataink 3 héttel a műtét után a lesió közvetlen környezetében a proteoglycan szintézis fokozódását mutatták. 6 hét elteltével azonban ugyanezek a területeken egy széles, inaktív zóna alakult ki, majd a 24 hetes csoportban az aktivitás részleges restitúcióját észleltük. Immunhisztológiai vizsgálatok 3 héttel a műtét után mind a 3-B-3(-) mind a 7-D-4 epitop fokozott jelenlétét mutatták a lesió környezetében. A 3-B-3(-) expressiója a későbbi követési időpontokban fokozatosan csökkent, míg a 7-D-4 változatlan maradt. A kontrollokhoz hasonlóan egyik epitop kimutathatósága sem fokozódott a femur condylusok lesiótól távoli részein vagy a szemben fekvő tibia plateauokban.

Vizsgálataink alapján megállapítjuk, hogy ezen kísérletes modellben a porc képes volt alkalmazkodni a perisztáló incongruencia okozta lokális nyomásviszony változásokhoz. Bemutattuk, hogy ezen adaptáció részben fizikai, részben metabolikus mechanizmusokon át valósult meg, melyek a felszín congruitásának és a porc normális anyagcserejének részleges restitúciójához vezettek.

Klinikai jelentőség

Enyhe és mérsékelt felszín egyenetlenségek egy teherviselő ízületben remodellálódhatnak gyors porcdegeneráció kialakulása nélkül. A jelen munka experimentális bizonyítékokat szolgáltatott ahhoz a klinikai tapasztalathoz, mely szerint egy stabil teherviselő ízületben enyhe posttraumás ízfelszín egyenetlenségek önmagukban nem emelik lényegesen arthrosis gyors kialakulásának rizikóját.

3.2. BEVEZETÉS

A klinikai gyakorlatban ízületi incongruitással leggyakrabban mint posttraumás, intraarticuláris törés után visszamaradt lépcsővel találkozunk. Nagy deformitások, különösen pedig azok, melyek instabilitással kombináltak, gyorsan arthrosis kialakulásához vezetnek. A klinikai tapasztalat azt mutatja, hogy kisebb lesiókat a porc jól tolerál, ezek éveken át fennállhatnak anélkül hogy progresszív ízületi destrukció képét látnánk (1,2,18,30). Jelenleg nincsenek megbízható kísérletes adatok arra vonatkozólag, hogy mekkora az az ízületi lépcső, melyet a porc tolerál anélkül, hogy arthrosis kialakulásának veszélye jelentősen növekedne. Klinikai vizsgálatokra alapozva az irodalomban többféle nézet is összeesap a reziduális ízületi incongruencia még megengedhető mértékét illetően. Az ajánlások a tibia plateaura vonatkozóan 1 és 10 mm között vannak (1,18,34,37), azonban néhány szerző csak az anatómiai helyzetet tartja elfogadhatónak (5,38).

Korábbi, az ízületi incongruenciával illetve az izfelszín sérülésével foglalkozó állatkísérletes munkák elsősorban teljes vastagságú, nagy keringési defektusok, mint pl. lyukak következtében kialakuló porcelváltóságokkal foglalkoztak (4,14,32,33,35). Ezek a klinikai gyakorlatban - szemben kisebb nagyobb lépcsőkkel - ritkán fordulnak elő. Ezen hiányzó kísérletes modellt pótlandó, szabályozható magasságú ízületi lépcső vizsgálatára Llinás és mtsai (22,23) dolgoztak ki egy állatkísérletes modellt nyulakon, ahol a defektust a mediális femur condyluson hozták létre. Az eredeti kísérletben azt vizsgálták, hogy a lépcső magasságának valamint különböző kezelési módszereknek (gipszrögzítés, folyamatos passzív mozgatás, illetve szabad aktivitás az osteosynthesis után) milyen hatása van a porcdefectus gyógyulására ill. az izfelszín regenerálására. Fél ill. 1 mm magas defektust vizsgálva azt találták, hogy a lépcső magas oldala lekerelkedik, az éles szél elsimul, a porc az alacsony oldal fölé hajolva, és lebent képezve az incongruenciát csökkenti. Ugyanakkor, az alacsony oldalon a porc magassága a lesióhoz közeli területeken nő, mely hozzájárul a

kezdeti szintkülönbség csökkenéséhez. Ugyanezen kísérlet során mérték az izüfélszinen uralkodó lokális kontakt stress nagyságát és megállapították, hogy 12 héttel a defektus létrehozása után a lécsőnek mind a magas mind az alacsony oldalán kóros nyomásértékek uralkodnak. A magas oldali emelkedett és alacsony oldali csökkent nyomások közti különbség a közvetlen postoperatív állapothoz képest ugyan csökkent de teljesen a követési periódus végére sem tűnt el (22,23). Ezek a vizsgálatok információkat szolgáltatnak a porc regenerációs képességéről, valamint a korai adaptáció során lejátszódó folyamatok egyes részleteiről. Ugyanakkor, mivel csak rövid, 12 hetes követési időt alkalmaztak, a defektus hosszú távú sorsa továbbra is bizonytalan. Nem ismertek továbbá azon finom, metabolikus folyamatok sem, melyek a regeneráció során a lesió környezetében zajlanak és esetlegesen a porc hosszú távú prognózisára utalhatnak. A következőkben ismertetendő kísérletünkben ezen anyagcsere változások részleteit vizsgáltuk.

A chondrocyták proteoglycan szintetikus aktivitása különböző sérülések után valamint az arthrosis korai stádiumában emelkedik (27,28,36,40,41). Ezen adatok alapján feltételeztük, hogy experimentális izületi lépcső létrehozását követően részben a műtéti trauma, részben a perisztálói incongruencia következtében kvalitatív és kvantitatív változások alakulnak ki a porc proteoglycan anyagcseréjében a lesió környezetében. Mivel a rádióaktív kén izotóp in vivo adagolása után a porc újonnan szintetizált proteoglycanjaiba épül be, a chondrocyták szintetikus aktivitása a porcszövetbe incorporált izotóp mennyiségének detektálásával vizsgálható (12,13,15,17,40). A porcszövet által felvett rádióaktivitás mennyisége hisztológiaiilag autoradiographia segítségével ábrázolható (15,17,25,26).

Munkahypothesisünk további eleme volt az a feltételezés, hogy a condylus lesió környezetében a proteoglycanok szerkezetében olyan minőségi változások is bekövetkezhetnek, melyek a porc hosszú távú prognózisára utalnak. Jelen dolgozat korábbi, a tengelyeltérés hatásainak vizsgálatával foglalkozó fejezetében részletesen ismertettük azokat az immunhisztológiaiilag kimutatható eltéréseket, melyek a proteoglycanok

chondroitin szulfát láncában arthrosis kialakulása során megfigyelhető (7,8,9,10,11,16,19,39,42,43). Újabb adatok arra hívják fel a figyelmet, hogy a 3-B-3(-) és 7-D-4 epitopok a porcban degeneráción kívül átmenetileg akkor is megjelenhetnek, ha ott reparációs - remodellációs folyamatok zajlanak (16,19). Jelen tanulmányunk során ezen epitopok kimutathatóságában bekövetkező változásokat vizsgáltuk különböző követési időpontokban a lesió környezetében, valamint a szemben fekvő tibia plateauban. A változások dinamikájának kimutatása céljából vizsgálatainkat az ízfelszíni lépcső létrehozása után rövid (3-6 hét), közepes (12 hét), valamint hosszú (24 hét) követési idővel végeztük. A kísérlet során 0.5 mm magas lépcsőt képeztünk, mely nyúlban 1x porcvastagságnak felel meg, mely így egy mérsékelt nagyságú defektust szimulál.

3.3. ANYAG ÉS MÓDSZER

Fél mm magas haránt irányú lépcsőt képeztünk (3.1. ábra) 21 szkeletálisan érett New Zealand nőstény fehér nyúl (súly 4.2-5.4 kg) mediális femur condylusának teherviselő izületi felszínén Llinás és mtsai technikájával (22,23).

3.3.1. *Műtéti technika*

Az állatok altatása és végtag Betadinos lemosása valamint izolálása után anteromedialis, hosszanti metszéstől tártuk fel az izületet. A m. vastus mediálist leválasztottuk, a patellát laterálisan luxáltuk. Az intercondyláris árokba a keresztiszalagok védelme céljából kis raspát helyeztünk, majd az ízfelszínre merőlegesen, a mediális oldalszalag tapadása felett haránt irányú osteotomiát végeztünk 0.1 mm vastag körfürésszel. Az osteotomia során az izületi porcot fiziológiás sóoldattal hűtöttük. A femur condylus bázisánál az előbbire derékszögű osteotomiát végeztünk, mely által a mediális condylus hátsó darabja mobilizálhatóvá vált. A második osteotomia során alkalmazott körfürészt vastagsága meghatározta a repositio során az ízfelszínen kialakuló

lépcső magasságát, mely esetünkben 0.5 mm volt. A osteotomiát reponáltuk és interfragmentális kompresszió mellett (mediális kortikális túlfúrása) 2 mm mini kortikális csavarral rögzítettük.

A műtét után egyéb rögzítést nem alkalmazunk, az állatok a ketreceben szabadon mozoghattak. 3 héttel a beavatkozás után valamint az euthanasia időpontjában ap. és oldalirányú rtg. felvételt készítettünk a fragmentum állásának ellenőrzésére, valamint arthrosis esetleges rtg. jeleinek kimutatására.



3.1. ábra Izületi lépcső közvetlen postoperatív képe

A nyulakat 4 csoportra osztottuk, majd 3, 6, 12 és 24 héttel a műtét után iv. barbiturát túladagolással megöltük őket. Az euthanasia előtt 24 órával 19 nyúl 200 microcurie ^{35}S izotópot kapott intraarticulárisan mindkét térdizületbe. Az állatok megölése után vizsgáltuk a térdizületek mozgástartományát és stabilitását, és regisztráltuk az izfeszínen valamint a meniscusokon látható eltéréseket.

3.3.2. Hisztológia

A mediális femur és tibia condylusokat 24 órán át 10 % pufferezett formalin + 2% CPC (cetylpyridinium chloride) -ban fixáltuk, majd 5 napig hangyasavban dekalcináltuk, paraffinba ágyasztuk és a sagittális síkban metszettük. Hematoxilin-eosin és Safranin O festés után a porcdegeneráció qualitativ jeleit vizsgáltuk. A defektus magas, és alacsony oldalát, valamint az áthajló lebenyét és a condylus távoli porcterületeit külön-külön értékeljük. Minden régióban vizsgáltuk a felszín épségét (sima, irreguláris, fibrillált, mély repedések). A cellularitást normo, hyper, hypo vagy acellularitásként értékeltük. Safranin O festés kategorizálása során normál vagy csökkent festést írtunk le illetve a festés teljes hiányát regisztráltuk. A porc-csont határon a tidé mark épségét regisztráltuk, nevezetesen azt, hogy azon át vasculáris invasió jelei észlelhetők-e. A lépcső környezetében talált szövettani képet a condylus távoli részeihez hasonlítottuk. Normál hisztológiai képnek a nem operált kontroll oldali femur condylus morphológiáját tekintettük.

A tibia plateauk porcát a Mankin és mtsai (27) által leírt pontrendszerrel értékeltük, melyet részleteiben korábbiakban ismertettünk. A lépcsővel szemben fekvő tibia plateauk pontszámait a nem operált oldali tibia értékeihez hasonlítottuk.

