



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Ν. ΜΑΛΙΖΟΣ

Διδακτορική Διατριβή

**“ΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ
ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΡΗΞΗ ΚΑΙ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΠΡΟΣΘΙΟΥ ΧΙΑΣΤΟΥ ΣΥΝΔΕΣΜΟΥ:
ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ”**

υπό

ΣΩΤΗΡΙΟΥ Γ. ΜΙΧΑΛΙΤΣΗ

ΙΑτρού Ορθοπαιδικού Χειρουργού

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2015

©2015 Σωτήριος Μικαλίτσας

Έγκριση από τη 2^η Γενική Συνέλευση Ειδικής Σύθεσης της 18-2-2009

“Η έγκριση της διατριβής από την Ιατρική Σχολή δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα”

(Νόμος 5443/32, άρθρο 2000 παρ.2)

Εγκρίθηκε από τα μέλη της επταμελούς επιτροπής, που ορίστηκε στην 1^η Συνέλευση Ειδικής Σύγκλησης στις 30-9-2015.

- 1^{ος} Εξεταστής Δρ. Ασπασία Τσέζου
(Επιβλέπουσα) Καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής Δρ. Κωνσταντίνος Ν. Μαλίζος
Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής Δρ. Μαριάννα Βλυχού
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 4^{ος} Εξεταστής Δρ. Θεόφιλος Καραχάλιος
Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής Δρ. Ζωή Νταϊλιάνα
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ορθοπαιδικής, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής Δρ. Σωκράτης Βαρυτιμιδής
Αναπληρωτής Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής Δρ. Μιχαήλ Χαντες
Αναπληρωτής Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Πίνακας περιεχομένων

σελ. 4πίνακας περιεχομένων
σελ. 13ευχαριστίες
σελ. 15σύντομο βιογραφικό
σελ. 20περίληψη
σελ. 21summary
σελ. 23συντομογραφίες
σελ. 25επιστημονικές δημοσιεύσεις από την παρούσα διατριβή

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

σελ. 27ΕΙΣΑΓΩΓΗ
σελ. 29	Κεφάλαιο 1.....ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΓΟΝΑΤΟΣ
σελ. 29	1.1.....ΟΣΤΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ
1.1.1..... Επιγονατίδα
1.1.2. Εγγύς επιφάνεια κνήμης
1.1.3.....Μεσοκονδύλιο έπαρμα
1.1.4..... Άπω επιφάνεια μηριαίου
σελ. 34	1.2.....ΜΗΝΙΣΚΟΙ
1.2.1..... Έσω μηνίσκος
1.2.2.Έξω μηνίσκος
Σελ. 37	1.3.....ΕΞΩΑΡΘΡΙΚΕΣ ΣΥΝΔΕΣΜΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ

1.3.1.....	Αρθρικός θύλακος
1.3.2.....	Έξω μαλακά μέρια
1.3.3.	Έσω μαλακά μέρια
σελ. 42	1.4.....ΕΝΔΟΑΡΘΡΙΚΕΣ ΣΥΝΔΕΣΜΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ
1.4.1.	Πρόσθιος χιαστός σύνδεσμος
1.4.2.....	Οπίσθιος χιαστός σύνδεσμος
σελ. 45	Κεφάλαιο 2.....ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ
σελ. 49	Κεφάλαιο 3.ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΑΡΘΡΙΚΟΥ ΧΟΝΔΡΟΥ
σελ. 49	3.1.....ΧΟΝΔΡΟΚΥΤΤΑΡΑ
σελ. 50	3.2.....ΚΟΛΛΑΓΟΝΟ
σελ. 51	3.3.....ΠΡΩΤΕΟΓΛΥΚΑΝΕΣ
σελ. 52	3.4.....ΑΡΘΡΙΚΟ ΥΓΡΟ
σελ. 52	3.5.....ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΑΡΘΡΙΚΟΥ ΧΟΝΔΡΟΥ
Σελ. 53	Κεφάλαιο 4.....ΡΗΞΗ ΠΡΟΣΘΙΟΥ ΧΙΑΣΤΟΥ ΣΥΝΔΕΣΜΟΥ
Σελ.53	4.1.....ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ
Σελ. 56	4.2.....ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ
Σελ. 57	4.3.....ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΟΥ ΓΟΝΑΤΟΣ ΜΕ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΠΧΣ

Σελ. 58	4.4.....	Η ΚΑΚΩΣΗ ΤΟΥ ΧΟΝΔΡΟΥ ΣΕ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ
σελ. 60	Κεφάλαιο 5.....	ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΡΗΞΗΣ ΠΧΣ
σελ. 62	Κεφάλαιο 6.....	ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΡΗΞΗΣ ΠΧΣ
σελ. 62	6.1.....	ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ
σελ. 63	6.2.	ΤΥΠΟΙ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ
	6.2.1.	Μόσχευμα επιγονατιδικού τένοντα
	6.2.2.	Μόσχευμα οπισθίων μηριαίων
	6.2.3.	Αλλομοσχεύματα-συνθετικά μοσχεύματα
Σελ. 65	6.3.....	ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ
	6.3.1.....	Τοποθέτηση ασθενούς
	6.3.2.....	Λήψη μοσχεύματος οπισθίων μηριαίων
	6.3.3.....	Λήψη μοσχεύματος επιγονατιδικού τένοντα
	6.3.4.....	Αρθροσκοπικές πόρτες
	6.3.5.....	Τοποθέτηση κνημιαίου τούνελ
	6.3.6.....	Τοποθέτηση μηριαίου τούνελ
	6.3.7.....	Πέρασμα και σταθεροποίηση μοσχεύματος

8.2.1.4	Χρόνος από Τραυματισμό ως το Χειρουργείο(ΧΑΤ)
8.2.1.5.....	Συνδεσμοπλαστική με μονή έναντι διπλής δέσμης
8.2.2.....	Δημογραφικοί παράγοντες
8.2.2.1	Υπολειπόμενη μυϊκή ατροφία και καλαρότητα
8.2.2.2.....	Ηλικία
8.2.2.3.....	Φύλο
8.2.2.4.....	Παχυσαρκία
8.2.2.5.....	Ευθυγράμμιση γόνατος
σελ. 94	8.3.....ΒΑΘΜΟΝΟΜΗΣΗ ΧΟΝΔΡΙΝΩΝ ΒΛΑΒΩΝ
σελ. 97	8.4.....ΣΗΜΑΣΙΑ ΣΥΝΟΔΩΝ ΒΛΑΒΩΝ
8.4.1.....	Επίδραση συνοδών μηνισκικών βλαβών
8.4.2	Επίδραση συνοδών κακώσεων του μυελού
Σελ. 98	8.5ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟ ΤΗΣ ΑΡΘΡΩΣΗΣ
8.5.1.....	Κυτταρικοί
8.5.2.....	Μηχανοβιολογικοί
8.5.3.....	Μοριακοί και μεταβολικοί

Β.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

σελ. 107.....	ΕΙΣΑΓΩΓΗ
---------------	----------

σελ. 110 Κεφάλαιο 1.....ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

σελ.110 1.1.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1.1.2.Κριτήρια συμμετοχής

1.2.3..... Ερωτηματολόγια αυτό-αξιολόγησης

σελ. 111 1.2ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ ΚΑΙ
ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

σελ.114 1.3..... ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

σελ.114 1.4ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1.4.1.....Επίπτωση μηνισκικών βλαβών και ΧΑΤ

1.4.2..... Επίπτωση βλαβών αρθρικού χόνδρου και βαρύτητα αυτών σε
σχέση με τον ΧΑΤ

1.4.3.....Προεγχειρητικά σκορ αξιολόγησης και ενδαρθρική παθολογία

**σελ. 121 Κεφάλαιο 2.....ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΩΝ
ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ**

σελ.121 2.1ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

σελ.121 2.2ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ

σελ.122 2.3ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΒΛΑΒΩΝ

σελ.123 2.4ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

σελ.124 2.5ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.5.1..... Μηνισκική παθολογία

2.5.2.Παθολογία αρθρικού χόνδρου

σελ. 129	Κεφάλαιο 3.....ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΟΡΙΑΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ
σελ.129	3.1..... ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ
σελ.129	3.2ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΚΑΙ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΧΟΝΔΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ
	3.2.1Συνθήκες καλλιέργειας χονδροκυττάρων
	3.2.2Υλικά απομόνωσης και καλλιέργειας χονδροκυττάρων
	3.2.3Πρωτόκολλο απομόνωσης και καλλιέργειας χονδροκυττάρων
σελ. 133	3.3ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ RNA ΑΠΟ ΧΟΝΔΡΟΚΥΤΤΑΡΑ ΚΥΤΤΑΡΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑΣ
	3.3.1Υλικά απομόνωσης RNA
	3.3.2Πρωτόκολλο απομόνωσης RNA
σελ. 135	3.4ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟΥ DNA
	3.4.1Υλικά για τη σύνθεση cDNA
	3.4.2..... Πρωτόκολλο σύνθεσης cDNA
	3.4.3Ποσοτικοποίηση των mRNA μεταγράφων των γονιδίων MMP-13, IL-6 και IL-1β με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (real-time PCR)
	3.4.3.1Γενικές αρχές ποσοτικής αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (real-time PCR)
	3.4.3.2Υλικά που χρησιμοποιήθηκαν για τον ποσοτικό προσδιορισμό των mRNA μεταγράφων των υπό μελέτη γονιδίων
	3.4.3.3Ποσοτικός προσδιορισμός των mRNA μεταγράφων των γονιδίων

σελ. 141	3.5	ΕΞΑΓΩΓΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ Western Blot
	3.5.1	Υλικά απομόνωσης πρωτεϊνών
	3.5.2.....	Πρωτόκολλο απομόνωσης πρωτεϊνών
	3.5.3	Υπολογισμός ποσότητας πρωτεϊνών - Μέθοδος Bradford
	3.5.4	Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών σε πήκτη πολυακρυλαμιδίου- SDS
	3.5.4.1.....	Γενικές αρχές της μεθόδου
	3.5.4.2	Υλικά ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών
	3.5.4.3	Πρωτόκολλο ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών
	3.5.5.....	Ανοσοαποτύπωση πρωτεϊνών(Western Blot)
	3.5.5.1.....	Αρχή της μεθόδου
	3.5.5.2	Υλικά ανοσοαποτύπωσης
	3.5.5.3	Πρωτόκολλο ανοσοαποτύπωσης πρωτεϊνών
σελ. 149	3.6.....	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ
σελ. 150	3.7.....	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
	3.7.1	Μελέτη της έκφρασης των γονιδίων της IL-1β και της IL-6 σε καλλιέργειες φυσιολογικών χονδροκυττάρων και χονδροκυττάρων προερχόμενων από ασθενείς με ΠΧΣ
	3.7.2.....	Έκφραση της μεταλλοπρωτεϊνάσης-13 (MMP-13)
	3.7.3.....	Έκφραση κασπάσης-3
σελ. 155	Κεφάλαιο 4.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ (FOLLOW-UP)

σελ.156	4.1.....ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΟΥ FOLLOW-UP
σελ. 160	4.2..ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΥ FOLLOW-UP
4.2.1χόνδρινες βλάβες
4.2.2μηνισκικές βλάβες

σελ. 167 Κεφάλαιο 5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

σελ. 167	5.1.....ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ
σελ. 171	5.2.....ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ
σελ. 174	5.3ΜΟΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ
σελ. 176	5.4.....FOLLOW-UP
5.4.1.....κλινικά ευρήματα
5.4.2.....απεικονιστικά ευρήματα
5.4.2.1.....εξέλιξη χόνδρινων βλαβών
5.4.2.2.....κατάσταση μηνίσκων και εξέλιξη χόνδρινων βλαβών

σελ. 183.....ΕΠΙΛΟΓΟΣ

σελ. 185.....ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

σελ. 194.....ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Ευχαριστίες

Θέλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής Αξιολόγησης και Παρακολούθησης για την αμέριστη υποστήριξή τους, καθοδήγηση και μεθοδολογικές συμβουλές κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κο Κωνσταντίνο Ν. Μαλίζο για την ευκαιρία που μου έδωσε με την ανάθεση της διδακτορικής διατριβής και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε δίνοντάς μου πρόσβαση στα αρχεία ασθενών της Ορθοπαιδικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.

Ευχαριστώ την Καθηγήτρια κα Ασπασία Τσέζου για την άρτια επίβλεψη και παροχή υλικού απαραίτητου για τη συγγραφή του γενικού μέρους της διατριβής και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κα Μαριάννα Βλυκού, χωρίς της οποίας τις διαρκείς παραινέσεις η διατριβή και η συγγραφή δημοσιεύσεων σε διεθνή περιοδικά δε θα είχε ολοκληρωθεί. Και οι δυο κατάφεραν παρά τις οικονομικές δυσπραγίες να υποστηρίξουν υλικά μέσα από τα Τμήματά τους, εξετάσεις απαραίτητες για την επίτευξη του στόχου.

Επίσης, ιδιαίτερη μνεία χρήζει η συμβολή του Αναπληρωτή Καθηγητή κου Μιχάλη Χαντέ ως ειδικού επί των αθλητικών κακώσεων, κατά την περίοδο συλλογής του απαραίτητου δείγματος ασθενών και κατά τη συγγραφή των δημοσιεύσεων, για τη συμβουλευτική του και την εν γένει υποστήριξή του. Παρομοίως ευχαριστώ τον κο Γιώργο Μπασδέκη, αρκετοί ασθενείς του οποίου συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Θα ήθελα επιπλέον να ευχαριστήσω τους συναδέλφους ειδικευόμενους της Ορθοπαιδικής Κλινικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κατά την περίοδο 2009-2011 για τη βοήθεια που προσέφεραν στη συλλογή στοιχείων, συμπλήρωση ερωτηματολογίων ασθενών και αποστολή δειγμάτων χόνδρου. Η καλλιέργεια των χονδροκυττάρων, καθώς και το πειραματικό

μοριακό σκέλος της μελέτης (PCR πραγματικού χρόνου και ανοσοαποτύπωση), επιτεύχθηκαν χάρη στην αφανή εργασία της κας Ιωάννας Παπαθανασίου, Πανεπιστημιακό υπότροφο του εργαστηρίου Κυτταρογενετικής και Μοριακής Γενετικής. Την ευχαριστώ θερμά. Τέλος, η προεγχειρητική και ιδιαίτερα η μετεγχειρητική διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας δε θα ήταν εφικτή χωρίς τη βοήθεια των συνεργατών του Τμήματος Μαγνητικής Τομογραφίας.

Ευχαριστώ το μαθηματικό κο Πασχάλη Θρήσκο για τη στατιστική ανάλυση, όπου χρειάστηκε.

Ένα μεγάλο «ευχαριστώ» στη σύζυγό μου Κατερίνα για την υπομονή της αυτό το διάστημα.

Σύντομο βιογραφικό

Όνοματεπώνυμο: Σωτήριος Γ. Μιχαλίτσας

Ημερομηνία γέννησης: 27.04.1976

Οικογενειακή κατάσταση: παντρεμένος – 2 παιδιά

Στοιχεία επικοινωνίας: Τηλ: 00306937596887, 00491706655992,

e-mail : sotgmix@yahoo.gr.

Ξένες γλώσσες: αγγλικά-γερμανικά

Εκπαίδευση

1993 Εισαγωγή στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

2000 Αποφοίτηση με βαθμό λίαν καλώς

2000-2001 Υπηρεσία Υπαίθρου στο Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων και στο Κέντρο Υγείας Πύλης.

2002 Γενική Χειρουργική στην Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

2002-2003 Θωρακοχειρουργική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας ως υπεράριθμος ειδικευόμενος ιατρός.

2003-2004 Στρατιωτική μου θητεία σε διάφορες μονάδες της Πολεμικής Αεροπορίας(Τρίπολη,Γ.Ν.Α Αθηνών,Κάρπαθος,Λάρισα 110 ΠΜ).

2004-2005 Fellowship στην Ορθοπαιδική Κλινική του Νοσοκομείου Wichernhaus-Rummelsberg στη Νυρεμβέργη Γερμανίας, με αντικείμενα της χειρουργική ώμου και την εγκεφαλική παράλυση σε παιδιά.

2006-2011 Ειδικευόμενος ιατρός Ορθοπαιδικής στην Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, από όπου και έλαβα τον Τίτλο της ειδικότητας του Ορθοπαιδικού Χειρουργού στις 14.2.2011. Κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσής μου για την ειδικότητα, συμπλήρωσα το σκέλος της εκπαίδευσής μου για τη χειρουργική σπονδυλικής στήλης στην Ορθοπαιδική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Magdeburg Γερμανίας(Μάρτιος-Ιούνιος 2010).

2.10.2011 Fellow of European Board of Orthopaedics and Traumatology (επιτυχών στην εξέταση για κτήση του τίτλου στο Παρίσι)

29.10.2015 Eurospine Diploma (επιτυχών στην εξέταση για κτήση του τίτλου-Strassburg)

Παρούσα θέση

Από τον Φεβρουάριο του 2012 ζω μόνιμα στο Dortmund Γερμανίας και εργάζομαι σαν επιμελητής στην Κλινική Σπονδυλικής Στήλης(Klinik für Wirbelsäulenchirurgie) του Klinikum Dortmund.

Μέλος επιστημονικών εταιρειών

- 1.Ελληνική Εταιρείας Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας
- 2.European Bone and Joint Infection Society(EBJIS)
3. Eurospine Organisation

Δημοσιεύσεις - συγγραφικό έργο

1. M Vlychou, M Hantes, **S. Michalitsis**, A.Tsezou, I Fezoulidis, KN Malizos. “Chronic anterior cruciate ligament tears and associated meniscal and traumatic cartilage lesions: evaluation with

morphological sequences at 3.0T”.*Skeletal Radiology* 2011;40(6):706-709.

2. Dailiana ZH, Papatheodorou L, **Michalitsis S**, Varitimidis S. “Pediatric terrible triad elbow fracture dislocations:report of 2 cases”. *J Hand Surg Am* 2013;38:1774-8.

3. Dailiana Z, Papakostidou I, Varitimidis S, **Michalitsis S**, Veloni A, Malizos K.”Surgical treatment of hip fractures: factors influencing mortality”. *Hippokratia*. 2013;17(3):252-7.

4. **S. Michalitsis**, M.Vlychou, KN Malizos, P. Thriskos, M.Hantes. Meniscal and articular cartilage lesions in the anterior cruciate ligament-deficient knee: correlation between time from injury and knee scores. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015;23(1):232-9.

Συγγραφή του κεφαλαίου : “Assessment of a Failed(painful?) Total Joint arthroplasty” in “Bone Implant Interface in Orthopedic Surgery:Basic Science to Clinical Applications”, ISBN 978-1-4471-5408-2, Springer London 2014.

Συντονιστής της κλινικής μελέτης SMART- Surgical Multi-center Assessment of RF Ablation for the Treatment of Vertebrogenic Back Pain (Relievable Protocol Nummer: CIP 0003), στην κλινική σπονδυλικής στήλης του Klinikum Dortmund.

Αφιερώνεται

Στη μνήμη του αδελφού μου Θανάση

Στους γονείς μου

Στο Γιώργο, στο Νίκο, στην Κατερίνα

**“ΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ
ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΡΗΞΗ ΚΑΙ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΠΡΟΣΘΙΟΥ ΧΙΑΣΤΟΥ ΣΥΝΔΕΣΜΟΥ:
ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ”**

ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΥ ΜΙΧΑΛΙΤΣΗΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2015

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Δρ. Ασπασία Τσέζου, Καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας(Επιβλέπουσα)
2. Δρ. Κωνσταντίνος Ν. Μαλίζος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Δρ. Μαριάννα Βλυχού, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
Ακτινοδιαγνωστικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η φυσική ιστορία του γόνατος μετά από ρήξη ΠΧΣ είναι η ανάπτυξη πρώιμης οστεοαρθρίτιδας. Ωστόσο υπάρχουν ζητήματα που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης από τη βιβλιογραφία: ποιος είναι ο κατάλληλος χρόνος για τη χειρουργική αποκατάσταση του προσθίου χιαστού; πώς επηρεάζεται ο αρθρικός χόνδρος και οι μηνίσκοι στο διάστημα αυτό και πώς εξελίσσονται οι βλάβες αυτές με το χρόνο, μετά την αποκατάσταση του ΠΧΣ; ποια μπορεί να είναι η συμβολή των νέων απεικονιστικών μεθόδων στην ανίχνευση των χόνδρινων βλαβών πριν το χειρουργείο, αλλά και ως αναίμακτη μέθοδος follow up; Τέλος, πώς διαμορφώνεται το μοριακό-βιοχημικό περιβάλλον του χονδροκυττάρου μετά από την στροφική κάκωση του γόνατος και τι ρόλο παίζει ο χρόνος ως το χειρουργείο στην ανάπτυξη πρώιμης οστεοαρθρίτιδας;

Επιχειρήθηκε η τριπλή προσέγγιση 109 ασθενών μετά από ρήξη προσθίου χιαστού, μέσω της κλινικής αξιολόγησης, απεικόνισης του γόνατος με μαγνητική τομογραφία 3.0 Tesla και λήψης δείγματος χόνδρου για μοριακή ανάλυση.

Φαίνεται ότι οι πιθανότητες ανάπτυξης υψηλού βαθμού χόνδρινων βλαβών (3^{ου} και 4^{ου}) είναι πολύ υψηλότερες σε ασθενείς που χειρουργούνται σε διάστημα μεγαλύτερο των 12 μηνών από την αρχική κάκωση, σε σχέση με άτομα που χειρουργούνται ως 3 μήνες ή από 3 ως 12 μήνες από τον τραυματισμό. Η υπεροχή της αρθροσκοπησης έναντι της μαγνητικής τομογραφίας 3.0 Tesla ως προς την ανίχνευση χόνδρινων βλαβών είναι αδιαμφισβήτητη, ωστόσο η εισαγωγή νέων ακολουθιών ίσως να οδηγήσει σε μια πιο αξιόπιστη μη-επεμβατική δυνατότητα ανίχνευσης και ταξινόμησης των χόνδρινων βλαβών.

Επίσης, η μελέτη μας κατέδειξε ότι τα χονδροκύτταρα μετά από ρήξη ΠΧΣ παράγουν φλεγμονώδεις, καταβολικούς και αποπτωτικούς, παράγοντες και τα αυξημένα επίπεδα έκφρασης αυτών των παραγόντων

σχετίζονται με τον χρόνο από την κάκωση του γόνατος, συμβάλλοντας στην αποδόμηση του αρθρικού χόνδρου. Οι μεταβολές αυτές προσομοιάζουν αυτές που επισυμβαίνουν στο γόνατο κατά την ανάπτυξη οστεοαρθρίτιδας, υποδεικνύοντας ότι πιθανώς ο συνδυασμός παραγόντων υπεύθυνων για την ομοιοστάση του χόνδρου και της κατάλληλης χειρουργικής παρέμβασης, να οδηγήσει σε πιο αποτελεσματικές θεραπείες για την μετατραυματική οστεοαρθρίτιδα.

Τέλος, παρουσιάζονται στοιχεία από τη μετεγχειρητική παρακολούθηση 29 ασθενών, τόσο κλινικά, όσο και απεικονιστικά με ΜΤ 3Τ. Παρά τα υψηλά επίπεδα ικανοποίησης των ασθενών, όπως αντικατοπτρίζονται στα σκορ αυτό-αξιολόγησης και στην κλινική εξέταση, στο 65% των ασθενών ανιχνεύτηκαν χόνδρινες βλάβες (σχεδόν διπλασιάστηκαν σε σχέση με τις προεγχειρητικές). Η μεγαλύτερη αύξηση αφορούσε τον έξω μηριαίο κόνδυλο και ακολούθησε η επιγονατίδα και ο έσω μηριαίος κόνδυλος, υποδεικνύοντας ότι η κινηματική του γόνατος δεν αποκαθίσταται πλήρως μετά από συνδεσμοπλαστική ΠΧΣ. Η ανακατασκευή ΠΧΣ φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο όσον αφορά τους μηνίσκους, αλλά όχι και τον αρθρικό χόνδρο, ακόμα και στην ομάδα ασθενών που είχε ακέραιους μηνίσκους προεγχειρητικά. Πιο εκτεταμένες *in vitro* και *in vivo* εμβιομηχανικές μελέτες απαιτούνται για τη βελτιστοποίηση των χειρουργικών τεχνικών και την προσέγγιση της φυσιολογικής ανατομίας του ΠΧΣ.

SUMMARY

The natural history of the anterior cruciate ligament (ACL) deficient knee is the development of premature osteoarthritis. However, several issues require further investigation: which is the optimal time interval from the injury to perform an ACL reconstruction (ACLR)? How is the articular cartilage and menisci influenced at this time and how do

these structures respond after ACLR? What is the potential contribution of novel magnetic resonance imaging modalities for the detection of chondral lesions prior to surgery as well as a non-invasive follow-up tool? Last but not least, what occurs in the biochemical and molecular environment of the chondrocyte of the ACL deficient knee and what is the significance of the time elapsed from injury for the development of premature osteoarthritis of the knee?

A total of 109 patients who underwent an ACLR from 2009 till 2011 were evaluated clinically, 3.0 T magnetic resonance imaging morphological sequences were applied and articular cartilage samples were harvested and molecularly tested. The incidence of higher grade(III and IV) chondral lesions is much higher in patients who were submitted to ACLR 12 or more months after the knee injury, compared with patients who received an ACLR in an acute (within 3 months) or sub acute fashion (3 to 12 months). The superiority of arthroscopy versus 3.0T MRI regarding the detection of chondral lesions is indisputable, nevertheless the introduction of novel sequences could facilitate a more reliable non-invasive method of detecting and grading articular cartilage lesions.

Furthermore, our study demonstrated an increased expression of inflammatory, catabolic and apoptotic agents from the chondrocytes of the ACL deficient knee and a correlation with the time from injury, thus enhancing the cartilage degradation. These metabolic alterations are similar to those implicated in the pathogenesis of osteoarthritis, suggesting that pharmaceutical factors influencing cartilage homeostasis could lead to more effective treatment strategies of posttraumatic arthritis.

In the last section, clinical and imaging data at 3.0 T MRI from 29 patients at mean 2 years follow-up are demonstrated. Despite the high level of satisfaction of the patients as deflected at the self -assessment questionnaires and clinical evaluation, 65% of the patients presented

a chondral lesion (almost double compared with baseline). The greatest increase in the progression of lesions concerned the lateral femoral condyle, followed by patella and medial femoral condyle, suggesting that knee kinematics are not fully restored after ACLR. Surgery protected the meniscal integrity but did not seem to have a chondroprotective effect, even in the group of patients with intact menisci at the time of ACLR. Thus, extended in vivo and in vivo biomechanical studies are further required to optimize surgical techniques and resemble the natural ACL anatomy.

Συντομογραφίες

ΠΧΣ: πρόσθιος χιαστός σύνδεσμος

ΟΧΣ: οπίσθιος χιαστός σύνδεσμος

ΟΑ: οστεοαρθρίτιδα

ΧΑΤ: χρόνος από τραυματισμό

ΕΣΜ: έσω μηνίσκος

ΕΞΜ: έξω μηνίσκος

ΕσΜΚ: έσω μηριαίος κόνδυλος

ΕξΜΚ: έξω μηριαίος κόνδυλος

ΕσΚΚ: έσω κνημιαίος κόνδυλος

ΕξΚΚ: έξω κνημιαίος κόνδυλος

PTB: patella-tendon-bone

dGEMRIC: delayed Gadolinium-enhanced MRI of cartilage

SPGR : spoiled gradient echo

IM: intermediate weighted

FSE: fast spin echo

3D-SPGR: three dimensional spoiled gradient recalled

SNR: signal-to-noise ratio

T1rho: T1 in the rotating frame

ECM: extracellular cell matrix

GAGs: glycosaminoglycanes

MMP: matrix metalloproteinase

IL: interleukin

ADAMTs: A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin Motifs

TIMP: tissue inhibitor metalloproteinase

DDr2: discoidin domain receptor 2

TNF: tumor necrosis factor

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. **S. Michalitsis**, M.Vlychou, KN Malizos, P. Thriskos,
M.Hantes.

**Meniscal and articular cartilage lesions in the anterior
cruciate ligament-deficient knee: correlation between time
from injury and knee scores.**

Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2015 Jan;23(1):232-9.

2. M Vlychou, M Hantes, **S. Michalitsis**, A.Tsezou, I Fezoulidis,
KN Malizos.

**Chronic anterior cruciate ligament tears and associated
meniscal and traumatic cartilage lesions: evaluation with
morphological sequences at 3.0T.**

Skeletal Radiology 2011 Jun;40(6):706-709.

Υπό κριση:

3. I. Papathanasiou, **S. Michalitsis**, M.Hantes, M.Vlychou,
L.Anastasopoulou, K.N. Malizos, A. Tsezou

**Molecular changes indicative of cartilage degeneration and
osteoarthritis development in patients with anterior cruciate
ligament injury.**

BMC Musculoskeletal Disorders

4. **Michalitsis S**, Hantes M, Thriskos P, Tsezou A, Malizos KN,
Fezoulidis I, Vlychou M.

**Articular cartilage status two years after ACL
reconstruction among patients with or without concomitant
meniscal surgery: evaluation with conventional 3.0T MR
imaging.**

Skeletal Radiology

**ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ
ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ(PUBLISHED ABSTRACTS and
PROCEEDINGS)**

Μικαλίτσης Σ.Γ., Χαντές Μ., Μπασδέκης Γ., Τοέζου Α., Βλυκού Μ.,
Μαλίζος Κ.Ν.

**Ρήξη προσθίου χιαστού συνδέσμου και κόνδρινες-μηνισκικές
βλάβες: συσχέτιση αρθροσκοπικών ευρημάτων με κλινικά,
απεικονιστικά κριτήρια και μοριακούς δείκτες.**

67^ο Πανελλήνιο Ορθοπαιδικό Συνέδριο της ΕΕΧΟΤ, Αθήνα 12-16 Οκτ
2011

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρήξη του προσθίου χιαστού συνδέσμου (ΠΧΣ) είναι συχνή σε άτομα που ασχολούνται επαγγελματικά ή ερασιτεχνικά με αθλητικές δραστηριότητες καθώς και σε εφήβους και νέους ενήλικες στο γενικό πληθυσμό. Ο συνήθης μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται η ρήξη του ΠΧΣ, είναι αυτός της βίαιης βλαιοποίησης του γόνατος και ταυτόχρονης στροφής του μηριαίου επί της σταθερής κνήμης με την άρθρωση σε κάμψη (pivot shift injury). Η αλλοίωση της ισορροπίας της άρθρωσης έχει σαν αποτέλεσμα την παθολογική κινητικότητα και βλάβες σε άλλες δομές, όπως μηνίσκους, χόνδρους και άλλους συνδέσμους. Η αντιμετώπιση μπορεί να είναι συντηρητική ή χειρουργική με συνδεσμοπλαστική του ΠΧΣ και ταυτόχρονη επιδιόρθωση λοιπών ενδαρθρικών στοιχείων. Σε 10 με 20 έτη μετά τον τραυματισμό, σχεδόν το 50% αυτών των ασθενών αναπτύσσουν οστεοαρθρίτιδα με συνοδό πόνο, περιορισμό της λειτουργικότητας της άρθρωσης και μείωση της ποιότητας ζωής. Τα άτομα αυτά συγκροτούν ένα σημαντικό ποσοστό του συνολικού πληθυσμού με οστεοαρθρίτιδα (OA). Ακόμη και μετά από χειρουργική αντιμετώπιση ο κίνδυνος ανάπτυξης OA φαίνεται να παραμένει υψηλός.

Ζωϊκά μοντέλα ανάπτυξης οστεοαρθρίτιδας μετά από διατομή ΠΧΣ έχουν μελετηθεί ευρέως σε εμβιομηχανικές (Li F 2015, Kiarour 2015), σε μοριακές (Xie 2012, Ashwell 2013, Haslauer 2014, Lorenz 2014, Elsaid 2015) και απεικονιστικές μελέτες (Tsai 2015, Wei B 2015, Florea 2015).

Η παρούσα διατριβή χρησιμοποιεί ως μοντέλο μελέτης της οστεοαρθρίτιδας τη ρήξη ΠΧΣ και ανακατασκευή αυτού στο ανθρώπινο γόνατο για τους εξής λόγους: α) το γόνατο σαν επιφανειακή άρθρωση προσφέρεται για άμεση προσπέλαση κλινική και επεμβατική, β) άμεση απεικονιστική πρόσβαση, γ) είναι περιφερική, φορτιζόμενη άρθρωση και ενδείκνυται για εμβιομηχανικές μελέτες, δ) διευκολύνει τη λήψη δεδομένων ανά πάσα στιγμή (π.χ με αρθροκέντηση) και ε) προσφέρει εύκολο και φιλικό προς τον ασθενή follow-up.

Η μελέτη μας έχει 3 συνιστώσες, την κλινική, την απεικονιστική και τη μοριακή. Θα επιχειρηθεί στο γενικό μέρος της διατριβής να παρατεθούν παγιωμένες γνώσεις αλλά και πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα τόσο για την ανατομία του γόνατος όσο και για τα 3 σκέλη της μελέτης.

1. ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΓΟΝΑΤΟΣ

Το γόνατο είναι μια από τις πιο συχνά τραυματιζόμενες αρθρώσεις λόγω της ανατομικής δομής του, της έκθεσής του σε εξωτερικές δυνάμεις και των λειτουργικών απαιτήσεων στις οποίες υπόκειται. Οι δομές πέριξ του γόνατος έχουν ταξινομηθεί σε 3 ευρείες κατηγορίες: οστικές, εξωαρθρικές και ενδαρθρικές δομές.

1.1. ΟΣΤΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ

1.1.1.Επιγονατίδα

Η επιγονατίδα είναι το μεγαλύτερο σησαμοειδές οστό. Είναι εμβυθισμένη στον τένοντα του τετρακεφάλου, πρόσθια στην άρθρωση του γόνατος. Είναι επίπεδη, στο άπω τμήμα τριγωνική, στο εγγύς κυρτή, και έχει πρόσθια, οπίσθια επιφάνεια, τρία όρια και μια κορυφή. Η αρθρική επιφάνεια της επιγονατίδας προσαρμόζεται σε αυτή του μηρού, η οποία εκτείνεται ως την πρόσθια επιφάνεια των μηριαίων κονδύλων σαν ανεστραμμένο U (εικόνα 1). Πρόκειται για μια ασύμμετρη εφιπιοειδή άρθρωση, αφού η περιοχή είναι κοίλη στο εγκάρσιο και κυρτή στο οβελιαίο επίπεδο.



Εικόνα 1

Οπίσθια (αρθρική επιφάνεια) αριστερής επιγονατίδας. 1. άνω-έξω αρθρική επιφάνεια, σε επαφή με μηριαίο σε κάμψη, 2. κάτω-έξω αρθρική επιφάνεια, σε επαφή με μηριαίο σε έκταση, 3. περιοχή που επικαλύπτεται από το περιφερικό λιπώδες σώμα, 4. άνω-έσω αρθρική επιφάνεια, σε επαφή με μηριαίο σε κάμψη, 5. κάθετη-έσω αρθρική επιφάνεια, σε επαφή με μηριαίο σε υπερβολική κάμψη, 6. κάτω-έσω αρθρική επιφάνεια, σε επαφή με μηριαίο σε έκταση, 7. ακρολοφία, 8. περιοχή καλυπτόμενη από υποεπιγονατιδικό λιπώδες σώμα, 9. περιοχή έκφυσης επιγονατιδικού τένοντα

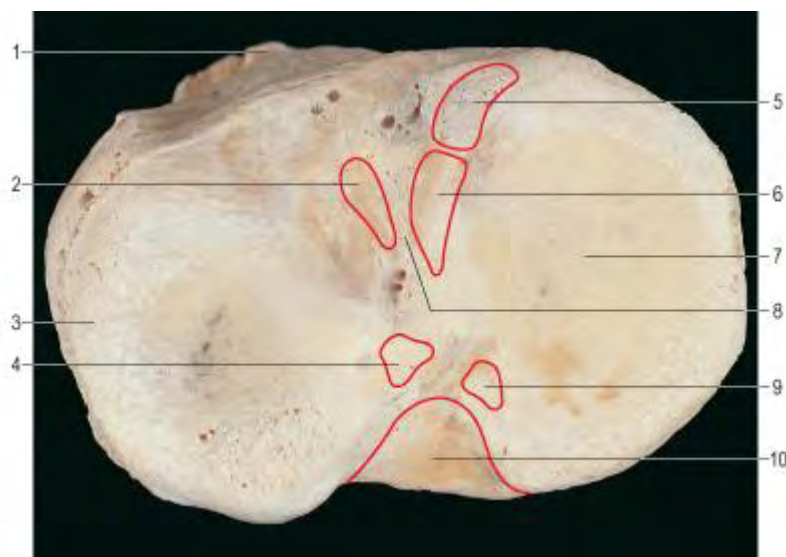
©Elsevier Ltd 2005. Gray's Anatomy-www.graysanatomyonline.com(Photograph by Sarah-Jane Smith.)

1.1.2. Εγγύς επιφάνεια κνήμης

Κλίνει προς τα πίσω και προς τα κάτω σε σχέση με τον επιμήκη άξονα της διάφυσης του μηριαίου. Η οπίσθια επιφάνεια, άπω του αρθρικού ορίου, εμφανίζει μια οριζόντια, τραχεία αύλακα στην οποία καταφύονται ο αρθρικός θύλακος και οπίσθια τμήματα των έσω πλαγίων συνδέσμων. Η πρόσθια-έσω επιφάνεια της κνήμης είναι μια τραχεία λωρίδα που χωρίζεται από την έσω επιφάνεια της διάφυσης της κνήμης με μια ακρολοφία. Ο έσω καθεκτικός σύνδεσμος της επιγονατίδας καταφύεται στον πρόσθιο και έσω κνημιαίο κόνδυλο.

Η έσω αρθρική επιφάνεια είναι ωειδής (μακρύς άξονας ο προσθιοπίσθιος) και μακρύτερη από τον έξω κνημιαίο κόνδυλο(εικόνα 2). Το πρόσθιο, έσω και οπίσθιο χείλος της, σχετίζεται με τον έσω μηνίσκο, το εντύπωμα του οποίου είναι συχνά δυσδιάκριτο. Η επιφάνεια είναι επίπεδη στο οπίσθιο ήμισυ και το πρόσθιο ήμισυ κλίνει προς τα πάνω κατά 10 μοίρες. Το μεγαλύτερο τμήμα της οπίσθιας επιφάνειας καλύπτεται από τον έσω μηνίσκο, δημιουργώντας έτσι μια κοίλη επιφάνεια για τον έσω μηριαίο κόνδυλο, το δε έξω χείλος της ανασηκώνεται όσο πλησιάζει την μεσοκονδύλιο περιοχή.

Η έξω αρθρική επιφάνεια είναι πιο κυκλική και προσαρμοσμένη στον έξω μηνίσκο. Στο οβελιαίο επίπεδο η αρθρική επιφάνεια είναι σχετικά κυρτή, έτσι ώστε όταν έρχεται σε επαφή με τον έξω μηριαίο κόνδυλο, δημιουργούνται δυο τριγωνικοί χώροι που καταλαμβάνονται από το πρόσθιο και το οπίσθιο κέρασ του έξω μηνίσκου. Τα χείλη της αρθρικής επιφάνειας είναι οξέα, εκτός από την οπίσθια έξω περιοχή όπου ο τένοντας του ιγνυακού έρχεται σε επαφή με το οστό.



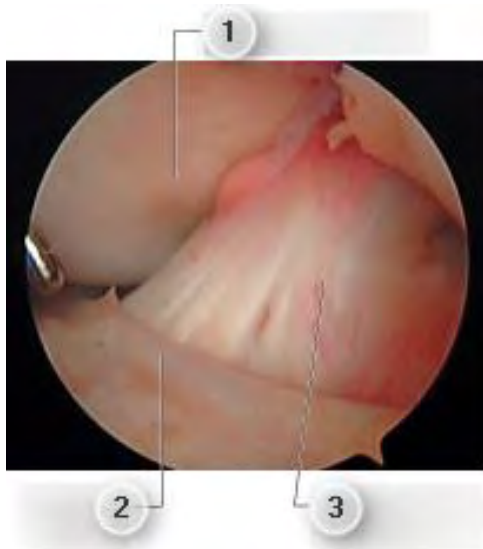
Εικόνα 2

Κεφαλική άποψη της εγγύς αριστερής κνήμης.1. κνημιαίο κύρτωμα, 2. Πρόσφυση του πρόσθιου κέρατος του ΕΞΜ,3. ΕΞΚΚ, 4. Πρόσφυση του οπισθίου κέρατος του ΕΞΜ, 5. Πρόσφυση του πρόσθιου κέρατος του ΕσΜ, 6. Κατάφυση του ΠΧΣ, 7. ΕσΚΚ, 8. Μεσοκονδύλιο έπαρμα, 9. Πρόσφυση του οπισθίου κέρατος του ΕσΜ,10. Κατάφυση του ΟΧΣ

©Elsevier Ltd 2005. Gray's Anatomy-www.graysanatomyonline.com

1.1.3. Μεσοκονδύλιο έπαρμα

Αποτελείται από δυο προεξοχές, το έξω και το έσω μεσοκονδύλιο φύμα. Η μεσοκονδύλιος περιοχή διευρύνεται μπροστά και πίσω από το έπαρμα καθώς οι αρθρικές επιφάνειες αποκλίνουν. Η πρόσθια μεσοκονδύλιος χώρα είναι πιο ευρεία μπροστά. Πρόσθια-έσω, μπροστά από την έσω αρθρική επιφάνεια, βρίσκεται ένα εντύπωμα στο οποίο καταφύεται το πρόσθιο κέρασ του έσω μηνίσκου. Ακριβώς πίσω του καταφύεται ο ΠΧΣ (εικόνα 3). Το πρόσθιο κέρασ του έξω μηνίσκου καταφύεται μπροστά από το μεσοκονδύλιο έπαρμα, επί τα εκτός του ΠΧΣ. Το οπίσθιο κέρασ του έξω μηνίσκου καταφύεται στην οπίσθια κατωφέρεια της μεσοκονδύλιας χώρας. Ένα εντύπωμα πίσω από τη βάση του έσω μεσοκονδύλιου φύματος υποδέχεται το οπίσθιο κέρασ του έσω μηνίσκου. Η λοιπή περιοχή είναι ομαλή και αποτελεί την ένθεση του ΟΧΣ και πιο πίσω του αρθρικού θυλάκου.



Εικόνα 3

Αρθροσκοπική άποψη της μεσοκονδύλιας εντομής με ακέραιο ΠΧΣ.

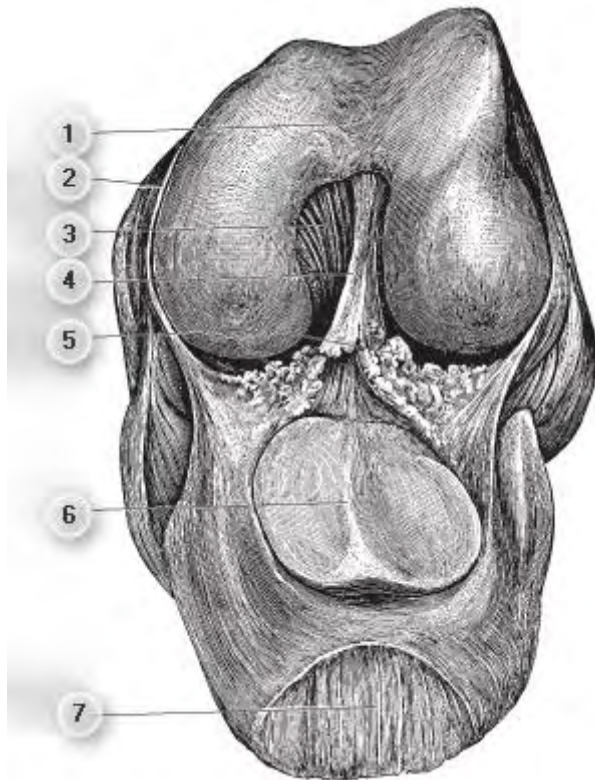
1. έσω μηριαίος κόνδυλος, 2. έγκάρσιος σύνδεσμος, 3. ΠΧΣ

©Elsevier Ltd 2005. Gray's Anatomy-
www.graysanatomyonline.com-Smith and
Nephew Endoscopy

1.1.4. Άπω επιφάνεια μηριαίου

Οι μηριαίοι κόνδυλοι, καλυπτόμενοι από αρθρικό χόνδρο, είναι κυρτοί. Υπάρχουν δυο προσεγγίσεις ως προς το οβελιαίο προφίλ τους: η πρώτη της κλειστής έλικας (σπείρα με την καμπύλη να αυξάνεται προς τα πίσω) και η δεύτερη που περιγράφει ότι η αρθρική επιφάνεια του έσω μηριαίου κονδύλου που αρθρώνεται με την κνήμη, αντιπροσωπεύει τα τόξα δύο κύκλων. Σύμφωνα με τη δεύτερη, το πρόσθιο τόξο έρχεται σε επαφή με την κνήμη σε έκταση και το οπίσθιο τόξο σε κάμψη. Η έξω μηριαία αρθρική επιφάνεια έχει μόνο μια μοναδική ακτίνα κίνησης ενός μοναδικού τόξου.

Η μηροκνημιαία συμβατότητα βελτιώνεται μέσω των μηνίσκων, οι οποίοι δημιουργούν κοιλάνσεις για τις αρθρικές επιφάνειες του μηρού. Η έξω μηνισκοκνημιαία επιφάνεια βρίσκεται βαθύτερα. Ο έξω μηριαίος κόνδυλος έχει μπροστά μια ρηχή αύλακα, η οποία υποδέχεται την περιφέρεια του έξω μηνίσκου σε πλήρη έκταση του γόνατος. Παρόμοια αύλακα στον έσω μηριαίο κόνδυλο, δε φτάνει ως το έξω όριο του. Οι αύλακες αυτές ορίζουν τη μετάπτωση από την αρθρική επιφάνεια του κονδύλου σε αυτή της τροχιλίας (εικόνα 4).



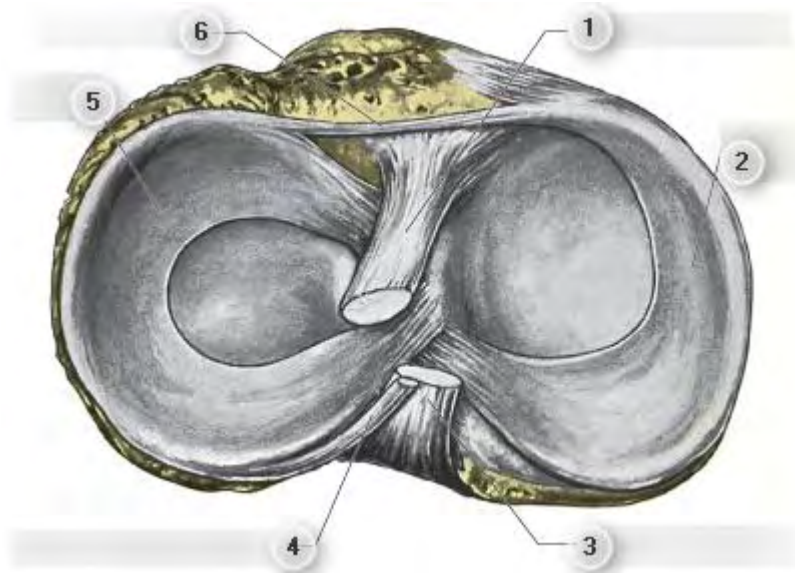
Εικόνα 4

Αριστερό γόνατο σε πλήρη κάμψη. Ο επιγονατιδικός τένοντας έχει διαταμεί και ο επιγονατιδικός κρημνός έλκεται περιφερικά. 1. μηρός, 2. αρθρικός θύλακος, 3. ΟΧΣ, 4. Βλενώδης σύνδεσμος (plica), 5. λιπώδες σώμα, 6. επιγονατίδα, 7. τένοντας τετρακεφάλου μηριαίου.

©Elsevier Ltd 2005. Gray's Anatomy-
www.graysanatomyonline.com

1.2. ΜΗΝΙΣΚΟΙ

Ημισεληνοειδείς ινοχόνδρινες δομές που βαθαίνουν την άρθρωση μεταξύ των κνημιαίων επιφανειών και των μηριαίων κονδύλων (εικόνα 5). Τα περιφερικά όρια τους είναι παχυσμένα και κυρτά, τα δε ελεύθερα κεντρικά όριά τους είναι λεπτά και κοίλα. Η περιφερική ζώνη αγγειώνεται από τριχοειδικές αγκύλες από τον ινώδη αρθρικό θύλακο, ενώ οι έσω περιοχές είναι ανάγγειες. Τα κέρατα έχουν πλούσια νεύρωση σε σύγκριση με το σώμα του μηνίσκου. Κάθε μηνίσκος καλύπτει περίπου τα 2/3 της κνημιαίας αρθρικής επιφάνειας. Κατανέμουν τα φορτία αυξάνοντας την συνέχεια της άρθρωσης, σταθεροποιούν την άρθρωση με την παρουσία τους και με τις συνεχείς πληροφορίες ιδιοδεκτικότητας, συμβάλλουν στη λίπανση και πιθανώς απορροφούν ακραίες φορτίσεις σε κάμψη-έκταση.



Εικόνα 5

Άποψη της άνω επιφάνειας της αριστερής κνήμης με απεικόνιση των μηνίσκων και προσφύσεων των χιαστών συνδέσμων.

1. ΠΧΣ, 2. έσω μηνίσκος, 3. ΟΧΣ, 4. οπίσθιος μηνισκομηριαίος σύνδεσμος (Wrisberg), 5. έξω μηνίσκος, 6. εγκάρσιος (στεφανιαίος) σύνδεσμος

©Elsevier Ltd 2005. Gray's Anatomy-www.graysanatomyonline.com

1.2.1. Έσω μηνίσκος (ΕΣΜ)

Σχεδόν ημικυκλικός, προσφύεται με το πρόσθιο κέρας του στην πρόσθια μεσοκονδύλια χώρα, μπροστά από τον ΠΧΣ: οι οπίσθιες ίνες του πρόσθιου κέρατος είναι σε συνέχεια με τον εγκάρσιο σύνδεσμο. Το οπίσθιο κέρας καθηλώνεται στην οπίσθια μεσοκονδύλιο χώρα, μεταξύ των καταφύσεων του έξω μηνίσκου και του ΟΧΣ. Το περιφερικό του όριο προσφύεται στον ινώδη αρθρικό θύλακο και τον εν τω βάθει έσω πλάγιο σύνδεσμο. Η κνημιαία πρόσφυση είναι γνωστή και ως στεφανιαίος σύνδεσμος (εικόνα 5). Συνολικά οι παραπάνω προσφύσεις καθιστούν τον ΕΣΜ λιγότερο κινητό σε σχέση με τον ΕΞΜ.

1.2.2. Έξω μηνίσκος (ΕΞΜ)

Αποτελεί τα 4/5 κύκλου και καλύπτει μεγαλύτερη περιοχή από ότι ο ΕΣΜ. Αυλακώνεται οπίσθια-έξω από τον ιγνυακό τένοντα, ο οποίος τον χωρίζει από τον έξω πλάγιο σύνδεσμο. Το πρόσθιο κέρασ του καταφύεται μπροστά από το μεσοκονδύλιο έπαρμα, οπίσθια-έξω του ΠΧΣ, με τον οποίο εν μέρει αναμειγνύεται. Το οπίσθιο κέρασ του καταφύεται πίσω από το έπαρμα, μπροστά από το οπίσθιο κέρασ του ΕΣΜ. Κοντά στην οπίσθια κατάφυσή του, συνήθως ξεκινά ο οπίσθιος μηνισκομηριαίος σύνδεσμος (σύνδεσμος του Wrisberg) προς τα άνω-έσω, πίσω από τον ΟΧΣ, προς τον έσω μηριαίο κόνδυλο (εικόνα 5). Ένας πρόσθιος μηνισκομηριαίος σύνδεσμος (Humphry), συχνά συνδέει το οπίσθιο κέρασ με τον έσω μηριαίο κόνδυλο, μπροστά από τον ΟΧΣ (εικόνα 6). Οι μηνισκομηριαίοι σύνδεσμοι είναι πολλές φορές οι μόνες προσφύσεις του οπισθίου κέρατος του ΕΞΜ. Στο 80% των γονάτων υπάρχει μηνισκοπερονιαίος σύνδεσμος. Υπάρχει και κνημιαία πρόσφυση μέσω ενός στεφανιαίου συνδέσμου, αλλά ο ΕΞΜ δεν έχει περιφερική προσκόλληση στην περιοχή του ιγνυακού τένοντα (χίασμα του ιγνυακού). Δισκοειδής ΕΞΜ συναντάται στο 2-5% του πληθυσμού, ενώ συναντάται εξαιρετικά σπάνια στον ΕΣΜ. Ο εγκάρσιος μηνισκικός σύνδεσμος συνδέει το πρόσθιο κυρτό όριο του ΕΞΜ με το πρόσθιο κέρασ του ΕΣΜ.



Εικόνα 6

Στεφανιαία STIR MRI γόνατος ενήλικα με απεικόνιση του πρόσθιου μηνισκομηριαίου συνδέσμου (Humphry).1.ΟΧΣ, 2. έξω μηνίσκος, 3. έξω πλάγιος σύνδεσμος, 4. κεφαλή περόνης 5. Πρόσθιος μηνισκομηριαίος σύνδεσμος του Humphry, 6. έσω πλάγιος σύνδεσμος, 7. έσω μηνίσκος.

©Elsevier Ltd 2005. Gray's Anatomy-www.graysanatomyonline.com(Picture from Dr Justin Lee, Chelsea and Westminster Hospital, London.)

1.3. ΕΞΩΑΡΘΡΙΚΕΣ ΣΥΝΔΕΣΜΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ

Ο αρθρικός θύλακος και οι πλάγιοι σύνδεσμοι είναι οι βασικοί εξωαρθρικοί στατικοί σταθεροποιητές του γόνατος (εικόνα 7).



Εικόνα 7

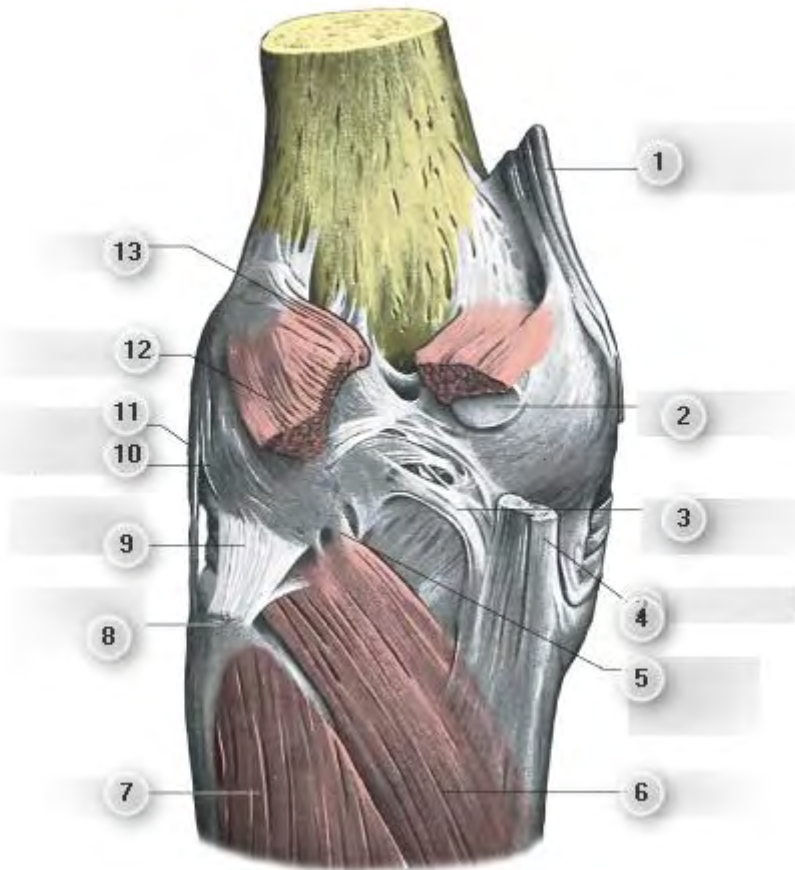
Διατομή της έξω επιφάνειας αριστερού γόνατος. Η αρθρική κοιλότητα είναι διατεταμένη και ο αρθρικός υμένας χρωματισμένος μπλε.

1. έξω κεφαλή γαστροκνημίου, 2. έξω πλάγιος σύνδεσμος, 3. τένοντας ιγνυακού, 4. τένοντας δικεφάλου μηριαίου (κομμένος), 5. κεφαλή περόνης, 6. έξω καθεκτικός σύνδεσμος, 7. επιγονατιδικός τένοντας, 8. λιπώδες σώμα, 9. Έξω μηνίσκος, 10. υπερεπιγονατιδικός θύλακος, 11. τένοντας τετρακεφάλου μηριαίου.

©Elsevier Ltd 2005. Gray's Anatomy-
www.graysanatomyonline.com

1.3.1. Αρθρικός θύλακος

Ο θύλακος είναι ένας μανδύας ινώδους ιστού που εκτείνεται από την επιγονατίδα και επιγονατιδικό τένοντα προς τις έσω, έξω και οπίσθιες προεκτάσεις της άρθρωσης. Ο έσω θύλακος είναι περισσότερο διακριτός και σαφέστερα καθοριζόμενος από τον έξω. Οι θυλακικές δομές μαζί με τις πλάγιες προεκτάσεις του ισχυρού τετρακεφάλου μύος είναι οι βασικοί σταθεροποιητές έμπροσθεν του εγκάρσιου άξονα της άρθρωσης. Ο αρθρικός θύλακος ενισχύεται ιδιαίτερα από τους πλάγιους συνδέσμους και τους έσω και έξω οπίσθιους μηριαίους, καθώς και από τον ιγνυακό και τη λαγονοκνημιαία ταινία όπισθεν του εγκάρσιου άξονα της άρθρωσης (εικόνα 8).



Εικόνα 8

Οπίσθια άποψη του γόνατος. 1. μέγας προσαγωγός, 2. θύλακος γαστροκνημίου, 3. λοξός ιγνυακός σύνδεσμος, 4. ημιμένωδης, 5. πρόσφυση ιγνυακού μύος στον αρθρικό θύλακο, 6. ιγνυακός μύς, 7. υποκνημίδιος μύς, 8. κατάφυση δικεφάλου μηριαίου μύος, 9. περονοϊγνυακός σύνδεσμος, 10. τένοντας ιγνυακού, 11. έξω πλάγιος σύνδεσμος, 12. γαστροκνήμιος (έξω κεφαλή), 13. πελματιαίος μύς.

©Elsevier Ltd 2005. Gray's Anatomy-www.graysanatomyonline.com

1.3.2. Έξω μαλακά μέρη

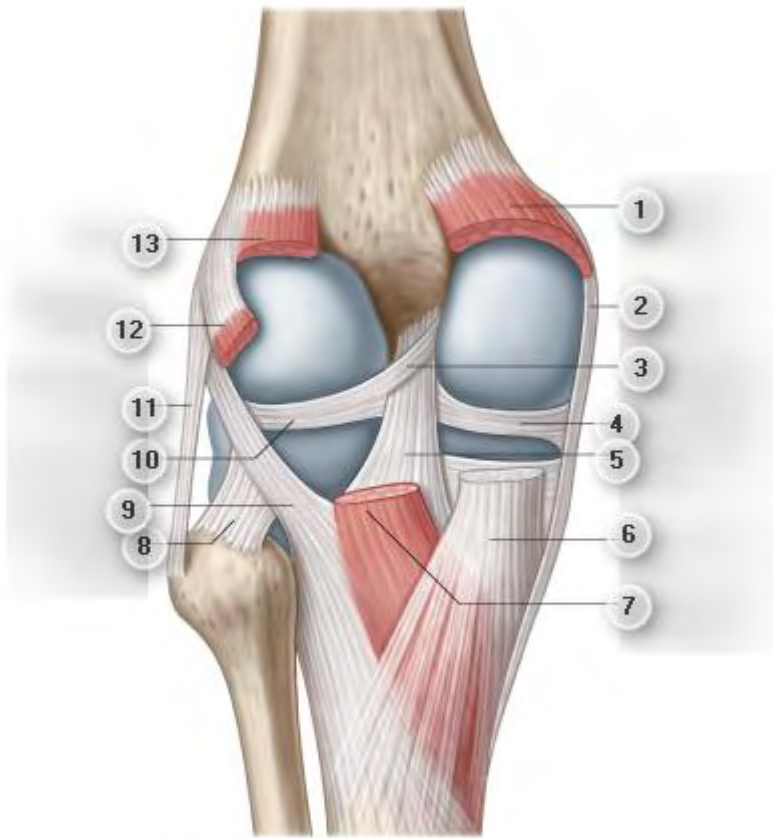
Κατανέμονται σε 3 στρώματα. Το πιο επιπολής είναι ο έξω καθεκτικός σύνδεσμος. Το μέσο στρώμα αποτελείται από τον έξω πλάγιο σύνδεσμο, τον πρόσθιο-πλάγιο σύνδεσμο (εικόνα 8), τον περονοϊγνυακό, το

σύνδεσμο μεταξύ επικουρικής επιγονατίδας και περόνης και τον τοξοειδή. Το εν τω βάθει στρώμα είναι ο έξω αρθρικός θύλακος.

1.3.3. Έσω μαλακά μόρια

Επίσης διαστρωματώνονται σε 3 επίπεδα. Το επιπολής είναι η περιτονία που επενδύει τον ραπτικό μυ. Προς τα πίσω καλύπτει τον τένοντα του γαστροκνημίου και τις δομές του ιγνυακού βόθρου. Προς τα εμπρός αναμειγνύεται με το μέσο στρώμα και τον έσω καθεκτικό της επιγονατίδας, ενώ πιο κάτω με το περίοστεο. Το μέσο στρώμα είναι αυτό του έσω πλάγιου συνδέσμου. Οι τένοντες του ισχνού και του ημιμεμβρανώδους βρίσκονται μεταξύ του επιπολής και του μέσου στρώματος. Ο έσω πλάγιος έχει παράλληλες και λοξές μοίρες. Το εν τω βάθει στρώμα είναι ο έσω αρθρικός θύλακος. Η πάχυνση του έσω αρθρικού θύλακου σχηματίζει τον εν τω βάθει έσω πλάγιο, ίνες του οποίου συνδέονται με τον ΕΣΜ (εικόνα 9).

Ο πιο σημαντικός οπίσθιος-έξω σταθεροποιητής του γόνατος είναι ο περονοϊγνυακός σύνδεσμος, που εκφύεται από τον ιγνυακό τένοντα και πορεύεται προς τα πίσω, έξω και κάτω προς την κεφαλή της περόνης (εικόνα 9).



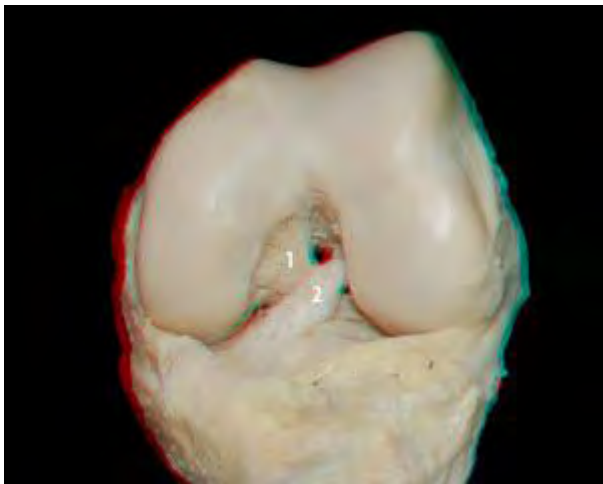
Εικόνα 9

Οπίσθια άποψη του αριστερού γόνατος. Η ινώδης κάψα έχει αφαιρεθεί, εκθέτοντας την κλειστή αρθρική μεμβράνη, η οποία έχει διαταθεί με ενδοαρθρική έγχυση. 1. έσω κεφαλή γαστροκνημίου, 2. έσω πλάγιος σύνδεσμος, 3. οπίσθιος μηνισκομηριαίος σύνδεσμος, 4. έξω μηνίσκος, 5. ΟΧΣ, 6. ημιμένωδης, 7. Ιγνυακός (οι έσω ίνες έχουν αφαιρεθεί), 8. περονοϊγνυακός σύνδεσμος, 9. τένοντας ιγνυακού, 10. έξω μηνίσκος, 11. έξω πλάγιος σύνδεσμος, 12. έξω κεφαλή γαστροκνημίου, 13. πελματιαίος μυς.

©Elsevier Ltd 2005. Gray's Anatomy-www.graysanatomyonline.com

1.4. ΕΝΔΟΑΡΘΡΙΚΕΣ ΣΥΝΔΕΣΜΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ

Ο ΠΧΣ και ΟΧΣ είναι πολύ ισχυροί και εντοπίζονται λίγο όπισθεν του κέντρου της άρθρωσης. Ονομάζονται χιαστοί διότι διασταυρώνονται: οι όροι «πρόσθιος» και «οπίσθιος» αναφέρονται στην κνημιαία έκφυσή τους (εικόνα 10). Καλύπτονται από αρθρικό υμένα, εκτός από τη οπίσθια μεσοκονδύλια χώρα.



Εικόνα 10

Μακροσκοπική άποψη της πρόσθιας

επιφάνειας του γόνατος σε κάμψη.1. ΟΧΣ. 2. ΠΧΣ.

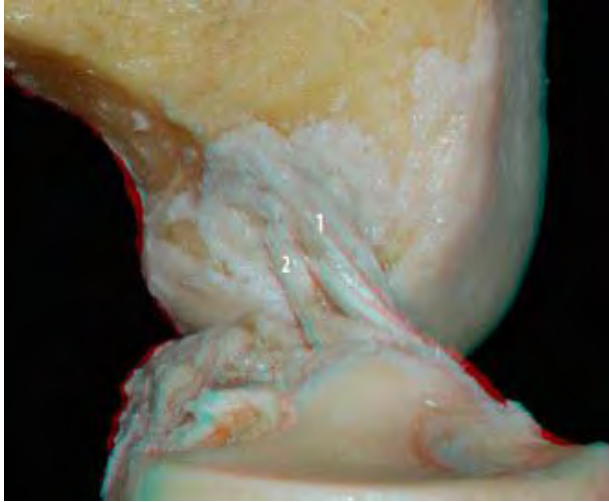
©Arliani et al.Three dimensional anatomy of the ACL in Open

Access Journal of Sports Medicine.2012.Dove Press

1.4.1. Πρόσθιος χιαστός σύνδεσμος (ΠΧΣ)

Εκφύεται ωοειδώς από την πρόσθια μεσοκονδύλιο περιοχή της κνήμης, λίγο μπροστά και επί τα εκτός του έσω κνημιαίου επάρματος, όπου εν μέρει αναμειγνύεται με το πρόσθιο κέρασ του ΕΞΜ. Ανεβαίνει προς τα πίσω-έξω, περιστρεφόμενος και καταφύεται ωοειδώς σαν βεντάλια ψηλά στην οπίσθια-έσω μοίρα του έξω μηριαίου κονδύλου (εικόνα 10). Για αυτό το λόγο και είναι αρθροσκοπικά δυσχερής η εντόπιση της μηριαίας κατάφυσης, ένας από τους λόγους της πρόσθιας τοποθέτησης του μηριαίου τούνελ κατά τη χειρουργική αποκατάσταση (Petersen 2002). Το μέσο μήκος του είναι 38mm και το εύρος 11mm. Σχηματίζεται από 2

λειτουργικές δέσμες (Girgis 1975), κατά άλλους ερευνητές (Amis 1991) από 3 δεσμίδες. Δεν είναι διακριτές με το μάτι αλλά μπορούν να ταυτοποιηθούν με ανατομική παρασκευή. Ονομάζονται πρόσθια-έσω, μέση και οπίσθια-έξω, ανάλογα με την κνημιαία κατάφυση. Η τρίτη λειτουργική δέσμη ονομάζεται μέση δέσμη. Τα ινίδια της πρόσθιας-έσω δέσμης εκφύονται από την πιο πρόσθια και εγγύς περιοχή της μηριαίας έκφυσης και εισέρχονται στην πρόσθια-έσω περιοχή της κνημιαίας κατάφυσης. Αντίστροφα, τα ινίδια της οπίσθιας-έξω δέσμης προέρχονται από την οπίσθια-άπω περιοχή της μηριαίας έκφυσης και καταλήγουν στην οπίσθια-έξω περιοχή της κνημιαίας κατάφυσης (εικόνα 11). Δεν είναι ισομετρικές, με κύρια μεταβολή, την επιμήκυνση της πρόσθια-έσω και βράχυνση της οπίσθιας-έξω δέσμης κατά την κάμψη (Duthon 2006). Σαν μια οντότητα πάντως, ο ΠΧΣ παραμένει ισομετρικός στο εύρος κάμψης του γόνατος. Το μεγαλύτερο τμήμα του ΠΧΣ αποτελείται από συνδετικό ιστό κολλαγόνου τύπου I. Τα επιμήκη ινίδια του κολλαγόνου τύπου I διαιρούνται σε δεσμίδες μέσω ινιδίων κολλαγόνου τύπου III. Στο άπω τρίτο, η δομή του προσομοιάζει αυτή του ινώδους χόνδρου. Η κύρια αγγείωση προέρχεται από τη μέση αρτηρία του γόνατος, ενώ η υμενική πτυχή που τον περιβάλλει δέχεται τελικούς κλάδους της μέσης και κάτω αρτηρίας του γόνατος. Κλαδίσκοι διατιτραίνουν τον υμένα οριζοντίως και αναστομώνονται με ενδοσυνδεσμικό δίκτυο αγγείων. Η αγγειακή κατανομή δεν είναι ομοιογενής: έχουν ανακαλυφθεί τρεις ανάγγειες ζώνες στον ΠΧΣ. Οι δύο ινοχόνδρινες ενθέσεις καθώς και μια ζώνη περιφερικά της μηριαίας ένθεσης, κοντά στην οροφή του μεσοκονδύλιου βόθρου, στερούνται αιμάτωσης (Petersen 2002). Ο ΠΧΣ δέχεται νευρικές ίνες από τους οπίσθιους αρθρικούς κλάδους του κνημιαίου νεύρου. Οι ίνες αυτές διαπερνούν τον οπίσθιο αρθρικό θύλακο και διατρέχουν κατά μήκος των αρθρικών και περισυνδεσμικών αγγείων, περιβάλλοντας τον ΠΧΣ και φθάνοντας πρόσθια ως το υποεπιγονατιδικό λιπώδες σώμα (Arliani 2012).



Εικόνα 11

1. πρόσθια έσω δέσμη. 2. οπίσθια έξω δέσμη του ΠΧΣ

©Arliani et al. Three dimensional anatomy of the ACL in Open Access Journal of Sports Medicine. 2012. Dove Press

1.4.2. Οπίσθιος χιαστός σύνδεσμος (ΟΧΣ)

Είναι παχύτερος και ισχυρότερος από τον ΠΧΣ, ωστόσο η ρήξη του είναι καλύτερα ανεκτή από αυτή του ΠΧΣ. Το μέσο μήκος του είναι 38mm και το εύρος του 13mm. Προσκολλάται στην έξω επιφάνεια του έσω μηριαίου κονδύλου και εκτείνεται ως το πρόσθιο τμήμα της οροφής της μεσοκονδυλίου εντομής (εικόνα 10). Η κατάφυσή του είναι οπισθίως στη μεσοκονδύλιο χώρα της κνήμης και σε εντύπωμα στην παρακείμενη εγγύς κνήμη. Αυτό της προδίδει δομή βεντάλιας με ποικίλο προσανατολισμό των ινών. Η πρόσθια-έξω και η οπίσθια έσω δέσμη, ονομάζονται αντίστοιχα με τη μηριαία έκφυσή τους. Σε αντίθεση με τον ΠΧΣ, δεν είναι ισομετρικός κατά την κίνηση του γόνατος (η απόσταση μεταξύ έκφυσης-κατάφυσης ποικίλλει με τη θέση του γόνατος (Li 2004).

2. ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ

Ο μηχανικός άξονας του μηριαίου δε συμπίπτει με τον ανατομικό του άξονα, γιατί η γραμμή που ενώνει το κέντρο της άρθρωσης του ισχίου με το κέντρο του γόνατος σχηματίζει μια γωνία 6° ως 9° με τον άξονα της διάφυσης του μηριαίου. Σε γενικές γραμμές ο μηχανικός άξονας διέρχεται κοντά στο κέντρο ενός φυσιολογικού γόνατος. Σημαντικές παρεκκλίσεις από τον μηχανικό άξονα παρουσιάζονται στο βλαισό ή στο ραιβό γόνατο. Στην όρθια θέση, ο εγκάρσιος άξονας που διέρχεται από την άρθρωση του γόνατος βρίσκεται κοντά ή πάνω στο αληθές οριζόντιο επίπεδο. Λόγω της ανομοιομορφίας στα μήκη των αρθρικών επιφανειών των μηριαίων και των κνημιαίων κονδύλων, παράγονται 2 είδη κίνησης κατά την κάμψη και έκταση. Δηλαδή το γόνατο κατέχει ταυτόχρονα χαρακτηριστικά γίγγλυμης και τροχοειδούς άρθρωσης. Η άρθρωση επιτρέπει κάμψη και έκταση στο οβελιαίο επίπεδο και κάποιο βαθμό έσω και έξω στροφής όταν το γόνατο κάμπτεται. Η στροφή δεν είναι δυνατή όταν το γόνατο είναι σε πλήρη έκταση. Η σύνθετη κίνηση κάμψης-έκτασης είναι ένας συνδυασμός κύλισης και ολίσθησης. Η κύλιση είναι εμφανής στις πρώτες 20° της κίνησης, μετά από τις οποίες η κίνηση μετατρέπεται κυρίως σε ολίσθηση. Η μετάβαση από τη μια μορφή στην άλλη είναι βαθμιαία αλλά προοδευτική.

Η φυσιολογική προς τα έξω απόκλιση της κνήμης ως προς το μηρό στην άρθρωση του γόνατος παράγει μεγαλύτερες δυνάμεις φόρτισης στον έξω μηριαίο κόνδυλο απ' ότι στον έσω, αλλά επειδή ο έσω μηριαίος κόνδυλος επιμηκύνεται περισσότερο προς τα εμπρός σε σχέση με τον έξω, ο κατακόρυφος άξονας περιστροφής πέφτει σε ένα επίπεδο πιο κοντά στον έσω κόνδυλο. Κατά τη διάρκεια στροφικών κινήσεων, ο έσω μηριαίος κόνδυλος περιγράφει μικρότερο τόξο απ' ότι ο έξω.

Μια λεπτομερής καταγραφή των σημείων επαφής μεταξύ μηρού και κνήμης αποκαλύπτει ότι ο λόγος κύλισης/ολίσθησης δεν παραμένει σταθερός καθ' όλη τη διάρκεια της κάμψης. Ο λόγος αυτός είναι περίπου 1:2 στην πρώιμη κάμψη και 1:4 στο τέλος της κάμψης. Η διαμόρφωση

των οστικών δομών και η τάση των υποστηρικτικών συνδέσμων και των μηνίσκων, δεν επιτρέπουν στροφική κίνηση σε θέση πλήρους έκτασης. Καθώς αρχίζει η κάμψη, ο θύλακος, οι πλάγιοι σύνδεσμοι και οι χιαστοί σύνδεσμοι χαλαρώνουν, επιτρέποντας στροφικές κινήσεις που αυξάνονται προοδευτικά με την αύξηση της κάμψης από τις 0 στις 90°. Η στροφή κυμαίνεται από 5° ως 25° από άτομο σε άτομο, με την έσω στροφή μεγαλύτερη από την έξω.

Αμφότεροι οι μηνίσκοι παρεκτοπίζονται ελαφρώς προς τα εμπρός σε πλήρη έκταση και μετακινούνται προς τα πίσω με την κάμψη του γόνατος. Η καθήλωση του έσω μηνίσκου επιτρέπει μικρότερη κινητικότητα σε σχέση με τον έξω μηνίσκο, εξηγώντας πιθανώς γιατί οι κακώσεις είναι πιο συχνές στον έσω απ' ό,τι στον έξω μηνίσκο. Η δράση του ιγνυακού μυός επί τα έξω και του ημιυμενώδους επί τα έσω, έλκει τους μηνίσκους προς τα πίσω εμποδίζοντας την παγίδευση τους κατά τις κινήσεις του γόνατος. Γενικά περιγράφεται ότι οι μηνίσκοι κινούνται με τους μηριαίους κόνδύλους κατά την κάμψη – έκταση και με την κνήμη κατά τις στροφικές κινήσεις.

Ο έσω και ο έξω μηριαίος κόνδυλος έχουν διαφορετική διαμόρφωση. Ο έξω κόνδυλος είναι πλατύτερος στο προσθιοπίσθιο και εγκάρσιο επίπεδο από ότι ο έσω κόνδυλος, και ο έσω προβάλλει περιφερικά σε ένα επίπεδο λίγο χαμηλότερα από τον έξω. Αυτή η περιφερική προβολή βοηθάει στην αναπλήρωση της έγκλισης του μηχανικού άξονα στην όρθια θέση, έτσι ώστε ο εγκάρσιος άξονας να βρίσκεται κοντά στον οριζόντιο. Η αρθρική επιφάνεια του έσω μηριαίου κόνδylου εκτείνεται προς τα εμπρός, και καθώς το γόνατο έρχεται σε θέση πλήρους έκτασης, ο μηρός στρέφεται προς τα έσω μέχρι η εναπομείνασα αρθρική επιφάνεια στον έσω κόνδυλο να έρθει σε επαφή. Η οπίσθια μοίρα του έξω κόνδylου στρέφεται προς τα εμπρός και έξω, προκαλώντας μια κίνηση «βιδώματος» και κλειδώνοντας το γόνατο στη θέση πλήρους έκτασης. Με την έναρξη της κάμψης, η έξω στροφή του μηρού επί της κνήμης «ξεβιδώνει» το γόνατο. Η στροφική κίνηση που είναι υπεύθυνη για το «βιδωμα- ξεβιδωμα» του γόνατος,

επισυμβαίνει γύρω από άξονα που διέρχεται κοντά από τον έσω κόνδυλο και επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τον οπίσθιο χιαστό σύνδεσμο.

Η φυσιολογική κάμψη και έκταση είναι μεταξύ 0 και 140°, αλλά υπερέκταση 5 ως 10° είναι συχνά δυνατή. Με το γόνατο σε κάμψη 90°, μπορεί να επιτευχθεί παθητική στροφή της κνήμης επί του μηρού ως 25 ή 30°. Οβελιαία μετακίνηση της κνήμης επί του μηρού ανιχνεύεται και προς τις δυο κατευθύνσεις όταν το γόνατο είναι σε κάμψη. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η διαδρομή αυτή δεν ξεπερνά τα 3-5 mm. Όταν το γόνατο είναι σε έκταση, οι κινήσεις προσαγωγής-απαγωγής είναι περιορισμένες και δεν ξεπερνούν τις 6-8°, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ατόμου. Σε θέση υπερέκτασης δεν είναι δυνατή πλάγιο-πλάγια κίνηση. Σε κάμψη είναι δυνατή μεγαλύτερη πλάγια κίνηση αλλά όχι μεγαλύτερη των 15°.

Ο πρόσθιος χιαστός σύνδεσμος είναι ο βασικός σταθεροποιητής σε πρόσθια μετακίνηση της κνήμης, ευθυνόμενος για το 85% της αντίστασης στη δοκιμασία πρόσθιου συρταριού, όταν το γόνατο βρίσκεται σε 90° κάμψη και ουδέτερη στροφή. In vivo, θα ήταν υπεραπλούστευση να περιορίσουμε την περιγραφή της λειτουργίας του ΠΧΣ στη λειτουργία των δύο δεσμίδων του. Στην πραγματικότητα, η διάταξη των δεσμίδων του ΠΧΣ είναι τέτοια, ώστε πάντοτε κάποιο τμήμα του να βρίσκεται σε τάση σε όλα τα σημεία του εύρους κίνησης του γόνατος, με ομαλή, δυναμική συνέχεια λειτουργίας και σταδιακή μετάπτωση από τη μία στην άλλη. Αυτό έχει σαν συνέπεια ο ΠΧΣ να αποτυγχάνει διαφορετικά σε διαφορετικά φορτία, εξαρτώμενος από τη θέση των οστών και την κατεύθυνση κατά την οποία εφαρμόζονται τα φορτία κατά τον τραυματισμό. Στη διάρκεια της κάμψης η πρόσθια-έσω δεσμίδα επιμηκύνεται (μέχρι 4mm στις 90°), περιτυλίγεται γύρω από την οπίσθια-έξω και τίθεται σε μεγαλύτερο βαθμό τάσης εμποδίζοντας την πρόσθια ολίσθηση της κνήμης ως προς το μηριαίο, ενώ η οπίσθια έξω δεσμίδα ινών ταυτόχρονα χαλαρώνει και βραχύνεται (μέχρι 7mm). Αντίθετα, σε θέση έκτασης βρίσκεται σε τάση η οπίσθια-έξω δεσμίδα, εμποδίζοντας την υπερέκταση. Ο ΠΧΣ αποτελεί επίσης πρωτεύον

περιοριστικό στοιχείο έναντι δυνάμεων βλαισότητας και δευτερεύον περιοριστικό στοιχείο έναντι δυνάμεων στροφής της κνήμης όταν το γόνατο βρίσκεται σε κάμψη 30°. Η πολυπλοκότητα της διάταξης των ινών και της ανταπόκρισής τους στα φορτία εμπλέκεται στα αποτελέσματα των διαφόρων δοκιμασιών αντοχής. Τα αποτελέσματα δοκιμασιών για τον ΠΧΣ εξαρτώνται από την ηλικία του δείγματος, γωνία κάμψης του γόνατος, κατεύθυνση της δύναμης ως προς τον ΠΧΣ και μέγεθος εφαρμοζόμενης δύναμης (Woo 2006). Εκτός της λειτουργίας του σαν μηχανικός σταθεροποιητής, ο ΠΧΣ παρουσιάζει και ιδιοδεκτική λειτουργία όπως αποδεικνύεται από την παρουσία μηχανοϋποδοχέων στο σύνδεσμο. Αυτές οι νευρικές απολήξεις παρέχουν το προσαγωγό τόξο για αλλαγές στη θέση του γόνατος που προκύπτουν από μεταβολές στη δομή του ΠΧΣ (Ochi 2002).

3. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΑΡΘΡΙΚΟΥ ΧΟΝΔΡΟΥ

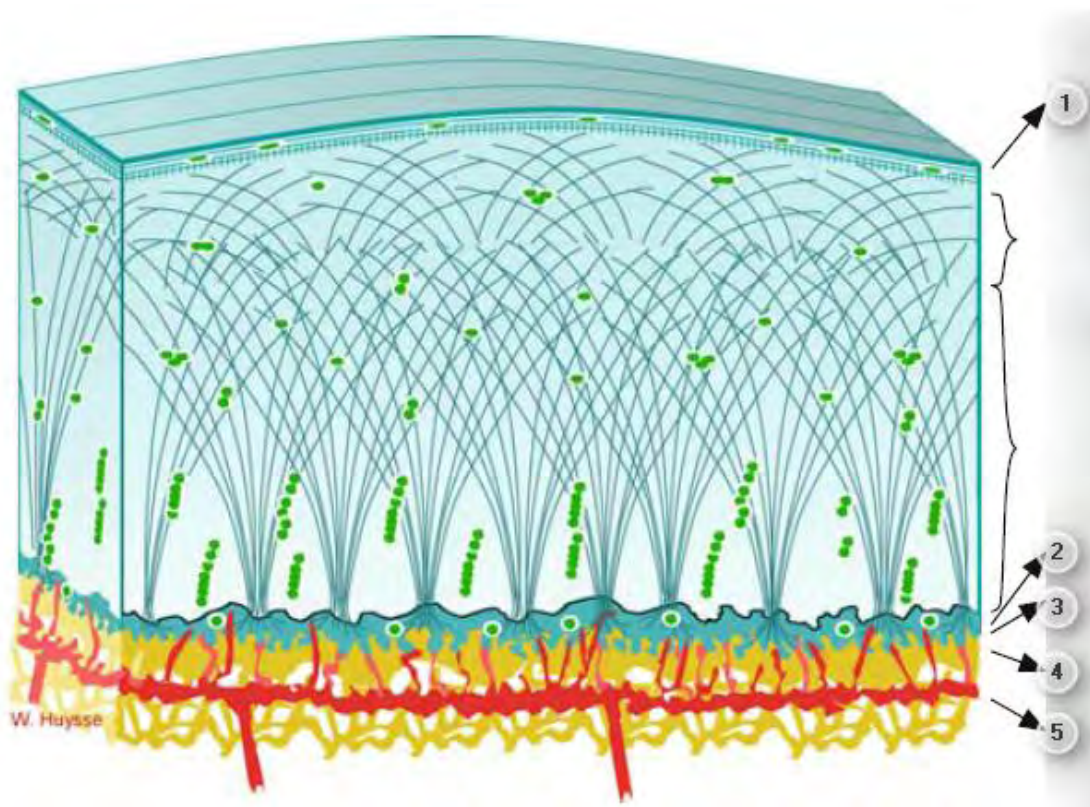
Οι δύο βασικοί τύποι αρθρικού χόνδρου είναι ο ινώδης και ο υαλοειδής χόνδρος. Οι μηνίσκοι είναι χαρακτηριστικό παράδειγμα ινώδους χόνδρου. Ο υαλοειδής χόνδρος που είναι και ο επικρατέστερος τύπος, καλύπτει την επιφάνεια του φλοιώδους οστού και την προστατεύει απορροφώντας δυνάμεις, παρέχοντας εξαιρετικά χαμηλό συντελεστή τριβής και βελτιώνοντας τη σταθερότητα της άρθρωσης. Η κύρια λειτουργία του χόνδρου στη φόρτιση, είναι η κατανομή των φορτίων σε μια ευρύτερη περιοχή (Imhof 2002). Ο υαλοειδής χόνδρος καθλώνεται στο υποκείμενο οστό μέσω μιας στιβάδας ασβεστοποιημένου χόνδρου (εικόνα 12).

3.1. ΧΟΝΔΡΟΚΥΤΤΑΡΑ

Πρόκειται για μεμονωμένα κύτταρα εντός του χόνδρου που παράγουν, συντηρούν και ανακατασκευάζουν τα συστατικά στοιχεία της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (ECM). Η δραστηριότητά τους ρυθμίζεται από μηχανικούς παράγοντες, κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, η ιντερλευκίνη 1 (IL-1) διεγείρει τα χονδροκύτταρα να παράγουν προ-φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές, όπως μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας (MMPs). Από την άλλη, ο τροποποιητικός αυξητικός παράγοντας β (TGFβ), διεγείρει την διαφοροποίηση και παραγωγή κολλαγόνου τύπου II από τα χονδροκύτταρα. Η ιντερλευκίνη είναι μια χονδροπροστατευτική κυτοκίνη που ενεργοποιείται μέσω μηχανικής φόρτισης. Η φόρτιση του χόνδρου ενεργοποιεί τη σύνθεση κολλαγόνου και πρωτεογλυκανών, σε αντίθεση με την μακροχρόνια αποχή από τη δραστηριότητα που συμβάλλει στην έναρξη εκφυλιστικών διαδικασιών, λόγω της μειωμένης παραγωγής ECM.

3.2. ΚΟΛΛΑΓΟΝΟ

Εξασφαλίζει στο χόνδρο αντοχή σε δυνάμεις τάσης και παρέχει το αρχιτεκτονικό δίκτυο της ECM που θα «γεμίσει» με χονδροκύτταρα και πρωτεογλυκάνες. Ίνες κολλαγόνου τύπου II συνθέτουν το 90% του αρθρικού χόνδρου, με μικρές ποσότητες κολλαγόνου τύπου IX και XI. Ο αρθρικός χόνδρος μπορεί να διαιρεθεί σε 4 ή 5 στιβάδες ανάλογα με το βαθμό διαφοροποίησης της επιπολής στιβάδας (εικόνα 12).



Εικόνα 12

Σχηματική απεικόνιση των διαφόρων στιβάδων του αρθρικού χόνδρου

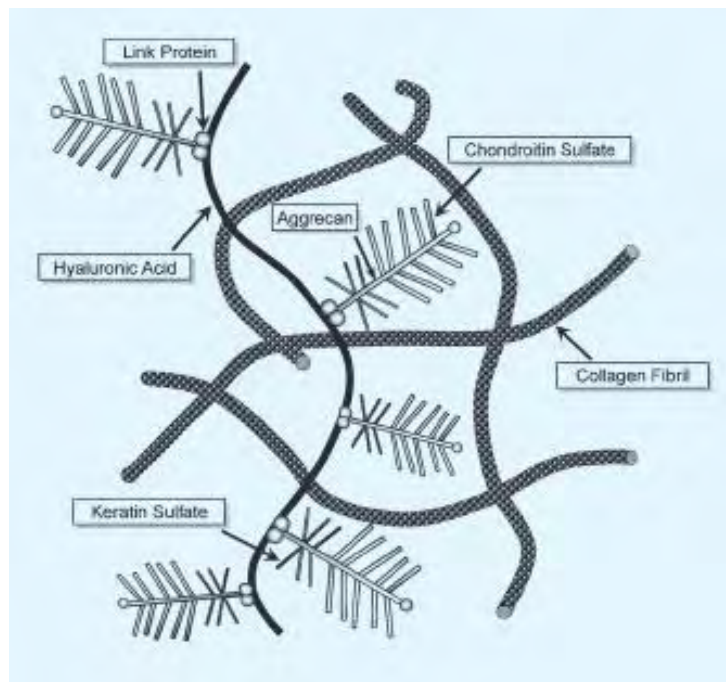
1. επιπολής(εφαπτομένη) ζώνη, υψηλής περιεκτικότητας σε νερό και πρωτεογλυκάνες, μικρή αγκύλη: μεταβατική ζώνη-τυχαίος προσανατολισμός ινών κολλαγόνου, υψηλή περιεκτικότητα σε νερό και χαμηλή σε πρωτεογλυκάνες, μεγάλη αγκύλη: ακτινωτή ζώνη-κάθετος προσανατολισμός ινών κολλαγόνου, χαμηλή περιεκτικότητα σε νερό και υψηλή σε πρωτεογλυκάνες, χονδροκύτταρα σε στήλες, 2. ζώνη παλίρροιας, 3. αποτιτανωμένος χόνδρος, 4. οστική τελική πλάκα, 5. φλεβικό πλέγμα

©Huisse W, Verstraete K. Cartilage Trauma in Imaging of Orthopaedic Sports Injuries. Springer 2007

Το κολλαγόνο τύπου ΙΙ είναι προσανατολισμένο εφαιπομενικά στην επιπολής ζώνη του αρθρικού χόνδρου. Κατ'αυτόν τον τρόπο ο χόνδρος αντιστέκεται στις υψηλής έντασης διατμητικές δυνάμεις της περιοχής. Παράλληλα, ίνες κολλαγόνου διατρέχουν κάθετα τη μέση και εν τω βάθει ζώνη του αρθρικού χόνδρου για να μεγιστοποιήσουν την αντοχή έναντι κάθετων διατμητικών δυνάμεων. Το κολλαγόνο τύπου ΙΧ συμβάλλει στη διατήρηση του προσανατολισμού του πλούσιου δικτύου κολλαγόνου τύπου ΙΙ.

3.3.ΠΡΩΤΕΟΓΛΥΚΑΝΕΣ

Η αγκρεκάνη, η διγλυκάνη και η δεκορίνη είναι οι τρεις κύριες πρωτεογλυκάνες της ECM (εικόνα 13).



Εικόνα 13

Δομή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας

©Dr.Andrew Thompson,Arthritis in OKU,2005

Η επικρατούσα αγκρεκάνη, είναι μια συσώρευση αρνητικά φορτισμένων μορίων γλυκοζαμινογλυκάνης που προσκολλώνται σε έναν πρωτεϊνικό πυρήνα, ο οποίος με τη σειρά του μέσω μιας συνδετικής πρωτεΐνης, αγκυρώνεται στο υαλουρονικό οξύ. Τα μόρια πρωτεογλυκάνης συντίθενται από θειϊκή χονδροϊτίνη και θειϊκή κερατάνη. Η διγλυκάνη και η δεκορίνη δε συσσωρεύονται και παίζουν ρόλο στη δομή της χόνδρινης θεμέλιας ουσίας. Η αγκρεκάνη παρέχει ελαστικότητα στον αρθρικό χόνδρο, και σαν πολυανιονικό μόριο, προσελκύει νερό που επιτρέπει στον αρθρικό χόνδρο να διογκώνεται. Η πίεση στον αρθρικό χόνδρο, αναγκάζει την αγκρεκάνη να απελευθερώσει νερό σε ένα λεπτό φιλμ στην επιφάνεια του χόνδρου. Αυτό το φιλμ παρέχει μια επιφάνεια ελάχιστης τριβής για την ομαλή κίνηση της άρθρωσης. Η άρση της πίεσης, επιτρέπει στο υγρό να επανέλθει στο χόνδρο, φέρνοντας θρεπτικά συστατικά για τα χονδροκύτταρα. Το αρθρικό υγρό είναι η μόνη πηγή θρέψης καθώς ο χόνδρος είναι ανάγγειος.

3.4. ΑΡΘΡΙΚΟ ΥΓΡΟ

Πρόκειται για υπερδιήθημα του πλάσματος χωρίς κύτταρα, που προστατεύει τις υποχόνδριες δομές και λιπαίνει την άρθρωση. Το υψηλό του ιξώδες, του παρέχει τις σημαντικές του μηχανικές ιδιότητες, και σχετίζεται με τις μεγάλες ποσότητες πολυμερισμένου υαλουρονικού οξέος.

3.5. ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΑΡΘΡΙΚΟΥ ΧΟΝΔΡΟΥ

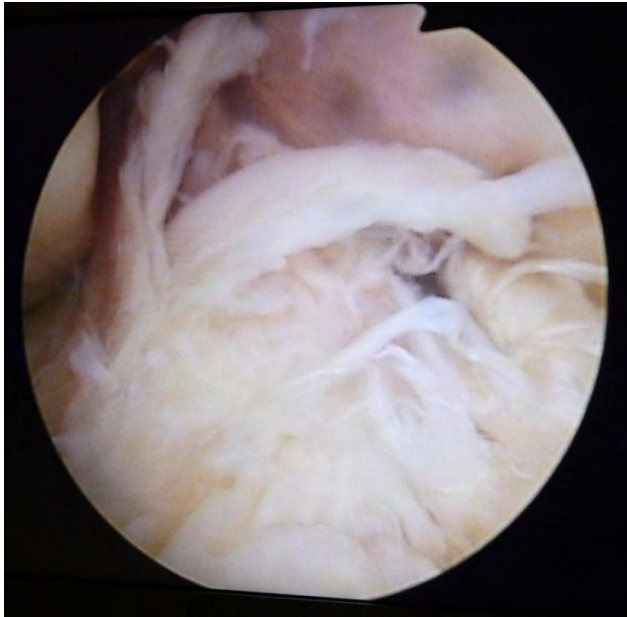
Στη φυσιολογική άρθρωση υπάρχει ομοιόσταση μεταξύ της αποδόμησης θεμέλιας ουσίας και της σύνθεσης νέας. Αυξητικοί παράγοντες διεγείρουν τα χονδροκύτταρα να παράγουν συστατικά της θεμέλιας ουσίας, ενώ κυτοκίνες όπως η IL-1 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α(TNFα) διεγείρουν την αποδόμηση της θεμέλιας ουσίας. Όταν διαταράσσεται αυτή η ισορροπία υπερισχύει η αποδομητική

δραστηριότητα και η δομική-λειτουργική ακεραιότητα του χόνδρου απειλείται. Η κολλαγενάση, η στρωμελυσίνη και η ζελατινάση είναι μεταλλοπρωτεΐνες που δρουν αποδομητικά. Η παραγωγή MMPs διεγείρεται από την IL-1 και αναστέλλεται από τον ιστικό αναστολέα της MMP. Η πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ MMPs, του ιστικού τους αναστολέα και των διαφόρων κυτοκινών, θα επηρεάσει τη δομική ακεραιότητα του αρθρικού χόνδρου.

4. ΡΗΞΗ ΤΟΥ ΠΡΟΣΘΙΟΥ ΧΙΑΣΤΟΥ

4.1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Το κλασικό ιστορικό ρήξης του ΠΧΣ (εικόνα 14) αρχίζει με κάποιου είδους κίνησης επιβράδυνσης, άλματος ή αλλαγής κατεύθυνσης σε άθλημα χωρίς επαφή. Προφανώς, υπάρχουν και μηχανισμοί που περιλαμβάνουν εφαρμογή εξωτερικής δύναμης στο γόνατο, όπως για παράδειγμα σε υπερέκταση του γόνατος μετά από πλήξη της πρόσθιας επιφάνειας της κνήμης σε τροχαιο ατύχημα ή σε πτώση επί του λυγισμένου γόνατος. Ο ΠΧΣ μπορεί επίσης να ραγεί και από άμεση πλήξη της άρθρωσης με εφαρμογή δύναμης βλαιοποίησης σε γόνατο που βρίσκεται σε κάμψη (clip injury).



Εικόνα 14

Αρθροσκοπική εικόνα κολοβωμάτων των 2 δεσμών μετά από υποξεία ρήξη ΠΧΣ (ίδιο υλικό).

Τέτοιες κακώσεις συνοδεύονται από χαρακτηριστικές οστικές βλάβες στην έξω επιφάνεια της επίφυσης του μηριαίου, ρήξη του έσω πλαγίου συνδέσμου και του έσω μηνίσκου (τριάδα του O'Donoghue).

Η ρήξη του ΠΧΣ συνοδεύεται χαρακτηριστικά από έντονο άλγος, ηχηρό «κρακ», αίσθηση αστάθειας του γόνατος και καθυστερημένη διόγκωση της άρθρωσης. Ο ασθενής συνήθως έχει πέσει στο έδαφος και δεν είναι ικανός να σταθεί άμεσα. Η επιστροφή στην προηγούμενη δραστηριότητα είναι αδύνατη και συχνά ακόμη και η βάρδια είναι δύσκολη. Μέσα σε μερικές ώρες το γόνατο πρήζεται και παρακέντηση της άρθρωσης αποκαλύπτει αιμαρθρο. Σε αυτή την περίπτωση, η πιθανότητα ρήξης ΠΧΣ είναι μεγαλύτερη από 70%. Πριν την ανάπτυξη αιμαρθρου, η κλινική εξέταση είναι ευκολότερη και πιο αποκαλυπτική, ενώ καθίσταται δυσχερής όταν εμφανιστεί πόνος και μυϊκός σπασμός. Η δοκιμασία Lachmann (εικόνα 15) είναι η πιο ευαίσθητη για πρόσθια μετατόπιση της κνήμης (95% ευαισθησία).

Εικόνα 15

Η δοκιμασία Lachmann διενεργείται και στα 2 γόνατα συγκριτικά. Με το γόνατο σε κάμψη 20-30° , ο εξεταστής πιάνει το σκέλος ώστε οι δείκτες του να είναι στην ιγνυακή χώρα και η κνήμη έλκεται προς τα πάνω .



Αυξημένη διαδρομή σε σύγκριση με το αντίθετο γόνατο και απουσία σταθερού end point υποδεικνύουν τραυματισμό του ΠΧΣ. Διαφορά στα εξεταζόμενα γόνατα 3-5χιλ. ερμηνεύεται ως (+) και υποδηλώνει ελαφρά αστάθεια, διαφορά 6-10χιλ. ερμηνεύεται ως (++) και δείχνει μέτριας βαρύτητας αστάθεια, ενώ διαφορά μεγαλύτερη των 10χιλ. περιγράφεται ως (+++) και συναντάται σε βαριά αστάθεια. Η δοκιμασία pivot shift απαιτεί χαλαρό ασθενή και άθικτο έσω πλάγιο σύνδεσμο. Όταν το αποτέλεσμα είναι θετικό, αυτή η δοκιμασία αναπαράγει την παθολογική κίνηση του γόνατος με ανεπάρκεια ΠΧΣ και είναι ευκολότερο να εφαρμοστεί σε κάποια χρόνια ρήξη ΠΧΣ ή σε αναισθητοποιημένο ασθενή με οξεία ρήξη. Αρθρόμετρα γόνατος όπως το KT 1000/2000 μπορούν να υποβοηθήσουν τη διάγνωση αλλά είναι πιο αποτελεσματικά στην εκτίμηση ασθενών με χρόνια ρήξη ΠΧΣ, όταν απουσιάζουν πλέον ο πόνος και ο μυϊκός σπασμός. Αυτές οι συσκευές είναι επίσης χρήσιμες στην καταγραφή χειρουργικών αποτελεσμάτων δι- και μετεγχειρητικά. Στη μέγιστη χειροκίνητη πρόσθια μετατόπιση, η διαφορά μεταξύ δεξιού – αριστερού είναι μικρότερη από 3 mm στο 95% των φυσιολογικών γονάτων. Η διαφορά μεταξύ δεξιού–αριστερού είναι 3 mm ή περισσότερο στο 90% των γονάτων με οξεία ρήξη ΠΧΣ. Η ακτινολογική απεικόνιση είναι επίσης χρήσιμη για τη διάγνωση ρήξης ΠΧΣ. Οι απλές ακτινογραφίες είναι συνήθως φυσιολογικές. Ωστόσο, κάταγμα της κνημιαίας άκανθας είναι ένδειξη απόσπασης της κνημιαίας έκφυσης του ΠΧΣ. Το κάταγμα Segond ή αποσπαστικό κάταγμα του έξω θυλάκου,

είναι παθογνωμονικό ρήξεως του ΠΧΣ. Η μαγνητική τομογραφία είναι η πλέον αξιόπιστη μέθοδος απεικόνισης. Η αναφερόμενη στη βιβλιογραφία ακρίβεια στην ανίχνευση ρήξεων του ΠΧΣ ανέρχεται σε 70-100%. Επειδή ο ΠΧΣ διασχίζει το γόνατο σε ελαφρώς λοξή γωνία, σπάνια εγκλωβίζεται ακέραιος σε μια μόνο λήψη της MRI στο αληθές οβελιαίο επίπεδο. Μετά την εισαγωγή από τον Vellet του μη-ορθογωνίου επιπέδου, το οποίο επιτυγχάνεται με έξω στροφή του γόνατος κατά 15 μοίρες, ο ΠΧΣ «φωτογραφίζεται» ολόκληρος σε ένα πλάνο. Πιο πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι η ακρίβεια της MRI 1.5T στην ανίχνευση ρήξης ΠΧΣ ανέρχεται στο 95% , ενώ η βιβλιογραφία είναι ακόμα πτωχή για MRI 3.0 T.

4.2. ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ

Η φυσική ιστορία του γόνατος με ανεπάρκεια ΠΧΣ έχει μελετηθεί πολύ καλά (Hawkins 1986, Sherman 1988, Fithian 2002, Wilder 2002, Lohmander 2007). Κάκωση του ΠΧΣ συχνά οδηγεί σε ανάπτυξη εκφυλιστικής οστεοαρθρίτιδας (ΟΑ). Επιπλέον, ασθενείς με κάκωση ΠΧΣ και μετατραυματική ΟΑ, είναι κατά μέσο όρο 15-20 έτη νεότεροι από ασθενείς με πρωτοπαθή ΟΑ, όταν γίνονται συμπτωματικοί. Η αποκατάσταση της σταθερότητας του γόνατος μέσω συνδεσμοπλαστικής ΠΧΣ δε φαίνεται να μειώνει την επίπτωση μετατραυματικής ΟΑ σε αυτούς τους ασθενείς. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι 42-60% των ασθενών που έχουν αντιμετωπιστεί χειρουργικά, παρουσιάζουν ακτινολογικά ευρήματα ΟΑ μετά από 5 έτη (Ferreti 1991, Lohmander 2007, Kessler 2008). Παρά τα χαμηλότερα ποσοστά ανάπτυξης δευτεροπαθών κακώσεων σε μηνίσκους και χόνδρο μετά από χειρουργική θεραπεία, ο κίνδυνος ανάπτυξης ΟΑ παραμένει υψηλός (Fink 2001, Von Porat 2004, Lohmander 2004, Asano 2004, Fithian 2006). Άλλες μελέτες περιγράφουν ακόμη και τον μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΟΑ μετά από συνδεσμοπλαστική ΠΧΣ (Daniel 1994, Kessler 2008). Αρκετοί ερευνητές αναφέρουν επίπτωση μηνισκικής βλάβης 50-

70% επί ρήξεως ΠΧΣ. Ο έξω μηνίσκος τραυματίζεται συχνότερα κατά την αρχική κάκωση. Λόγω ανώμαλης φόρτισης και διατμητικών δυνάμεων που αναπτύσσονται στο γόνατο με ανεπάρκεια ΠΧΣ, ο κίνδυνος όψιμης μηνισκικής βλάβης είναι υψηλός και αυξάνεται με το χρόνο από την αρχική κάκωση. Οι περισσότερες όψιμες ρήξεις μηνίσκων αφορούν τον έσω μηνίσκο λόγω σταθερής πρόσφυσης στο θύλακο. Βλάβες στον αρθρικό χόνδρο επίσης επηρεάζουν την πρόγνωση. Η αναφερόμενη επίπτωση κυμαίνεται από 21% ως 31%.

4.3. ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΟΥ ΓΟΝΑΤΟΣ ΜΕ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΠΧΣ

Η ανεπάρκεια του ΠΧΣ οδηγεί σε διαταραχή της κινηματικής του γόνατος, καθώς η αποτελεσματική μεταφορά φορτίων βασίζεται στη μηχανική σταθερότητα. Η ανεπάρκεια του ΠΧΣ προκαλεί περιορισμό του φυσιολογικού μηχανισμού «κύλισης-ολίσθησης», με κορύφωση την αυξημένη πρόσθια μετατόπιση της κνήμης και την αυξημένη έσω στροφή της κνήμης (Simon 2015). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τις αυξημένες μέσες πιέσεις στους οπίσθιους τομείς του έσω και του έξω διαμερίσματος υπό πρόσθια και στροφικά φορτία αντίστοιχα (Imhauser 2013). Λόγω του μυϊκού κάματος και της πτωχής νευρομυϊκής συναρμογής, οι ασθενείς βιώνουν το συνδυασμό της πρόσθιας και στροφικής αστάθειας σαν υπεξάρθρημα της μηροκνημιαίας άρθρωσης. Τελικά, η αποτυχία ενός πρωταρχικού σταθεροποιητή όπως ο ΠΧΣ, οδηγεί σε χρήση δευτερευουσών δομών όπως οι μηνίσκοι, έτσι ώστε να σταθεροποιηθεί η άρθρωση. Αυτό τις καθιστά πιο ευάλωτες σε εκφύλιση ή δευτεροπαθή τραυματισμό (εικόνα 16). Οι Andriacchi και συν. (2006) έδειξαν ότι οι στροφικές μεταβολές μετά από ρήξη ΠΧΣ οδηγούν σε λέπτυνση του αρθρικού χόνδρου.



Εικόνα 16

Σύνθετη ρήξη έσω μηνίσκου σε ασθενή με χρόνια ανεπάρκεια ΠΧΣ (ΧΑΤ 12 έτη) (ίδιο υλικό)

Καθώς το γόνατο κινείται από την έκταση στις 70° κάμψη, η κνήμη στρέφεται πολύ περισσότερο προς τα έσω στο γόνατο με ανεπάρκεια ΠΧΣ, παρεμβαίνοντας πιθανότατα στο μηχανισμό «κλειδώματος» της φυσιολογικής μηροκνημιαίας κινηματικής (βλ. κεφάλαιο 3). Μελέτη της τρισδιάστατης μηροκνημιαίας κινηματικής κατά τη φόρτιση σε ήπια κάμψη και όρθια θέση, σε γόνατα με ανεπάρκεια ΠΧΣ, έδειξε οπίσθιο υπεξάρθρημα του έξω κνημιαίου κονδύλου με συνοδό υπέρμετρη στροφή του μηριαίου κατά τις αρχικές θέσεις κάμψης (Chen 2013). Άλλες μελέτες έδειξαν ότι γόνατα με ανεπάρκεια ΠΧΣ παρουσιάζουν μεγαλύτερη ραιβότητα και έσω στροφή της κνήμης κατά την άνοδο-κάθοδο σκάλας και σε ολόκληρο τον κύκλο βάδισης, συγκρινόμενα με γόνατα με ακέρατο ΠΧΣ (Gao 2010, 2012).