3.3.3. Immunhisztológia

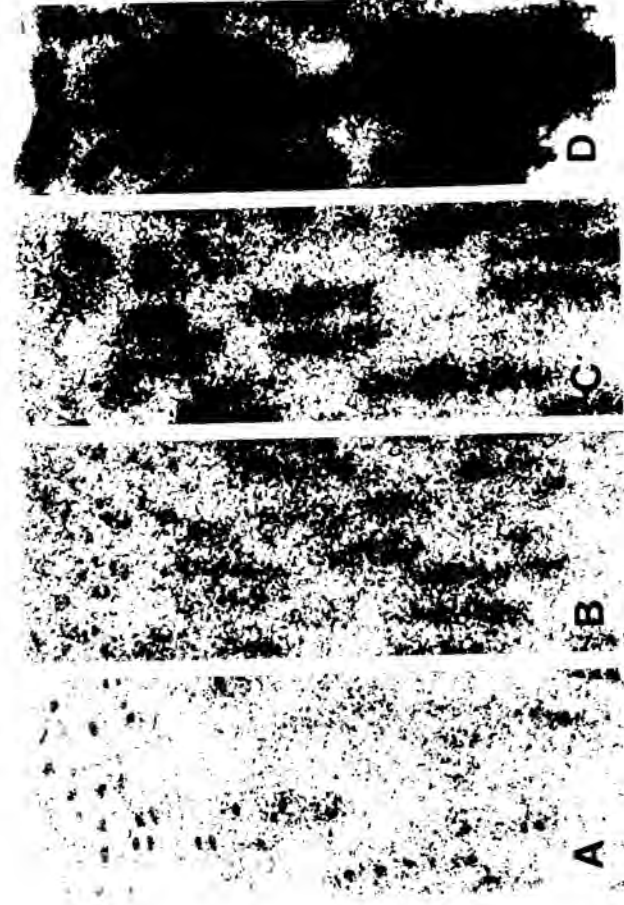
A 3-B-3(-) és a 7-D-4 epitopok jelenlétét a biotin streptavidin konjugált alkalikus phosphatase módszerrel vizsgáltuk (9,18,21,24). Az epitopok megjelenését a femorális oldalon a lépcső magas és alacsony oldalán, valamint a lebenyben külön vizsgáltuk, és követési csoportonként, mint a pozitív festést mutató állatok számát jelenítettük meg. A tibiális oldalon a lépcsővel szembeni porcban talált pozitív esetek számát hasonlítottuk a kontroll oldalhoz.

3.3.4. Autoradiographia

Az autoradiographiára szánt metszeteket előzetesen speciálisan

megtisztított, gelatinnal fedett tárgylemezre szárítottuk. Deparaffinálást és hydrálást követően a metszeteket sötétkamrában 43°C-ra melegített NTB 3 (Eastman-Kodak, Rochester, N.Y., U.S.A) photoemulsióba mártottuk az előírt sötétítési paraméterek betartása mellett (Kodak No.2 filter). A fényérzékeny emulsióval fedett metszeteket fénybiztos dobozban +4°C-on tároltuk hűtőgépben 3 hétig (expozíciós idő). Az előhívás során D-19 előhívót, valamint Kodak Rapid Fixert (Eastman-Kodak, Rochester, N.Y., U.S.A.) használtunk. Az előhívott metszeteket hematoxilinban röviden utánfestettük. A háttéraktivitás meghatározása olyan kontroll metszeteken történt, melyek teljesen állatokból származtak. Az autoradiographiás metszetek kvalitatív értékeléséhez a következő sémát használtuk (3.2. ábra)

0	Nincs aktivitás
+	alacsony aktivitás: individuális graineek láthatók, melyek a porc minden rétegében elszórtan helyezkednek el. A chondrocyták felett a matrixhoz képest enyhe aktivitás fokozódás lehetséges, de a sejtek felett több grain által alkotott összefolyó foltok nincsenek.
++	közepes aktivitás: az aktivitás a chondrocyták felett a matrixhoz viszonyítva jelentősen emelkedett, a graineek az egyes porcsejtek felett kis confluáló foltokat alkothatnak.
+++	magas aktivitás: a grain sűrűség a chondrocyta oszlopot alkotó sejtek felett magas, az aktivitás az oszlopon belül vertikálisan a szomszédos sejtek felett összeolvad
++++	nagyon magas aktivitás: a pontok nem csak vertikálisan, egy oszlop szomszédos sejtei közt olvadnak össze, hanem a szomszédos oszlopok között úgyszintén.



3.2. ábra Autoradiographia kiértékeléséhez használt rendszer. *A: alacsony aktivitás, B: közepes aktivitás, C: magas aktivitás, D: nagyon magas aktivitás*

A grain sűrűséget a kontroll oldali femurban külön vizsgáltuk az elülső, középső valamint hátsó condylus régióban. Ez alapján a femur condylus különböző területeinek fiziológias radioaktivitás megoszlását határoztuk meg.

Az operált oldalon külön vizsgáltuk a lépcső környezetét valamint a távoli porcterületeket. Azokban az esetekben, ahol a defektus környezetében jól körülhatárolt aktivitás változást (hyper vagy hypo-inaktivitás) találtunk, ennek nagyságát komputerizált képelemző készülékkel mértük.

3.3.5. Képelemzés (image analysis)

Az Image-1 (West Chester, PA, U.S.A) komputerizált képelemző rendszert használtuk a következő paraméterek meghatározására:

- a) az ízületi lépcső magassága - mint a magas és alacsony oldali tide mark egymástól mért távolsága
 - b) minimális porcvastagság a lépcső területén, mely a magas oldalon a protrudáló csontos sarok felett mérhető
 - c) a porcmagasság a lesió szomszédságában az alacsony oldalon, ahol a porc vastagsága a legnagyobb (HCH)
 - d) porcvastagság az alacsony oldalon 1 mm távolságban a defectustól, mely a normál porcvastagságot adta (NCH). Ezt a pontot a kísérlet során empirikusan határoztuk meg mint olyan pontot, ahol a porc már morfológiai eltérést nem mutatott, ill. magassága nem változott. A porc vastagságát minden esetben a porcfelszín és a tide mark közti merőleges távolság értéke adta. Meghatároztuk a legnagyobb és a normál porcmagasság arányát $[100x(HCH-NCH)/NCH]$, mely a magasság növekedés százalékos értékét adta.
 - e) a lécső körül észlelt éles szélű aktivitásváltozás hossza, melyet 1/2 porcmagasságnál mértünk.
- A méréseket a hematoxilin-eosinnal festett, valamint az autoradiographiás metszeteken végeztük. Statisztikai analysisre a kétmintás t tesztet használtuk $p < 0,05$ szinifikancia szinttel.

3.4. EREDMÉNYEK

3.4.1. Makroszkópia

Az operált oldali térdizületekben minden állatban makroszkóposan minimális synoviális hyperaemia volt látható. Durva, súlyos synovitist azonban egyetlen esetben sem láttunk. Az ízületi lécső minden esetben lekerelkedett. Szabad szemmel is jól megfigyelhető volt a magas oldal felől az alacsony oldal felé hajló porclebeny. A tibiális oldalon porcdefectus, vagy osteophyták nem voltak, az ízület makroszkópos megjelenése minden állatcsoportban, a követési idő hosszától függetlenül egyforma volt. A meniscusokon pathológiás eltérést nem észleltünk, az ízületi stabilitás megtartott volt.

3.4.2. Hisztológia

Az ízületi lépcső átlagos magassága 21 állaton végzett mérések alapján 535 mikronnak (350-926) adódott. A magasság a nyulak 70%-nál (15 állat) 400 és 600 mikron közt volt.

a) Osteotomiás rés átépülés:

Az osteotomia a műtét után 6 héttel épült át teljesen, a 3 hetes csoportban az osteotomiás rés minden esetben még látható volt, és fibrosus szövet töltötte ki. Ez a kötőszövetes állomány a mélyebb régiók felől fokozatosan töltötte ki az osteotomiás részt, és minden esetben csak az alacsony oldali porc tíde mark rétegéig hatolt. Az ízületi rés kötőszövetes invázióját 3 héttel a defektus létrehozása után nem láttuk.

A hosszabb követési idejű állatok közül 2 esetben (6 és 12 héttel a műtét után) a magas oldali subchondralis csont és az alacsony oldali porc közötti részt részlegesen fibrosus kötőszövet töltötte ki, az ízfelszint azonban ez egyetlen esetben sem érte el. A maradék 19 állatban a résben fibrosus szövetet nem találtunk.

b) Lebery:

A lépcső magas oldalán a porcsejtoszlopok a defektus szélén dőlni kezdtek, így a porc az alacsony oldal felé hajló lebenyt formált, mely minden utánkövetési csoportban megtalálható volt. A 3 hetes csoportban ez a lebery hypocelluláris volt (3.5. ábra). A cellularitás a későbbiekben tovább csökkent sok esetben a chondrocyták teljes hiányáig. A porcsejtek, amennyiben jelen voltak a leberyben, gyakran clonokat alkottak.



*3.3. ábra Lépcsődeformitás hisztológiai képe 3 héttel a műtét után.
(Hematoxilín-eosin, x40)*

c) Magas oldal:

A magas oldalon a chondrocyta oszlopok dőlését láttuk, a lépcső éles sarka lekerekedett. A porcfelzín sima maradt, jelentős clonformáló tendencia nem volt megfigyelhető. A lesió közelében ritkán egy-egy repedés

volt látható. A tibe mark időnként duplázódott, de minden esetben megtartott volt, keresztvező érképleteket nem láttunk. A porcréteg a subchondralis csonttól a lépcső "élén" egyetlen esetben sem erodálódott, a minimális porcmagasság, melyet a lépcső felső csontos sarka felett mértünk nem változott significánsan a különböző idejű utánkövetési csoportok között (ld. 3.2. táblázat).



3.4. ábra Lépcsődeformitás hisztológiai képe 12 héttel a műtét után.
(Hematoxilin-eosin, x40)

d) Alacsony oldal:

Az alacsony oldalon a porcmagasság növekedése már 3 héttel a műtét után megfigyelhető volt, melynek átlagos értéke kifejezettebbé vált a 6 hetes csoportban és változatlan maradt a 24 hetes csoportban is (3.3. táblázat). A

magasság növekedése statisztikailag is szignifikáns volt a 3 és 12 hetes csoport között ($p=0.04$). A porcfelszín az alacsony oldalon minden utánkövetési csoportban sima vagy legfeljebb kissé irreguláris volt, fibrilláció vagy vertikális berepedések nem voltak láthatóak (3.4. ábra). 12 héttel a műtét után a chondrocyták kis clonokat alkottak, melyek száma és mérete kissé növekedett a 24 hetes csoportban. A tide markot az alacsony oldalon sem infiltrálták erek egyetlen esetben sem (3.5. ábra).

Safranin O festés intenzitása a lépcső közvetlen környezetében valamint a lebenyben nagyfokban csökkent volt 6, 12, és 24 héttel a műtét után, míg a 3 hetes csoportban még intenzív festődést láttunk.



3.5. ábra. *Hisztológiai kép 24 héttel a lépcsőképzés után.
(Hematoxilin-eosin x40)*

A tibia plateauuk Mankin pontrendszerrel történt kiértékelése nem mutatott szignifikáns különbséget az operált és a kontroll oldal között (3.1. táblázat).