4.4. Η ΚΑΚΩΣΗ ΤΟΥ ΑΡΘΡΙΚΟΥ ΧΟΝΔΡΟΥ ΣΕ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Η οξεία ή επαναλαμβανόμενη αξονική ή στροφική φόρτιση του γόνατος κατά ή μετά τη ρήξη ΠΧΣ μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον αρθρικό χόνδρο προκαλώντας πόνο, δυσλειτουργία της άρθρωσης και ύδραρθρο. Αν οι δυνάμεις είναι ισχυρές, το δίκτυο κολλαγόνου ρήγνυται, χονδροκύτταρα καταστρέφονται και σε ακραίες περιπτώσεις προκαλείται κάταγμα του υποχόνδριου οστού. Είναι πιθανό να προκληθεί βλάβη του υποχόνδριου οστού ή των βαθύτερων στρωμάτων του χόνδρου, χωρίς

ορατές βλάβες της επιφάνειας (Buckwalter 2002). Αυτή η κάκωση θα έχει ως αποτέλεσμα οστικό οίδημα με ή χωρίς μικροκατάγματα. Υπερφόρτιση οδηγεί και σε μεταβολές του μη ασβεστοποιημένου χόνδρου, όπως ινιδισμό και παραγωγή ανώμαλων πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας. Αυτό με τη σειρά του προκαλεί οίδημα στις βαθύτερες στιβάδες του χόνδρου και σταδιακή «αποφλοιώση» της επιπολής στιβάδας, επί επαναλαμβανόμενης φόρτισης.

Τρέχουσες μελέτες επικεντρώνονται στο βιοχημικό περιβάλλον του γόνατος μετά από τραυματισμό του ΠΧΣ. Νέοι ασθενείς με τραυματική ρήξη του ΠΧΣ παρουσιάζουν σημαντική μείωση βιολογικών δεικτών στον ορό του αίματος (biomarkers) που αφορούν τη σύνθεση κολλαγόνου και αγκρεκάνης, σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό (Svoboda 2013). Προηγηθείσα μελέτη υποστηρίζει παρόμοια μείωση δεικτών πρωτεογλυκάνης και αύξηση δεικτών αποδόμησης κολλαγόνου (τελοπεπτίδια) στο αρθρικό υγρό ασθενών με τραυματική ρήξη ΠΧΣ. Η συγκέντρωση των βιολογικών δεικτών στο αρθρικό υγρό ήταν πολύ μεγαλύτερη των αντίστοιχων συγκεντρώσεων στον ορό του αίματος, υποδηλώνοντας απ' ευθείας απελευθέρωση από το γόνατο (Catterall 2010). Σε γόνατα με χρόνια ανεπάρκεια ΠΧΣ, τα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη 1 (IL-1) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF-α), παρουσιάζουν αξιοσημείωτη αύξηση, ενώ προστατευτικές αντιφλεγμονώδεις πρωτεΐνες όπως ο ανταγωνιστής του υποδοχέα ιντερλευκίνης μειώνονται σημαντικά (Cameron 1997). Ο Lohmander και συν. (1994) αναφέρουν αυξημένα επίπεδα στρομελυσίνης 1 και ιστικού αναστολέα της μεταλλοπρωτεΐνάσης 1 (TIMP-1) σε δείγματα αρθρικού υγρού 6 μήνες ως 18 έτη μετά τον τραυματισμό.

5. ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΡΗΞΗΣ ΠΧΣ

Είναι γνωστή η περιορισμένη δυνατότητα του ΠΧΣ για ίαση μετά από τραύμα (Kannus 1987, Andersson 1989). Σε αντίθεση με τους εξωαρθρικούς συνδέσμους, υπάρχουν αρκετοί γνωστοί παράγοντες που περιορίζουν την αυτό-ίαση του ΠΧΣ (Arnoczky 1985).

Ο λεπτός αρθρικός υμένας που περιβάλλει τον ΠΧΣ, ο οποίος έχει αποδειχτεί ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αιματική άρδευση του σχετικά ανάγγειου ΠΧΣ όπως και στην προστασία του από το «τραχύ» αρθρικό υγρό, διαρρηγνύεται και δεν αναγεννάται ως και 1 με 2 μήνες από τον τραυματισμό.

Επιπρόσθετα, μελέτες έχουν καταδείξει ότι οι αυτόχθονες δυνατότητες ίασης, κυτταρικής διαφοροποίησης και παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας του ΠΧΣ, είναι περιορισμένες σε σχέση με τις αντίστοιχες του έσω πλάγιου συνδέσμου (Bedi 2009, Bray 2003, Zhang 2011).

Μη χειρουργική αντιμετώπιση προτείνεται σε περιπτώσεις μερικής ρήξης του ΠΧΣ οι οποίες αν και σπάνιες σε αθλητές, απαντώνται συχνότερα στο γενικό πληθυσμό. Κριτήρια για την κατ' αρχήν μη χειρουργική αντιμετώπιση αποτελούν το σταθερό end point στο Lachmann test και αρνητικό pivot shift test στην κλινική εξέταση και άθικτο μεγαλύτερο του 50% του ΠΧΣ στην MRI (McCarty *in* OKU, 2005).

Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν μη ικανοποιητικά αποτελέσματα μετά από συντηρητική θεραπεία του ΠΧΣ, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αυξημένο επίπεδο αθλητικής δραστηριότητας και συμμετοχής σε αθλήματα επαφής (Finsterbush 1990, Kostogiannis 2007). Κατά το Noyes (1983), 1/3 των ασθενών μετά από ρήξη ΠΧΣ θα αποκτήσουν - χωρίς χειρουργική αποκατάσταση - το ίδιο επίπεδο δραστηριότητας, 1/3 θα χρειαστούν συνδεσμοπλαστική και 1/3 θα ελαττώσει ή θα αποσυρθεί από τις - προ του τραυματισμού - δραστηριότητες. Καλύτερη

υποκειμενική λειτουργία του γόνατος αναφέρεται για άτομα γενικού πληθυσμού που δε λαμβάνουν μέρος σε απαιτητικές αθλητικές δραστηριότητες (με άλματα, στροφικές κινήσεις, αλλαγές κατεύθυνσης). Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά μηνισκικών βλαβών, αλλά σαφώς μικρότερα ποσοστά ανάπτυξης μετατραυματικής αρθρίτιδας συγκριτικά με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συνδεσμοπλαστική ΠΧΣ (Kessler 2008, Neumann 2008). Η μη χειρουργική αντιμετώπιση περιλαμβάνει πρόωμη κινητοποίηση του γόνατος, προοδευτική αύξηση της φόρτισης στο όριο του πόνου, ενδεχομένως λειτουργική ναρθηκοποίηση τις πρώτες εβδομάδες σε ασθενείς με συνοδές συνδεσμικές βλάβες και νευρομυϊκή αποκατάσταση- ενδυνάμωση.

Προς το παρόν δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χειρουργική ανακατασκευή του ΠΧΣ. Μια συστηματική ανασκόπηση της βάσης δεδομένων Cochrane δεν καταλήγει σε ενδείξεις που θα μπορούσαν να υποστηρίξουν την ανακατασκευή ΠΧΣ (Linko 2005). Η χειρουργική αντιμετώπιση της ρήξης ΠΧΣ δεν αποτρέπει την ανάπτυξη ΟΑ του γόνατος, ενώ η μη χειρουργική αντιμετώπιση έχει σε αρκετούς ασθενείς ικανοποιητικά αποτελέσματα. Περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα στο θέμα χειρουργική έναντι μη χειρουργικής αντιμετώπισης της ρήξης ΠΧΣ παρατίθενται στο κεφάλαιο 8.2.1.3.

6. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΡΗΞΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΘΙΟΥ ΧΙΑΣΤΟΥ

Στόχοι της χειρουργικής θεραπείας είναι η αποκατάσταση της λειτουργικής σταθερότητας του γόνατος, η επιστροφή στη φυσιολογική δραστηριότητα και η αποφυγή περαιτέρω βλαβών, ενδεχομένως και την καθυστέρηση εμφάνισης οστεοαρθρίτιδας. Σημεία «κλειδιά» που παίζουν σημαντικό ρόλο στη λήψη της απόφασης για χειρουργική αντιμετώπιση είναι η παρουσία επιδιορθώσιμης κάκωσης μηνίσκου, συνοδή ρήξη 3^{ου} βαθμού του έσω πλαγίου συνδέσμου, ρήξη έξω πλαγίου ή οπισθίου χιαστού. Η επιθυμία του ασθενούς για επιστροφή σε αθλητικές δραστηριότητες με στροφικές κινήσεις και αλλαγές κατεύθυνσης ή αστάθεια του γόνατος σε άτομα του γενικού πληθυσμού που περιορίζει τις καθημερινές δραστηριότητες, αποτελούν επίσης παράγοντες που συνηγορούν υπέρ της χειρουργικής αποκατάστασης.

Προϋποθέσεις για τη συνδεσμοπλαστική του ΠΧΣ αποτελούν το καλό προεγχειρητικό εύρος κίνησης, η καλή λειτουργία του τετρακεφάλου και το μειωμένο οίδημα του γόνατος, σημεία ότι το γόνατο έχει "αναρρώσει" από την οξεία φάση και ελαχιστοποιούνται οι πιθανότητες ανάπτυξης αρθροϊνώσης και δυσκαμψίας μετεγχειρητικά.

6.1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η πρώτη αναφερόμενη χειρουργική αποκατάσταση ρήξης ΠΧΣ είναι των Mayo-Robson το 1895 στο Leeds. Ακολούθησαν οι Hey Groves (1917) και Alwyn Smith (1918), οι οποίοι χρησιμοποίησαν λαγονοκνημιαία ταινία. Τη δεκαετία του '50 και '60 κυριάρχησαν τεχνικές που περιγράφηκαν από τους Jones, Slocum, Larson και Nicholas (Burnett 1985, Schindler 2012). Το ιστορικό ορόσημο στην αποκατάσταση του ραγέντος ΠΧΣ ήταν η αντικατάστασή του με αυτομόσχευμα οστού -

επιγονατιδικού τένοντα – οστού (bone-patellar tendon-bone BPTB), όπως περιγράφηκε από το Jones (1963) και έγινε δημοφιλής από τον Clancy (1982). Τις δεκαετίες του '70 και '80 οι Lindemann (Villiger 1989) και Mott (1983) χρησιμοποίησαν αντίστοιχα αυτομόσχευμα ισχνού και ημιτενοντώδους. Τη δεκαετία του '80 και '90 ακολούθησε χρήση συνθετικών μοσχευμάτων, η οποία εγκαταλείφθηκε γρήγορα. Η εισαγωγή της αρθροσκόπησης από τους Dandy και Jackson (Dandy, Jackson 1975) και οι διευκολύνσεις της σύγχρονης χειρουργικής τεχνολογίας, εισήγαγαν σταδιακά την αρθροσκοπική συνδεσμοπλαστική του ΠΧΣ στη θεραπευτική φαρέτρα όλο και περισσότερων ορθοπαιδικών. Σήμερα η ανατομική ανακατασκευή του ΠΧΣ, συνδυασμένες έξω- και ενδαρθρικές μέθοδοι και ποικίλλες μέθοδοι σταθεροποίησης των μοσχευμάτων έχουν σαν σκοπό την αποκατάσταση της ομοιόστασης του γόνατος με φυσιολογική κινηματική και απώτερο σκοπό τη μείωση της επίπτωσης οστεοαρθρίτιδας μετά από ρήξη ΠΧΣ.

Το χρονικό διάστημα από τον αρχικό τραυματισμό ως το χειρουργείο (ΧΑΤ) αποτελεί αντικείμενο συζήτησης και μέρος της παρούσας μελέτης και θα αναλυθεί εκτενώς στο ειδικό μέρος.

6.2. ΤΥΠΟΙ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ

6.2.1. Μόσχευμα επιγονατιδικού (BPTB)

Χαρακτηρίζεται από εύκολη και γρήγορη λήψη, έχει καλές εμβιομηχανικές ιδιότητες, ενσωματώνεται με άμεση επαφή οστού με οστό, σταθεροποιείται με 2 βίδες και επιτρέπει τη γρήγορη κινητοποίηση (εικόνα 17). Μειονεκτήματα αποτελούν ο πόνος της πρόσθιας επιφάνειας του γόνατος, επιπλοκές κατά τη λήψη όπως το κάταγμα επιγονατίδας, ρήξη επιγονατιδικού τένοντα και η ατροφία τετρακεφάλου, ενώ αντενδείκνυται σε γόνατα με παθολογία της επιγονατιδομηριαίας άρθρωσης.



Εικόνα 17

Μόσχευμα οστού- επιγονατιδικού τένοντα- οστού(BPTB) με σημειωμένο το όριο οστού- τένοντα.

©Schroderbeck R et al. Bone-Patella Tendon-Bone Autograft Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. In: Clinics in Sports Medicine(2007);26:525-547

6.2.2. Μόσχευμα οπισθίων μηριαίων(Hamstrings-HT)

Με τη μορφή διπλής αγκύλης επιτυγχάνονται μοσχεύματα μεγάλης εγκάρσιας διαμέτρου και με καλές εμβιομηχανικές ιδιότητες (εικόνα 18). Η νοσηρότητα της δότης περιοχής είναι μικρή, ενώ σπάνια αναφέρεται πρόσθιος πόνος του γόνατος. Προβλήματα μπορεί να προκαλέσουν η τεχνική δυσκολία στη λήψη των μοσχευμάτων, η βιολογικά μη ενδεδειγμένη ενσωμάτωση τένοντα με οστό και η διάταση του μηριαίου ή κνημιαίου καναλιού.



Εικόνα 18

Μόσχευμα οπισθίων μηριαίων

6.2.3. Αλλομοσχεύματα- συνθετικά μοσχεύματα

Αλλομοσχεύματα (Αχιλλεύς, επιγονατιδικός, πρόσθιος κνημιαίος) χρησιμοποιούνται κυρίως σε περιπτώσεις αναθεωρήσεων και χαρακτηρίζονται από μικρό χρόνο προετοιμασίας, ευκολία διαμόρφωσης ανάλογα με τις ανάγκες και απουσία δότριας περιοχής. Πάραυτα, το υψηλό κόστος και ο κίνδυνος μετάδοσης νοσημάτων σε συνδυασμό με το χαμηλό ρυθμό ενσωμάτωσης και τις κατώτερες εμβιομηχανικές ιδιότητες σε σχέση με τα αυτομοσχεύματα, καθιστούν συζητήσιμη τη χρήση τους. Τα συνθετικά μοσχεύματα έχουν σχετιστεί με μη ικανοποιητικά αποτελέσματα (οίδημα, πόνος, αποτυχία μοσχεύματος) σε μεγάλα ποσοστά ασθενών.

Δεν υπάρχουν οριστικές ενδείξεις ότι ένα από τα 2 δημοφιλέστερα μοσχεύματα (BPTP-HT) υπερσχύει του άλλου στο συνολικό αποτέλεσμα (Beaufils 2009).

6.3. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ

Η ανατομική τοποθέτηση του μοσχεύματος ΠΧΣ θεωρείται πολύ σημαντική για την επιτυχία και το καλό κλινικό αποτέλεσμα της ανακατασκευής ΠΧΣ. Ως ανατομική τοποθέτηση ορίζεται η δημιουργία του κνημιαίου και μηριαίου τούνελ στο κέντρο των αρχικών περιοχών πρόσφυσης του ΠΧΣ σε κνήμη και μηρό αντίστοιχα. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μη ανατομική τοποθέτηση του μοσχεύματος είναι το πιο συχνό τεχνικό λάθος που οδηγεί σε υποτροπιάζουσα αστάθεια μετά από συνδεσμοπλαστική (Marchant 2010, Kamath 2011). Στην ανακατασκευή ΠΧΣ με τεχνική δια της κνήμης, το μηριαίο τούνελ δημιουργείται δια του κνημιαίου τούνελ που διανοίγεται στο οπίσθιο ήμισυ της αρχικής κνημιαίας κατάφυσης του ΠΧΣ. Έτσι το μηριαίο τούνελ που προκύπτει, συχνά βρίσκεται πολύ ψηλά και βαθιά στη μεσοκονδύλιο εντομή (Brown 2013). Ένα μόσχευμα που τοποθετείται

οπισθίως στην κνήμη και ψηλά-βαθιά στο μηρό, θα είναι κάθετα προσανατολισμένο τόσο στο στεφανιαίο όσο και στο οβελιαίο επίπεδο. Εμβιομηχανικές μελέτες έδειξαν ότι ένα κάθετα τοποθετημένο μόσχευμα ΠΧΣ ανθίσταται μεν στην πρόσθια μετατόπιση της κνήμης, αλλά μπορεί να αποτύχει να ελέγξει συνδυασμό κινήσεων πρόσθιας μετατόπισης και έσω στροφής (pivot-shift) της κνήμης (Bedi 2011, Driscoll 2012). Η αδυναμία ενός κάθετα τοποθετημένου μοσχεύματος να ελέγξει αυτό το συνδυασμό κινήσεων μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα να βιώνει ο ασθενής επεισόδια αστάθειας και ότι «φεύγει» το γόνατο. Παρακάτω περιγράφεται αναλυτικά η τεχνική έσω πόρτας ως η προτιμώμενη από τους χειρουργούς της παρούσας μελέτης.

6.3.1. Τοποθέτηση ασθενούς

Ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση και εξετάζεται το γόνατο υπό αναισθησία. Ισχαιμος περιίδεση τοποθετείται στον εγγύς μηρό και το πάσχον σκέλος αφήνεται σε κάμψη πάνω στο χειρουργικό τραπέζι με ένα πλάγιο στήριγμα να περιορίζει την απαγωγή του σκέλους. Είναι σημαντικό να διατηρείται η δυνατότητα πλήρους κάμψης του πάσχοντος γόνατος κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. Το αντίθετο σκέλος σταθεροποιείται σε γυναικολογικό στήριγμα με το ισχίο σε κάμψη και απαγωγή. Επαρκής προστασία περονιαίου νεύρου είναι απαραίτητη.

6.3.2. Λήψη μοσχεύματος οπισθίων μηριαίων

Υπό άσηπτες συνθήκες, εκτελείται τομή 2-3 εκατοστών κατά μήκος της πρόσθιας-έσω ακρολοφίας της κνήμης, 4-5 εκατοστά περιφερικά της έσω αρθρικής γραμμής. Η κάθετη τομή θα πρέπει να είναι αρκετά οπίσθια ώστε ο δείκτης του χειρουργού να φθάνει την έσω ιγνυακή πτυχή (εικόνα 19). Οι τένοντες των οπισθίων μηριαίων ψηλαφώνται κάτω από την περιτονία του ραπτικού και παράλληλα με το κάτω όριο του τένοντα του ισχνού μυός. Ο δείκτης κάμπτεται συλλαμβάνοντας τον ισχνό και κινείται κατά μήκος του απελευθερώνοντάς τον από ταινίες περιτονίας.

Στη συνέχεια, ο τένοντας του ισχνού γυμνώνεται από το μυοτενοντώδες όριο με έναν αμβλύ κυλινδρικό απογυμνωτή τένοντα (stripper).

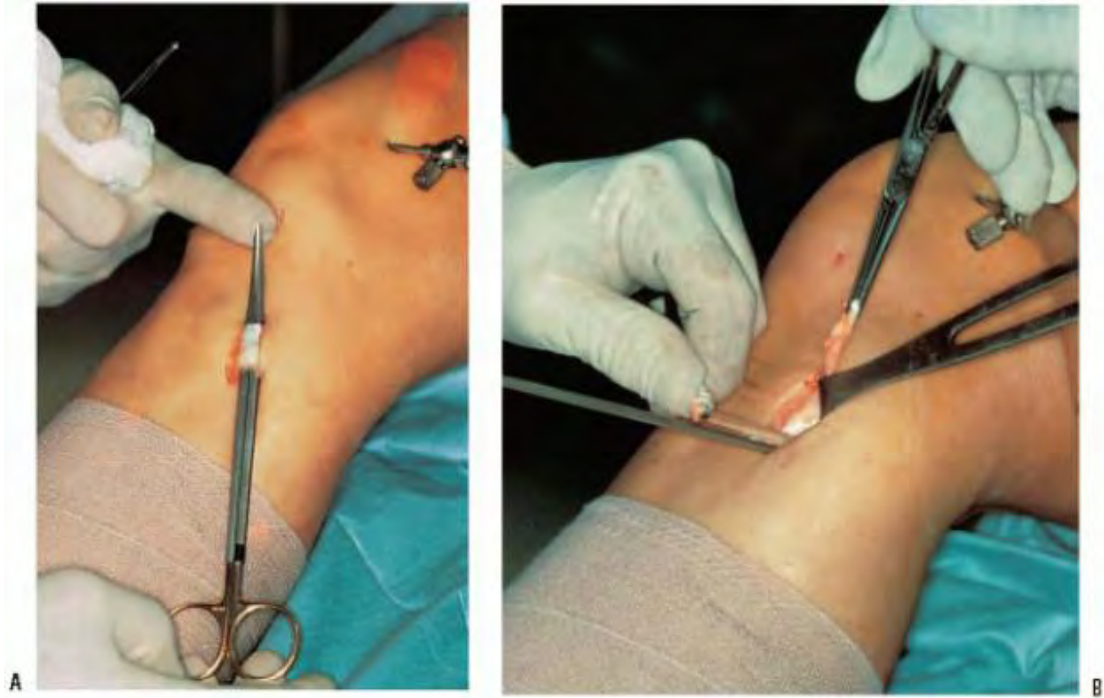


Εικόνα 19

Η τομή για τη λήψη του μοσχεύματος οπισθίων μηριαίων θα πρέπει να είναι 4-5 εκατοστά περιφερικά της έσω αρθρικής γραμμής και κάθετη ή λοξή ώστε ο δείκτης του χειρουργού να φθάνει την έσω ιγνυακή πτυχή.

©Lawhorn K et al. Principles for Using Hamstring Tendons for Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. In: Clinics in Sports Medicine(2007);26:567-585

Ο τένοντας του ισχνού έλκεται και στο κάτω του όριο διακρίνεται ο τένοντας του ημιτενοντώδη, ο οποίος κατά τον ίδιο τρόπο αποχωρίζεται από γέφυρες περιτονίας με τον έσω γαστροκνήμιο και αποχωρίζεται υποπερισσικά από την πρόσθια κνημιαία ακρολοφία μαζί με 5-10 χιλιοστά περίοστεο (εικόνα 20).



Εικόνα 20

(A) Οι τένοντες του ημιτενοντώδους και του ισχνού αναγνωρίζονται και (B) απελευθερώνονται από την κνημιαία κατάφυσή τους για να διαχωριστούν με τη βοήθεια του stripper

©Larson R. Anterior Cruciate Ligament Reconstruction with Autogenous Hamstring Tendon Autografts and EndoButton Femoral Fixation. In: Reconstructive Knee surgery. Master Techniques in Orthopaedic Surgery. LWW 2008

Τα μοσχεύματα καθαρίζονται από μυϊκά υπόλοιπα, διπλώνονται σε διπλή αγκύλη και μετράται το μέγεθός τους. Μετά και την τοποθέτηση των ραμμάτων στο κοινό κνημιαίο πέρας, τα μοσχεύματα ασφαλιζονται σε υγρή γάζα σε νεφροειδές μακριά από τα υπόλοιπα εργαλεία.

6.3.3. Λήψη μοσχεύματος επιγονατιδικού

Το μόσχευμα λαμβάνεται από τομή 4-6 εκατοστών που εκτείνεται από τον κάτω πόλο της επιγονατίδας ως το κνημιαίο κύρτωμα (εικόνα 21). Μετά από παρασκευή των επιπολής ιστών, αποκαλύπτεται το έλυτρο του τένοντα και παρασκευάζεται προσεκτικά προς τα έσω και προς τα έξω,

έτσι ώστε να μπορεί να επανασυρραφεί αργότερα καθώς είναι σημαντικό για την αναγέννηση και επιδιόρθωση του τένοντα.

Εικόνα 21

Το μόσχευμα λαμβάνεται από τομή μήκους 4-6 χιλιοστών που εκτείνεται από τον κάτω πόλο της επιγονατίδας ως το κνημιαίο κύρτωμα.

©Schroderbeck R et al. Bone-Patella Tendon-Bone Autograft Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. In: Clinics in Sports Medicine(2007);26:525-547



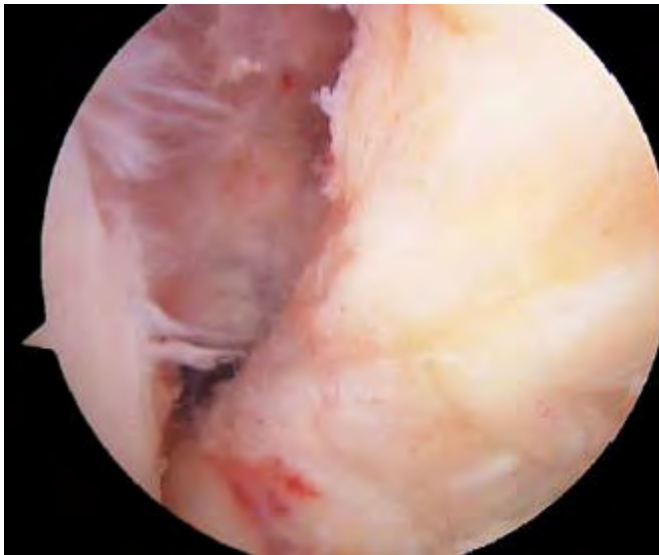
Μετράται το εύρος του τένοντα και επιλέγεται το κατάλληλο πλάτος μοσχεύματος. Αν και στην πλειοψηφία λαμβάνονται μοσχεύματα των 10 χιλιοστών, μοσχεύματα 9 χιλιοστών θα πρέπει συλλέγονται από τένοντες εύρους μικρότερου των 30 χιλιοστών και μοσχεύματα 11 χιλιοστών από τένοντες 38 χιλιοστών (Schoderbeck 2007). Με το γόνατο σε κάμψη και τον τένοντα υπό τάση, λαμβάνεται το τενόντιο μόσχευμα μήκους 10 εκατοστών και τα οστικά τεμάχια του κνημιαίου κυρτώματος και της επιγονατίδας σε μήκος 20-25 χιλιοστών και πλάτος 10 χιλιοστών. Με τη βοήθεια ενός οστεοτόμου ανυψώνονται τα 2 οστικά τεμάχια πολύ προσεκτικά με πάχος 10 χιλιοστών.

Στη συνέχεια διαμορφώνονται κατάλληλα τα οστικά τεμάχια με το τμήμα του κνημιαίου κυρτώματος - που τυπικά εισάγεται στο μηριαίο τούνελ - να λειαίνεται και να στρογγυλοποιείται ώστε να υποβοηθηθεί το πέρασμά του. Τέλος, ένα μη απορροφήσιμο ράμμα περνιέται από οπή στο τεμάχιο του κνημιαίου κυρτώματος και δύο ράμματα από 2 οπές στο τεμάχιο της επιγονατίδας, σημειώνονται πάνω στο μόσχευμα τα όρια οστού-τένοντα (εικόνα 17) και καταγράφονται τα μήκη του μοσχεύματος,

των οστικών μπλοκ και του τένοντα. Το μόσχευμα τυλίγεται σε υγρή γάζα και αποθηκεύεται σε ασφαλές σημείο του τραπέζιού.

6.3.4. Αρθροσκοπικές πόρτες

Χρησιμοποιούνται η κάτω-έσω και η κάτω-έξω πόρτα σε άμεση γειτνίαση με τα όρια του επιγονατιδικού τένοντα και ένα εκατοστό περιφερικά του κάτω πόλου της επιγονατίδας. Πραγματοποιείται διαγνωστική αρθροσκόπηση, αντιμετωπίζονται μηνισκικές και χόνδρινες βλάβες και τα ράκη του ΠΧΣ καθαρίζονται.



Εικόνα 22

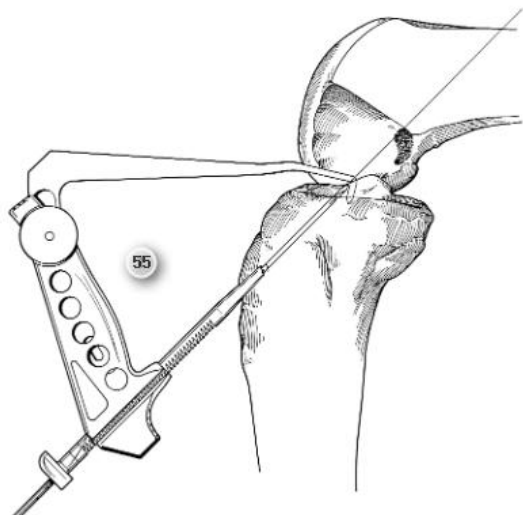
Παρασκευή και έκθεση του άνω-έξω ορίου του ΟΧΣ

©Lawhorn K et al. Principles for Using Hamstring Tendons for Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. In: Clinics in Sports Medicine(2007);26:567-585

Ο αρθρικός υμένας και μαλακά μέρη της μεσοκονδύλιας εντομής απομακρύνονται ώστε να αποκαλυφθεί το έξω όριο του ΟΧΣ (εικόνα 22). Τέλος, με το γωνιώδες κοχλιάριο και το shaver απομακρύνονται υπολείμματα του ΠΧΣ στη θέση over-the-top και με τη διαθερμία διαμορφώνεται και σημειώνεται η περιοχή κατάφυσης του ΠΧΣ στην κνήμη.

6.3.5 Τοποθέτηση κνημιαίου τούνελ

Η κνήμη τοποθετείται σε κάμψη 70-90°. Με το αρθροσκόπιο στην έξω πόρτα το εργαλείο σκόπευσης ρυθμίζεται στις 55° και εισάγεται από την έξω πόρτα.



Εικόνα 23 και 24

Τοποθέτηση του σκοπεύτρου για δημιουργία του κνημιαίου τούνελ στις 55° (αριστερά) και έξοδος του οδηγού στην περιοχή της αρχικής κατάφυσης του ΠΧΣ στην κνήμη (δεξιά).

(αρ) ©Smith&Nephew Endoscopy Department, (δε) © **Brown CH Jr et al** "Medial portal technique for single-bundle anatomical anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction". *Int Orthop*.2013;37:253-269.

Η θέση της κορυφής του σκοπεύτρου φέρεται 2-3 χιλιοστά μπροστά από το οπίσθιο χείλος του προσθίου κέρατος του έξω μηνίσκου και ελαφρώς έξω της μέσης γραμμής της κνημιαίας πρόσφυσης του ΠΧΣ. Στο μέσο της τομής που χρησιμοποιήθηκε για τη λήψη των μοσχευμάτων, σταθεροποιείται ο αυλοφόρος οδηγός και μια οδηγός βελόνη εισάγεται στην κνήμη ώσπου να συναντήσει την κορυφή του σκοπεύτρου (εικόνες 23 και 24). Το πιο κοινό σφάλμα στη χρήση της τεχνικής δια της κνήμης, είναι η τοποθέτηση της οδηγού βελόνης της κνήμης στο οπίσθιο ήμισυ της κατάφυσης του ΠΧΣ. Στη συνέχεια το γόνατο εκτείνεται πλήρως και ελέγχεται αρθροσκοπικά ότι η κορυφή του σκοπεύτρου «παγιδεύεται στη μεσοκονδύλιο» εντομή.

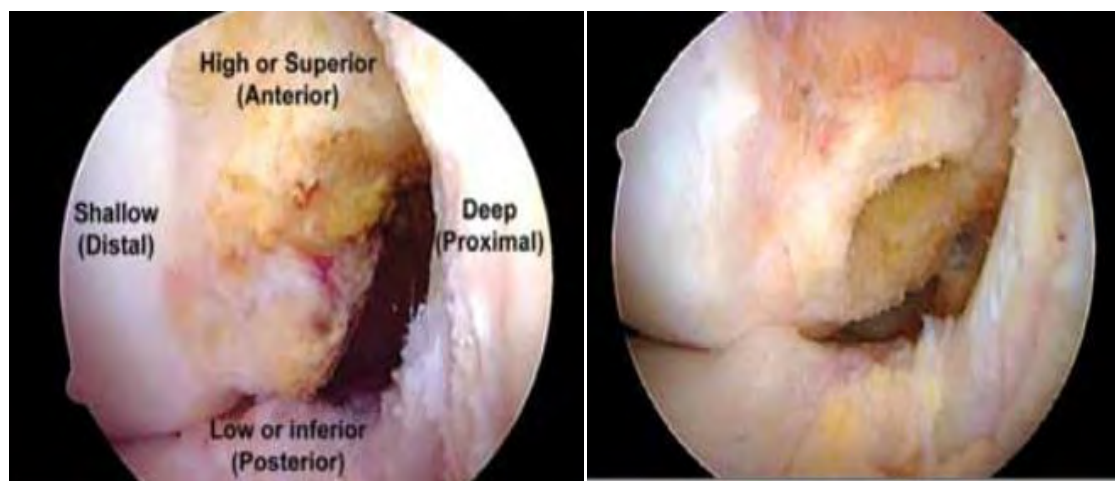
6.3.6 Τοποθέτηση μηριαίου τούνελ

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία του μηριαίου τούνελ σε όλους τους ασθενείς της μελέτης μας ήταν αυτή της έσω πόρτας. Το τούνελ δημιουργείται από την έσω πόρτα με το γόνατο στη μέγιστη κάμψη. Η προσέγγιση αυτή παρουσιάζει πλεονεκτήματα σε σχέση με την τεχνική δημιουργίας του μηριαίου τούνελ δια της κνήμης: α) το μηριαίο τούνελ δημιουργείται ανεξάρτητα από το κνημιαίο, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την τοποθέτηση του μηριαίου τούνελ στη γνήσια περιοχική έκφυση του ΠΧΣ, β) η γωνία και συνεπώς το μήκος του κνημιαίου τούνελ δε «θυσιάζεται» προκειμένου να διευκολυνθεί ο τρυπανισμός του μηριαίου τούνελ, γ) δεν απαιτούνται επιπλέον εργαλεία, δ) χρησιμοποιώντας για την εισαγωγή της βίδας σταθεροποίησης του μοσχεύματος την ίδια πόρτα που χρησιμοποιήθηκε για τη διάνοιξη του τούνελ, αποφεύγεται η κωνοειδής παραμόρφωση του αυλού και ε) η έσω πόρτα παρέχει καλύτερες συνθήκες αρθροσκόπησης κατά τη διάνοιξη του μηριαίου τούνελ, χωρίς να χάνεται η διάταση της άρθρωσης που προκαλείται από τη διαφυγή υγρού από το κνημιαίο τούνελ (Brown 2013).

Παρ' όλα αυτά μεγάλες σειρές ασθενών δεν έχουν δείξει διαφορές μεταξύ των 2 τεχνικών ως προς το λειτουργικό αποτέλεσμα (Duffee 2013, Franceschi 2013). Οι Seo και συν. (2013) έδειξαν επίσης ότι με την τεχνική της έσω πόρτας επιτυγχάνεται πιο ανατομική τοποθέτηση του μηριαίου τούνελ σε συνδεσμοπλαστική μονής δέσμης, καλύτερα scores στο IKDC και καλύτερη στροφική σταθερότητα. Ωστόσο δεν παρατήρησαν διαφορές στα Lysholm, Tegner, Lachman και σε μετρήσεις εύρους κίνησης.

Η τοποθέτηση του μηριαίου τούνελ προσδιορίζεται ακριβέστερα, χρησιμοποιώντας σαν οδηγιά σημεία, το γνήσιο αποτύπωμα του ΠΧΣ

(ACL footprint) στη μηριαία έκφυση (εικόνα 25), την έξω μεσοκονδύλια ακρολοφία (resident's ridge) και τη δισχιδή ακρολοφία (bifurcate ridge).



Εικόνες 25 και 26

Άποψη από την έξω πόρτα στις 90° κάμψη. Στην αρθροσκοπική ορολογία(αριστερά), οι κατευθύνσεις κατά μήκος του έξω τοιχώματος της μεσοκονδυλίου εντομής:

υψηλή(πρόσθια)-χαμηλή(οπίσθια)-επιπολής(άπω)-εν τω βάθει(εγγύς). Σε παρένθεση η ανατομική ορολογία, με το γόνατο σε έκταση. Υπολείμματα του ΠΧΣ διακρίνονται κατά μήκος του κάτω τρίτου του έξω τοιχώματος της εντομής.

(Δεξιά). Η ελλειψοειδής διατομή του τούνελ είναι επικεντρωμένη στο αποτύπωμα του αρχικού ΠΧΣ.

© **Brown CH Jr et al** "Medial portal technique for single-bundle anatomical anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction". *Int Orthop.* 2013;37:253-269.

Η ακριβής θέση σημαίνεται, η οδηγός βελόνα εισάγεται και αργά το γόνατο κάμπτεται σε γωνία 120° τουλάχιστον: όσο μεγαλύτερη η κάμψη του γόνατος, τόσο μεγαλύτερο το μήκος του μηριαίου τούνελ. Με τη βοήθεια σκοπεύτρου (aimer) καθοδηγείται το τρυπάνι δια της βελόνας, μετράται το μήκος του τούνελ και αργά διανοίγεται ως τον έξω φλοιό του ΕΞΜΚ. Στη συνέχεια το τούνελ διευρύνεται με κατάλληλο τρυπάνι στο επιθυμητό εύρος ανάλογα με το μέγεθος του μοσχεύματος (εικόνα 26)

και προτιμάται η διάσπαση του έξω φλοιού με τη βελόνα με ελεγχόμενη κρούση με ένα σφυράκι. Ένα ράμμα οδηγείται στα έξω μαλακά μόρια και η αγκύλη του παραμένει στην είσοδο του μηριαίου τούνελ.

6.3.7 Πέρασμα και σταθεροποίηση μοσχεύματος

Με τη βοήθεια του probe ανακτάται η αγκύλη του ράμματος του μηριαίου τούνελ και τραβιέται έξω από την άρθρωση μέσω του κνημιαίου τούνελ. Τα ράμματα του μοσχεύματος περνούν στην αγκύλη και το μόσχευμα εισάγεται στην άρθρωση. Ανάλογα με τη θέση του μηριαίου τούνελ, διατείνεται το μόσχευμα υπό την αντίστοιχη γωνία με τη βοήθεια κατάλληλων εργαλείων διάτασης (εικόνα 27).



Εικόνα 27

Τελική αρθροσκοπική εικόνα
συνδεσμοπλαστικής ΠΧΣ με
μόσχευμα οπισθίων μηριαίων

Η σταθεροποίηση στην κνήμη επιτυγχάνεται με διάφορους τρόπους ανάλογα με την προτίμηση του χειρουργού (staple, βίδα μεταλλική, βίδα απορροφήσιμη, ράμματα σε βίδα) με το γόνατο σε 20-30° κάμψη. Η σταθεροποίηση στο μηρό πραγματοποιείται με απορροφήσιμη βίδα ή βελόνα, βίδα τιτανίου, endobutton με ράμμα ή θηλιά, rigidfix ή transfix (εικόνες 28, 29 και 30).



Εικόνα 28(Αρ πάνω)

Σταθεροποίηση μοσχεύματος στο μηριαίο τούνελ με τεχνική endobutton.

©Smith&Nephew Arthroscopy

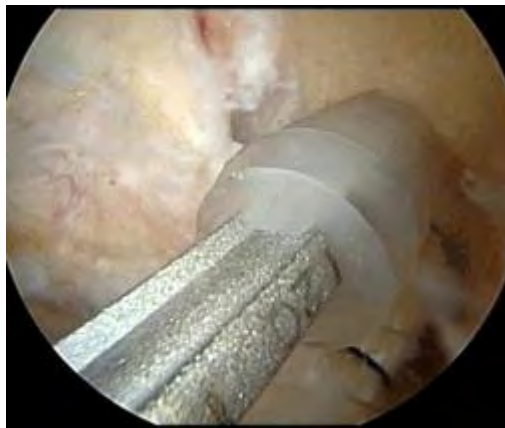
Εικόνα 29 (δεξιά)

Σταθεροποίηση μοσχεύματος σε μηριαίο και κνημιαίο τούνελ με μη απορροφήσιμη βίδα.

©Arthrex Endoscopy

Εικόνα 30 (Αρ κάτω)

αρθροσκοπική εικόνα σταθεροποίησης μοσχεύματος στο μηριαίο τούνελ με απορροφήσιμη βίδα (ίδιο υλικό)



6.4. ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΟΥ ΓΟΝΑΤΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΣΥΝΔΕΣΜΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΠΧΣ.

Σχεδόν το σύνολο των εμβιομηχανικών μελετών γόνατος μετά από συνδεσμοπλαστική ΠΧΣ, συμφωνεί ότι οι ανωμαλίες της κινηματικής δεν αίρονται μετά την αποκατάσταση της σταθερότητας της άρθρωσης (Simon 2015). Βρέθηκε ότι παράμετροι όπως το μήκος του βήματος, μέγιστη γωνία κάμψης του γόνατος κατά τη φόρτιση, ταχύτητα βάδισης και ιδιοδεκτικότητα άρθρωσης αποκαθιστώνται με τη συνδεσμοπλαστική. Ωστόσο, δεν παρατηρούνται σημαντικές βελτιώσεις στη μέγιστη γωνιώδη διαδρομή κάμψης του γόνατος κατά τη φάση πέδησης, στη μέγιστη δύναμη κάμψης κατά τη βάδιση, στη μέγιστη γωνία κάμψης και στη μέγιστη γωνία έξω στροφής της κνήμης κατά τη διάρκεια του κύκλου βάδισης (Shi 2010). Ο Gao και συν. (2012) διαπίστωσαν ότι τα γόνατα με ανακατασκευή ΠΧΣ προσέγγιζαν τις φυσιολογικές παραμέτρους βάδισης και κινηματικής του γόνατος, αλλά παρέμεναν ελλειμματικά σε σχέση με γόνατα με ακέραιο ΠΧΣ. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση της έκτασης κατά τη διάρκεια της αιώρησης στα χειρουργημένα γόνατα (Gao 2010), ενώ μεταγενέστερη μελέτη έδειξε εμμένουσα αδυναμία του τετρακεφάλου μηριαίου ακόμη και 6 μήνες μετά από ανακατασκευή ΠΧΣ, συνεισφέροντας έτσι στη διαταραγμένη μηχανική του γόνατος (Hsiao 2014). Μελέτες ανάλυσης βάδισης με αυξημένα στροφικά και προσθιοπίσθια φορτία έδειξαν αυξημένη στροφή της κνήμης ανεξάρτητα από την επιλογή μοσχεύματος (Stergiou 2007, Georgoulis 2010), ενώ και εμβιομηχανικές μελέτες με μόσχευμα οπισθίων μηριαίων διπλής δέσμης έδειξαν ότι και με τον τύπο αυτό μοσχεύματος υπάρχει μια εμμένουσα αυξημένη πρόσθια μετατόπιση της κνήμης και στροφική δυσλειτουργία. Επιπλέον, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι σε μικρές γωνίες κάμψης του χειρουργημένου γόνατος, η συνδεσμοπλαστική δεν επιτυγχάνει να ανακαταστήσει τη συνδυασμένη οπίσθια-έξω μετακίνηση της περιοχής μέγιστης παραμόρφωσης του χόνδρου (Hosseini 2012). Σε αντίθεση με τους προαναφερθέντες ερευνητές, οι Carpenter και συν. χρησιμοποιώντας την τεχνική της

κινηματικής μαγνητικής τομογραφίας, υποστηρίζουν ότι κινηματική ιδιαίτερα των έσω διαμερισμάτων του γόνατος είναι προβληματική μετά από συνδεσμοπλαστική. Τέλος, σε αντίστιξη των παραπάνω, οι Haugthorn και συν. σε συνδυασμό μελέτης κινηματικής και κατάστασης του χόνδρου (περιεκτικότητα σε πρωτεογλυκάνες /γλυκοζαμινογλυκάνες) με τεχνική T1rho, δε διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές στην κινηματική μεταξύ υγιών και χειρουργημένων γονάτων 18 μήνες μετά τη συνδεσμοπλαστική.

7. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

7.1. ΑΠΛΗ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ

Οι απλές ακτινογραφίες είναι φυσιολογικές σε περισσότερο από 95% των νέων, ενεργών αθλητών. Η παρουσία ενός μικρού αποσπαστικού τεμαχίου οστού στην έξω επιφάνεια του έξω κνημιαίου κονδύλου, είναι ενδεικτική κατάγματος Segond, το οποίο είναι παθογνωμονικό ρήξης του ΠΧΣ (εικόνα 31).



Εικόνα 31

Μεσοκονδύλια λήψη γόνατος με ρήξη ΠΧΣ και συνοδό αποσπαστικό κάταγμα της έξω επιφάνειας του έξω κνημιαίου κονδύλου (Segond).

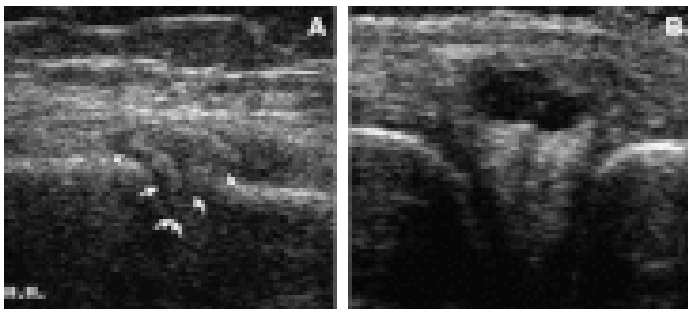
©Knipe H, Gaillard F et al.

<http://radiopaedia.org/articles/segond-fracture>.

Σε άτομα του γενικού πληθυσμού και σε μεσήλικες αθλητές, απλές ακτινογραφίες σε όρθια στάση ή/και μονοποδική στήριξη θα πρέπει να πραγματοποιούνται για την ανάδειξη οστεοαρθρικών αλλοιώσεων (στένωση μεσάρθριου διαστήματος, σκλήρυνση αρθρικών επιφανειών, οστεόφυτα, υποχόνδριες κυστικές αλλοιώσεις) ή ενδείξεων χρόνιας ρήξης ΠΧΣ και αστάθειας (στένωση μεσοκονδύλιας εντομής, όξυνση κνημιαίων ακανθών). Επί του παρόντος πάντως, δεν υπάρχει κοινή γραμμή ως προς την τοποθέτηση του ασθενούς-ακτινολογικής λυχνίας και το ακτινολογικό πρωτόκολλο, για την εκτίμηση του οστεοαρθρικού γόνατος με σειριακές ακτινογραφίες (Le Graverand 2006, Cline 2006) Ως εκ τούτου, η απλή ακτινογραφία έχει εγγενείς περιορισμούς, ειδικά λόγω της ανακρίβειας και της αδυναμίας να παρακολουθήσει την εξέλιξη των οστεοαρθρικών βλαβών - και σε γόνατα με ανεπάρκεια ΠΧΣ - σε επιδημιολογικές και φαρμακολογικές μελέτες (Eckstein 2007).

7.2 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ

Το υπερηχογράφημα είναι μια ευρύτατα διαδεδομένη μη επεμβατική μέθοδος απεικόνισης του μυοσκελετικού συστήματος. Στο γόνατο παρέχει κλινικά χρήσιμες πληροφορίες όσον αφορά τους τένοντες, συνδέσμους, μύες, αρθρικό θύλακο, μηνίσκους και αρθρικό χόνδρο. Η κάκωση του ΠΧΣ ανιχνεύεται με μια λοξή οβελιαία πρόσθια τομή, με το γόνατο λυγισμένο τουλάχιστον 60°. Αυτή η προσπέλαση έχει ωστόσο τους περιορισμούς της, καθώς οι περισσότεροι ασθενείς με οξεία ρήξη ΠΧΣ δε μπορούν λόγω του αιμάρθρου να επιτύχουν τόσο μεγάλη κάμψη του γόνατος. Σε οξεία ρήξη ΠΧΣ ανιχνεύεται μια υποηχοϊκή συλλογή υγρού κατά μήκος του έξω τοιχώματος της μηριαίας μεσοκονδύλιας εντομής. Αυτό αντιπροσωπεύει αιμάτωμα στην περιοχή της μηριαίας έκφυσης του ΠΧΣ (Razek 2009). Οι οξείες μηνισκικές βλάβες απεικονίζονται ως υποηχοϊκές περιοχές μέσα στο σώμα ή στην περιφέρεια του μηνίσκου (εικόνα 32). Ο εκφυλισμένος μηνίσκος εμφανίζεται οιδηματώδης με μειωμένη ηχογένεια, ενώ τα περιφερικά του όρια προβάλλουν και δεν είναι ευπίεστα με την κεφαλή του υπερήχου



Εικόνα 32

Κάκωση μηνίσκου. (Α) Λήψη κατά μήκος του έσω μεσαρθρίου απεικονίζει οιδηματώδη έσω μηνίσκο με γραμμική υποηχοϊκή περιοχή που υποδεικνύει εκφυλιστική ρήξη μηνίσκου. (Β) Υπερηχογράφημα του έξω μεσαρθρίου δείχνει υποηχοϊκή μηνισκική κύστη που συνέχεται με ρήξη μηνίσκου.

©Razek A et al. Sonography of the knee joint. *J Ultrasound*. 2009;12:53-60.

Λέπτυνση ή μη απεικόνιση του αρθρικού χόνδρου στην περιοχή της μεσοκονδύλιας εντομής απεικονίζεται εύκολα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης δραστηριότητας της ΟΑ. Δομικές μεταβολές του χόνδρου φαίνονται ως συγκεχυμένα όρια ή πτωχή απεικόνιση του έξω ορίου του χόνδρου, απώλεια της διαφάνειας του χόνδρου και αυξημένη ηχογένεια. Οστεοχόνδρινα ελλείματα των μηριαίων κονδύλων φαίνονται ως απώλεια του υποηχογενούς υαλοειδούς χόνδρου ή σαν ανομοιογένειας του υπερηχογενούς φλοιώδους οστού (Friedman 2001).

Το υπερηχογράφημα ως μέθοδος απεικόνισης και παρακολούθησης οστεοαρθρικών αλλαγών στο γόνατο παρουσιάζει αποτελέσματα εφάμιλλα της MT ως προς την ανίχνευση ενδαρθρικής συλλογής, λιγότερο καλά αποτελέσματα ως προς την απεικόνιση οστεοφυτικών αλλοιώσεων, ενώ μπορεί να αναδειχθεί ως ένα πολύ καλό εργαλείο και για την απεικόνιση του μηριαίου αρθρικού χόνδρου (Abraham 2011) (εικόνα 33).



Εικόνα 33

Υπερηχογραφική μέτρηση πάχους έξω μηριαίου κονδύλου.

©Abraham et al. "Reliability and validity of ultrasound imaging of features of knee osteoarthritis in the community". *BMC Musculoskelet Disord*. 2011

Πλεονεκτήματα του υπερήχου είναι το χαμηλό κόστος, η φορητότητα, η εκτίμηση σε αληθή χρόνο, η ευκολία σύγκρισης με το αντίθετο γόνατο, η έλλειψη αντενδείξεων και ακτινοβολίας και η δυνατότητα λήψεων σε πολλαπλά επίπεδα. Μειονέκτημα αποτελεί η εξάρτηση από τον εξεταστή, καθώς απαιτεί εμπειρία σε συνδυασμό με υπερηχογράφο υψηλής ανάλυσης, ειδικά όσον αφορά την απεικόνιση του αρθρικού χόνδρου (Iagnocco 2010, Abraham 2011).

7.3 ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ(MT)

Η μαγνητική τομογραφία (MT) είναι η εξέταση εκλογής σε ασθενείς με συνδεσμική κάκωση γόνατος. Η διαγνωστική επάρκειά της έχει ερευνηθεί εκτεταμένα στη βιβλιογραφία (Thomas 2007, Naranje 2008, Frobell 2009). Στις περισσότερες ακολουθίες ο ΠΧΣ αναγνωρίζεται σαν δομή χαμηλής έντασης σήματος. Η πρόσθια-έσω δέσμη απεικονίζεται καλύτερα στις οβελιαίες τομές σαν γραμμή χαμηλής έντασης που ανιχνεύεται από την έκφυση ως τη κατάφυση στην κνήμη. Η οπίσθια-έξω δέσμη ταυτοποιείται πιο δύσκολα σαν σύνολο ακτίνων που διαχωρίζονται μεταξύ τους από υγρό και συνδετικό ιστό. Μετωπιαίες και εγκάρσιες τομές παρέχουν μια ολοκληρωμένη απεικόνιση ειδικά όσον αφορά την μηριαία έκφυση.

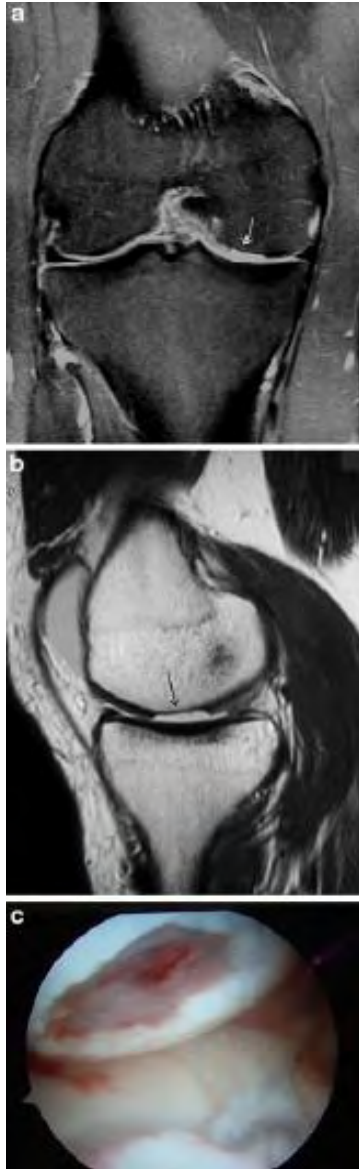
7.3.1 MT και ρήξη ΠΧΣ.

Το βασικό εύρημα σε οξεία ρήξη ΠΧΣ είναι η αδυναμία αναγνώρισης της χαμηλής έντασης σήματος γραμμής της πρόσθιας-έσω δέσμης στις οβελιαίες τομές. Άμεσα μετά τον τραυματισμό, λόγω συνύπαρξης αιμορραγίας και οιδήματος, είναι δύσκολο να διαπιστωθεί αν η ρήξη αφορά το εγγύς, άπω ή μέσο τμήμα του συνδέσμου. Λιγότερο συχνή είναι η πρόσθια παρεκτόπιση του κολοβώματος του ΠΧΣ μέσα στη

μεσοκονδύλια εντομή, το οποίο κλινικά προσομοιάζει τη ρήξη μηνίσκου δίκην λαβής κάδου, καθώς ο ασθενής δε μπορεί να πετύχει πλήρη έκταση του γόνατος. Οι Huang και συν. (2002) περιέγραψαν 2 τύπους εμφάνισης αυτού του κολοβώματος. Σε χρόνιες ρήξεις το κολόβωμα υφίσταται ατροφία και είναι δυσδιάκριτο.

7.3.2. Ανασκόπηση

Η διαγνωστική αξία της MT με πεδίο 1.0 ή 1.5T όσον αφορά την ανίχνευση και βαθμονόμηση χόνδρινων βλαβών έχει αμφισβητηθεί (Trattnig 1997, Recht 2005, Thomas 2007). Ο Winalski (2003) αναφέρει ότι στα παραπάνω μαγνητικά πεδία, η διαγνωστική αξία της MT θεωρείται επαρκής ως προς την ανίχνευση υψηλού βαθμού χόνδρινων ελλειμμάτων, αλλά ανεπαρκής στην πρόιμη διάγνωση χαμηλού βαθμού χόνδρινων βλαβών. Το κατάλληλο απεικονιστικό πρωτόκολλο για οστεοαρθρίτιδα γόνατος θα πρέπει να περιλαμβάνει μορφολογικές ακολουθίες IM-weighted FSE στο μετωπιαίο και οβελιαίο επίπεδο (εικόνα 34), όπως επίσης ποσοτικές ακολουθίες για εκτίμηση του όγκου και θεμέλιας ουσίας του αρθρικού χόνδρου (SPGR/FLASH όπως επίσης T1rho, T2 ή dGEMRIC).



Εικόνα 34

a. στεφανιαία intermediate-weighted εικόνα ΜΤ με καταστολή λίπους

b. Οβελιαία εικόνα από τον ίδιο ασθενή που απεικονίζουν βλάβη του αρθρικού χόνδρου ολικού πάχους (4^{ου} βαθμού) και

c. Η αντίστοιχη αρθροσκοπική εικόνα.

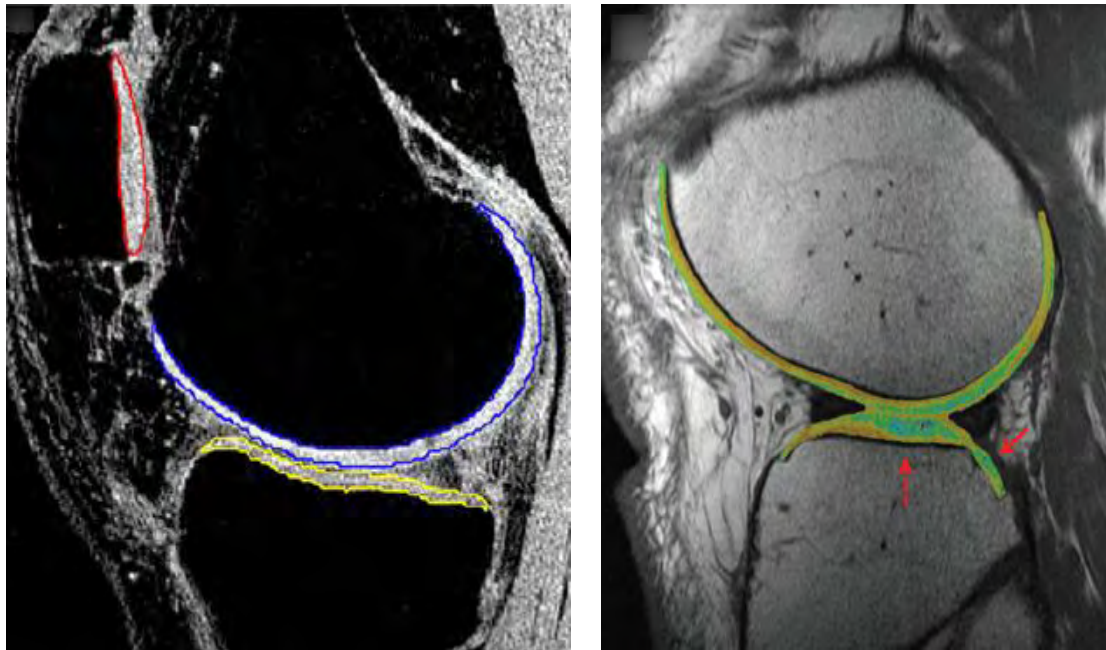
©Michalitsis S et al. Meniscal and articular cartilage lesions in the anterior cruciate ligament-deficient knee: correlation between time from injury and knee scores. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013

Ανάλογα με την κλινική ένδειξη εγκάρσιες IM-weighted ακολουθίες μπορούν να περιληφθούν για καλύτερη απεικόνιση της επιγονατίδας (Link 2009). Ωστόσο η σύγχρονη θεώρηση της απεικόνισης του οστεοαρθρικού γόνατος με ή χωρίς ρήξη ΠΧΣ, είναι προς την κατεύθυνση εκτίμησης της άρθρωσης σαν «συνολικό όργανο» (Peterfly 2004, Conaghan 2006). Το πιο χαρακτηριστικό στοιχείο στη ΜΤ, ενδεικτικό της βαρύτητας και εξέλιξης της ΟΑ, είναι ο χόνδρος. Ακολουθούν οστεόφυτα, κακώσεις του μυελού του οστού (bone marrow lesions), υμενίτιδα, μηνισκικές βλάβες και η συλλογή αρθρικού υγρού (Peterfly 2006). Ακολουθίες για εκτίμηση της άρθρωσης του γόνατος σαν

«όργανο» και ποσοτικές μετρήσεις της μορφολογίας του χόνδρου είναι ήδη διαθέσιμες σε μαγνητικούς τομογράφους 1.5 και 3.0 T και έχουν πιστοποιηθεί. Προχωρημένες τεχνικές ΜΤ έχουν αναπτυχθεί για την ανίχνευση μακρομοριακών μεταβολών μέσα στην θεμέλια ουσία του χόνδρου κατά τα αρχικά στάδια της ΟΑ. Μεταξύ αυτών η απεικόνιση με τεχνικές T1rho (T1 in the rotating frame), T2 (relaxation time values) (εικόνες 35 και 36 αντίστοιχα) και τεχνικές καθυστερημένης πρόσληψης γαδολινίου (dGEMRIC), παρέχουν ποσοτικές πληροφορίες ως προς την ποιότητα του αρθρικού χόνδρου, αλλά και ως προς την κατάσταση της ενδομηνισκικής ουσίας. Οι τεχνικές αυτές βασίζονται σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ μορίων νερού και της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας του αρθρικού χόνδρου και είναι ευαίσθητες σε μεταβολές που συμβαίνουν το δίκτυο πρωτεογλυκανών (Akella 2001, Zarins 2010).

Χρήσιμη μπορεί να αποδειχτεί η συμβολή των τεχνικών αυτών και ως προς τη μετεγχειρητική παρακολούθηση ασθενών μετά από συνδεσμοπλαστική, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα (Theologis 2014, Li 2015). Ειδικά, σε συνδυασμό με μελέτες κινηματικής, η ανίχνευση μεταβολών της θεμέλιας ουσίας του αρθρικού χόνδρου με μη-επεμβατικό τρόπο, θα μπορούσε να προσφέρει πληροφορίες ως προς τη βελτιστοποίηση των χειρουργικών τεχνικών (Haughom 2012).

Ερευνάται τέλος κατά πόσο αυτοί οι νέοι «απεικονιστικοί βιοσημαντές» μπορούν να ορίσουν την αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας αποκατάστασης χόνδρου (Eckstein 2007).



Εικόνα 35(αρ)

Οβελιαία T1ρ SPGR-echo σε γόνατο μετά από συνδεσμοπλαστική ΠΧΣ. Η τεχνική μετρά τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μορίων νερού και εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και μπορεί να είναι ευαίσθητη σε μεταβολές στις πρωτεογλυκάνες. Προκειμένου να εκτιμηθούν οι τιμές T1ρ συνολικά σε κάθε διαμέρισμα, ελέγχονται ξεχωριστά η επιγονατίδα(κόκκινο), οι μηριαίοι κόνδυλοι(μπλε) και οι κνημιαίοι κόνδυλοι(κίτρινο).

© **Theologis et al.** "Comparison of T1rho relaxation times between ACLR knees and contralateral uninjured knees". *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014;22:298-307

Εικόνα 36(δε)

Οβελιαία ποσοτική T2 relaxation time MRI μετά από συνδεσμοπλαστική ΠΧΣ. Η εξέταση εκτιμά την εκφύλιση του αρθρικού χόνδρου μέσω μέτρησης των αλληλεπιδράσεων μεταξύ μορίων νερού και κολλαγόνου. Η χαρτογράφηση του χόνδρου της μηροκνημιαίας άρθρωσης δείχνει τιμές T2 που κυμαίνονται από 10msec(πορτοκαλί) ως 90msec(μπλε). Η παράταση του χρόνου T2 στον κεντρικό έξω κνημιαίο κόνδυλο και στον οπίσθιο-έξω κνημιαίο κόνδυλο(κόκκινα βέλη) υποδηλώνει χόνδρινη βλάβη στις περιοχές αυτές.

©**Potter et al.** "Cartilage injury after acute, isolated anterior cruciate ligament tear: immediate and longitudinal effect with clinical/MRI follow-up". *Am J Sports Med.*2012;40: 276-285

7.3.3. Δευτερεύουσες κακώσεις σε ρήξη ΠΧΣ

7.3.3.1. Οστική κάκωση

Το πιο συχνό μοντέλο σε αυτού του είδους κακώσεις αποτελεί το μικροκάταγμα του οπίσθιου-έξω κνημιαίου κονδύλου. Σε παρουσία αυτού του τύπου κατάγματος, ο ασθενής θα πρέπει να θεωρηθεί ότι έχει ρήξη ΠΣΧ μέχρι αποδείξεως του εναντίου. Σε μεγάλο ποσοστό συνυπάρχει αντικριστή κάκωση (kissing lesion) του έξω μηριαίου κονδύλου. Η δεύτερη πιο συχνή μορφή κάκωσης είναι η συμπιεστική κάκωση στην πρόσθια μοίρα του έσω μηριαίου κονδύλου. Πιο σπάνια συναντάται οστική κάκωση στην οπίσθια-έσω κνήμη, με αποκόλληση της κεντρικής δέσμης του ημιμεμβρανώδους (Chan 1999). Το κάταγμα Segond είναι αποσπαστικό κάταγμα του πρόσθιου-έξω χείλους του έξω κνημιαίου κονδύλου. Προκύπτει από βίαια έξω στροφή και ραιβοποίηση που ασκείται στον έξω θυλακικό σύνδεσμο και έχει ως αποτέλεσμα την αποκόλληση μιας οστικής νιφάδας. Πρόκειται για ασυνήθιστη βλάβη , αλλά με πολύ υψηλή συσχέτιση με ρήξη ΠΧΣ.

7.3.3.2. Μαλακά μόρια.

Στην οξεία φάση ο ΠΧΣ δεν είναι ορατός λόγω αιμορραγίας και οιδήματος. Σε χρόνιες κακώσεις, ο ΠΧΣ βρίσκεται είτε στο έδαφος της άρθρωσης, είτε επαναπροσκολλάται στο μηριαίο κόνδυλο ή στον ΟΧΣ. Σ αυτή την περίπτωση, οι γωνίες του ΠΧΣ και Blumensaat είναι υποβοηθητικές (Mellado 2004).

7.3.3.3. Πρόσθια μετατόπιση της κνήμης.

Σημεία πρόσθιας μετατόπισης της κνήμης αποτελούν το σημείο γραμμής του ΟΧΣ (PCL line sign), το σημείο γωνίας του ΟΧΣ (PCL angle sign), η αναλογία καμψής του ΟΧΣ (PCL curvature ratio), το σημείο

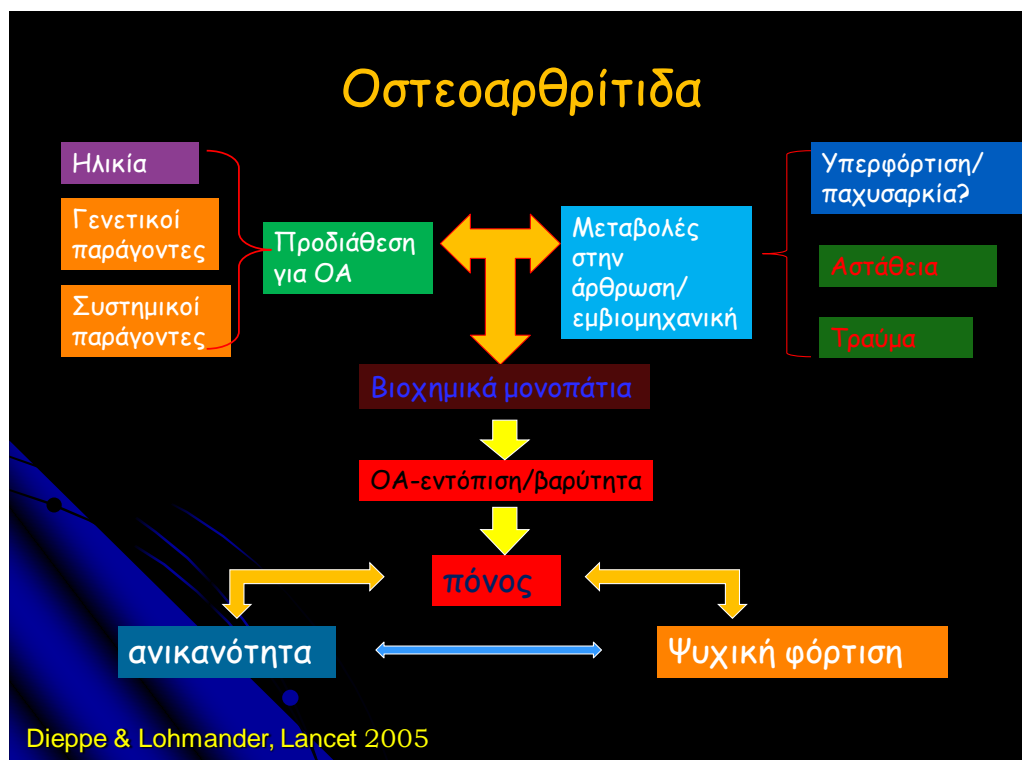
γραμμής του μηριαίου (femoral line sign), το σημείο ευθέος έξω πλαγίου (straight LCL sign) και η έξω κονδυλιαία εφαπτομένη (lateral condylar tangent) (McNally 2007).

8. ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΡΗΞΗ ΠΧΣ

8.1. ΓΕΝΙΚΑ

Ο όρος οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) περιγράφει μια κοινή, σχετιζόμενη με την ηλικία ετερογενή ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζεται από περιοχές εστιακής απώλειας αρθρικού χόνδρου, σε συνδυασμό με ποικίλου βαθμού δημιουργίας οστεοφύτων, μεταβολών στο υποχόνδριο οστό και υμενίτιδα. Σε πιο προχωρημένα στάδια, αυτές οι δομικές αλλαγές είναι ορατές σε απλές ακτινογραφίες σαν στένωση μεσάρθριου διαστήματος, οστεόφυτα, υποχόνδρια σκλήρυνση και οστικές κύστεις. Συνήθως - αλλά όχι πάντα - συνοδεύονται από διαφορετικού βαθμού πόνο, δυσκαμψία της άρθρωσης και περιορισμό της λειτουργικότητας. Ο συνδυασμός συμπτωμάτων και ακτινολογικών αλλοιώσεων θέτουν τη διάγνωση της συμπτωματικής ΟΑ. Το υπερηχογράφημα αρθρικού χόνδρου (Moeller 2008) και η μαγνητική τομογραφία υψηλής ανάλυσης (Peterfly 2003), επιτρέπουν τη λεπτομερέστερη εκτίμηση των μεταβολών στην άρθρωση με ΟΑ: αλλοιώσεις του μυελού, μεταβολές του αρθρικού υμένα, πάχυνση του θυλάκου και κακώσεις των μηνίσκων έχουν προστεθεί στη λίστα των απεικονιστικών μεταβολών που σχετίζονται με την ΟΑ. Δομικές αλλοιώσεις συμβατές με αρχόμενη ΟΑ μπορούν να βρεθούν στις αρθρώσεις με MRI ή αρθροσκόπηση πολύ πριν συμπληρωθούν τα κλασικά κριτήρια της.

Η ΟΑ θεωρείται προοδευτικά εξελισσόμενη κατάσταση και η φυσική ιστορία των πρώιμων ασυμπτωματικών βλαβών ή το όριο στο οποίο μπορούν να προβλέψουν την ανάπτυξη πλήρους συμπτωματικής ΟΑ δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς. Πολλαπλοί αιτιολογικοί παράγοντες κινδύνου και παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί συμβάλλουν στην προοδευτική φυσική εξέλιξη της νόσου. Ηλικία, οικογενειακό ιστορικό, αναπτυξιακές διαταραχές που μεταβάλλουν τον άξονα ή το σχήμα της άρθρωσης, τραυματισμοί ή χειρουργεία στην άρθρωση, εργασία και δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου, μυϊκή ατροφία και παχυσαρκία είναι οι κύριοι παράγοντες κινδύνου. Επίσης γενετικές διακυμάνσεις φαίνεται να συμβάλλουν την έναρξη της παθολογικής διεργασίας σε διαφορετικά στοιχεία της άρθρωσης (διάγραμμα 1).