3.1. táblázat. *Hisztológiai vizsgálatok eredményei a Mankin pontrendszerrel (max. pontszám 14) a mediális tibia porcban. [(átlag (szélső értékek)]*

Követési idő	Operált térd	Kontroll térd	p érték
3 hét (n=4)	4.0 (2-6)	3.5 (1-6)	0.5
6 hét (n=5)	4.4 (3-6)	4.0 (2-6)	0.3
12 hét (n=7)	4.3 (3-8)	3.7 (0-7)	0.2
24 hét (n=5)	3.0 (0-5)	3.5 (0-8)	0.9

3.4.3. Autoradiographia

a) *Kontroll femur condylus*

A kontroll femur condylusokban az aktivitás alacsony volt az elülső régiókban, majd fokozatosan növekedett közepes ill. magas értékig a középső harmadban. Az aktivitás magas maradt a hátsó femur condylus régióban is, és csak a leghátulso, már nem teherviselő szakaszon csökkent ismét. A chondrocyták kevésbé voltak aktívak a superficialis zónákban, míg magasabb izotóp incorporációt láttunk a radier zónában lévő sejtek felett.

b) *Izületi lépcső*

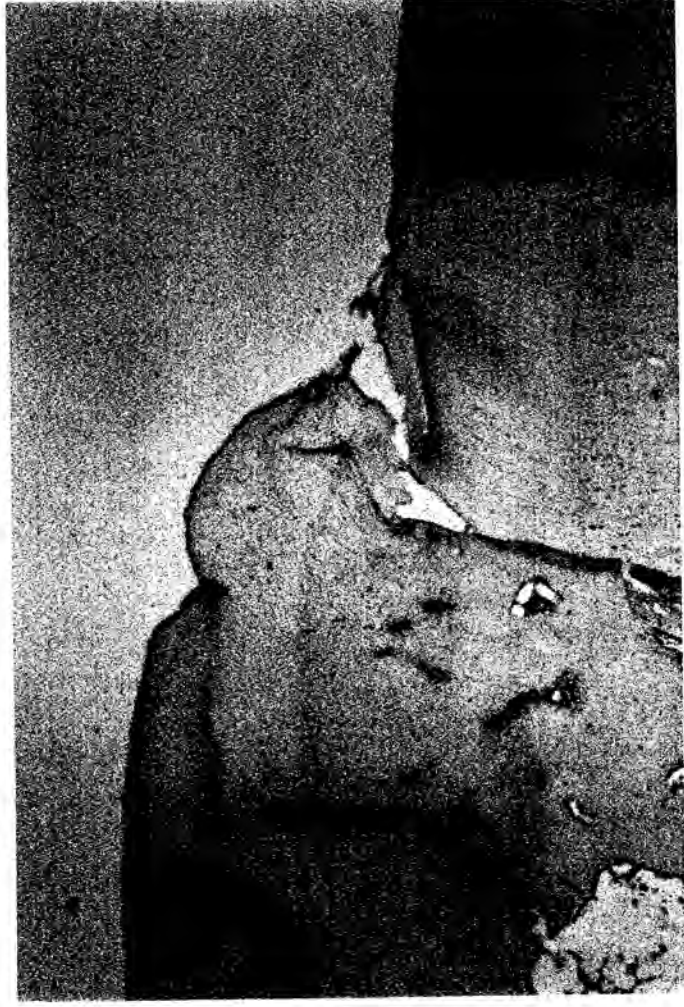
Az ízületi lépcső körül 3 héttel a műtét után az radioizotóp felvétel

jelentősen emelkedett a femur condylus többi részéhez képest, mely fokozódás qualitative kifejezettebb volt az alacsony oldalon. Ezen aktívabb zóna hossza átlagosan 675 mikron (450-1040) volt . Az aktivitás fokozódás diffúz jelleggel minden porcrétegre kiterjedt (3.6. ábra). A magas oldalon és a lebenyben szintén aktivitás fokozódást láttunk, elsősorban a chondrocyta clonok felett.



*3.6. ábra Autoradiographiás kép a lépcső környezetében 3 héttel a műtét után. Aktivitás fokozódás az alacsony és magas oldalon is.
(Autoradiographia, x40)*

A 6 hetes utánkövetésű csoportban a lépcső mindkét oldalán egy éles szélű, hypo-inaktív zóna alakult ki (3.7. ábra). Minimális aktivitás csak az esetlegesen meglévő clonok környezetében volt található. A 12 hetes csoportban az inaktív zóna még mindig megtalálható volt, azonban hossza csökkent. A csökkenés az alacsony oldalon statisztikailag is szignifikáns volt ($p=0.01$). A 24 hetes csoportban az inaktív zóna hossza a lesió mindkét oldalán tovább csökkent ($p=0.006$ az alacsony és $p=0.02$ a magas oldalon) (3.3. táblázat).



3.7. ábra Autoradiográfia 6 héttel a lépcső kialakítása után. A defektus környezetében széles inaktív zóna alakult ki. (x40)



3.8. ábra Autoradiographia 24 héttel a lépcső kialakítása után. Az aktivitás részleges restitúciója. (x40)

3.4.4. Képelemzés

A komputerizált image analitikai mérések eredményeit a 3.2. és 3.3. táblázatban foglaltuk össze.

3.2. táblázat

*Képelemző vizsgálatok eredményei [(átlag(határértékek)]
a hematoxilin-eosinnal festett metszeteken*

Követési idő	Porcvastagság növekedés alacsony oldalon	Legkisebb porcvastagság magas oldalon (mikron)
3 hét	7 % (5-14)	197 (136-270)
6 hét	23% (5-55)	146 (70-199)
12 hét	21%(5-40)	182(91-382)
24 hét	21%(7-54)	161(60-267)

3.3. táblázat

*Képelemző vizsgálatok eredményei[(átlag (határértékek)]
az autoradiographiás metszeteken*

Követési idő	Inaktív zóna hossza a magas oldalon (mikron)	Inaktív zóna hossza az alacsony oldalon (mikron)
3 hét	0	0
6 hét	479 (323-752)	439 (230-709)
12 hét	261 (60-403)	173* (165-184)
24 hét	208* (0-320)	75* (0-290)

* szignifikáns különbség ($p < 0,05$)

3.4.5. Immunhisztológia

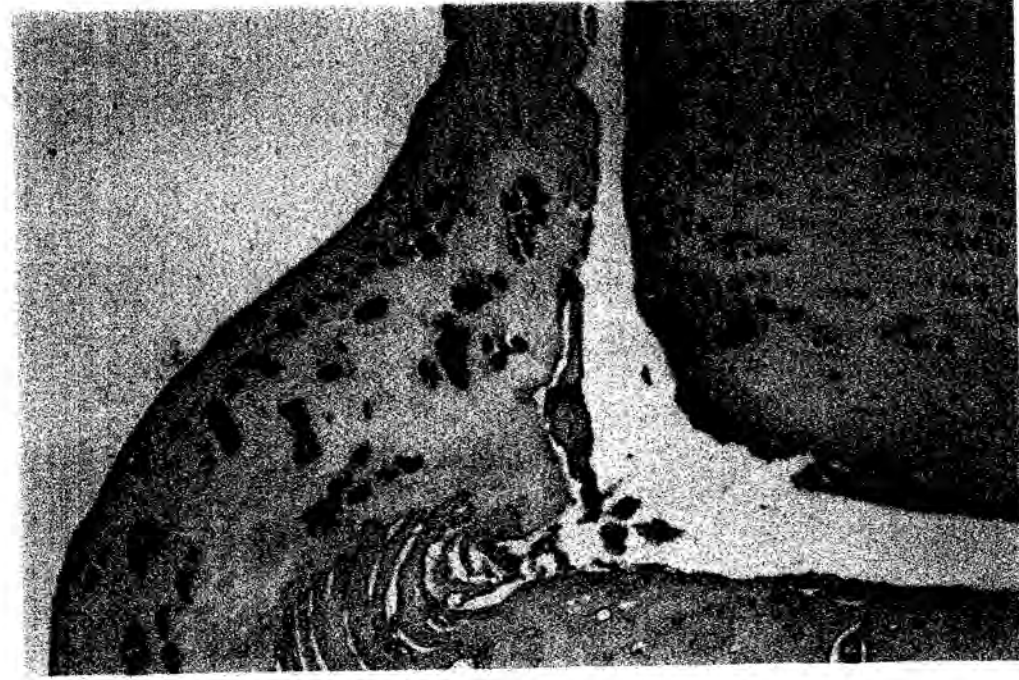
3-B-3(-) *epitop*

A kontroll femur condylusokban 21 esetből 4 állapotban találtunk minimális intenzitású festődést a superficiális sejrtétegben. A pozitív festések arányát a lépcső defektus környezetében a különböző követési időpontokban a 3.4. táblázatban mutatjuk be.

3.4. táblázat : *Pozitív immunhisztológiai festések száma a 3-B-3(-) epitopra a femorális lépcső környezetében.*

Követési idő	magas oldal	lebeny	alacsony oldal
3 hét (n=4)	3	3	4
6 hét (n=5)	4	4	5
12 hét (n=7)	3	4	5
24 hét (n=5)	2	2	3

A pozitív festődés elsősorban a superficiális és tangentialis réteg chondrocytaiban volt megfigyelhető (3.9. ábra). A festődés a lesióhoz közeli területeken a mélyebb rétegekre is kiterjedt. A matrixban a festődés jóval kisebb intenzitású volt, hasonlóan az áthajló lebenyhez, mely szintén gyengén, diffúz jelleggel festődött. Chondrocyta clonok környezetében a rövidebb követési csoportokban (3-12 hét) festődés általában intenzívebb volt, azonban a 24 hetes csoportban gyakran nagy méretű clonok környezetében is negatív volt (3.10. ábra). A 3-B-3(-) epitopra pozitív sejtfestődést azokon a területeken láttunk, ahol az autoradiographia fokozott intenzitást mutatott.



3.9. ábra Pozitív immunhisztológiai festés a 3-B-3(-) epitopra a lépcső környezetében 3 héttel a műtét után (x200)



3.10. ábra

*Negatív festés a 3-B-3(-) epitópra a lépcső környezetében
24 héttel a műtét után. (x60)*

7-D-4 epitop

A 7-D-4 epitop gyengén pozitív festést mutatott a kontroll állatok femur condylusának superficiális rétegében. A lépcső körül a festődés intenzitása fokozódott, valamint a porc mélyebb rétegeire terjedt (3.11. ábra). Pozitív festést láttunk mind a chondrocytákból mind a matrixban. Az alacsony oldalon szintén fokozott epitop expressiót észleltünk, azonban a porc legmélyebb rétegei itt negatívak maradtak. Pozitív sejt festődést itt is csak azokon a területeken találtunk, ahol az autoradiographia is aktivitást mutatott. Az alacsony oldal fölő hajló lebenyben gyenge, diffúz matrix festődést találtunk.



3.11. ábra

Pozitív immunhisztológiai festés a 7-D-4 epitópra a lépcső környezetében. (x40)

A 3-B-3(-) epitop immunhisztológiai megjelenése a tibia ízületi porcában nem mutatott különbséget az operált és a kontroll oldal között. (3.5. táblázat)

3.5. táblázat

Pozitív immunfestések száma a 3-B-3(-) epitopra a mediális tibia porcban.

Követési idő	Operált térd	Kontroll térd
3 hét (n=4)	2	2
6 hét (n=5)	3	2
12 hét (n=7)	1	1
24 hét (n=5)	1	2

3.5. MEGBESZÉLÉS

A kísérletünkben alkalmazott mediális femur condylus lépcsőképzéses modell egyrészt lehetőséget nyújt arra, hogy a porc teljes vastagságát penetráló sérülés gyógyulását tanulmányozzuk. Másrészt, lehetővé teszi a chronikus incongruencia károsító hatásával szembeni védekező-adaptációs mechanizmusok vizsgálatát. A jelen kísérletben vizsgált incongruencia mértéke a klinikai gyakorlatra vonatkoztatva megfelel egy olyan mérsékelt magasságú deformitásnak, amely gyakran marad vissza intraarticuláris törések konzervatív vagy műtéti kezelése után és melynek tolerálhatóságáról a klinikai vizsgálatok alapján a szerzők véleménye eltérő (1,5,18,34,37,38).

A kísérleteink észlelései megerősítik a modellel végzett korábbi vizsgálatok eredményeit (22,23), miszerint az ízületi lépcsők gyógyulási mechanizmusa különbözik a teljes vastag cirkuláris lesiőkétől. Azon defektusok, melyek a porc tibe mark rétegén áthatolnak, rendszerint a sérülés fibrovasculáris invasióját, majd rostos porcképzéses regenerációt indukálnak (6,14,29). Ezen megfigyelésekkel ellentétben, az általunk vizsgált ízületi lécsônél a lesió porcfelszíne -a subchondrális csontba történt műtéti penetráció ellenére- az ízfelszint elértő fibrosus szövet behatolása nélkül

gyógyult. Hasonló regenerációról számoltak be Mitchell és mtsai (32), akik kísérletesen létrehozott, anatómiaiilag reponált, és belsőleg rögzített intaarticuláris töréseknél, szintén a porc-porc interface granulációs szövet nélküli gyógyulását írták le. Ezek az eredmények és saját megfigyeléseink arra utalnak, hogy a subchondrális csontba hatoló sérülések esetén az ízületi felszín akkor regenerálódhat hegszövet invazója nélkül, ha a repositio teljes, a fragmentumok kontaktusa tökéletes és stabil a rögzítés. Amennyiben ezen feltételek nem teljesültek mert, vagy a fragmentumok közötti rés maradt, és/vagy a rögzítés instabil volt (2 esetünk), az ízületi lépcső is a penetráló sérüléseknél szokásos módon fibrosus granulációs szövettel gyógyult.

Korábbi vizsgálatok két fontos, az ízfelszín incongruenciáját csökkentő adaptációs mechanizmust írtak le ezen modell esetén 12 hetes követési idő után (22,23). Nevezetesen, a magas oldal felől az alacsony fölé hajló lebenyt, valamint az alacsony oldalon a lesió környezetében a porcvastagság növekedését. Eszlelésünk szerint ezek az adaptációs mechanizmusok már a korai postoperatív stádiumban jelen voltak és még 24 hetes követési idő esetén is fennálltak, azaz az adaptáció permanens formáját jelentik.

Érdekes megfigyelés, hogy az áthajló lebeny, melynek vitalitása a szövettani és autoradiográfiás kép alapján is igencsak kétes, hosszabb követési idő esetén sem "kopott" le, sőt vastagsága sem csökkent szignifikánsan a legnagyobb mechanikus terhelésnek kitett zónában, a lépcső magas oldalán, a protrudáló csontos él mentén.

A defektus körüli szövettani kép azt igazolta, hogy pathológias porchisztológia csak a lesió közvetlen környezetében volt látható, míg távolabbi területek normál képet mutattak. A sejtpathologia kis kiterjedéséből, mérsékelt súlyosságából, és nonprogresszív jellegéből arra következtettünk, hogy a porcelváltozások inkább a kezdeti trauma következményei mintsem a tartósan fennálló porcfelszíni nyomáskülönbség miatt alakultak ki. Ezt a véleményünket támasztják alá Brown (3) vizsgálatai is, aki azt találta, hogy a porc jól tolerálja a nyomás akár duplázódását is amennyiben a stress koncentráció csak egy jól lokalizált, kis területet érint.

Ízfelszíni defektusoknak a szembenefekvő ép ízfélre kifejtett hatását

illetően korábbi vizsgálatok igazolták, hogy, mint az várható, nagy defektusok jelentős porcdegenerációt okoznak. Convery pl. teljes vastagságú kör alakú defektusokat hozott létre lovak femur condylusában melyet követően jelentős porcdegenerációt észlelt a szembenfekvő tibia plateauban. A lesió súlyossága egyenes arányban volt a femorális defektus nagyságával (14). Lefkoe 5 mm mély, centrális depressziónak megfelelő defektust alakított ki nyulak femur condylusán, és 20 héttel a műtét után súlyos porcdegenerációt látott a tibia porcában (20). Ezen eredményekkel szemben, saját vizsgálataink a Mankin pontrendszerrel történt kiértékelés során szignifikáns különbséget nem mutattak az operált és a kontroll oldal közt, azaz hisztológiai porcdegenerációt a 0.5 mm magas lépcsővel szemben fekvő tibiális porcban még 24 héttel a defektus kialakítása után sem tudtunk kimutatni.

Autoradiographiás vizsgálataink a porc sérülésre adott válaszában 3 jól körülírt fázist különíthettek el. Az izotóp felvétel emelkedett a sérülés utáni akut fázisban, melyet jelentős csökkenés illetve akár inaktivitás váltott fel 6 héttel a műtét után, majd a hosszú követési idejű csoportban az aktivitás részleges helyreállítását figyeltük meg. Az izotóp felvétel kezdeti fokozódása a chondrocyták stimulált állapotát, emelkedett proteoglycan szintetikus aktivitását jelzik, mely a műtéti traumára adott metabolikus válaszként értékelhető. A szintetikus kapacitás kimerülésekor, 6 héttel a műtét után a lesió környezetében drámai aktivitás esést láttunk, melyhez a proteoglycan tartalom Safranin O festés által kimutatott jelentős csökkenése is társult. Ebből arra következtethetünk, hogy lokálisan a proteoglycanok termelés nagyfokú csökkenése mellett a matrixban a proteoglycanok lebomlása és depleciója is fokozódott. Ugyanakkor az autoradiographiás kép részleges normalizálódása a későbbi időpontokban arra utal, hogy a chondrocyták funkcionális károsodása csak átmeneti volt és a porc képes volt anyagcserejének legalább részleges helyreállítására.

Az immunhisztológiai vizsgálatok az adaptáció és regeneráció során a proteoglycan anyagcserejében lejátszódó kvalitatív változásokról nyújtottak információt. A 3-B-3(-) epitóp a chondrocytákban csak a lesió

környezetében volt jelen, mégpedig azokon a területeken, ahol autoradiographia emelkedett proteoglycan szintetikus aktivitást mutatott. Idővel ezeken a területeken is az epitop expressiójának csökkenését láttuk, ami arra utal, hogy ennek az epitopnak a megjelenése a jelen modellben inkább a porcban lezajló sikeres reparációs folyamatokat tükrözi, mintsem kezdődő arthrosisra utal. Ezen észlelésünk hasonló ahhoz, amelyet Ishiguro (19) és mtsai írtak le, akik egy chymopapain indukálta nyúl arthrosis modellben a 3-B-3(-) jelenlétét kis dózisu chymopapain adása után csak átmenetileg, a porc reparációja során észlelték. Abban az esetben, ha a regeneráció sikeres volt, az epitopra a festődés negatívvá vált. Ugyanakkor az enzim durva porclésiót és progresszív arthrosist létrehozó nagy dózisu adása után az epitop expressiója nem csökkent.

A 7-D-4 epitop, mint azt a korábbiakban bemutattuk, közönségesen jelen van nyulak porcának superficialis zónáiban. Az epitop normál porcban való megjelenéséről hasonló megfigyeléseket tettek Visco és mtsai (43), akik egy kutya instabilizációs arthrosis modellben az epitopot -kisebb mennyiségben ugyan- de kimutatták a kontroll oldali porcban is, azonban ennek mennyisége nagymértékben növekedett az instabil ízületben. Az ízületi lépcső környezetében hasonló tendenciát észleltünk, mivel a normálisan alacsony kimutathatóságú epitop mennyisége lokálisan jelentősen megnőtt, mind a festés intenzitása, mind térbeli kiterjedése fokozódott. Ez a kép változatlanul fennmaradt a teljes utánkövetési időszakban beleértve a leghosszabb, 24 hetes csoportot is. Ezen megfigyelésünk arra utal, hogy a lesió körüli metabolikus folyamatok még a 24 hetes követési idejü csoportban sem normalizálódtak teljesen. Továbbá, a 3-B-3(-) és a 7-D-4 kimutathatóságának különböző volta modellünkben arra utal, hogy ezek az epitopok a proteoglycan metabolizmus más-más fázisaira jellemzőek. Ugyanakkor, az enyhe hisztológiai elváltozások, az autoradiographia normalizálódó tendenciája, a 3-B-3(-) csökkenő és 7-D-4 változatlan, nem növekedő expressiója együttesen arra utal, hogy a lesió körül a regenerációs folyamatok dominálnak.

A lesióval szemben fekvő tibialis ízületi porc immunhisztológiai vizsgálata

során sem a 3-B-3(-) sem a 7-D-4 epitopok expressziójában nem találtunk különbséget az operált és a kontroll oldal között. Ez a megfigyelés megerősíti a rutin hisztológiai vizsgálatok eredményeit, miszerint az alkalmazott magasságú lépcső nem nem indít el arthrosist a vele szemben fekvő ízületi porcban, és nem indukál szignifikáns változásokat a proteoglycan metabolizmus általunk vizsgált részleteiben.

Eredményeinket összefoglalva megállapítjuk, hogy jelen kísérletünk azt bizonyította, hogy a porc képes egy mérsékelt nagyságú lépcső létrehozása után remodellálódni anélkül, hogy akár lokálisan, akár általánosan szignifikáns degeneráció jeleit mutatná. Megjegyezzük azonban, hogy a lesió hosszú távú sorša tisztázására további vizsgálatok szükségesek.

3.6. IRODALOM

1. Anglen J.O.; and Healy, W.L.: Tibial Plateau Fractures. *Orthopaedics*, Vol.11, No 11:1527-1534,1988.
2. Bowes, D.N.; and Hohl,M.: Tibial condylar fractures: Evaluation of treatment and outcome. *Clin.Orthop.*, 171:104-108,1982.
3. Brown,T.D.; Anderson,D.; Nepola,J.; Singerman,R.; Pedersen,D.; and Brant,K.: Contact stress aberrations following imprecise reduction of simple tibial plateau fractures. *J.Orthop.Res.*,6:851-862,1988.
4. Brown,T.D.; Pope,D.F.; Hale,J.E.; Buckwalter,J.A.; and Brand,R.A.: Effects of osteochondral defect size on cartilage contact stress. *J.Orthop.Res.*,9:559-567,1991.
5. Burri, C.; Bartzke, G.; Coldewey, J.; and Muggler, E.: Fractures of the tibial plateau. *Clin. Orthop.*,138:84-93,1979.
6. Buckwalter,J.A.; and Mow,V.C.: Cartilage repair in osteoarthritis. In *Osteoarthritis, Diagnosis and Medical/Surgical Management*, pp. 71-107. Edited by R.W.Moskowitz, D.S.Howel, V.M.Goldberg, and H.J.Mankin. Philadelphia, W.B.Saunders, 1992.