Διάγραμμα 1

Αλληλεπίδραση αιτιολογικών παραγόντων στην ανάπτυξη ΟΑ

8.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΟΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΡΗΞΗ ΠΧΣ

8.2.1 Παράγοντες σχετιζόμενοι με το γόνατο

8.2.1.1 Μηνισκεκτομή

Ίσως ο σημαντικότερος αιτιολογικός παράγοντας ανάπτυξης ΟΑ του γόνατος. Μετά από χειρουργική αντιμετώπιση μηνισκικών ρήξεων, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μερική μηνισκεκτομή εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερα σκορ αξιολόγησης σε σχέση με ασθενείς που υποβάλλονται σε υφολική και ολική μηνισκεκτομή. Φαίνεται λοιπόν ότι πιο σημαντικός χειρουργικός προγνωστικός παράγοντας είναι η ποσότητα του αφαιρούμενου μηνισκικού ιστού (Paralia 2011). Σε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (7 προοπτικές και 24 αναδρομικές μελέτες), οι Øiestad και συν. ανέδειξαν το μηνισκικό τραυματισμό- είτε με την έννοια της μηνισκεκτομής, είτε ως ρήξη μηνίσκου ή χειρουργείο μηνίσκου - ως το συχνότερα αναφερόμενο παράγοντα κινδύνου στην ανάπτυξη ΟΑ. Πρόσφατη ανάλυση από σειράς ασθενών στα πλαίσια πολυκεντρικής μελέτης (Multicenter Orthopaedic Outcomes Network), έδειξαν ότι γόνατα με συνδεσμοπλαστική και μηνισκεκτομή είχαν σημαντικά στενότερη μεσάρθριο σχισμή στα 2-3 έτη follow-up σε σύγκριση με τα υγιή αντίθετα γόνατα (Jones 2015). Περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα για την επίδραση της μερικής μηνισκεκτομής ή/και της μηνισκοσυρραφής στην κατάσταση του αρθρικού χόνδρου παρατίθενται στη συζήτηση του follow-up του ειδικού μέρους (κεφάλαιο 5.4).

8.2.1.2 Επιλογή μοσχεύματος

Στα πλαίσια της αξιολόγησης των παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη μηροκνημιαίας ΟΑ μετά από συνδεσμοπλαστική ΠΧΣ, η επιλογή

μοσχεύματος επιγονατιδικού τένοντα ήταν ο δεύτερος σημαντικότερος καθοριστικός παράγοντας (Keays 2010). Αν και με βάση την κλινική εξέταση και αυτό-αξιολόγηση των ασθενών με ερωτηματολόγια, δεν παρατηρούνται διαφορές μεταξύ μοσχεύματος ισχνού/ημιτενοντώδους και επιγονατιδικού, φαίνεται ότι υπάρχει τάση για αυξημένη επίπτωση OA στους ασθενείς με μόσχευμα επιγονατιδικού (Magnussen 2011, Murray 2012). Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάζουν πρόσφατες μελέτες με follow-up 14-15 ετών (Leys 2012, Barenius 2014). Ως πιθανή εξήγηση της μειωμένης επίπτωσης OA μετά από συνδεσμοπλαστικές με μόσχευμα ισχνού/ημιτενοντώδους, προβάλλεται η σχετικά μικρή αλλοίωση της κινηματικής της άρθρωσης του γόνατος κατά τη λήψη του μοσχεύματος σε σύγκριση με τη λήψη μοσχεύματος επιγονατιδικού (Fu 2013). Αυτή η υπόθεση βέβαια είναι συζητήσιμη και θα πρέπει να ερευνηθεί περαιτέρω.

8.2.1.3 Μη χειρουργική έναντι χειρουργικής θεραπείας.

Η βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενη ως προς το αν η χειρουργική θεραπεία υπερέχει της μη χειρουργικής ως προς τη μεταγενέστερη ανάπτυξη OA. Αναδρομικά, τα ποσοστά εμφάνισης ακτινολογικά διαγνωσμένης αρθρίτιδας όπως και οι περιορισμοί σε καθημερινές δραστηριότητες, είναι υψηλότερα σε ασθενείς χωρίς συνδεσμοπλαστική ΠΧΣ και με συνοδές κακώσεις του γόνατος. Η συνδεσμοπλαστική δε παρεμποδίζει την ανάπτυξη OA, αλλά οδηγεί σε καθυστερημένη έναρξη της (Mihelic 2011). Επιπλέον, αποκαθιστά τη -σχεδόν -φυσιολογική κινηματική και δομική ακεραιότητα του γόνατος, ελαχιστοποιώντας με αυτόν τον τρόπο την πιθανότητα περαιτέρω βλαβών. Τα παραπάνω καθιστούν τη συνδεσμοπλαστική ανώτερη της μη χειρουργικής θεραπείας (Hinterwimmer 2003, Kessler 2008). Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι η συνδεσμοπλαστική ΠΧΣ μπορεί να ελαττώσει την επίπτωση επακόλουθης οστεοαρθρίτιδας, αλλά μόνο όταν επιτευχθεί πολύ καλή προσθιοπίσθια σταθερότητα του γόνατος (Louboutin 2009, Struwer 2012). Η μετα-ανάλυση των Ajuied και συν. αναφέρει

υψηλότερο σχετικό κίνδυνο (4.98) εμφάνισης χόνδρινων βλαβών οποιουδήποτε βαθμού μετά από μη χειρουργική θεραπεία, σε σχέση με γόνατα που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά (3.62). Ωστόσο, πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (Chalmers 2014) δε βρήκε σημαντικές διαφορές ως προς την εμφάνιση ακτινολογικών σημείων ΟΑ μεταξύ 1484 ασθενών που υποβλήθηκαν σε συνδεσμοπλαστική και 685 ασθενών που αντιμετωπίστηκαν χωρίς χειρουργείο. Προγενέστερη μελέτη επίσης δεν καταδεικνύει προστατευτική δράση της ανακατασκευής ΠΧΣ (Cohen 2007). Στον αντίποδα, η μελέτη των Meuffels και συν. κατέδειξε μεγαλύτερα ποσοστά ακτινολογικών ευρημάτων ΟΑ σε υψηλού επιπέδου αθλητές που υποβλήθηκαν σε συνδεσμοπλαστική, σε σύγκριση με τους αντίστοιχους που δε χειρουργήθηκαν. Γενικά, η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν αποδίδει συγκρίσιμα αποτελέσματα λόγω της ανομοιογένειας των μελετών ως προς την ηλικία, επίπεδο άθλησης και δραστηριοτήτων, συνοδές βλάβες, χρόνος από τον τραυματισμό ως το χειρουργείο και ποικίλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις (Delince 2012). Πάντως πρόσφατη μετα-ανάλυση των Claes και συν. καταλήγει ότι η επίπτωση ακτινολογικών αλλοιώσεων ΟΑ μετά από ανακατασκευή ΠΧΣ είναι μικρότερη από ότι κοινώς πιστεύεται και αυξάνεται δραματικά μετά από συνοδό μηνισκεκτομή.

8.2.1.4 Χρόνος από Τραυματισμό ως το Χειρουργείο (ΧΑΤ)

Η επίδραση της οξείας, υποξείας ή χρόνιας ανακατασκευής του ΠΧΣ στην εμφάνιση οστεοαρθρικών αλλοιώσεων, εξέλιξη χόνδρινων βλαβών και κλινική έκβαση, συζητείται εκτενώς στο κεφάλαιο 5.1 του Ειδικού μέρους.

8.2.1.5 Συνδεσμοπλαστική με μονή έναντι διπλής δέσμης.

Είναι γνωστό ότι η ανακατασκευή ΠΧΣ με μόσχευμα διπλής δέσμης παρέχει καλύτερο στροφικό έλεγχο, γεγονός που θα μπορούσε να αποκαθιστά σε μεγάλο βαθμό τη στροφική εμβιομηχανική κατά τη λειτουργική δραστηριότητα του γόνατος (Fu 2007). Σε μεταγενέστερη

μελέτη οι Ferretti και συν. παρατήρησαν μια επαναλαμβανόμενη αυξημένη πρόσθια μετατόπιση της κνήμης σε συνδυασμό με στροφικές μεταβολές σε γόνατα με συνδεσμοπλαστική ΠΧΣ. Ωστόσο σε διάφορες μελέτες (Ventura 2012, Suomalainen 2012) δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο ποσοστό ακτινολογικών οστεοαρθρικών βλαβών μεταξύ των 2 τεχνικών σε μεσοπρόθεσμο follow-up, ενώ και στην προοπτική μελέτη των Song και συν. δε φαίνεται κάποια από τις 2 τεχνικές να υπερέχει σε χονδροπροστατευτική δράση.

8.2.2 Δημογραφικοί παράγοντες κινδύνου

8.2.2.1 Υπολειπόμενη μυϊκή ατροφία και χαλαρότητα.

Η μυϊκή ατροφία συνδέεται με την εμφάνιση ΟΑ και είναι ένα από τα συνηθέστερα ευρήματα σε ασθενείς με ΟΑ. Στη μελέτη των Keays και συν. που προαναφέρθηκε, η αδυναμία του τετρακεφάλου μηριαίου και ο μικρός λόγος ισχύος τετρακεφάλου προς ισχύ οπισθίων μηριαίων ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης ΟΑ μετά από ανακατασκευή ΠΧΣ. Ασθενείς με συνδεσμοπλαστική ΠΧΣ και διαπιστωμένη ατροφία τετρακεφάλου μετά το χειρουργείο, παρουσίασαν στα 4 χρόνια f-up στατιστικά σημαντική στένωση του μεσάρθριου διαστήματος (Tourville 2014). Η μυϊκή λειτουργία σπάνια αποκαθίσταται πλήρως σε ασθενείς με ανεπάρκεια ΠΧΣ, ανεξάρτητα από τη διενέργεια ή μη ανακατασκευής του ΠΧΣ (Georgoulis 2010). Η αποκατάσταση της νευρομυϊκής συναρμογής, επακόλουθη μυϊκή ενδυνάμωση και εκπαίδευση της ιδιοδεκτικότητας σχετίζονται κατά τους Neumann και συν. με χαμηλή επίπτωση ακτινογραφικής ΟΑ του γόνατος σε ασθενείς με ανεπάρκεια ΠΧΣ που αντιμετωπίστηκαν χωρίς χειρουργείο.

8.2.2.2 Ηλικία

Ηλικία μεγαλύτερη των 50 αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοαρθρικών αλλοιώσεων που θα απαιτήσουν ολική αρθροπλαστική γόνατος σε 15 χρόνια μετά από ανακατασκευή ΠΧΣ (Leroux 2014,

Jones 2015). Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα των Øiestad και συν. στα 12 χρόνια f-up μετά από συνδεσμοπλαστική, ενώ και ζωϊκά μοντέλα έδειξαν ότι μετά από διατομή ΠΧΣ σε ποντίκια, υπήρξαν αυξημένα ποσοστά ΟΑ σε μεσήλικα από ότι σε νεαρά ζώα (Ferrándiz 2014).

8.2.2.3 Φύλο

Το θηλυκό φύλο αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τραυματισμό ΠΧΣ και αναφέρεται ότι σχετίζεται με ακτινογραφική ΟΑ μετά ανακατασκευή ΠΧΣ (Li 2011, Leroux 2014). Η πρόσφατη μελέτη των Κίαρουρ και συν. σε ζωϊκό μοντέλο, υποστηρίζει ότι τα θήλεα έχουν σημαντικά χειρότερα αποτελέσματα όσον αφορά τις ιδιότητες του μוסχεύματος, τη χαλαρότητα του γόνατος και κατάσταση του αρθρικού χόνδρου συγκρινόμενα με άρρενα, 15 εβδομάδες μετά από συνδεσμοπλαστική με μόσχευμα επιγονατιδικού τένοντα/οστού. Τα παραπάνω υποδεικνύουν την ανάγκη για μια περισσότερο στοχευμένη ως προς το φύλο ανακατασκευή του ΠΧΣ, αντί μιας συνολικής προσέγγισης και για τα 2 φύλα.

8.2.2.4 Παχυσαρκία

Μελέτες τόσο στο γενικό πληθυσμό (Li R 2011, Kluczynski 2013) όσο και σε παιδιατρικούς ασθενείς με ρήξη ΠΧΣ (Newman 2015) καταδεικνύουν την προγνωστική αξία της παχυσαρκίας (BMI>30) ως προς την εμφάνιση συνοδών χόνδρινων και μηνισκικών βλαβών.

Παράλληλα, η παχυσαρκία αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση και την εξέλιξη της ΟΑ (Messier 2000, Vuolteenaho 2009, Staikos 2013). Ο ρόλος της παχυσαρκίας προσδιορίστηκε αρχικά στη μεταβολή του τρόπου βάδισης και στα αυξημένα φορτία στην άρθρωση λόγω του αυξημένου σωματικού βάρους. Όμως υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις για την παρουσία συστηματικής φλεγμονώδους διαδικασίας

λόγω της παχυσαρκίας (Das 2001), η οποία αλληλεπιδρώντας πιθανώς με εμβιομηχανικούς παράγοντες, επάγει την προοδευτική εκφύλιση του αρθρικού χόνδρου, ακόμη και σε μη φορτιζόμενες αρθρώσεις όπως αυτές του χεριού (Felson 1997). Αδιαμφισβήτητος είναι πλέον ο ρόλος της πρωτεΐνης λεπτίνη, η οποία συνδέεται άμεσα με την παχυσαρκία, ως βιοσημαντής στην ΟΑ (Simopoulou 2007, Zhang 2011). Περισσότερα δεδομένα για το ρόλο της λεπτίνης ως βιοσημαντή στα μεταβολικά μονοπάτια της ΟΑ παρατίθενται στο κεφάλαιο 8.5.3 του γενικού μέρους.

8.2.2.5 Ευθυγράμμιση γόνατος

Η ραιβότητα του γόνατος τόσο μετά από συνδεσμοπλαστική (McDaniel 1983), όσο και του μη τραυματισμένου γόνατος (Swärd 2013) συνδέεται με αυξημένη εμφάνιση εκφυλιστικών αλλοιώσεων στο χειρουργημένο γόνατο. Φαίνεται ότι η ραιβοποίηση προέρχεται από τη φθορά της οπίσθιας-έσω αρθρικής επιφάνειας του γόνατος λόγω της ανεπάρκειας του ΠΧΣ (Dejour 2014). Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η παρεκτόπιση του γόνατος στον οβελιαίο άξονα μετά από ανακατασκευή ΠΧΣ, καθώς θα μπορούσε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση πρώιμης ΟΑ (Egund 1988).

8.3. ΒΑΘΜΟΝΟΜΗΣΗ ΧΟΝΔΡΙΝΩΝ ΒΛΑΒΩΝ

Η πρώτη εμπειρισταωμένη προσπάθεια ταξινόμησης των χόνδρινων βλαβών έγινε από τον Outerbridge το 1961 στο άρθρο του «αιτιολογία της χονδρομαλάκυνσης της επιγονατίδας». Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας της εποχής καταδείκνυε ότι το «πρόβλημα» ήταν πιο συχνό από ότι θεωρούταν γιατί δεν προκαλούσε συμπτώματα στα

πρώιμα στάδια και ότι μέχρι την ηλικία των 30, μεγάλο ποσοστό υγιών ατόμων παρουσιάζουν ήδη παθολογικές αλλοιώσεις στο χόνδρο. Οι θεωρίες της εποχής για την εμφάνιση χόνδρινων αλλοιώσεων στην επιγονατίδα συνοψίζονταν σε 3 κατηγορίες: α) τραύμα, είτε άμεσο (Chaklin 1939), είτε έμμεσο στροφικού τύπου (Cave, Rowe and Yee 1945) ή χωρίς να προσδιορίζεται ο τύπος της κάκωσης (Axhausen 1919, Budinger 1906), β) «γενικευμένη ιδιοσυστασιακή διαταραχή», είτε σαν ενδοκρινής ή σηψαιμική κατάσταση (Hinricsson 1939), είτε σαν συνδυασμός τραύματος και μιας υποκείμενης ιδιοσυστασιακής ροπής του οργανισμού προς εκφύλιση του χόνδρου (Kulowski 1933, Karlson 1940) και γ) αυξημένα φορτία κατά την επιγονατιδομηριαία επαφή, ιδιαίτερα σε θέσεις υπέρμετρης κάμψης (Wiberg 1941). Ο Outerbridge, υιοθετώντας εν μέρει την τελευταία θεωρία, υποστήριξε ότι η ιδιαίτερη ανατομική διαμόρφωση του χείλους του ανώτερου ορίου του έσω μηριαίου κονδύλου και οι διατμητικές δυνάμεις που αναπτύσσονται στην έσω αρθρική επιφάνεια της επιγονατίδας ιδιαίτερα σε μικρές (15-30 μοίρες) γωνίες κάμψης, ευθύνονται για την ανάπτυξη χόνδρινων βλαβών στην τελευταία. Οι βλάβες αυτές ταξινομήθηκαν σε 4 βαθμούς με βάση τη μακροσκοπική τους εμφάνιση. Σαν 1^ο βαθμού περιγράφηκε η μαλάκυνση και οιδηματώδης εμφάνιση του χόνδρου. Περιοχές του χόνδρου μεγέθους μισής ίντσας ή μικρότερες, με κατακερματισμό ή εμφάνιση ρωγμών στο χόνδρο περιγράφηκαν σαν 2^ο βαθμού βλάβες, ενώ 3^ο βαθμού ήταν βλάβες με τα χαρακτηριστικά αυτών του δευτέρου, αλλά μεγέθους μεγαλύτερου της μισής ίντσας. Τέλος, στις βλάβες 4^ο βαθμού υπήρχε διάβρωση του χόνδρου μέχρι το υποκείμενο οστό. Η αναπαραγωγικότητα και αξιοπιστία της αρθροσκοπικής ταξινόμησης της βαρύτητας χόνδρινων βλαβών κατά Outerbridge είναι παγιωμένες στη διεθνή βιβλιογραφία (Cameron 2003). Το τροποποιημένο σύστημα ταξινόμησης χόνδρινων βλαβών κατά Outerbridge, εισήχθη αρχικά για αρθροσκοπική βαθμονόμηση των βλαβών (πίνακας 1) και η χρήση του επεκτάθηκε στη μαγνητική τομογραφία (πίνακας 2), τυπικά για ακολουθίες fat saturated

πυκνότητας πρωτονίων (Disler 1996, Recht 1996, Kramer 2002, Verstraete 2004).

Σύμφωνα με αυτό, οι βλάβες 1^{ου} βαθμού απεικονίζονται στην MRI σαν εστιακές περιοχές αυξημένης έντασης σήματος με φυσιολογικό περίγραμμα και στην αρθροσκόπηση σαν μαλάκυνση και εξοίδηση του χόνδρου. Οι βλάβες 2^{ου} βαθμού απεικονίζονται σαν φυσαλιδώδεις-εκφυλισμένες περιοχές στην επιφάνεια του χόνδρου και αρθροσκοπικά παρουσιάζονται σαν περιοχές ρωγμών και κατακερματισμού εντός μαλακού χόνδρου. Οι 3^{ου} βαθμού χόνδρινες βλάβες φαίνονται στην MRI σαν περιοχές με μερικού πάχους απώλεια αρθρικού χόνδρου και εστιακές εξελκώσεις, ενώ αρθροσκοπικά εμφανίζονται οι παραπάνω αλλοιώσεις με μορφή καβουρόψικας. Τέλος, οι 4^{ου} βαθμού βλάβες απεικονίζονται σαν ολικού πάχους απώλεια χόνδρου με αντιδραστικές μεταβολές του υποκείμενου οστού και αρθροσκοπικά παρατηρείται καταστροφή του χόνδρου με έκθεση του υποχόνδριου οστού.

Πίνακας 1

Βαθμονόμηση με βάση την αρθροσκόπηση	
Grade 0	Φυσιολογικός αρθρικός χόνδρος
Grade I	Μαλάκυνση ή οίδημα
Grade II	Επιφανειακός ινιδισμός, ελλείμματα αρθρικού χόνδρου(<50% του πάχους του χόνδρου) και φυσαλιδώδες οίδημα
Grade III	Ανωμαλίες της επιφάνειας και περιοχές λέπτυνσης του χόνδρου(> 50% του πάχους του χόνδρου)
Grade IV	Ελλείμματα χόνδρου και έκθεση υποχόνδριου οστού.

Πίνακας 2

Βαθμονόμηση με βάση τη μαγνητική τομογραφία	
Grade 0	Φυσιολογικό
Grade I	Φυσιολογικό περίγραμμα± μη φυσιολογικό σήμα
Grade II	Επιπολής κατακερματισμός, διάβρωση ή ελλείμματα του αρθρικού χόνδρου< 50%
Grade III	Έλλειμμα μερικού πάχους μεγαλύτερο του 50% αλλά μικρότερο του 100%
Grade IV	Απώλεια χόνδρου ολικού πάχους

Πίνακες 1 και 2: Βαθμονόμηση βαρύτητας χόνδρινων βλαβών με βάση την αρθροσκόπηση και τη μαγνητική τομογραφία

©Huyssse W,Verstraete K.Cartilage Trauma in Imaging of Orthopaedic Sports Injuries.Springer 2007

8.4. ΣΗΜΑΣΙΑ ΣΥΝΟΔΩΝ ΒΛΑΒΩΝ

8.4.1. Επίδραση συνοδών μηνισκικών βλαβών

Η συμβολή των μηνισκικών βλαβών στην ανάπτυξη ΟΑ είναι αδιαμφισβήτητη. Η επίπτωση μηνισκικών βλαβών μετά από ρήξη ΠΧΣ περιγράφεται αναλυτικά στη συζήτηση του ειδικού μέρους. Οι μηχανισμοί σχετίζονται τόσο με τη δράση του αρχικού τραύματος, όσο και με τη χρόνια υπερφόρτιση της άρθρωσης λόγω της απώλειας μηνισκικού ιστού (Englund 2003). Ο τύπος της μηνισκικής βλάβης είναι

σημαντικός, καθώς όπως φαίνεται επηρεάζει την ανάπτυξη ΟΑ. Επιμήκεις βλάβες συνήθως επισυμβαίνουν παράλληλα με το οξύ τραύμα, ενώ οριζόντιες ρήξεις αναπτύσσονται κυρίως ως αποτέλεσμα εκφύλισης του μηνισκικού ιστού σε πιο «γερασμένα» γόνατα. Ασθενείς με εκφυλιστικές βλάβες είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν ΟΑ με μια επίπτωση περίπου 50%, σε σύγκριση με τραυματικές ρήξεις όπου η επίπτωση ΟΑ είναι γύρω στο 33% για μεμονωμένες ρήξεις. Όταν οι μηνισκικές βλάβες συνοδεύονται από ρήξη ΠΧΣ, η επίπτωση ΟΑ αυξάνεται σημαντικά με το 50-70% των ασθενών να έχουν ακτινολογικά ευρήματα ΟΑ μετά από 15 χρόνια (Norris 2012).

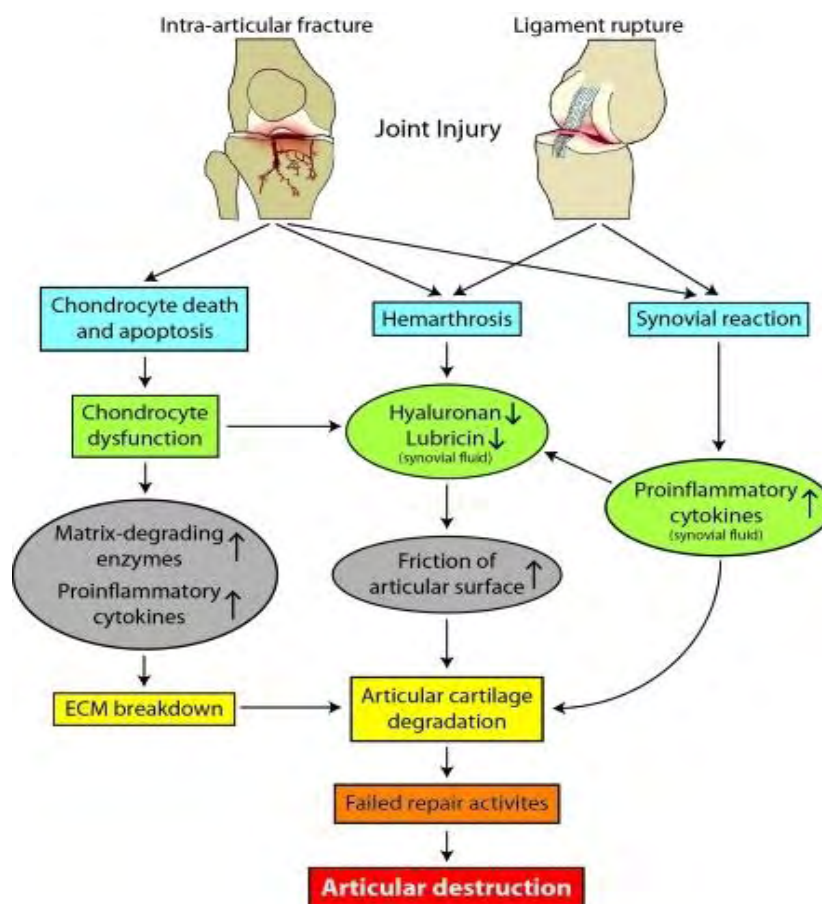
8.4.2. Επίδραση συνοδών κακώσεων του μυελού

Η κάκωση του οστικού μυελού ανιχνεύεται μέσω της ΜΤ και μπορεί να είναι σημάδι συμπιεστικής χόνδρινης βλάβης, ακόμη και όταν η επιφάνεια του χόνδρου φαίνεται φυσιολογική κατά την αρθροσκόπηση. Η εντόπιση του οστικού οιδήματος είναι ένας πιθανός προγνωστικός παράγοντας για τη θέση όπου θα αναπτυχθεί ΟΑ στο μέλλον. Η έκταση του οιδήματος είναι επίσης ενδεικτική της βαρύτητας και ταχύτητας εγκατάστασης της ΟΑ, αν αυτή εμφανιστεί. Σε πρόσφατη μελέτη παρακολούθησης ασθενών 7 ως 11 έτη μετά από ρήξη και αποκατάσταση ΠΧΣ (σε μέρος αυτών), ο κίνδυνος περαιτέρω απώλειας χόνδρου ήταν 50 φορές μεγαλύτερος όταν το οστικό οίδημα εντοπιζόταν στον ΕξΜΚ, 30 φορές μεγαλύτερος αν εντοπιζόταν στην επιγονατίδα και 19 φορές μεγαλύτερος όσον αφορά τον ΕσΜΚ (Potter 2012).

8.5. ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟ ΑΡΘΡΩΣΗΣ

Οι παθογενετικές διεργασίες μετά από τραυματισμό κάποιας άρθρωσης ποικίλλουν ανάλογα με τη βαρύτητα της μηχανικής επίδρασης και της ιστικής βλάβης. Χαμηλής ενέργειας τραύμα, όπως

απλές κακώσεις, συνδεσμικές βλάβες ή κακώσεις μηνίσκων, συνήθως προκαλούν βλάβη της αρθρικής επιφάνειας χωρίς παρεκτοπισμένο οστικό τεμάχιο, αν και μικροκατάγματα ασβεστοποιημένου αρθρικού χόνδρου και/ή υποχόνδριου οστού μπορεί να συνυπάρχουν. Υψηλότερης ενέργειας τραύμα συχνά προκαλεί παρεκτοπισμένα ενδαρθρικά κατάγματα. Οι παθογενετικές διεργασίες μπορούν να διαχωριστούν σε αυτές της οξείας μετατραυματικής φάσης με φλεγμονή των αρθρικών ιστών και σε αυτές της χρόνιας φάσης (διάγραμμα 2).



Διάγραμμα 2

Παθογενετικοί μηχανισμοί μετά από κάκωση άρθρωσης.

©Kramer WC et al. Pathogenetic mechanisms of posttraumatic osteoarthritis:opportunities for early intervention.*Int J Clin Exp Med.*2011

Στην **οξεία μετατραυματική φάση**, η επίδραση του τραύματος προκαλεί δομικές μεταβολές στους ιστούς της άρθρωσης, αίμαρθρο και θάνατο χονδροκυττάρων. Οι λιπαντικές ιδιότητες του αρθρικού υγρού επηρεάζονται λόγω της ανάμειξής του με ενδαρθρικό αίμα και εξαγγειούμενο πλάσμα, οδηγώντας σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις υαλουρονικού οξέος και λιπαντικού. Επιπλέον, το τραύμα μπορεί να προκαλέσει μείωση της σύνθεσης κολλαγόνου και πρωτεογλυκανών στον αρθρικό χόνδρο. Τα εναπομείναντα ζωντανά κύτταρα των αρθρικών ιστών, ανταποκρίνονται στον τραυματισμό με αυξημένη συνθετική δραστηριότητα και υπερέκφραση αποκοδομητικών ενζύμων της θεμέλιας ουσίας και διαμεσολαβητών της φλεγμονής. Η αρχική κυτταρική νέκρωση ακολουθείται από εξάπλωση του κυτταρικού θανάτου μέσω αποπτωτικών μηχανισμών και σε περιοχές πέριξ της αρχικής, που δεν είχαν προσβληθεί κατά το τραυματικό επεισόδιο.

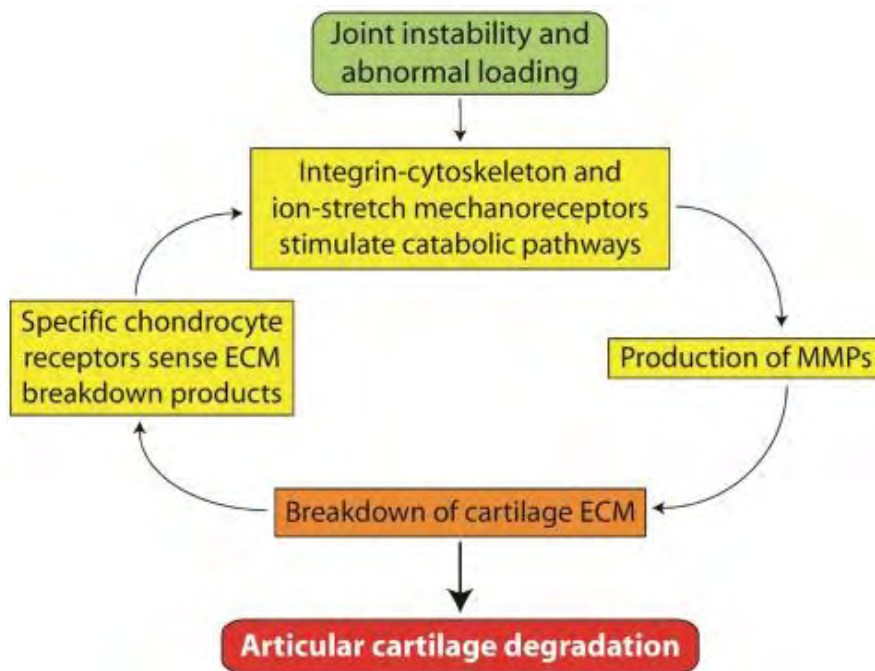
Στην **χρόνια φάση**, οι μεταβολικές αλλαγές στον αρθρικό χόνδρο και λοιπούς ιστούς της άρθρωσης εξελίσσονται μέσω μιας μακράς κλινικά ασυμπτωματικής περιόδου, σε μια συμπτωματική φάση με πόνο και δυσλειτουργία ως αποτέλεσμα καταστροφής της άρθρωσης. Η πλειονότητα των ασθενών με μετατραυματική αρθρίτιδα δε διαγιγνώσκονται νωρίτερα από τη συμπτωματική περίοδο. Σε γενικές γραμμές, από τη στιγμή που έχει εγκατασταθεί σοβαρή καταστροφή του αρθρικού χόνδρου, ως θεραπευτικές επιλογές απομένουν οι χειρουργικές: αρthroπλαστικές, οστεοτομίες και αρthroδέσεις. Για να αναπτύξουμε αποτελεσματικές θεραπευτικές στρατηγικές για πρώιμες χειρουργικές και φαρμακολογικές παρεμβάσεις, είναι σημαντικό να κατανοήσουμε τις μεταβολικές αλλαγές που επισυμβαίνουν στους ιστούς της άρθρωσης σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο, τόσο στην οξεία μετατραυματική φάση, όσο και στην πρώιμη περίοδο της χρόνιας μετατραυματικής φάσης κατά την οποία υπάρχουν ελάχιστες οστεοαρθρικές δομικές μεταβολές. Οι τρέχουσες απόψεις για την κατανόηση των μηχανοβιολογικών, κυτταρικών και μοριακών μεταβολών

κατά τα πρώιμα στάδια της μετατραυματικής αρθρίτιδας περιγράφονται παρακάτω.

8.5.1. Μηχανοβιολογικοί μηχανισμοί

Η μηχανική διάσπαση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (ECM) μπορεί να οδηγήσει σε απελευθέρωση γλυκοζαμινογλυκανών (GAGs) και μορίων κολλαγόνου που γίνονται αντιληπτά από μηχανοϋποδοχείς και μοριακούς υποδοχείς που βρίσκονται στην επιφάνεια των χονδροκυττάρων. Αυτό οδηγεί σε μεταβολές στην έκφραση των γονιδίων και μεταβολισμού του χόνδρου, που θα μπορούσε να πυροδοτήσει έναν καταρράκτη γεγονότων προκαλώντας εκφύλιση του αρθρικού χόνδρου. Τα χονδροκύτταρα 'αισθάνονται' το μηχανικό φορτίο μέσω αλληλεπιδράσεων του κυττοσκελετού ιντεγκρίνης, καθώς και ενεργοποιημένων διαύλων διάτασης ιόντων στην μεμβράνη. Τα μηχανικά ερεθίσματα ενεργοποιούν τον ενδοκυττάριο καταρράκτη της $\alpha 5\beta 1$ εξαρτώμενης ιντεγκρίνης. Αυτό πυροδοτεί την απελευθέρωση ιντερλευκίνης 4 (IL-4) μέσω εστιακής προσκόλλησης κινάσης και C κινάσης. Περιορισμός της γονιδιακής έκφρασης μορίων κυτταρικής προσκόλλησης, το ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης 3 (ICAM-3), το μόριο προσκόλλησης νευρικών κυττάρων (NCAM) και η πρωτεΐνη προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων, εμπλέκονται στην ομοφιλική κυτταρική προσκόλληση. Η εζρίνη, μια πρωτεΐνη δεσμευτική της ακτίνης, αυξάνει την έκφραση της. Η εζρίνη συνεργάζεται με άλλες ακτίνες ως διαμεσολαβητής κυτταροσκελετικών αλληλεπιδράσεων στο ρυθμιστικό σύστημα CD44 μεταβολισμού του υαλουρονικού. Άλλα μόρια μεταβίβασης σήματος, η πρωτεΐνη πυρήνα SP110, η HMGB-2 και η νευρο-γκρανίνη έχουν επίσης αυξημένη έκφραση. Τουλάχιστον μια υπο-ομάδα υποδοχέων του N-μεθυλ-D-ασπαρτικού οξέος (NMDA receptors) φαίνεται ότι εμπλέκεται στη διαβίβαση μηχανικών ερεθισμάτων στα χονδροκύτταρα. Η μηχανική συμπίεση ενεργοποιεί

μονοπάτια που περιλαμβάνουν την ενδοκυττάρια απελευθέρωση ασβεστίου, όπως και την ενεργοποίηση της c-AMP ενεργοποιούμενης πρωτεϊνικής κινάσης A. Οι παράγοντες διαμεσολάβησης μεταγραφής c-fos και c-jun επίσης αυξάνουν σημαντικά την έκφρασή τους αμέσως μετά τον τραυματισμό του χόνδρου. Αν και πολλά απομένουν να διευκρινιστούν για το πώς τα χονδροκύτταρα 'αισθάνονται' την καταπόνηση και τη ζημιά στη θεμέλια ουσία που τα περιβάλλει, είναι ξεκάθαρο ότι τα ανώμαλα μηχανικά ερεθίσματα είναι δυνατόν να προκαλέσουν δυσλειτουργία των χονδροκυττάρων και διάσπαση της ECM, οδηγώντας σε εκφύλιση του χόνδρου (διάγραμμα 3).



Διάγραμμα 3

Η ανώμαλη φόρτιση ενεργοποιεί μηχανοϋποδοχείς των χονδροκυττάρων και καταβολικά μονοπάτια, οδηγώντας σε εκφύλιση του αρθρικού χόνδρου μέσω διάσπασης του κύκλου «μηχανοϋποδοχέας-MMPs-ECM»

©Kramer WC et al. Pathogenetic mechanisms of posttraumatic osteoarthritis:opportunities for early intervention *Int J Clin Exp Med*.2011.

8.5.2. Κυτταρικοί μηχανισμοί.