7. Carlson, I.S.; Loeser, R.F.; Tulli H.M.; and Johnstone, B.: Cartilage matrix markers of osteoarthritis in cynomolgus monkeys. *Trans. Orthop. Res. Soc.*, 18:687, 1993.
8. Caterson, B.; Griffin J.; Mahmoodian F.; and Sorrel, J.M.: Monoclonal antibodies against chondroitin sulfate isomers: their use as probes for investigating proteoglycan metabolism. *Biochem. Soc. Trans.*, 18:820-833, 1990.
9. Caterson, B.; Mahmoodian F.; Sorrel, J.M.; Hardingham, T.E.; Bayliss, M.T.; Carney, S.L.; Ratcliffe, A.; and Muir, H.: Modulation of native chondroitin sulfate structure in tissue development and in disease. *J. Cell Sci.* 97: 411-417, 1990.
10. Caterson, B.; and Buckwalter, J.: Articular cartilage repair and remodeling. In *Methods in Cartilage Research*, pp.313-318, Edited by A. Maroudas and K. Kuettner. London, Academic Press, 1990.
11. Caterson, B.; Hughes, C.E.; Johnstone, B.; and Mort J.S.: Immunological markers of cartilage proteoglycan metabolism in animal and human osteoarthritis. In *Articular Cartilage in Osteoarthritis*. pp.415-427, Edited by K. Kuettner, R. Schleierbach, J.G. Peyron, and V.C. Hascall, New York, Raven Press 1992.
12. Collins, D.H., and McElligott, T.F.: Sulfate /³⁵SO₄/ uptake by chondrocytes in relation to histologic changes in osteoarthritic human articular cartilage. *Ann. Rheum. Dis.*, 19: 318-330, 1960.
13. Collins, D.H.; and McElligott, T.F.: Sulfate /³⁵SO₄/ fixation by human articular cartilage compared in the knee and shoulder joints. *Ann. Rheum. Dis.*, 20:117-122, 1961.
14. Convery, F.R.; Akeson, W.H.; and Subin, D.K.: The repair of large osteochondral defects. An experimental study in horses. *Clin. Orthop.*, 82:253-262, 1972.
15. Dziewiatkowski, D.D.: Radioautographic visualization of sulfur-³⁵ disposition in the articular cartilage and bone of suckling rats following injection of labeled sodium sulfate. *J. Exp. Medicine*, 93:451-456, 1951.

16. Hardingham TE.; Caterson B.; Bayliss M.T.; Carney S.L.; Ratcliffe, A.; and Muir H.: Appearance of novel chondroitin sulfate structures in the articular cartilage from experimental canine osteoarthritis joints. *Trans. Orthop. Res. Soc.*, 14:505, 1989.
17. Hodge, J.A.; and McKibbin, B.: The nutrition of mature and immature cartilage in rabbits. An autoradiographic study. *J. Bone Joint Surg.*, 51-B:140-147, 1969.
18. Hohl, M.; and Luck, V.: Fractures of the tibial condyle. A clinical and experimental study. *J. Bone Joint Surgery*, 38-A: 1001-1018, 1956.
19. Ishiguro, H.; Uebelhart, D., Thonar, E.J-M.A.; and Williams J.M.: Immunolocalization of atypical chondroitin sulfate chains reacting with the 3-B-3 monoclonal antibodies following chymopapain induced injury in the rabbit. *Trans. Orthop. Res. Soc.*, 17:278, 1992.
20. Lefkoe, T.P.; Trafton, P.G.; Ehrlich, M.G.; Walsch, W.R.; Dennehy, D.T.; Barrah, H.J.; and Akelman, E.: An experimental model of femoral condylar defect leading to osteoarthritis. *J. Orthop. Trauma* 7:458-467, 1993.
21. Janckila, A.J.; Yam, L.T.; and Li, C.J.: Immunoalkaline phosphatase cytochemistry. *Am. J. Clin. Path.*, 84:476-480, 1985.
22. Llinas, A.; Sharpe, F.; Marshall, G.J.; McKellop, H.; Kirchen, M., and Sarmiento, A.: Healing and remodelling of articular incongruities in a fracture model of the rabbit femoral condyle. *Trans. Orthop. Res. Soc.*, 16:144, 1991.
23. Llinas, A.; McKellop, H.A.; Marshall, G.J.; Sharpe, F.; Lu, B.; Kirchen, M.; and Sarmiento, A.: Healing and remodelling of articular incongruities. A fracture model in the rabbit. *J. Bone Joint Surg.*, 75-A:1508-1523, 1993.
24. Ludwigs, U.; Elgavish, A.; Esko, J.D.; Meezan, E.; and Roden, L.: Reaction of unsaturated uronic acid residues with mercuric salts: cleavage of the hyaluronic acid disaccharide 2-acetamido-2-deoxy-3-O(beta-D-glucopyranosyluronic acid)-D-glucose. *Biochem. J.*, 245:795-804, 1987.
25. Mankin, H.J.: Localization of tritiated thymidine in the articular cartilage of rabbits. III. Mature articular cartilage. *J. Bone Joint Surg.*, 45-A:529-540, 1963.

26. Mankin, H.J.; and Lippiello, L.: The turnover of adult rabbit articular cartilage. *J. Bone Joint Surg.*, 51-A:1591-1600, 1969.
27. Mankin, H.J.; Dorfman, H.; Lippiello, L.; and Zarnis, A.: Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteoarthritic human hips. II Correlation of morphology with biochemical and metabolic data. *J. Bone Joint Surg.*, 53-A: 523-537, 1971.
28. Mankin, H.J.; Johnson, M.E.; and Lippiello, L.: Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from human hips. III. Distribution and metabolism of amino sugar containing macromolecules. *J. Bone Joint Surg.*, 63-A:131-139, 1981.
29. Mankin, H.J.: The response of articular cartilage to mechanical injury. *J. Bone Joint Surg.*, 64-A:460-465, 1982.
30. Marwah, V.; Gadeone, W.M.; and Magarkar, D.S.: The treatment of fractures of the tibial plateau by skeletal traction and early mobilization. *Int. Orthopaedics*, 9:217-221, 1985.
31. Mitchell, N.; and Shepard, N.: The resurfacing of adult rabbit articular cartilage by multiple perforations through the subchondral bone. *J. Bone Joint Surg.*, 58-A:230-233, 1976.
32. Mitchell, N.; and Shepard, N.: Healing of articular cartilage in intraarticular fractures in rabbits. *J. Bone Joint Surg.*, 62-A:628-634, 1980.
33. Nelson, B.H.; Anderson, D.D.; Brand, R.A.; and Brown, T.D.: Effect of osteochondral defects on articular cartilage. Contact pressures studied in dogs knees. *Act. Orthop. Scand.*, 59(5):574-579, 1988.
34. Rasmussen, P.S.: Tibial condylar fractures as a cause for degenerative arthritis. *Acta Orthop. Scand.*, 43:566-575, 1972.
35. Salter, R.B.; Simmonds, D.F.; Malcom B.W.; Rumble, E.J.; MacMichael, D.; and Clements N.D.: The biological effect of continuous passive motion on the healing of full-thickness defects in articular cartilage. *J. Bone Joint Surg.*, 62-A:1231-1251, 1980.

36. Sandy, J.D.; Adams, M.E.; Bilingham, M.J.E.; Plaas, A.; and Muir, H.: In vivo and in vitro stimulation of chondrocyte biosynthetic activity in early experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 27:388-397, 1984.
37. Sarmiento, A.; Kinman, P.B.; and Latta, L.L.: Fractures of the proximal tibia and tibial condyles. A clinical and laboratory comparative study. *Clin. Orthop.*, 145:135-145, 1979.
38. Schatzker, J.: Intra articular fractures. *In Rationale of Operative Fracture Care*, pp.13-21, Edited by J. Schatzker, J and M.Tile, Berlin, Springer-Verlag, 1987.
39. Slater, R.R.Jr.; Catterson, B.; Lachiewicz, P.; and Bayliss, M.T.: The occurrence of 3-B-3 and 7-D-4 epitopes as markers of arthritis in humans. *Trans. Orthop. Res. Soc.*, 17:277, 1992.
40. Van der Kraan, P.; Vitters, E.L.; Van Beuningen, H.M.; and Van den Berg, B.: Proteoglycan synthesis and osteophyte formation in metabolically and mechanically induced murine degenerative joint disease: an in-vivo autoradiographic study. *Int. J. Exp. Pathology*, 73:335-350, 1992.
41. Videman, T.; Michelsson, J.E.; Rauhamäki, R.; and Langenskiöld, A.: Changes in ³⁵S uptake in different tissues in the knee and hip regions of rabbits during immobilization, remobilization and the development of osteoarthritis. *Acta Orthop. Scandinavica*, 47:290-298, 1976.
42. Visco, D.M.; Johnstone, B.; Catterson, B.; O'Connor, B.L.; Widmer, W.R.; and Jolly, G.A.: Canine experimental osteoarthritis: A comparison of the Pond-Nuki and arthrotomy procedures; macroscopic, histochemical and immunolocalization results. *Trans. Orthop. Res. Soc.*, 16:328, 1991.
43. Visco, D.M.; Jolly, G.A.; and Johnstone, B.: Immunohistochemical analysis of proteoglycan changes in canine experimental osteoarthritis. *Trans. Orthop. Res. Soc.*, 17:644, 1992.

4.

TÉRD KÖRÜLI OSTEOTOMIÁK EREDMÉNYEI A TENGELYELTÉRÉSEL PÁROSULT TÉRDARTHROSIS KEZELÉSÉBEN

Lovász György, Kráncz János, Schmidt Béla

Megjelent: Orthopaedics (International Edition) 1993; Vol 1 No2:124-129.

4.1. ABSZTRAKT

A szerzők 106 betegnél térdarthrosis kezelésére alkalmazott térdkörüli korrekciós osteotomia utánvizsgálatát végezték el. A tanulmány 87 magas tibia osteotomia (75 varus és 12 valgus térdarthrosis) és 19 supracondylar femur osteotomia eredményeit írja le. A klinikai eredményeket az utánvizsgálatkor talált femorotibialis szög valamint az arthrosis preoperatív súlyossága függvényében értékelték. Valgus térdarthrosis esetén külön vizsgálták az osteotomia lokalizációjának (tibialis ill. femorális osteotomia) hatását a klinikai eredményességre. Megállapítják, hogy a legjobb eredményeket akkor látták, ha a femorotibialis szög utánvizsgálatkor a fiziológiáshoz közeli 6-8° valgus körüli tartományban volt. Előrehaladott arthrosisban végzett osteotomiák esetén a jó klinikai eredmények esélyei csökkennek. Valgus térdarthrosis esetén a supracondylar korrekció jobb eredményűnek bizonyult, mint a tibia osteotomia. Ezért valgus térdarthrosis esetén tibialis korrekciót csak kivételes indikációval tartanak indokoltnak.

4.2. BEVEZETÉS

A térd és csípő osteoarthrosis sebészi kezelése mindennapos kihívás az orthopéd sebészi gyakorlatban. A csípő degeneratív betegségének kezelésében a protézizálás egyeduralkodóvá vált, azonban térdarthrosis esetén az ízület megtartó műtéti beavatkozásoknak jelenleg is szerepe van. Ezek között pl. térd körüli korrekciós osteotomiákat használhatunk a tengelyeltéréssel párosuló arthrosis műtéti kezelésében. A jelen retrospektív klinikai tanulmány célja a térd körüli osteotomiákkal 15 év alatt szerzett tapasztalataink összegzése volt.

4.3. ANYAG ÉS MÓDSZER

Az utóbbi 20 évben varus vagy valgus deformitással párosult térdarthrosis miatt történt 106 térd körüli osteotomia utánvizsgálatát végeztük el. A betegek átlagéletkora a műtét időpontjában 53 év (18-78). A beteganyagban varus térdarthrosis miatti 75 magas tibia osteotomia mellett valgus térdarthrosis kezelésére alkalmazott 12 magas tibia, valamint 19 supracondyler femur osteotomia szerepel. A térdarthrosis preoperatív súlyosságát, valamint a tengelyeltérés nagyságát a műtét előtt készített ap. álló, valamint oldal irányú rtg. felvételeken mértük fel. A varus vagy valgus deformitás nagyságát a femur és a tibia hossz tengelye [femoro-tibialis (FT) tengely] által az ap. álló felvételen bezárt szög adta meg. Az arthrosis súlyosságát az Ahlbäck által leírt radiológiai stádium beosztás szerint értékeltük, mely a következő (1):

0. stádium	Normál porcmagasság
1. stádium	Porcmagasság csökkenése
2. stádium	Izrés eltűnése
3. stádium	Subchondralis csontososio - mélysége 7 mm-nél kevesebb
4. stádium	Subchondralis csontososio - mélysége 7 mm-nél nagyobb
5. stádium	4. stádium + subluxatio (10 mm-nél több)

Az utánvizsgálatkor ugyanezen radiológiai paraméterek felmérése történt.