Ο θάνατος του χονδροκυττάρου μετά από κάκωση του αρθρικού χόνδρου συμβαίνει είτε με κυτταρικό θάνατο είτε με απόπτωση. Αυτό μπορεί να προκληθεί σε περιοχές όπου η δρώσα δύναμη είναι μεγαλύτερη από 15-20MPa. Το ποσοστό νέκρωσης αυξάνεται προβλέψιμα όταν η εφαρμοζόμενη δύναμη είναι ως 35 MPa και σε δυνάμεις άνω των 40 MPa παρατηρείται πλήρης κυτταρικός θάνατος (Milentijevic 2005).

Επομένως υπάρχουν ουσιαστικές ενδείξεις ότι ένα μεμονωμένο τραυματικό γεγονός με κάποιον ουδό εφαρμοζόμενης δύναμης μπορεί να προκαλέσει νέκρωση του χονδροκυττάρου.

Αφού τα χονδροκύτταρα είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση της λειτουργίας του αρθρικού χόνδρου, φαίνεται λογικό ότι ο χονδροκυτταρικός θάνατος κυρίως μέσω απόπτωσης, αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της ανάπτυξης μετατραυματικής αρθρίτιδας. Η απόπτωση μπορεί να λάβει χώρα σύντομα ή αρκετά μετά την διάσπαση του αρθρικού χόνδρου. Αυτό μπορεί να συμβεί με ή χωρίς ορατή χόνδρινη βλάβη. Σε *in vivo* και *in vitro* μοντέλα χόνδρινης βλάβης, τα χονδροκύτταρα εντός και περιφερειακά της ζώνης τραυματισμού, παρουσιάζουν συνεχείς βιοχημικές και εμβιομηχανικές μεταβολές με το χρόνο. Λόγω βλάβης στη θεμέλια ουσία, τα χονδροκύτταρα 'βιώνουν' σημαντικές αλλαγές στην έκφραση πρωτεϊνών που εμπλέκονται τόσο σε αναβολικές όσο και καταβολικές οδούς. Αυτό αυξάνει το ευρύτερο μεταβολικό stress στο κύτταρο. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις σε *in vitro* μελέτες, ότι εν μέρει ο αποπτωτικός κυτταρικός θάνατος ευοδώνεται από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια. Μείωση χονδροκυτταρικού θανάτου έχει αποδειχθεί με τη χρήση αντιοξειδωτικών μετά από τραυματισμό χόνδρινης επιφάνειας.

Το μεταβολικό μονοπάτι της κασπάσης είναι πιθανώς ο κύριος διαμεσολαβητής της απόπτωσης μέσα στο κύτταρο. Οι κασπάσες είναι ένζυμα που ρυθμίζουν και ενεργοποιούν το μηχανισμό της απόπτωσης (Kuhn 2004, Colwell 2001). Εξωκυττάρια σήματα όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου(TNF) και ο Fas ενεργοποιούν αυτόν τον καταρράκτη.

Εσωτερικά σήματα όπως η βλάβη του DNA και μηνύματα από το ενδοπλασματικό δίκτυο επίσης ενεργοποιούν τις κασπάσες. Καθώς η βλάβη του DNA συσσωρεύεται, τα μιτοχόνδρια εκπολώνονται οδηγώντας σε περαιτέρω ισχυροποίηση της κασπάσης 3 μέσω της κασπάσης 9, με αποτέλεσμα τη συνεχιζόμενη καταστροφή του DNA. Καθώς τα χονδροκύτταρα πεθαίνουν δε μπορούν πλέον να διατηρήσουν τη θεμέλια ουσία γύρω τους. Αυτό επιτείνει το μηχανικό και μεταβολικό stress στα εναπομείναντα χονδροκύτταρα. Αυτό σημαίνει ότι όταν ένας κρίσιμος αριθμός χονδροκυττάρων αποπέσει, ο χονδροκυτταρικός θάνατος θα συνεχιστεί με μεγαλύτερη ένταση μέχρι να εκφυλιστεί ολόκληρη η χόνδρινη επιφάνεια.

Ασάθεια της άρθρωσης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ανώμαλη φόρτιση και κατά συνέπεια μεταβολές στον κυτταρικό μεταβολισμό και χόνδρινη εκφύλιση. Ωστόσο η κυτταρική νέκρωση είναι απίθανο να είναι η αρχική αιτία για τις μεταβολές στο μεταβολισμό του χονδροκυττάρου στο ζωικό μοντέλο ανάπτυξης μετατραυματικής αρθρίτιδας μετά από αποσταθεροποίηση του μηνίσκου και διατομή του ΠΧΣ (Hayami 2006, Glasson 2007).

8.5.3. Μοριακοί και μεταβολικοί μηχανισμοί

Λίγο μετά τον τραυματισμό του χόνδρου, ο αρθρικός χόνδρος παρουσιάζει σημαντικές μεταβολές στη έκφραση αποδομητικών της θεμέλιας ουσίας ενζύμων. Η μεταλλοπρωτεϊνάση 3 της θεμέλιας ουσίας (MMP 3, η στρωμελυσίνη 1, μια δισιντεγκρίνη και μια μεταλλοπρωτεϊνάση με θρομβοσποντίνη motifs 5 (ADAMTS-5) και ο ιστικός αναστολέας της μεταλλοπρωτεϊνάσης 1 (TIMP-1), αυξάνονται δραματικά μέσα σε 4 ώρες (Lohmander 1994, Lee 2005, Caterall 2010). Τα ένζυμα αυτά οδηγούν σε διάσπαση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Μετά από τραυματισμό άρθρωσης παρατηρείται επίσης απελευθέρωση κολλαγόνου 2 και διάσπαση πρωτεογλυκανών (Lohmander 2003, Nielsen 2008). Τα μόρια κολλαγόνου 2 επιδρούν στη συνέχεια στον υποδοχέα Ddr2 (discoidin domain receptor), γεγονός που επάγει την

έκφραση της MMP-13 (Xu 2005). Ενδείξεις υπάρχουν και για την επαγωγική δράση του κολλαγόνου 2 στις ιντερλευκίνες 1β (IL-1β), IL-6, IL-8 καθώς και στις MMP 1, 2, 13, 14 (Klatt 2009). Αυτό εγκαθιστά ένα θετικά ανατροφοδοτούμενο κύκλο στον οποίο οι MMPs αποδομούν τη θεμέλια ουσία εκθέτοντας τα χονδροκύτταρα σε όλο και περισσότερα προϊόντα αποδόμησης κολλαγόνου 2, προκαλώντας περαιτέρω παραγωγή αποδομητικών ενζύμων οδηγώντας σε συνεχιζόμενη εκφύλιση της θεμέλιας ουσίας. Μελέτες πρώιμης γονιδιακής έκφρασης μετά από χόνδρινη βλάβη, έδειξαν αυξημένη μεταγραφή μορίων σε αναβολικά και καταβολικά μονοπάτια σε χονδροκύτταρα του αρθρικού χόνδρου. Διάφορες έρευνες (Inoue, Yorimitsu, Clements), υποδεικνύουν ότι ο υγιής αρθρικός χόνδρος απαιτεί μια ισορροπία μεταξύ αναβολικών και καταβολικών διεργασιών. Πλήρης καταστροφή μιας καταβολικής κυτοκίνης μπορεί να έχει απρόβλεπτες συνέπειες στη ρύθμιση άλλων κυτοκινών και στον μεταβολισμό του χονδροκυττάρου. Τα παραπάνω τονίζουν την πολυπλοκότητα των *in vivo* αλληλεπιδράσεων των διαφόρων μορίων και της πιθανότητας πολλαπλών ρυθμιστικών επιδράσεων στα χονδροκύτταρα.

Πιο σύνθετος φαίνεται να είναι ο ρόλος της πρωτεΐνης λεπτίνης στην εμφάνιση και εξέλιξη των χόνδρινων βλαβών, καθώς εμπλέκεται τόσο με μηχανοβιολογικούς μηχανισμούς (αύξηση των συμπιεστικών φορτίων στον αρθρικό χόνδρο λόγω της παχυσαρκίας), όσο και μέσω μοριακών-μεταβολικών μονοπατιών (άμεση και έμμεση δράση σε προφλεγμονώδεις και καταβολικούς μηχανισμούς).

Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν αυξημένη έκφραση λεπτίνης σε οστεοαρθρικό χόνδρο συγκρινόμενη με την έκφραση σε φυσιολογικό χόνδρο (Qin 2010). Η λεπτίνη φαίνεται να επάγει την παραγωγή IL-1β, την πρωτεϊνική σύνθεση MMP-9 και MMP-13, ενώ υπάρχει άμεση συσχέτιση της αυξημένης έκφρασης λεπτίνης και της έκφρασης mRNA του υποδοχέα λεπτίνης Ob-Rb με το βαθμό της OA (Simopoulou 2007). Τα παραπάνω δημιουργούν προϋποθέσεις για θεραπευτικές παρεμβάσεις μέσω της αναστολής σύνθεσης της λεπτίνης και

επακόλουθα μέσω αναστολής της πρωτεϊνικής έκφρασης MMP-13 (Πιορουλος 2007).

Επιπλέον, ερευνάται ο ρόλος του μεταβολισμού λιπιδίων στις διεργασίες εμφάνισης και εξέλιξης της ΟΑ. Αρθρικός χόνδρος από οστεοαρθρικά γόνατα παρουσίασε σημαντικά χαμηλότερη έκφραση γονιδίων που ρυθμίζουν την αποβολή χοληστερόλης από το χονδροκύτταρο (Tsezou 2010). Σύγχρονη μελέτη των Parathanasiou και συν. παρατήρησε αυξημένη πρωτεϊνική έκφραση και mRNA έκφραση LRP5 (Low-density lipoprotein Receptor-related Protein 5) σε οστεοαρθρικό χόνδρο, υποδεικνύοντας ότι ο καταβολικός ρόλος της LRP5 ενισχύεται από το μεταβολικό μονοπάτι της Wnt-β-κατενίνης στο ανθρώπινο μοντέλο ΟΑ.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στο γενικό μέρος της παρούσας μελέτης αναπτύχθηκε αναλυτικά ο τρόπος με τον οποίο η ρήξη του ΠΧΣ συνδέεται με μηνισκικές και/ή χόνδρινες βλάβες, είτε ως αποτέλεσμα του αρχικού τραύματος, είτε λόγω της επίδρασης επαναλαμβανόμενων διατμητικών και στροφικών δυνάμεων στο χρονίως ασταθές γόνατο. Η επίπτωση των μηνισκικών βλαβών κυμαίνεται στη διεθνή βιβλιογραφία από 3.5 ως 81%, επηρεαζόμενη από παράγοντες όπως η ηλικία, ο χρόνος που μεσολάβησε από τον τραυματισμό και το είδος του αθλήματος. Υπάρχει η ευρύτερη παραδοχή ότι η επίπτωση των μηνισκικών βλαβών αυξάνεται όσο αυξάνεται το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από το τραύμα (ΧΑΤ) (Keene 1993, Mitsou 1998, Fithian 2002, Millett 2002, Maffulli 2003, Tandogan 2004, Papastergiou 2007, Neumann 2008, Michalitsis 2013). Κατά παρόμοιο τρόπο, παρατηρείται αυξημένη επίπτωση χόνδρινων βλαβών με την αύξηση του ΧΑΤ (Church 2005, Lohmander 2004,2007, Yuksel 2006, Slauterbeck 2009, Kennedy 2010, Potter 2012, Michalitsis 2013). Η πιθανότητα εμφάνισης χόνδρινης βλάβης σε γόνατο ενήλικα μετά από ρήξη ΠΧΣ αυξάνεται κατά 1% κάθε μήνα που παρέρχεται από τη μέρα του τραυματισμού (Granan 2009). Λαμβάνοντας υπόψη ότι η ρήξη ΠΧΣ αφορά νέο και ενεργό πληθυσμό, αυτοί οι ασθενείς θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν ως «νέοι ασθενείς με γερασμένα γόνατα» (Lohmander).

Το χρονικό όριο μεταξύ οξείας και χρόνιας ρήξης ΠΧΣ και η αντίστοιχες διαιρέσεις ποικίλλουν. Ωστόσο υπάρχει συναίνεση ότι μια ρήξη ΠΧΣ θα πρέπει να αντιμετωπίζεται νωρίς (σε λιγότερο από 3 μήνες) παρά καθυστερημένα, έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος μηνισκικών βλαβών (Church 2005, Fithian 2005, Goradia 2001, Jomha 1999, Kennedy 2010, Papastergiou 2007).

Επίσης παρουσιάστηκε η συνδρομή της μαγνητικής τομογραφίας στην απεικόνιση της παθολογίας στο ασταθές γόνατο. Η MT είναι η μη-επεμβατική εξέταση εκλογής για την προεγχειρητική εκτίμηση των δομών του γόνατος (Galea 2009, Οει 2007). Η διαγνωστική επάρκεια της μεθόδου όσον αφορά τον ΠΧΣ και τις μηνισκικές βλάβες έχει τεκμηριωθεί ευρέως (Sampson 2008, Naranje 2008, Laundre 2009, Frobell 2009, Rayan 2009). Η διαγνωστική αξία της MT έντασης πεδίου 1.0 και 1.5 Tesla όσον αφορά την ανίχνευση και βαθμονόμηση των τραυματικών ελλειμμάτων χόνδρου είναι αμφιλεγόμενη (Trattnig 1997, Recht 2005, Thomas 2007). Έχει αναφερθεί ότι σε αυτής της έντασης πεδία, η διαγνωστική απόδοση της MT θεωρείται επαρκής στην ανίχνευση χόνδρινων βλαβών, ενώ είναι λιγότερο αποτελεσματική στην πρώιμη ανίχνευση χαμηλού βαθμού χόνδρινων βλαβών (Winalski 2003). Η έλευση της MT 3.0 Tesla στην κλινική πράξη, με τα ευρέως τεκμηριωμένα πλεονεκτήματα της αυξημένης αναλογίας σήμα-προς-θόρυβος (signal-to-noise ratio SNR), εισήγαγε νέα δεδομένα στην απεικόνιση. Ως εκ τούτου, αναθεωρήθηκε η διαγνωστική αξία της MT 3.0 T όσον αφορά το γόνατο και την παθολογία του χόνδρου (Craig JG 2005, Von Engelhardt 2007, Wong 2009).

Τέλος, αναλύθηκαν εκτενώς παθογενετικοί μηχανισμοί σε μοριακό, βιολογικό και κυτταρικό επίπεδο που σχετίζονται με την εμφάνιση ΟΑ μετά από κάκωση του αρθρικού χόνδρου. Τα ζωικά μοντέλα χειρουργικά επαγόμενης ΟΑ, χρησιμοποιήθηκαν για να αποσαφηνίσουν τους μηχανισμούς εκφύλισης του χόνδρου μετά από τραυματισμό της άρθρωσης. Μεταξύ των βιολογικών διεργασιών που ταυτοποιήθηκαν είναι η αυξημένη ανακατασκευή (remodeling) της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, η αγγειογένεση, η απόπτωση χονδροκυττάρων, η φλεγμονή και ο

μεταβολισμός της χοληστερόλης. Όλα τα παραπάνω σχετίζονται με την εμφάνιση ΟΑ στον άνθρωπο (Appleton 2007, Wei 2010).

Η παρούσα μελέτη έχει 3 συνιστώσες ως προς την προσέγγιση του γόνατος μετά από ρήξη ΠΧΣ:

α) **την κλινική**, όπου επιχειρείται η συσχέτιση της εμφάνισης χόνδρινων και μηνισκικών βλαβών με το ΧΑΤ και με την υποκειμενική αντίληψη που έχει ο ασθενής για το γόνατό του, μέσω των πιο διαδεδομένων ερωτηματολογίων αξιολόγησης. Επίσης, παρατίθενται κλινικά αποτελέσματα από τη μετεγχειρητική παρακολούθηση ασθενών.

β) **την απεικονιστική**, όπου αναλύεται η αξιοπιστία της ΜΤ 3.0Τ στην απεικόνιση μηνισκικών και χόνδρινων βλαβών στο γόνατο με ανεπάρκεια ΠΧΣ σε σχέση με τα αρθροσκοπικά ευρήματα και αναλύεται η εξέλιξη των χόνδρινων και μηνισκικών βλαβών σε μέσο χρονικό ορίζοντα 2.5 ετών περίπου.

γ) **την μοριακή**, όπου ερευνάται η επίδραση αποπτωτικών, φλεγμονωδών και καταβολικών παραγόντων στα χονδροκύτταρα σε σχέση με το ΧΑΤ.

1.ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

1.1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Αυτή η προοπτική μελέτη παρατήρησης περιλαμβάνει 109 διαδοχικούς ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αρθροσκοπική αποκατάσταση ΠΧΣ μεταξύ Απριλίου 2009 και Δεκεμβρίου 2010. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστορικό κάκωσης γόνατος που υποδείκνυε ρήξη ΠΧΣ και θετικό Lachmann και/ή pivot shift test. Τα γόνατα υποβλήθηκαν προεγχειρητικά σε MT 1.5 ή 3.0 T και η ρήξη ΠΧΣ επιβεβαιώθηκε κατά την αρθροσκόπηση.

1.1.2. Κριτήρια συμμετοχής

- i) Ρήξη ΠΧΣ επιβεβαιωμένη τόσο κλινικά όσο και με τη MT.
- ii) Απουσία προηγούμενου χειρουργείου στα γόνατα.
- iii) Σκελετική ωριμότητα
- iv) Απουσία άλλης συνδεσμικής κάκωσης ή διαταραχής του άξονα του γόνατος.
- v) Ηλικία >15 και <55 ετών
- vi) Δείκτης μάζας-σώματος <30
- v) Απουσία ρευματικού νοσήματος ή ψυχοκοινωνικής διαταραχής

Οι ασθενείς διαιρέθηκαν σε 3 ομάδες ανάλογα με τον ΧΑΤ: ομάδα Α (0-3 μήνες), ομάδα Β (3-12 μήνες) και ομάδα Γ (>12 μήνες).

1.1.3. Ερωτηματολόγια αυτό-αξιολόγησης (βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ)

Συμπληρώθηκαν από τους ασθενείς την ημέρα πριν το χειρουργείο:

α. KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score):

περιλαμβάνει 5 υποκατηγορίες (πόνος, συμπτώματα, καθημερινές δραστηριότητες, σπορ και ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με το γόνατο), καθεμία από τις οποίες βαθμονομείται από 0 ως 100.

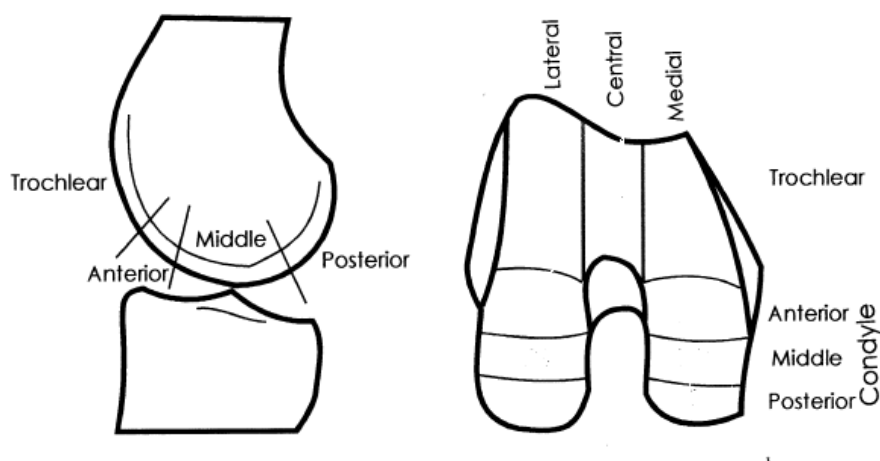
β. Lysholm score index: βαθμονομήθηκαν ξεχωριστά και προστέθηκαν το «κλείδωμα», η αστάθεια, ο πόνος, το πρήξιμο, η κωλότητα, η χρήση βοηθήματος κατά τη βάρδια, η μειωμένη ικανότητα στο ανέβασμα σκάλας και στο κάθισμα «οκλαδόν». Το υψηλότερο σκορ ήταν το 100.

γ. IKDC (International Knee Documentation Committee): αξιολογεί συμπτώματα, αθλητική δραστηριότητα, λειτουργικότητα/δραστηριότητα της καθημερινότητας προσδίδοντας το μέγιστο σκορ (100) στο απολύτως υγιές γόνατο (αριθμητικό IKDC). Με προσθήκη δεδομένων από την κλινική εξέταση και την απλή ακτινογραφία, κατηγοριοποιούνται τα γόνατα σε «φυσιολογικά», «σχεδόν φυσιολογικά», «μη φυσιολογικά» και «βαρέως μη φυσιολογικά» (ποιοτικό IKDC).

1.2. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ

Οι ασθενείς χειρουργήθηκαν υπό γενική, ραχιαία ή περιοχική αναισθησία. Οι καθιερωμένες αρθροσκοπικές πόρτες (πρόσθια-έξω και πρόσθια-έσω) χρησιμοποιήθηκαν σε όλες τις περιπτώσεις. Χρησιμοποιώντας την έσω πόρτα για την επισκόπηση και την έξω σαν πόρτα εργασίας, ακολούθησε η λεπτομερής εκτίμηση της άρθρωσης. Η ρήξη ΠΧΣ επιβεβαιώθηκε με το probe. Ελέγχθηκαν οι 2 μηνίσκοι και οι ρήξεις ταξινομήθηκαν ως οριζόντιες, κάθετες, «δίκην λαβής κάδου» και σύνθετες. Παρομοίως, οι βλάβες του αρθρικού χόνδρου βαθμονομήθηκαν (από 0 ως 4) σύμφωνα με την τροποποιημένη ταξινόμηση Outerbridge. Οι αρθρικές επιφάνειες του γόνατος διαιρέθηκαν σε 6 περιοχές: επιγονατίδα (Επ), μηριαία τροχιλία (ΜΤρ), έσω μηριαίος κόνδυλος (ΕσΜΚ), έξω μηριαίος κόνδυλος (ΕξΜΚ), έσω κνημιαίος κόνδυλος (ΕσΚΚ) και έξω μηριαίος κόνδυλος (ΕξΚΚ). Κατόπιν

καταγράφηκε ο βαθμός της βλάβης στην εκάστοτε περιοχή πάνω σε χαρτογραφημένο σχέδιο, βασισμένο στο ευρέως αποδεκτό πρότυπο χαρτογράφησης χόνδρινων βλαβών του ICRS (ICRS Standards Workshop, Switzerland Jan 2000) (εικόνα 37).



Εικόνα 37

Πρότυπο χαρτογράφησης χόνδρινων βλαβών.

©ICRS-Articular cartilage injury mapping system, cartilage injury evaluation package. ICRS Standards Workshop, Switzerland January 2000.

Καταγράφηκαν ακόμη πολύ-διαμερισματικές χόνδρινες βλάβες και βαθμονομήθηκε η μεγαλύτερη από αυτές. Τέλος, μετά την διαγνωστική αρθροσκόπηση πραγματοποιήθηκε η αρθροσκοπική συνδεσμοπλαστική χρησιμοποιώντας αυτομόσχευμα ημιπενοντώδους/ιοχνού ή οστού-επιγονατιδικού τένοντα-οστού (βλέπε κεφάλαιο 6.3 γενικού μέρους). Οι περιφερικές ρήξεις μηνίσκου (red-red ή red-white zone) και οι επιμήκεις ρήξεις αντιμετωπίστηκαν με μηνισκοσυρραφή. Σε περιπτώσεις εκφυλιστικών ή σύνθετων ρήξεων, καθώς και σε βλάβες στην κεντρική μοίρα του μηνίσκου (white-white) έγινε μερική μηνισκεκτομή (εικόνα 38).



Εικόνα 38

Αρθροσκοπική εικόνα μερικής
έσω μηνισκεκτομής.(ίδιο υλικό)

Σε χόνδρινες βλάβες 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού αφαιρέθηκαν τα χόνδρινα τεμάχια και πραγματοποιήθηκε χονδροπλαστική με μικροκατάγματα (εικόνα 39), ενώ σε βλάβες 1^{ου} και 2^{ου} βαθμού δεν υπήρχε θεραπευτική παρέμβαση.



Εικόνα 39

Αρθροσκοπική εικόνα μικροκαταγμάτων στον έσω μηριαίο κόνδυλο(ίδιο υλικό)

1.3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Χρησιμοποιήθηκαν γραμμικά, λογιστικά και multinomial logistic regression μοντέλα ώστε να αξιολογηθεί η σημασία παραγόντων μεταξύ των διαφόρων ομάδων ασθενών, η παρουσία ενδαρθρικής παθολογίας, ο ΧΑΤ, και τα ερωτηματολόγια που απαντήθηκαν από τους ασθενείς προεγχειρητικά. Προγνωστικοί παράγοντες με τιμή μικρότερη του 0.05 ($p < 0.05$) θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικοί. Για τον υπολογισμό των στατιστικών δεικτών χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο R Project v.2.14.2 και το συμπληρωματικό πακέτο MASS.

1.4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη περιλήφθηκαν 109 άτομα. Η ομάδα Α αποτελείται από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο στους 3 πρώτους μήνες μετά τον τραυματισμό ($n=35$, μήνες 1.95 ± 0.8), η ομάδα Β από ασθενείς με ΧΑΤ μεταξύ 3-12 μήνες ($n=39$, μήνες 6.9 ± 2.4) και η ομάδα Γ από ασθενείς με ΧΑΤ μεγαλύτερο των 12 μηνών ($n=35$, μήνες 59.4 ± 63.8). Η αιτία της ρήξης ΠΧΣ ήταν τραυματισμός του γόνατος κατά το ποδόσφαιρο (50%), καλαθόσφαιρα (17%), ατύχημα με αυτοκίνητο/δίκυκλο (15%), σκι (10%) και πτώσεις κατ' οίκον ή άλλα σπορ (8%). Οι 3 ομάδες ήταν ομογενοποιημένες όσον αφορά το φύλο, γόνατο (δεξι- αριστερό), ηλικία και δείκτη μάζας-σώματος (πίνακας 3).

Χρόνος από Τραυματισμό	Ασθενείς	Άρρε ν	Θήλυ	Μέση ηλικία	Μέσος ΔΜΣ	ΔΕ/ΑΡ
0-3 μήνες	35	31	4	26	26,4	22/13
3-12 μήνες	39	34	5	24,1	24,6	26/13
>12 μήνες	35	31	4	29,6	25,9	27/8
Σύνολο	109	96	13	26,45	25,6	75/34

Πίνακας 3

Δημογραφικά δεδομένα

1.4.1. Επίπτωση μηνισκικών βλαβών και ΧΑΤ.

Τριάντα-δύο από τους 109 ασθενείς (29%) είχαν ρήξη έσω μηνίσκου(ΕΣΜ), 20 (19%) είχαν ρήξη έξω μηνίσκου (ΕΞΜ), 17 (15%) είχαν ρήξη και των 2 μηνίσκων, ενώ το 40 άτομα (37%) δεν είχαν ρήξη μηνίσκου. Η κατανομή των μηνισκικών βλαβών σε κάθε ομάδα φαίνεται στον πίνακα 4. Η στατιστική ανάλυση έδειξε πάραυτα ότι ο ΧΑΤ δεν ήταν στατιστικά σημαντικός παράγοντας για την παρουσία μηνισκικής βλάβης. Για τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης μας, οι εκτιμώμενες πιθανότητες εμφάνισης ρήξης στον ΕΣΜ αυξάνονται κατά 6% και στον ΕΞΜ κατά 1% για κάθε έτος που περνάει. Οι πιθανότητες μηνισκικής βλάβης άμφω, αυξάνεται κατά 10% για κάθε έτος αύξησης της ηλικίας.

Ρήξη μηνίσκου	ΧΑΤ(μήνες)			Σύνολο
	Ομάδα Α (0-3)	Ομάδα Β (3-12)	Ομάδα Γ(>12)	
ΕΣΜ	10(29%)	9(24%)	13(38%)	32
ΕΞΜ	9(26%)	6(15%)	5(13%)	20
Άμφω	3(8%)	6(15%)	8(23%)	17
Χωρίς ρήξη	13(37%)	18(46%)	9(26%)	40
Σύνολο	35	39	35	109

Πίνακας 4

Κατανομή μηνισκικών βλαβών σε σχέση με τον ΧΑΤ

1.4.2. Επίπτωση βλαβών αρθρικού χόνδρου και βαρύτητα αυτών σε σχέση με τον ΧΑΤ.

Η απουσία αρθρικών βλαβών ήταν μεγαλύτερη στις ομάδες Α και Β (63 και 62% αντίστοιχα), σε σχέση με την ομάδα Γ (26%) και αυτή η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$). Χόνδρινες βλάβες 4^{ου} βαθμού (ολική καταστροφή του χόνδρου με έκθεση του υποχόνδριου οστού) παρατηρήθηκαν μόνο σε ασθενείς της ομάδας Γ (πίνακας 5). Για ασθενείς με 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού χόνδρινη βλάβη, τόσο ο ΧΑΤ όσο και η ηλικία ήταν στατιστικά σημαντικοί παράγοντες. Για κάθε ηλικιακό έτος που περνάει, η πιθανότητα εμφάνισης υψηλού βαθμού χόνδρινης βλάβης (3^{ου}-4^{ου}) αυξάνεται κατά 6%. Οι πιθανότητα υψηλού βαθμού χόνδρινης βλάβης μειώνεται από την ομάδα Α στην ομάδα Β με ένα συντελεστή 0.46, ενώ μεταξύ της ομάδας Α και Γ η πιθανότητα

εμφάνισης τέτοιων βλαβών υπερ-πενταπλασιάζεται (5.52). Μεταξύ τέλος, των ομάδων Β και Γ παρατηρείται μια εντυπωσιακή αύξηση (12πλασια).

Βαθμός χόνδρινης βλάβης	ΧΑΤ(μήνες)			Σύνολο
	Ομάδα Α (0-3)	Ομάδα Β (3-12)	Ομάδα Γ(>12)	
0	22(63%)	24(62%)	9(26%)	55
I+II	9(26%)	13(33%)	10(28%)	32
III+IV	4(11%)	2(5%)	16(46%)	22
Σύνολο	35	39	35	109

Πίνακας 5

Κατανομή χόνδρινων βλαβών σε σχέση με τον ΧΑΤ.

Όσον αφορά την τοπογραφική κατανομή των αρθρικών βλαβών, οι ΕσΜΚ και ΕξΜΚ επηρεάστηκαν στην πλειοψηφία των περιπτώσεων.

Μεμονωμένες βλάβες των ΕσΚΚ και ΕξΚΚ δεν καταγράφηκαν, ενώ σε 20 ασθενείς (18%) παρατηρήθηκε χόνδρινη βλάβη σε περισσότερες της μιας περιοχές (πίνακας 6). Το 75% των γονάτων με πολυδιαμερισματική κατανομή των βλαβών ανήκαν στην ομάδα Γ. Αναλύθηκε στατιστικά η σχέση μεταξύ μονο- /πολυδιαμερισματικών βλαβών και ΧΑΤ. Οι πιθανότητες εμφάνισης πολυδιαμερισματικής βλάβης έναντι μονοδιαμερισματικής, 4πλασιαζονται συγκρίνοντας την ομάδα Α με τη Γ. Το ίδιο ισχύει και μεταξύ των Β και Γ.

Εντόπιση	ΧΑΤ(μήνες)			Σύνολο
	Ομάδα Α (0-3)	Ομάδα Β (3-12)	Ομάδα Γ (>12)	
ΕσΜΚ	7	5	7	19
ΕξΜΚ	4	3	4	11
ΕσΚΚ	0	0	0	0
ΕξΚΚ	0	0	0	0
Επ/Μτρ	0	4	0	4
Πολλαπλές	2	3	15	20

Πίνακας 6

Τοπογραφική εντόπιση χόνδρινων βλαβών.

1.4.3. Προεγχειρητικά σκορ αξιολόγησης και ενδοαρθρική παθολογία.

Τα αντίστοιχα σκορ αξιολόγησης στις τρεις ομάδες απεικονίζονται στον πίνακα 7.

	ΧΑΤ (μήνες)			Σύνολο
	Ομάδα Α(0-3) (n=35)	Ομάδα Β(3-12) (n=39)	Ομάδα Γ(>12) (n=35)	109
Scores				
Lysholm	69,7	81,5	74,3	75,2
IKDC (αριθμητικό)	59,1	76,4	64,1	66,5
IKDC (ποιοτικό)				
φυσιολογικό	0	0	0	0
Σχεδόν φυσιολογικό	3	17	6	26
Μη φυσιολογικό	21	20	21	62
παθολογικό	11	3	8	22
ΚΟΟΣ	77,1	84,6	82,3	81,3

Πίνακας 7

Προεγχειρητικά σκορ αξιολόγησης του γόνατος στις 3 κύριες ομάδες ασθενών με ανεπάρκεια ΠΧΣ.

Στη συνέχεια οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 4 υποομάδες-ασθενείς με υψηλού βαθμού χόνδρινες βλάβες (Grade III-IV), ασθενείς με μηνισκική και χόνδρινη βλάβη, άτομα με μηνισκική βλάβη μόνο και άτομα χωρίς ενδοαρθρική παθολογία- και επιχειρήθηκε η συσχέτιση της κάθε υποομάδας με τα προεγχειρητικά σκορ (πίνακας 8).

Σκορ	Υποομάδα α (n=22)	Υποομάδα β (n=43)	Υποομάδα γ (n=27)	Υποομάδα δ (n=28)
Lysholm	67	70	70	72
IKDC	57	61	59	66
KOOS	77	80	79	82

Πίνακας 8

Προεγχειρητικά σκορ αξιολόγησης του γόνατος σε 4 υποομάδες ασθενών με ανεπάρκεια ΠΧΣ.

Σε όλες τις υποομάδες ασθενών, μετά από logistic regression analysis, αποδείχθηκε ότι τα προεγχειρητικά σκορ αξιολόγησης δεν ήταν αξιόπιστοι προγνωστικοί δείκτες της βαρύτητας της κατάστασης του γόνατος, με εξαίρεση το IKDC στους ασθενείς της υποομάδας χωρίς ενδοαρθρική παθολογία ($p=0.018$).

2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

2.1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

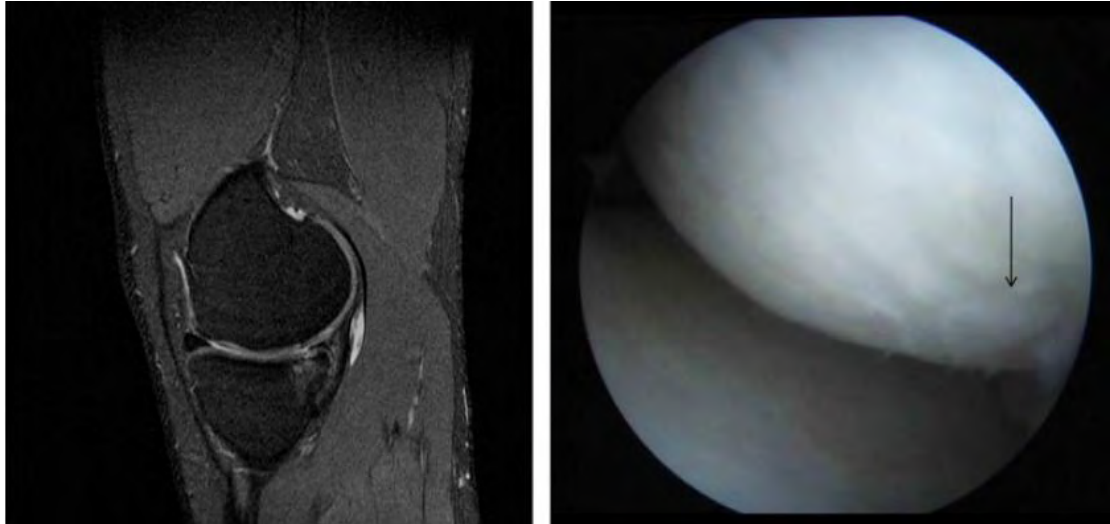
Στο τμήμα αυτό της μελέτης συμπεριλήφθηκαν 43 ασθενείς της παραπάνω ευρείας ομάδας, με ιστορικό κάκωσης τουλάχιστον 3 μήνες ως το χειρουργείο. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 22.6 έτη και όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε MT 3.0T με το ίδιο πρωτόκολλο, το οποίο περιελάμβανε intermediate-weighted και three dimensional gradient-recalled T1-weighted ακολουθίες με fat saturation. Σκοπός του απεικονιστικού σκέλους της μελέτης μας ήταν να διερευνηθεί η διαγνωστική επάρκεια μορφολογικών ακολουθιών με MT 3.0 T, στην ανίχνευση ρήξεως ΠΧΣ, μηνισκικής παθολογίας και τραυματικών χόνδρινων βλαβών σε νέους ασθενείς με χρόνια ανεπάρκεια ΠΧΣ, σε σχέση με τη διαγνωστική αρθροσκόπηση (εικόνες 40 και 41). Όλες οι MT πραγματοποιήθηκαν σε σαρωτή 3.0 T (GE;Sigma HDx Healthcare) με quadrature knee coil. Το πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση παθολογίας του ΠΧΣ, μηνισκικών και χόνδρινων βλαβών, περιελάμβανε εγκάρσιες (TR/TE 2500/32, 18cm FOV, 4mm slice thickness), μετωπιαίες (TR/TE 1800/32, 18cm FOV, 3mm slice thickness) και οβελιαίες (TR/TE 2300/32, 18cm FOV, 2mm slice thickness) proton density weighted fast spin echo ακολουθίες, μετωπιαίες T1-weighted fast spin echo ακολουθίες (TR/TE 500/8, 18cm FOV, 3mm slice thickness) και 3D-SPGR T1 weighted ακολουθίες (TR/TE 12/2.5, 18cm FOV, 1mm slice thickness με fat saturation). Ο συνολικός χρόνος εξέτασης ήταν περίπου 35 λεπτά.