A klinikai vizsgálat során a műtét eredményességét részben a beteg szubjektív ítélete alapján a kiváló, jó, vagy rossz kategóriák valamelyikével minősítettük, ill. a Hospital for Special Surgery pontrendszerével (HSS score) értékeltük. A HSS score szerint az eredmény 85-100 pont közt - kiváló; 70-84 jó; 60-69 elfogadható; 60 alatt rossz. A pontrendszert a 4.1. ábrán mutatjuk be.

Hospital for Special Surgery (HSS) Térdizületi Állapotfelmérő Pontrendszer

FÁJDALOM (max. 30 pont):	30
1. Teljesen fájdalommentes	15
2. a) Járáskor fájdalom nincs	10
b) Járáskor kevés fájdalom (fájdalomcsillapítót nem igényel)	5
c) Járáskor közepes fájdalom (fájdalomcsillapítót néha igényel)	0
d) Járáskor erős fájdalom (fájdalomcsillapítót állandóan igényel)	15
3. a) Nyugalomban panaszmentes	10
b) Nyugalomban kevés fájdalom (fájdalomcsillapítót nem igényel)	5
c) Nyugalomban közepes fájdalom (fájdalomcsillapítót néha igényel)	0
d) Nyugalomban erős fájdalom (fájdalomcsillapítót állandóan igényel)	0
FUNKCIÓ (max. 22 pont):	12
1. Állás, járás korlátlan	10
2. a) Járás kb. 250-500m	8
b) Járás kb. 100-250 m	4
c) Járás 100 m alatt (csak ház körül)	

- d) Nem jár 0
3. a) Lépcsónjárás segítség nélkül 5
 b) Lépcsónjárás segítséggel 2
 c) Lépcsón nem tud járni 0
 4. a) Székről felállás önállóan 5
 b) Székről felállás segítséggel 2
 c) Nem tud felállni 0

MOZGÁSHATÁROK (8 fokonként 1 pont max. pont 18)

FLEXIOS KONTRAKTURA (max. 10)

- 1.) Nincs 10
 2.) 5 fok alatt 8
 3.) 5-10 fok 5
 4.) 10 fok felett 0

IZOMERŐ (max. 10 pont)

- 1.) Quadriceps izomereje nem törhető át 10
 2.) Quadriceps izomereje áttörhető 8
 3.) Ellenállás nélkül teljes íven mozgat 4
 4.) Ellenállás nélkül nem teljes íven mozgat 0

INSTABILITÁS klinikailag (max. 10 pont)

- 1.) Nincs 10
 2.) Van: 0-5 fok 8
 3.) Van: 5-15 fok 5
 4.) Van: 15 fok felett 0

LEVONÁSOK:

Extensziós elmaradás

- 1.) Van: 5 fok 2
 2.) Van: 10 fok 3
 3.) Van: 15 fok 5

Tengelyeltérés: 5 fokonként 1 pont.

Segédeszközhasználat:

- 1 bot 1
 1 mankó 2
 2 mankó 3
Elérhető maximális pontszám 100

4.1. ábra HSS térdzületi állapotfelmérő pontrendszer

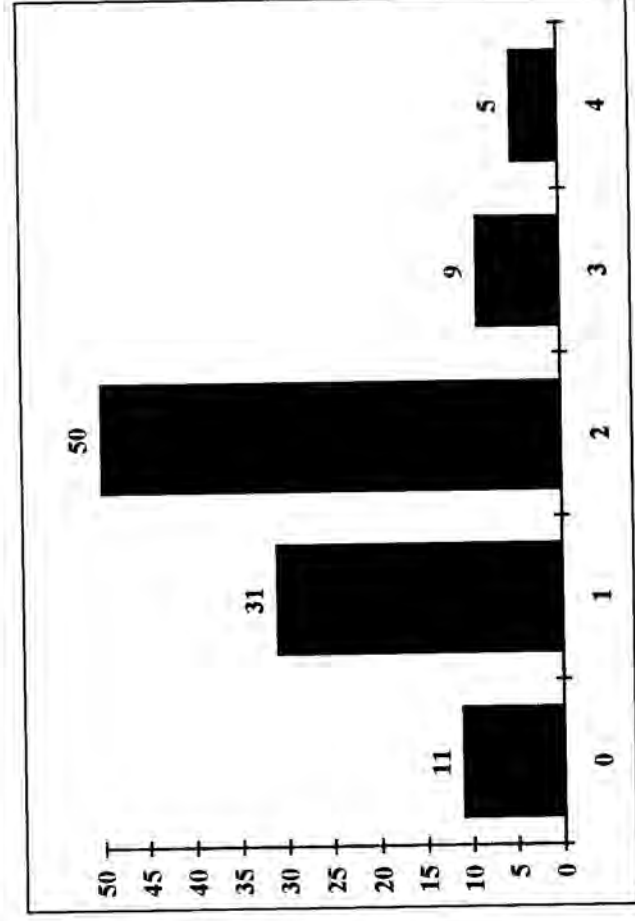
A preoperatív klinikai adatok közül hangsúlyozandó, hogy minden térd mozgástartománya minimum 5° - 90° között volt, jelentősebb instabilitást egyetlen esetben sem észleltünk.

A tengelyeltérés etiológiájában 4 esetben Blount betegség, valamint 9 posttraumás deformitás szerepel. A betegek mindegyike degeneratív osteoarthrosis, gyulladásos eredetű deformitásokat (PCP) nem értékelünk.

Varus térdarthrosisok esetén a tengelyeltérés preoperatív nagysága átlagosan 9° , mely 2° és 28° közt változott.

Valgus deformitás átlagos preoperatív értéke 15° (11° - 23°) a magas tibia osteotomia csoportban valamint 20° (14° - 35°) a supracondylar femur osteotomia csoportban.

Az arthrosis preoperatív súlyosságának megoszlását a 4.2. ábrán mutatjuk be



4.2. ábra Az arthrosis preoperatív súlyosságának megoszlása az osteotomia előtt. (n=106)

Műtéti technika

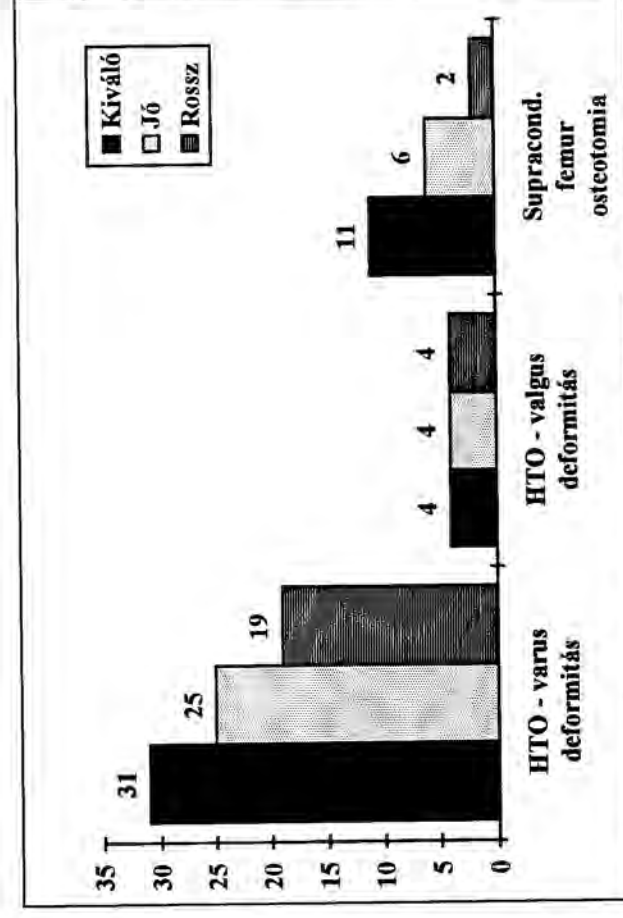
Magas tibia osteotomiát a tibia proximális harmadán végeztük megfelelő irányú valamint nagyságú ék eltávolításával, majd 54 esetben belső rögzítés történt T lemezzel. Külső rögzítést alkalmaztunk gipsz segítségével 33 esetben.

Supracondyler femur osteotomia esetén az ék eltávolítása után az osteotomiát szöglemezzel rögzítettük. Mindkét típusú osteotomia esetén a végtagot 10-12 hétre tehermentesítettük (mankózás), a terhelést a csontos átépülés után engedélyeztük.

Statisztikai vizsgálatra 2 mintás t próbát alkalmaztunk $p < 0.05$ szignifikancia szinttel.

4.4. EREDMÉNYEK

A teljes beteganyag átlagos követési ideje 5.2 év (1-17). A térd körüli osteotomiák eredményeit a beteg subjektív megítélése alapján a 4.3. ábra foglalja össze.



4.3. ábra Térd körüli osteotomiák eredményei a beteg subjektív megítélése alapján. (n=106) (HTO = magas tibia osteotomia)

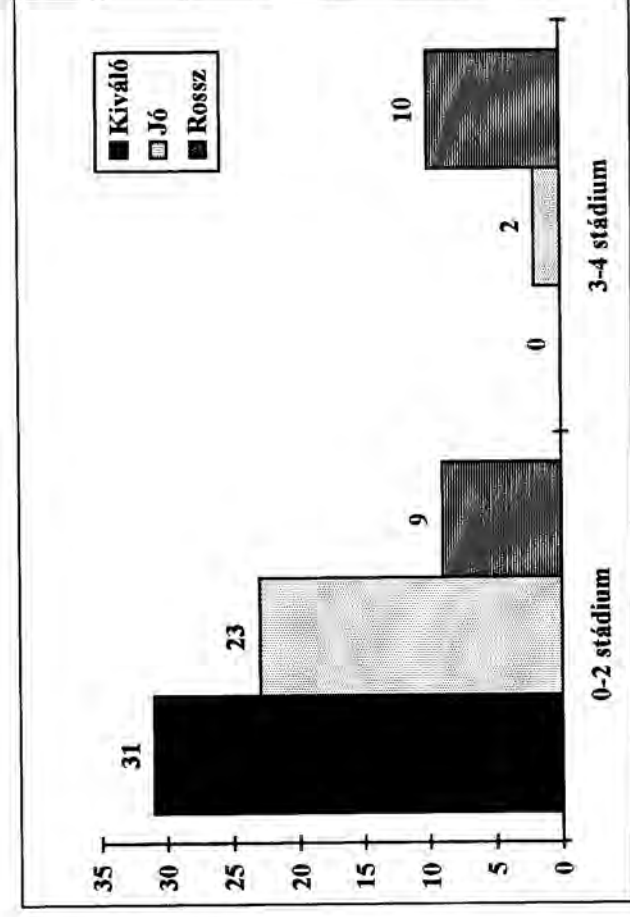
4.4.1. VARUS DEFORMITÁS

a) *Magas tibia osteotomia*

A csoportban 75 beteget utánvizsgáltunk, átlagos követési idő 5 év (1-16). A műtéli eredményeket a beteg elégedettsége alapján a 4.3. ábra foglalja magában.

b) *Az arthrosis preoperatív súlyossága:*

63 osteotomiát az arthrosis korai stádiumaiban (Ahlbäck 0-2), 12 beteget a késői stádiumokban operáltunk (Ahlbäck 3-4). A műtéli eredményeket az arthrosis preoperatív súlyosságának függvényében a 4.4. ábrán mutatjuk be.



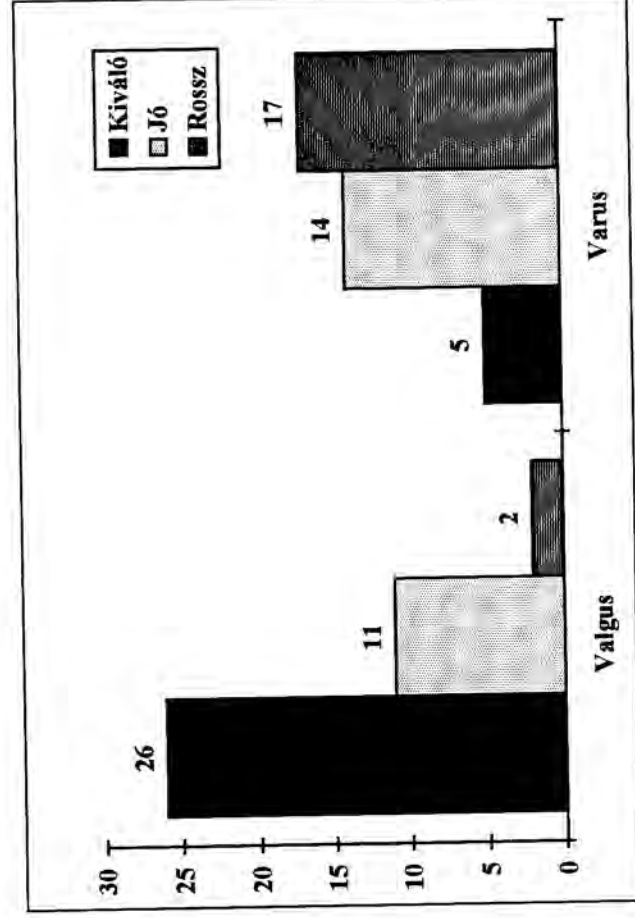
4.4. ábra *Magas tibia osteotomia eredményei varus deformitás korrekciója esetén az arthrosis preoperatív súlyosságának függvényében. (n=75)*

c) *Femoro-tibialis (FT) tengely:*

Az utánvizsgálat időpontjában a FT tengely valgus helyzetben volt 39 betegben, míg varusban 36 esetben. A műtéti eredményeket a FT tengely függvényében a 4.5. ábrán mutatjuk be.

A HSS pontszám 66 és 92 közt volt a FT valgus csoportban (átlag:84). Az FT tengely átlagos értéke a kiválónak minősülő csoportban 6° valgus (3-12).

A varusra korrigált végtagokon a tengelyeltérés átlaga 2° varus volt (0-12), ezen betegek esetén az HSS pontszám 62 és 84 közt változott, átlagosan 71 pont volt. A két csoport közt a különbség szignifikáns ($p<0,05$).



4.5. ábra Varus deformitás kezelésére alkalmazott magas tibia osteotomia eredményei az elért tengelykorrekció függvényében. (n=75)

4.4.2. VALGUS DEFORMITÁS

Valgus deformitás korrekciójára elvégzett 12 magas tibia osteotomiát értékeltünk 5.5 év átlagos követési idővel (1-17). Supracondyler femur osteotomia 19 szerepel az anyagunkban, átlagosan 4 év követési idővel (1-16).

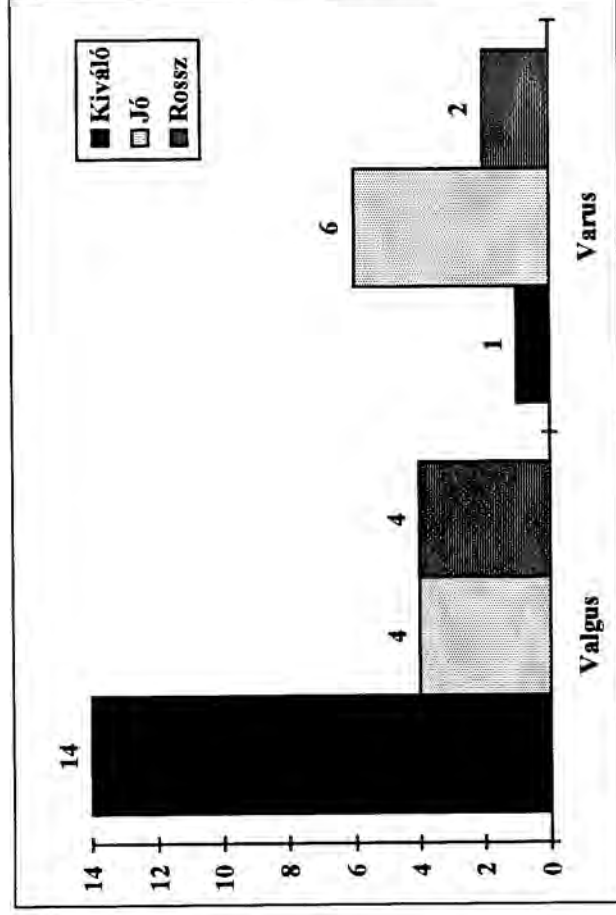
A valgus térdarthrosis kezelésére alkalmazott korrekciós osteotomiák összesített eredményeit a beteg elégedettségének függvényében a 4.3. ábrán mutatjuk be.

A valgus csoportban magas tibia osteotomiával kezelt betegek eredményei közül a következő adatok érdemelnek kiemelését. A kiváló eredményű betegek közül 2 posttraumás eset volt, ahol a tibia fractura valgus tengelyeltéréssel gyógyult. Ezen betegek követési ideje 4 ill. 6 év volt. A másik 2 kiváló esetben a követési idő mindössze 1 illetve 1,5 év.

a) *Femoro-tibialis (FT) tengely*

Az FT tengely az utánvizsgálat időpontjában 22 esetben valgus míg 9 esetben varus volt. FT valgus esetén a HSS pontszám 66 és 93 közt szórt átlagosan 84 pont volt. FT varus esetében az HSS pontszám 62 és 86 közt volt átlagosan 73 pont. A kiváló eredményű csoportban az átlagos FT tengely 8° valgus (3-16).

A műtéti eredményeket az utánvizsgálatkor talált varus ill. valgus tengely függvényében a 4.6. ábrán mutatjuk be.



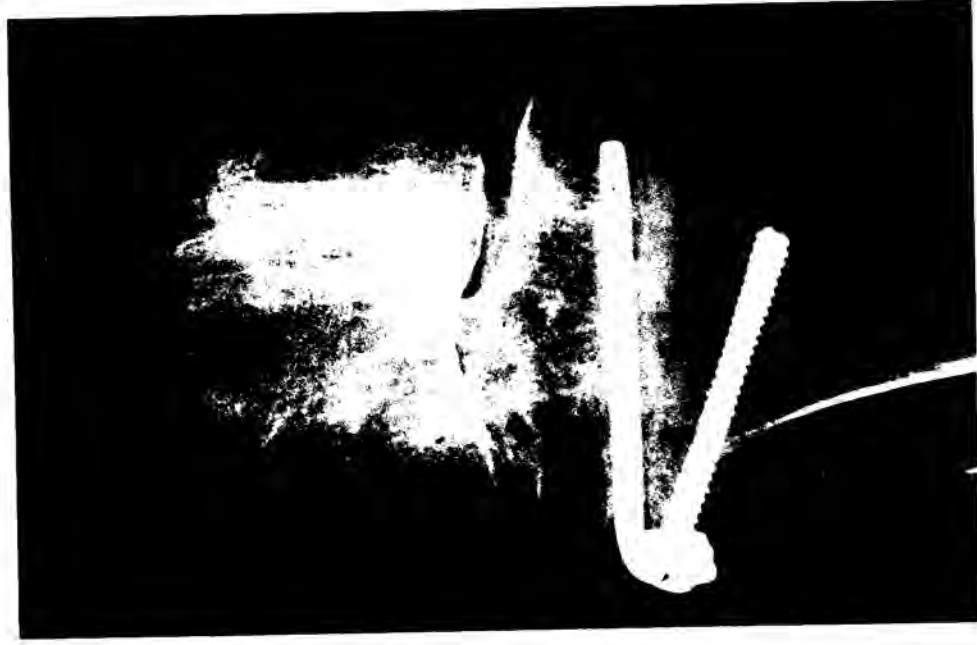
4.6. ábra *Valgus térdarthrosis kezelésében alkalmazott osteotomiák eredményei az elért tengelykorrekció függvényében. (n=31)*

4.5. MEGBESZÉLÉS

Magas tibia osteotomiát, különösen a protézis szűkítését elterjedése előtt, gyakran alkalmaztunk a varus térdarthrosis műtéti kezelésében. Eredményességét illetően a kiváló vagy jó esetek arányát az irodalomban különböző szerzők 70% (3) és 92% (4) közt adják meg. Az általános vélemény szerint a beavatkozás hosszú távú sikerének kulcsa a mechanikai tengely helyreállítása és ezáltal a mediális compartment tehermentesítése. Varus térdarthrosis miatt elvégzett korrekciós osteotomia után Fujisawa (5) regresszív radiológiai kép mellett arthroscopos vizsgálattal rostos porc regenerációt észlelt a mediális ízfélben. A radiológiai kép javulását időnként korrekciós osteotomian átsetett betegeinknél magunk is észleltük (4.7., 4.8. ábra).



4.7 ábra *Varus térdarthrosis osteotomia előtti radiológiai képe*



4.8 ábra *Magas tibia osteotomia után 1 évvel regresszív radiológiai jelek, pl. mediális ízrés felnyílása*

Saját beteganyagunk utánvizsgálata az irodalomból idézethez hasonló eredményeket adott, mivel a kiváló vagy jó esetek aránya 75% volt. Adataink szerint a műtéti eredményességet befolyásoló faktorok közül a femorotibialis tengely helyreállítása, valamint az arthrosis preoperatív súlyossága a legfontosabb tényezők.

Mivel a műtét elvi lényege a mediális ízfélben lévő túlterhelés megszüntetése, a postoperatív FT tengelynek a valgus tartományban kell lennie. A FT valgus optimális értékét illetően az irodalomban különböző állásfoglalások jelentek meg. Myrerts (6) enyhe túlkorrekciót tart szükségesnek míg Kettelkamp (7) szerint a fiziológias körüli értékek az

ideálisak.

Saját vizsgálataink azt igazolták, hogy a kiváló vagy jó eredményű betegeknel a korrekció átlaga 6° valgus volt. A FT valgus meghatározó szerepére utal az az eredmény is, miszerint ezen betegeknel a rossz eredmény aránya minimális volt, míg FT varus esetén a műtétek 1/3-a kudarcral végződött. Ezen szubjektív értékeléssel megegyező tendenciát igazolt a HSS pontrendszerrel történt felmérés is.

A műtéti eredményeket döntően meghatározó másik tényező az arthrosis preoperatív súlyossága. Utánvizsgálatunk során nem találtunk kiváló eredményű műtétet a késői (Ahlbäck 3-4) stádiumban elvégzett beavatkozások között, sőt ellenkezőleg, a rossz esetek száma ugrásszerűen megnőtt. Hasonló megfigyeléseket publikált Tjornstand (8) az irodalomban. Így megállapítjuk, hogy késői stádiumban végzett korrekciós osteotomia nem kecsgetet jó prognózással. Ugyan ezekben az esetekben is javulhatnak átmenetileg a beteg panaszai, ez azonban valószínűleg csak az osteotomia biológiai, intraosstealis nyomást csökkentő hatásának tudhatók be (9).

Valgus térdarthrosis kezelésében magas tibia osteotomia mellett a supracondyler femur osteotomia is elterjedt műtéti megoldás. Magas tibia osteotomia prognózisát valgus térdek esetén az irodalom nagyobb részét kevésbé kedvezőnek tartja, mint varus deformitás fennállásakor (10,11), ugyanakkor Coventry (12) szerint kellően megválogatott esetekben tibialis korrekcióval is hosszú távú jó eredményeket kaphatunk. Supracondyler femur osteotomiával ugyanakkor megbízhatóan jó eredményekről számolt be Healy (13) valamint McDermott (14).

A tibialis ill. femorális korrekció korrekt megválasztásával az irodalom kiterjedten foglalkozik. Az indikáció során a deformitás lokalizációját, a tengelyeltérés nagyságát, valamint az ízés várható postoperatív dőlését kell figyelembe venni. Coventry (15) szerint 12° valgusnál nagyobb preoperatív tengelyeltérés, illetve az ízés 10° -nál nagyobb postoperatív dőlése a horizontális síkban supracondyler korrekciót indikál. Shoji (10) akkor tart szükségesnek femorális osteotomiát, ha az ízés dőlése tibialis korrekció esetén 15° -nál nagyobbak várható. Mindezen megfontolások mögött az a

tény áll, hogy a valgus deformitások döntő többsége a distalis femurvég fokozott valgításának következménye (16). Ezért, ha a korrekciót a proximális tibia végen végezzük, az izrés dőlése a horizontális síkban elkerülhetetlen. Ez a dőlés az ízületi porcban nyíróerők fellépéséhez vezet, ami bizonyos határon túl instabilitáshoz, a tibia subluxatiójához és ezzel az arthrosis progressziójához vezet. (Lásd 4.9., 4.10. ábra)



4.9. ábra A tibia plateau mediális dőlése 2 évvel valgus deformitás kezelésére alkalmazott magas tibia osteotomia után



4.10. ábra *Az arthrosis progressiója és a tibia subluxációja 12 évvel valgus deformitás kezelésére alkalmazott magas tibia osteotomia után*

Mindezek alapján a fokozott femorális valgítással kísért térdarthrosis kezelésében tibiális korrekció alkalmazása nem ajánlott. Ezen elvi megfontolást támasztotta alá beteganyagunk utánvizsgálata is, amely szerint a supracondylar femur osteotomia egyértelműen felülmúlta a tibiális korrekció eredményeit. Természetesen azokban az esetekben, ahol a valgus deformitás oka a tibiális oldalon van (pl. posttraumás eseteink) magas tibia osteotomia a jó eredménnyel biztató eljárás.

Az FT tengely valgusra korrigálása és a műtéti eredményesség közt valgus deformitás miatti korrekciós osteotomiák után is pozitív összefüggést

találtunk, azonban ez korántsem volt olyan szoros, mint varus deformitas esetén. A FT valgus ellenére látott rosszabb eredmények az előbbiekkben kifejtett tibiális korrekció után kialakuló ízés dőléssel magyarázhatók, mely korrektt FT tengely ellenére is az arthrosis progressiójához vezethet.

Betegeink utánvizsgálata alapján eredmények a következőkben foglhatók össze:

1. Korrekciós osteotomiák válogatott esetekben eredményesen alkalmazhatók a unikompartmentális, tengelyeltéréssel párosuló térdarthrosis műtéti kezelésében.
2. A beavatkozás az arthrosis korai stádiumaiban (Ahlbäck 0-2) a legjobb prognózisú, előrehaladott esetekben legfeljebb átmeneti javulást eredményez.
3. A műtéttel a FT tengelyt valgusra kell korigáni, melynek értéke a fiziológias (5-7°) körül legyen.
4. Valgus térdarthrosis esetén általában supracondyler osteotomia a választandó eljárás, magas tibia osteotomia csak speciális indikáció alapján (pl. posttraumás tibia deformitás) ajánlott.

4.6. IRODALOM

1. Ahlbäck S. Osteoarthritis of the knee. A radiographic investigation. *Acta Radiol.* 1968; 277(Suppl):1-72.
2. Ranawat CS, Insall J, Shine J. Duo condylar knee arthroplasty. *Clin Orthop.* 1976; 120:76-82.
3. Rudan JF, Simurda MA. Valgus high tibial osteotomy. *Clin Orthop.* 1991; 268:157-160.
4. Healy WL, Riley LH, Jr. High tibial valgus osteotomy: a clinical review. *Clin Orthop.* 1986; 209:227-233.
5. Fujisawa Y, Mashura K. The effect of high tibial osteotomy on osteoarthritis: an arthroscopic study of 54 knee joints. *Orthop Clin North Am.* 1979; 10:585-608.
6. Myrner R. High tibial osteotomy with overcorrection of varus malalignment in medial gonarthrosis. *Acta Orthop Scand.* 1980; 51:557-560.
7. Kettelkamp DB, Chao MS. A method for quantitative analysis of medial and lateral forces at the knee during standing. *Clin Orthop.* 1972; 83:202-213.
8. Tjornstrand BAE, Eglund N, Hagstedt BV. High tibial osteotomy. *Clin Orthop.* 1981; 160:124-136.
9. Arnoldi CC, Lemperg RK, Linderholm H. Intraosseous hypertension and pain in the knee. *J Bone Joint Surg.* 1975; 57B:360-363.
10. Shoji H, Insall J. High tibial osteotomy for osteoarthritis of the knee with valgus deformity. *J Bone Joint Surg.* 1973; 55A: 963-973.
11. Harding ML. A fresh appraisal of tibial osteotomy for osteoarthritis of the knee. *Clin Orthop.* 1976; 114:223-234.
12. Coventry MB. Proximal tibial varus osteotomy for osteoarthritis of the lateral compartment of the knee. *J Bone Joint Surg.* 1987; 69A:32-38.
13. Healy WL, Angelen JO, Wasilewski SA, et al. Distal femoral varus osteotomy. *J. Bone Joint Surg.* 1988; 70A:102-109.

14. McDermott PAG, Finkelstein JA, Farine I, et al. Distal femoral varus osteotomy for valgus deformity of the knee. *J Bone Joint Surg.* 1988; 70A:110-116.
15. Coventry MB. Upper tibial osteotomy for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg* 1985; 67A:1136-1140.
16. Maquet PG, Pelzer GA. Evolution of maximum stress in osteoarthritis of the knee. *J Biomech.* 1977; 10:107-117.

5.

ÚJ EREDMÉNYEK

A térdarthrosis etiológiája valamint műtéti kezelése területén végzett kísérletes és klinikai munka új eredményei az alábbiakban foglalhatók össze:

5.1. Tibia angulációs modell:

1. A synoviális hártya hisztológiai vizsgálata az angulált oldali térdizületekben enyhe synovitist mutatott a kontrollokhoz képest, mely az ízület túlterheléssel szembeni védekező reakciója részének tekinthető.
2. Hisztológiai vizsgálatok és a Mankin rendszerrel történt kiértékelés igazolta, hogy 30 fok valgus anguláció után ugyan a Mankin score a túlterhelt ízfélben magasabb, de súlyos arthrosis sem a tibiális sem a femorális ízfélszínen nem alakult ki.
3. Scanning elektronmikroszkópia megerősítette, hogy a jelentős anguláris deformitás talaján 12 hetes követési idő esetén csak enyhe, legfeljebb mérsékelt fokú, és jól lokalizált porcfelszín lesió alakul ki a tibia plateauak centrális, teherviselő, meniscussal nem fedett területén
4. Immunhisztológia az arthrosis markernek tekintett 3-B-3 (-) és 7-D-4 epitópokkal nem mutatott fokozott expressziót a valgus angulált végtagok térdizületében a nem operált oldalhoz viszonyítva. Ez az eredmény azt igazolja, hogy a tengelyeltérés következtében 12 hét elteltével nem alakultak ki a túlterhelt ízfélben olyan metabolikus változások a proteoglyacn anyagcsere általunk vizsgált részleteiben melyek az arthrosisos porcára jellemzőek.

5.2. Ízfelszín incongruencia modell

1. Az ízületi lépcső környezete korrekt repositio és stabilizáció esetén minden esetben az ízfelszín rostos porcok inváziója nélkül gyógyult.
2. 0,5 mm ízfelszíni lépcső a hisztológiailag minden vizsgálati időpontban remodeláció, adaptáció jeleit mutatta, melyek a következők:
 - a) a magas oldalról az alacsony oldal felé hajló lebeny alakult ki, mely minden vizsgálati időpontban jelen volt, így a kezdeti éles incongruitás csökkentésének legfontosabb komponense.
 - b.) az alacsony oldalon a sérülés közelében a porcvastagság megnőtt, mely 6 hét után vált kifejezetté és 24 hétnél is jelen volt - szintén az adaptáció, incongruencia csökkentés eszköze.
3. Morfológiailag a sérülés környezetében kezdettől fogva mérsékelt porckárosodás jelei voltak láthatók, melyek jelentős progressziót 24 hét alatt sem mutattak.
4. A femur condylusban a sérüléstől távolabbi területeken (1 mm-nél távolabb) pathológiás eltéréseket nem észleltünk.
5. A lépcsővel szemben fekvő tibia plateauakon a Mankin féle stádium beosztást használva nem találtunk porc degenerációt.
6. Autoradiographiás vizsgálat a sérülés környezetében három fázisú metabolikus választ mutatott a femur condylusokban. A sérülés után 3 héttel az érintett területen lokálisan a proteoglycanok termelése jelentősen fokozódott, mely 6 hét elteltével egy széles sávban inaktív stádiumba ment át. 24 héttel a műtét után a lépcső környezetében a proteoglycan termelés részleges normalizálódását láttuk. Az eredményeket image-analitikus mérések statisztikai szignifikancia szintjén is igazolták.

7. Immunhisztológiai vizsgálatok kimutatták, hogy a korai postoperatív időpontokban mind a 3-B-3 (-), mind a 7-D-4 epitopok megjelenése a lépcső környezetében fokozódik. A késői fázisban a 3-B-3 (-) expressziója csökken, míg a 7-D-4 változatlan marad. A távoli condylus területeken az epitopok jelenléte a kontrollokéval egyezik.

8. A lépcsővel szemben fekvő tibia plateauokban a 3-B-3 (-) és 7-D-4 epitopok megjelenése a kontroll csoporttal megegyező, azaz sem a hisztológiai sem immunhisztológiai vizsgálatok nem támasztják alá 0,5 mm magas izületi incongruencia arthrosist előidéző voltát 24 hetes követési idővel nyúl térdizületében.

5.3. Térd körüli korrekciós osteotómian átesett betegek utánvizsgálata

1. A műtét eredményességét alapvetően befolyásolja a térdarthrosis preoperatív súlyossága. Korai, 0-2 stádiumban elvégzett műtét eredményessége szignifikánsan jobb, mint a késői, 3-4 stádiumé.
2. Azon betegekben akiknél az utánvizsgálatkor a femoro-tibialis szög valgus tartományba esett a műtét mind a szubjektív megítélés, mind a HSS score alapján eredményesebb.
3. Valgus térdarthrosis kezelése során femorális korrekció jobb eredményt ad.
4. Valgus térdarthrosis kezelésében a tibialis korrekció a tibia plateau postoperatív dőlése miatt csak kivételes esetekben indikált.

Kísérletes vizsgálataink tapasztalatait összegezve megállapítjuk, hogy az ízületi porc jelentős toleranciát mutatott mindkét vizsgált prearthrotikus állapot károsító hatásaival szemben. Ugyan az állatkísérletes modelleken látott folyamatok nem adaptálhatóak közvetlenül humán beteganyagra, eredményeink arra utalnak, hogy mérsékelt fokú tengelyeltérés illetve ízületi incongruencia önmagában nem tekinthető gyorsan progresszív arthrosis egyedüli okának. Rapid ízületi destrukció kialakulásban egyéb kóroki tényezők, mint pl. genetikus faktorok, konstitucionális tényezők illetve több prearthrotikus állapot kombinálódása játszhat szerepet. Ezek részletes vizsgálata a jövőben tervezett vizsgálataink témakörét képezi.