2.2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ

- α. κλινικά διαγνωσθείσα ρήξη ΠΧΣ
- β. απουσία προηγηθέντος χειρουργείου στο εξεταζόμενο γόνατο

γ. απουσία άλλης συνδεσμικής βλάβης στο γόνατο

δ. συγκατάθεση του ασθενούς να υποβληθεί σε ΜΤ γόνατος 24-48 ώρες πριν το χειρουργείο



Εικόνες 40 και 41

Οβελιαία proton density-weighted εικόνα ΜΤ με κορεσμό λίπους που απεικονίζει μια 2^{ου} βαθμού χόνδρινη βλάβη του ΕσΚΚ. Η αντίστοιχη αρθροσκοπική εικόνα δεξιά(βέλος) απεικονίζει την βλάβη στην οπίσθια μοίρα της αρθρικής επιφάνειας.

© [Vlychou M et al.](#) Chronic anterior cruciate ligament tears and associated meniscal and traumatic cartilage lesions: evaluation with morphological sequences at 3.0T. *Skeletal Radiol.* 2011

2.3. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΒΛΑΒΩΝ.

Οι εικόνες αξιολογήθηκαν από ακτινολόγο - ακτινοδιαγνώστη μυοσκελετικού με βειτή εμπειρία σε ΜΤ όσον αφορά την απεικόνιση συνδεσμικών, μηνισκικών και χόνδρινων βλαβών. Ο ΠΧΣ αξιολογήθηκε ως άθικτος, με μερική ή ολική ρήξη. Καταγράφηκε η συνύπαρξη ρήξεων μηνίσκου και ταξινομήθηκαν ανάλογα με την θέση και τη μορφολογία τους. Για τον καθορισμό της θέσης χρησιμοποιήθηκαν οι όροι «πρόσθιο κέρασ», «οπίσθιο κέρασ» και «σώμα» καθώς και συνδυασμοί, ανάλογα με το προσβεβλημένο ανατομικό τμήμα του μηνίσκου. Η μορφολογία περιγράφηκε με όρους κοινά αποδεκτούς στην ορθοπαιδική και απεικονιστική βιβλιογραφία, όπως «δίκην λαβής κάδου», «οριζόντια»,

«σύνθετη», «κάθετη» και «εκφυλιστική» ρήξη. Επίσης καταγράφηκαν περιοχές με οστικό οίδημα του μυελού ως αποτέλεσμα της στροφικής κάκωσης. Για να εκτιμηθεί η διακύμανση της περιγραφής στον ίδιο παρατηρητή, μετά από 1-2 εβδομάδες μια υποομάδα MT επανεξετάστηκαν από τον ίδιο ακτινολόγο που έκανε και την αρχική καταγραφή. Η αρθρικές επιφάνειες του γόνατος διαιρέθηκαν - όπως και κατά την καταγραφή των αρθρικών βλαβών στη βασική ομάδα ασθενών στο κλινικό σκέλος - σε 6 περιοχές: Επ, ΜΤρ, ΕσΜΚ, ΕσΚΚ, ΕξΜΚ και ΕξΚΚ. Η βαθμονόμηση των χόνδρινων βλαβών βασίστηκε στην ταξινόμηση της International Cartilage Repair Society (ICRS, Brittberg 2003) και συγκρίθηκε ευθέως με την ταξινόμηση των αρθροσκοπικών ευρημάτων (κατά Outerbridge). Ο φυσιολογικός χόνδρος βαθμονομήθηκε με 0 και το όριο 50% χρησιμοποιήθηκε στην ΜΤ ως ακολούθως: βαθμού 1 χόνδρινη βλάβη για επιφανειακές βλάβες όπως σχισμές και ρωγμές, βαθμού 2 για βλάβες επεκτεινόμενες σε λιγότερο του 50% του πάχους του χόνδρου, βαθμού 3 για περισσότερο του 50% και βαθμού 4 για βλάβες ολικού πάχους με έκθεση του υποχόνδριου οστού. Τα αρθροσκοπικά ευρήματα ήταν το σημείο αναφοράς. Εκτιμήθηκαν συνολικά 258 αρθρικές επιφάνειες και με τις 2 μεθόδους έτσι ώστε να ανιχνευθεί η παρουσία ή απουσία χόνδρινης βλάβης και να βαθμονομηθεί σωστά.

2.4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η διαγνωστική αξία της ευαισθησίας, ειδικότητας και θετικής/αρνητικής προγνωστικής αξίας, υπολογίστηκαν για την ανίχνευση της μηνισκικής παθολογίας. Για να καθοριστεί η συμφωνία μεταξύ ΜΤ και αρθροσκόπησης στην ανίχνευση της θέσης και τη βαθμονόμηση των βλαβών, χρησιμοποιήθηκε η μη ζυγισμένη στατιστική κάππα (συγκρίνει την πιθανότητα συμφωνίας P_a με αυτή που αναμένεται P_e και δίνεται από τον τύπο $P_a - P_e / 1 - P_e$). Όλοι οι στατιστικοί δείκτες υπολογίστηκαν

χρησιμοποιώντας την προβολή R για τη στατιστική υπολογιστική(RDC Team, 2007) και οι τιμές K υπολογίστηκαν με το πακέτο vcd.

2.5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο μέσος ΧΑΤ στους ασθενείς της ομάδας που εξετάστηκαν με MT 3.0T ήταν 19.6 μήνες, δηλαδή ασθενείς με χρόνια ρήξη ΠΧΣ. Σε όλα τα γόνατα επιβεβαιώθηκε η ρήξη του ΠΧΣ, ενώ 2 ασθενείς είχαν μερική ρήξη, η οποία επιβεβαιώθηκε και αρθροσκοπικά.

2.5.1. Μηνισκική παθολογία

Όσον αφορά τις μηνισκικές βλάβες, η MT ανίχνευσε 17 βλάβες του ΕΣΜ (39.5%) και 14 (32.6%) του ΕΞΜ. Σύμφωνα με τη MT, 26 ΕΣΜ (60.5%) και 29 ΕΞΜ (67.4%) βρέθηκαν φυσιολογικοί. Η ευαισθησία, ειδικότητα και θετική/αρνητική προγνωστική αξία στην ανίχνευση βλαβών του ΕΣΜ με MT 3.0T ήταν 93.7%, 92.6%, 88.2% και 95.8% αντίστοιχα. Για τις βλάβες του ΕΞΜ οι αντίστοιχες τιμές ήταν 85.7%, 93.1%, 85.7% και 93.1%. Η συνολική ευαισθησία, ειδικότητα και θετική/αρνητική προγνωστική αξία της MT 3.0T στην ανίχνευση μηνισκικών ρήξεων ήταν 90%, 92.9%, 87.1% και 94.5% αντίστοιχα (πίνακας 9).

Επίδοση MT συγκρινόμενη με την αρθροσκόπηση για την ανίχνευση μηνισκικών βλαβών			
	Έσω μηνίσκος	Έξω μηνίσκος	Σύνολο
Ευαισθησία	94.1%	83.3%	89.7%
Ειδικότητα	88.4%	90.3%	89.5%
Θετική προγνωστική ακρίβεια	84.2%	76.9%	81.3%
Αρνητική προγνωστική ακρίβεια	95.8%	93.3%	94.4%

Πίνακας 9

Αποτελέσματα των διαγνωστικών επιδόσεων της MT 3.0T για τον ΕσΜ και ΕΞΜ.

Η MT επιβεβαίωσε όλες τις ρήξεις- εκτός μιας περίπτωσης ρήξης δίκην λαβής κάδου - στους 2 μηνίσκους, ενώ επιβεβαιώθηκαν όλες οι κάθετες ρήξεις που είχαν διαγνωστεί αρθροσκοπικά. Ωστόσο, ο αριθμός των κάθετων ρήξεων του ΕΞΜ υπερεκτιμήθηκε: συγκεκριμένα ερμηνεύτηκαν 7 περιπτώσεις ως κάθετες ρήξεις και αρθροσκοπικά επιβεβαιώθηκαν μόνο 3. Οι οριζόντιες και σύνθετες ρήξεις ήταν οι πιο συχνές και στους 2 μηνίσκους, και η MT ταξινόμησε σωστά όλες τις περιπτώσεις ρήξεων ΕΣΜ και μόνο 5 (50%) των ρήξεων ΕΞΜ (πίνακας 10).

Μηνίσκοι		
	Έσω μηνίσκος	Έξω μηνίσκος
Αρθροσκοπικά ευρήματα		
Ρήξη δίκην λαβής κάδου	5	1
Οριζόντιες/Σύνθετες ρήξεις	6	10
Κάθετες ρήξεις	2	3
Εκφυλιστικές ρήξεις	3	0
Φυσιολογικοί μηνίσκοι	27	29
Σύνολο	43	43
MRI		
Ρήξη δίκην λαβής κάδου	6	1
Οριζόντιες/Σύνθετες ρήξεις	8	5
Κάθετες ρήξεις	2	7
Εκφυλιστικές ρήξεις	1	1
Φυσιολογικοί μηνίσκοι	26	29
Σύνολο	43	43

Πίνακας 10

Κατανομή των μηνισκικών βλαβών με βάση την αρθροσκόπηση και τη ΜΤ.

2.5.2. Παθολογία αρθρικού χόνδρου

Σχετικά με την ακεραιότητα του αρθρικού χόνδρου, η ΜΤ 3.0 T, ανέδειξε 26 τραυματικές ρήξεις διαφόρων βαθμών σε 23 ασθενείς (53.4%) και 20 ασθενείς (46.5%) με φυσιολογικό αρθρικό χόνδρο. Αρθροσκοπικά βρέθηκε ότι 20 άτομα είχαν άθικτο αρθρικό χόνδρο (46.5%) στα πλαίσια της χρόνιας ανεπάρκειας του ΠΧΣ, ενώ 23 ασθενείς είχαν 35 βλάβες του αρθρικού χόνδρου (πίνακας 11).

Αρθροσκόπηση	MRI				
	Grade	Grade	Grade	Grade	Φυσιολογικό
	I	II	III	IV	
Grade I	6	4	0	0	4
Grade II	1	5	0	0	4
Grade III	1	0	5	0	3
Grade IV	0	0	0	1	1
φυσιολογικό	1	0	0	0	222

Πίνακας 11

Βαθμονόμηση βλαβών αρθρικού χόνδρου με βάση την αρθροσκόπηση και τη MT ανά αρθρική επιφάνεια.

Η παράμετρος κ (kappa Cohen's coefficient) υπολογίστηκε προκειμένου να ποσοτικοποιήσει τη συμφωνία μεταξύ MT και αρθροσκόπησης: οι 2 μέθοδοι δείχνουν μέτρια συμφωνία όσον αφορά τις χαμηλού βαθμού χόνδρινες βλάβες (1 και 2) και ουσιαστική συμφωνία για τις υψηλού βαθμού (3 και 4). Στις 4^{ου} βαθμού βλάβες παρουσιάστηκε η μεγαλύτερη συμφωνία. Επίσης η MT και αρθροσκόπηση συμφώνησαν σε 222 φυσιολογικές αρθρικές επιφάνειες (ευαισθησία 65%, ειδικότητα 99%), ενώ η παράμετρος κ ήταν 0.75 ± 0.06 , δείχνοντας επίσης ουσιαστική συμφωνία ως προς τη βαθμονόμηση. Όσον αφορά την εντόπιση των αρθρικών βλαβών, τα αποτελέσματα ποικίλλουν, δείχνοντας μια πλήρη ασυμφωνία ως προς τις βλάβες της Μτρ και απόλυτη συμφωνία ως προς τις βλάβες του ΕΞΜΚ (πίνακας 12). Τα αποτελέσματα της επιγονατίδας δείχνουν ουσιαστική συμφωνία με 2 θετικές βλάβες (ευαισθησία 50%, ειδικότητα 100%) και ο ΕσΜΚ έδειξε σχεδόν τέλεια συμφωνία, με μόνο 3 βλάβες να χαρακτηρίζονται φυσιολογικές (ευαισθησία 78%, ειδικότητα 100%). Η διακύμανση μεταξύ 2 εκτιμήσεων του ίδιου παρατηρητή σε απόσταση 2 εβδομάδων ήταν σχεδόν μηδαμινή ($\kappa=0.81$).

	Gr-I	Gr-II	Gr-III	Gr-IV	Φυσιο λογικό *	ΕξΜ Κ	ΕσΜ Κ	ΕσΚ Κ	Επιγο νατίδ α	Τρο χιλί α	Φυσιο λογικό *
<i>Ka</i>	0.55	0.45	0.44	0.49	0.77±0.	0.93	0.69	0.79	0.48±	0	0.59±0.
<i>pp</i>	±0.1	±0.1	±0.2	±0.3	06	±0.0	±0.1	±0.2	0.35		11
<i>a</i>	4	7	0	5		7	1	0			

* Δε βρέθηκε βλάβη, συμβατό με Grade 0.

Πίνακας 12

Cohen's Kappa coefficient για τη σύγκριση της συμφωνίας μεταξύ αρθροσκοπικών ευρημάτων και ευρημάτων MT, όσον αφορά το βαθμό και την τοπογραφία των χόνδρινων βλαβών.

3. ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΟΡΙΑΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

3.1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Σε 33 από τους ασθενείς της μελέτης μας πάρθηκε κατά τη διάρκεια της αρθροσκοπικής συνδεσμοπλαστικής του ΠΧΣ δείγμα αρθρικού χόνδρου (εικόνα 42).

Εικόνα 42

Τεμάχιο αρθρικού χόνδρου ληφθέν με το αρθροσκοπικό κοχλιάριο από μη φορτιζόμενη επιφάνεια του ΕΞΜΚ



Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 25 έτη (17-54) και στο 51% συνυπήρχε κάποια μορφή κάκωσης μηνίσκου. Φυσιολογικός αρθρικός χόνδρος (Mankin score 0) πάρθηκε από 4 άτομα (μέση ηλικία 27 έτη), τα οποία υποβλήθηκαν σε οστεοσύνθεση κατάγματος σκέλους, χωρίς ιστορικό προηγούμενης κάκωσης ή πάθησης του γόνατος. Όπως και στην περίπτωση της ΜΤ, υπήρξε γραπτή συγκατάθεση των συμμετεχόντων.

3.2. ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΚΑΙ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΧΟΝΔΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

3.2.1. Συνθήκες καλλιέργειας των χονδροκυττάρων

Η απομόνωση και η καλλιέργεια των χονδροκυττάρων έγινε από τμήμα αρθρικού χόνδρου που ελήφθη άσηπτα κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Το τμήμα το αρθρικού χόνδρου υπέστη ενζυμική διάσπαση προκειμένου να απελευθερωθούν τα χονδροκύτταρα.

Η καλλιέργεια τους πραγματοποιήθηκε σε φλάσκες των 25cm³, χρησιμοποιώντας κατάλληλο θρεπτικό υλικό. Η ανάπτυξη τους έγινε σε επωαστικό κλίβανο (Heraeus Instruments), όπου επικρατούσαν κατάλληλες συνθήκες για την ανάπτυξη τους, όπως σταθερή θερμοκρασία στους 37°C, κατάλληλες συνθήκες υγρασίας και εμπλουτισμένη ατμόσφαιρα με 5% CO₂. Η καλλιέργεια πραγματοποιήθηκε σε ειδικό στείρο χώρο και όλοι οι χειρισμοί των κυττάρων έγιναν μέσα σε εστία κάθετης νηματικής ροής προς αποφυγή εξωτερικών μολύνσεων. Η παρατήρηση των κυττάρων έγινε σε μικροσκόπιο ανάστροφης φάσης (Axiovert S100, Zeiss).

3.2.2 Υλικά απομόνωσης και καλλιέργειας χονδροκυττάρων

- Θρεπτικό υλικό Dulbecco's modified Eagle's medium / Ham's F-12 (DMEM/F-12, GIBCO BRL, UK). Στο θρεπτικό υλικό πριν τη χρήση του προστίθεται ορός εμβρύου βοός (Fetal Bovine Serum, FBS, Gibco) σε αναλογία 10% του όγκου του θρεπτικού DMEM, ο οποίος παρέχει παράγοντες που συμβάλλουν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, καθώς και αντιβιοτικά πενικιλίνη και στρεπτομυκίνη (penicillin-streptomycin,P/S) σε αναλογία 1% του όγκου του θρεπτικού DMEM.
- Ρυθμιστικό διάλυμα PBS (HyClone)
- Προνάση (Roche)
- Κολλαγενάση (Roche)

3.2.3. Πρωτόκολλο απομόνωσης και καλλιέργειας χονδροκυττάρων

- Έκλυση του ιστού με PBS για απαλλαγή από υπολείμματα του χειρουργείου και τεμαχισμός με αποστειρωμένο νυστέρι

- Προσθήκη 5mg/ml προνάσης σε 2ml πλήρους θρεπτικού υλικού και επώαση στον κλίβανο για 30 λεπτά
- Αφαίρεση του υπερκειμένου, προσθήκη 5mg/ml κολλαγενάσης σε 2ml πλήρους θρεπτικού υλικού και επώαση στον κλίβανο για 90 λεπτά
- Μεταφορά του υπερκειμένου σε πλαστικό σωληνάριο των 15 ml και φυγοκέντρηση στις 2000 στροφές για 7 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου
- Αφαίρεση του υπερκειμένου και προσθήκη 5 ml πλήρους θρεπτικού υλικού
- Επαναιώρηση του ιζήματος, μεταφορά των κυττάρων σε φλάσκα των 25cm³ και επώαση στον κλίβανο

Τα χονδροκύτταρα αρχικά είναι στρογγυλά και βρίσκονται ελεύθερα στο θρεπτικό υλικό. Μετά από 2 ημέρες προσκολλούνται στη φλάσκα και αποκτούν πεπλατυσμένο, πολυγωνικό σχήμα. Όταν τα χονδροκύτταρα αύξησαν τον πληθυσμό τους και κάλυψαν την επιφάνεια της φλάσκας τότε είτε γινόταν ανακαλλιέργεια είτε χρησιμοποιήθηκαν για την απομόνωση RNA, πρωτεϊνών, υλικού για ChIP και για την πραγματοποίηση των επιδράσεων με διάφορες χημικές ουσίες.

Η ανακαλλιέργεια των χονδροκυττάρων γινόταν κάθε 7 ημέρες περίπου, ανάλογα με το μέγεθος του αρχικού ιστού και τον αριθμό των κυττάρων που απομονώνονταν, όταν τα χονδροκύτταρα είχαν αυξήσει τον πληθυσμό τους και είχαν καλύψει όλη την επιφάνεια της φλάσκας. Μετά από 1 έως 2 ανακαλλιέργειες γινόταν και κατάψυξη των κυττάρων για μελλοντική χρήση.

Για την ανακαλλιέργεια των κυττάρων απαιτούνταν η αποκόλλησή τους. Αρχικά γινόταν αφαίρεση του καλλιεργητικού υλικού από τη φλάσκα, έκπλυση με 5ml PBS w/o Ca⁺⁺, Mg⁺⁺ και κατόπιν προσθήκη θρυψίνης (1ml). Η θρυψίνη είναι ένα ένζυμο, το οποίο διασπά τις συνδέσεις των

κυττάρων με την επιφάνεια προσκόλλησής τους και έτσι τα κύτταρα αποκολλώνται και μπορούν να συλλεχθούν. Οι φλάσκες παρέμεναν στον επωαστικό κλίβανο για 5 λεπτά περίπου μέχρι τα κύτταρα να αποκολληθούν (μέγιστος χρόνος 10 λεπτά). Η αποκόλληση των κυττάρων ελέγχονταν στο μικροσκόπιο και στη συνέχεια, για τη διακοπή της δράσης της θρυψίνης, προστίθεντο άμεσα πλήρες θρεπτικό υλικό σε δεκαπλάσια ποσότητα από αυτή της θρυψίνης και ακολούθως γινόταν διαδοχικές φυγοκεντρήσεις και εκπλύσεις προς συλλογή των κυττάρων. Στη συνέχεια γινόταν μέτρηση των κυττάρων στο μικροσκόπιο με πλάκα Neubauer: 20μl από το κυτταρικό εναιώρημα αναμιγνύονταν με 20μl Trypan Blue και στη συνέχεια τοποθετούνταν πάνω στην πλάκα. Το Trypan Blue βάφει μπλε τα κύτταρα των οποίων η κυτταρική μεμβράνη έχει υποστεί αλλοιώσεις, όπως τα αποπτωτικά και νεκρωτικά κύτταρα. Τα υγιή κύτταρα δεν βάφονται και είναι αυτά που μετρώνται. Με τον τρόπο αυτό υπολογίζεται η συγκέντρωση του κυτταρικού εναιωρήματος και γίνεται η τοποθέτηση των κυττάρων σε καινούργιες φλάσκες σε συγκέντρωση $1-2 \times 10^6$ κύτταρα/ml φρέσκου θρεπτικού υλικού.

Για την κατάψυξη των κυττάρων, τα κύτταρα τοποθετούνται σε ειδικό κρυοφιαλίδιο σε συγκέντρωση $4-5 \times 10^6$ /ml θρεπτικού υλικού το οποίο περιέχει 10% Dimethyl Sulfoxide (DMSO) (Sigma Aldrich) και 30% FBS χωρίς προσθήκη αντιβιοτικών. Το DMSO συντελεί στην αργή ψύξη των κυττάρων και του θρεπτικού υλικού, αποφεύγοντας τη δημιουργία κρυστάλλων που θα κατέστρεφαν την κυτταρική μεμβράνη. Η κατάψυξη των κυττάρων γίνεται σταδιακά. Αρχικά το κρυοφιαλίδιο τοποθετείται στους -20°C για 4 ώρες, κατόπιν στους -80°C για 24ώρες και τελικά στους -150°C .

Σε αντίθεση με την σταδιακή κατάψυξη των κυττάρων, η απόψυξή τους γίνεται γρήγορα με την τοποθέτηση του κρυοφιαλιδίου σε υδατόλουτρο στους 37°C και άμεση μεταφορά του περιεχομένου του φιαλιδίου σε σωληνάριο των 15ml το οποίο περιέχει 5ml πλήρες θρεπτικό υλικό. Το σωληνάριο φυγοκεντρείται για 5 λεπτά, το υπερκείμενο απομακρύνεται και τα κύτταρα επαναδιαλύονται σε 10ml πλήρους θρεπτικού υλικού και

τοποθετούνται σε φιάσκα των 25ml και στη συνέχεια στον επωαστικό κλίβανο.

3.3. ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ RNA ΑΠΟ ΧΟΝΔΡΟΚΥΤΤΑΡΑ ΚΥΤΤΑΡΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑΣ

3.3.1 Υλικά απομόνωσης RNA

- Trizol (Life Technologies)
- Χλωροφόρμιο (Merck)
- Ισοπροπυλική αλκοόλη (Amresco)
- 70% αιθανόλη (Scharlau)
- RNase-free water (Qiagen)
- PBS (HyClone)
- Θρυψίνη (Life Technologies)

3.3.2. Πρωτόκολλο απομόνωσης RNA

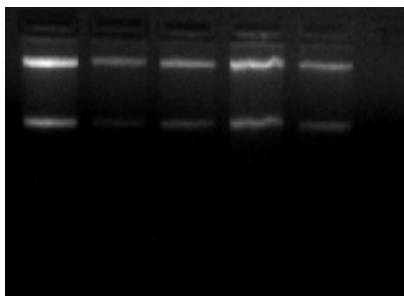
- Απομάκρυνση θρεπτικού υλικού από τη φιάσκα και ξέπλυμα των κυττάρων με 5ml PBS (δύο φορές)
- Προσθήκη 1ml θρυψίνης και επώαση για 2-3 λεπτά στον κλίβανο
- Αποκόλληση των κυττάρων και προσθήκη 5ml θρεπτικού στη φιάσκα για να σταματήσει η δράση της θρυψίνης
- Μεταφορά του περιεχομένου της φιάσκας σε πλαστικό σωληνάριο
- Φυγοκέντρηση των κυττάρων στις 2000 στροφές για 7 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου
- Απομάκρυνση του υπερκείμενου και επαναδιάλυση του ιζήματος των κυττάρων σε 5ml HBSS
- Φυγοκέντρηση των κυττάρων στις 2000 στροφές για 7 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου
- Προσθήκη 1-3 ml Trizol, ανάλογα με το μέγεθος του ιζήματος των κυττάρων

- Επώαση για 5 λεπτά στους 15-30 °C σε υδατόλουτρο
- Προσθήκη 0,2ml χλωροφόρμιου για κάθε ml Trizol
- Καλή ανάδευση για 15 sec και επώαση για 2-3 λεπτά στους 15-30 °C σε υδατόλουτρο
- Φυγοκέντρηση στις 3500 στροφές για 15 λεπτά στους 2-8 °C και μεταφορά υπερκείμενου σε Eppendorf των 2 ml
- Προσθήκη 0,5ml Ισοπροπυλικής αλκοόλης για κάθε ml Trizol
- Επώαση για 10 λεπτά στους 15-30 °C σε υδατόλουτρο
- Φυγοκέντρηση στις 12000 στροφές για 10 λεπτά στους 2-8 °C
- Απομάκρυνση υπερκείμενου και ξέπλυμα του RNA με 1ml 70% αιθανόλης και ανάδευση σε Vortex
- Φυγοκέντρηση στις 10000 στροφές για 10 λεπτά στους 2-8 °C
- Απομάκρυνση υπερκείμενου και στέγνωμα RNA σε θερμοκρασία δωματίου στον απαγωγό για λίγη ώρα
- Διάλυση του RNA σε RNase-free water (περίπου 50μl)
- Επώαση για 10 λεπτά στους 55-60 °C σε υδατόλουτρο και αποθήκευση του RNA στους -80 °C

Για τον έλεγχο της ποσότητας του RNA πραγματοποιήθηκε φωτομέτρηση κάθε δείγματος στα 260 και 280 nm, αφού πρώτα κάθε δείγμα είχε αραιωθεί 1:100. Η συγκέντρωση του RNA υπολογίστηκε ως εξής:

συγκέντρωση RNA = αραιώση x OD_{260} x 40 (mgr/ml)

Επίσης πραγματοποιήθηκε έλεγχος της ποιότητας του RNA μετά από ηλεκτροφόρηση των δειγμάτων σε πηκτική αγαρόζης 2% (εικόνα 43).



Εικόνα 43

Δείγματα RNA μετά από ηλεκτροφόρηση σε πηκτική αγαρόζης 2%

3.4. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟΥ DNA (cDNA)

Τα RNAs που απομονώθηκαν μετατράπηκαν σε συμπληρωματικό DNA με τη μέθοδο της αντίστροφης μεταγραφής *in vitro*, χρησιμοποιώντας ως εκκινητές εξανουκλεοτίδια τυχαίας αλληλουχίας και το ένζυμο της αντίστροφης μεταγραφάσης.

3.4.1. Υλικά για τη σύνθεση cDNA

- Random hexamers (2,97 µg/µl, Invitrogen)
- Κιτ αντίστροφης μεταγραφάσης SuperScript III (200U/µl, Invitrogen)
- Δεοξυριβονουκλεοτίδια (dNTPs 50mM, Invitrogen)
- Δις απεσταγμένο νερό (DEMO S.A.)

3.4.2. Πρωτόκολλο σύνθεσης cDNA

Για τη σύνθεση του cDNA χρησιμοποιήθηκε 1µgr RNA κάθε δείγματος ενώ ο τελικός όγκος της αντίδρασης ήταν 25 µl. Αναλυτικότερα:

- Αρχικά το RNA διαλύθηκε σε ddH₂O και προστέθηκε 1µl Random Primers ώστε ο τελικός όγκος να είναι 15 µl
- Το μείγμα θερμάνθηκε στους 70 °C για 10 λεπτά, ώστε να γίνει αποδιάταξη των δευτεροταγών δομών των μορίων RNA
- Ακολούθησε προσθήκη των υπολοίπων αντιδραστηρίων στις εξής ποσότητες

Ρυθμιστικό διάλυμα 5x:	4µl
Δεοξυριβονουκλεοτίδια:	2µl
Χλωριούχο Μαγνήσιο:	2µl
DTT:	2µl
Super Script III (200U/µl):	0,5µl

- Το διάλυμα αντίδρασης ακολούθησε το παρακάτω πρόγραμμα αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR)

20 °C, 10 λεπτά

42 °C, 45 λεπτά

99 °C, 3 λεπτά

18 °C, 5 λεπτά

τελική θερμοκρασία: 4 °C

Για την αποφυγή ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων πραγματοποιείται ενίσχυση αλληλουχιών που αντιστοιχούν σε μετάγραφο γονιδίων τα οποία εκφράζονται πάντοτε στον υπό ανάλυση ιστό (μετάγραφο “αναφοράς”). Στην συγκεκριμένη περίπτωση, ως μετάγραφο “αναφοράς” χρησιμοποιείται το mRNA του γονιδίου GAPDH (Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase). Το cDNA κάθε δείγματος ενισχύθηκε με PCR χρησιμοποιώντας ειδικούς εκκινητές για το γονίδιο GAPDH:

Forward: 5' GAGTCAACGGATTTGGTCGT 3'

Reverse: 5' GACAAGCTTCCCGTTCTCAG 3'

Το διάλυμα αντίδρασης (AmpriTaq Gold 360 Master Mix, Applied Biosystems) για την ανίχνευση του γονιδίου GAPDH περιείχε:

cDNA	3	μl
Ρυθμιστικό διάλυμα 2x	12,5	μl
Εκκινητής Forward (50p/mol)	1	μl
Εκκινητής Reverse (50p/mol)	1	μl
δισ απεσταγμένο νερό	7,5	μl

Οι συνθήκες PCR που εφαρμόστηκαν για την ενίσχυση του mRNA του γονιδίου ήταν οι εξής:

- αρχική αποδιάταξη στους 95°C για 10 λεπτά

- 40 κύκλοι στους οποίους πραγματοποιείται ενίσχυση της αλληλουχίας-στόχου σε τρία στάδια:

-αποδιάταξη στους 95°C για 30”

-υβριδοποίηση-σύνδεση των εκκινητών στους 60°C για 30”

-επιμήκυνση στους 72°C για 1 λεπτό

- τελική επιμήκυνση στους 72°C για 7 λεπτά

Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης ο έλεγχος παρουσίας ή όχι του τμήματος που ενισχύθηκε πραγματοποιήθηκε με ηλεκτροφόρηση σε πηκτική αγαρόζης 3% με μάρτυρα προτύπων μοριακών βαρών 100 bp (Fermentas).

3.4.3. Ποσοτικοποίηση των mRNA μεταγράφων των γονιδίων MMP-13, IL-6 και IL-1β με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (real-time PCR).

3.4.3.1/ Γενικές αρχές ποσοτικής αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (real-time PCR)

Η τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction-PCR) στηρίζεται στην ενζυματική ενίσχυση μιας συγκεκριμένης ακολουθίας DNA in vitro, με τη βοήθεια της Taq πολυμεράσης και των εκκινητών. Η Taq πολυμεράση είναι μια θερμοανθεκτική πολυμεράση η οποία εξάγεται από το θερμοφιλο βακτήριο *Thermus aquaticus*. Οι εκκινητές (primers) είναι μονόκλωνες νουκλεοτιδικές ακολουθίες, ολιγονουκλεοτίδια, οι οποίοι υβριδίζονται στις συμπληρωματικές θέσεις των δύο αλυσίδων, στα άκρα του τμήματος του DNA που θέλουμε να ενισχύσουμε. Έτσι, λοιπόν, για να πραγματοποιηθεί ο πολλαπλασιασμός του συγκεκριμένου τμήματος του DNA το μείγμα αντίδρασης θα πρέπει να περιέχει : τη δίκλωνη ακολουθία DNA που πρόκειται να ενισχυθεί, Taq πολυμεράση με το αντίστοιχο ρυθμιστικό διάλυμα, το ζεύγος των εκκινητών, διάλυμα

ελεύθερων 5' τριφωσφορικών δεοξυριβονουκλεοτιδίων (dNTPs) τα οποία χρησιμοποιεί η πολυμεράση και διάλυμα $MgCl_2$ που διευκολύνει τη δράση της πολυμεράσης.

Η ποσοτική αντίδραση PCR πραγματικού χρόνου συνίσταται σε αξιόπιστη ανίχνευση και μέτρηση των προϊόντων που δημιουργούνται κατά τη διάρκεια κάθε κυτταρικού κύκλου αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης, τα οποία αντιστοιχούν άμεσα στο ποσό του αρχικού μητρικού μορίου κατά την έναρξη της PCR. Με αυτό τον τρόπο μπορεί να μετρηθεί η ποσότητα του προϊόντος PCR ενώ η αντίδραση βρίσκεται ακόμη στην εκθετική φάση. Ένα από τα καταλληλότερα συστήματα καταγραφής αποτελεί το σύστημα ABI 7300 (Applied Biosystems). Η αρχή του συστήματος στηρίζεται στην χρήση ειδικών φθορίζουσών χρωστικών και στην ανίχνευση του φθορισμού, που εκπέμπεται κατά την ενσωμάτωση τους στο DNA του δείγματος.

Στην παρούσα εργασία για την ανίχνευση των προϊόντων της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκε η φθορίζουσα ουσία SYBR Green. Η SYBR Green έχει την ικανότητα να συνδέεται σε δίκλινα μόρια DNA, ενισχύοντας τον φθορισμό της και επιτρέποντας στο σύστημα καταγραφής την ανίχνευση των επιθυμητών προϊόντων. Η μέγιστη απορρόφηση της ουσίας είναι στα 497 nm. Η SYBR Green ουσία προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα για την ανίχνευση νουκλεϊκών οξέων σε πραγματικό χρόνο. Μπορεί να συνδεθεί σε όλα τα δίκλινα μόρια DNA αλλά μόνο σε μια συγκεκριμένη περιοχή κάθε φορά, αυξάνοντας την ευαισθησία της μεθόδου. Ενώ ο υπολογισμός του φθορισμού σε αυξανόμενες θερμοκρασίες μειώνει την ανίχνευση μη ειδικών προϊόντων.

Η διαδικασία της PCR περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενους θερμοκρασιακούς κύκλους (30-35), καθένας από τους οποίους περιλαμβάνει τρία στάδια:

- αποδιάταξη του δίκλωνου DNA στους 94-95°C

- σύνδεση των εκκινητών στα δύο αντίθετα άκρα της μονόκλωνης πια ακολουθίας-στόχου, σε θερμοκρασία που εξαρτάται κάθε φορά από τη σύνθεση των εκκινητών(πίνακας 13).
- θέρμανση του μείγματος στους 68-72 °C, έτσι ώστε η πολυμεράση να πραγματοποιήσει την αντιγραφή του DNA-στόχου με τη βοήθεια των dNTPs, ξεκινώντας από τους εκκινητές.

Η χρονική διάρκεια του κάθε σταδίου εξαρτάται από το μήκος (σε bp) του υπό ενίσχυση τμήματος DNA και με την παραπάνω διαδικασία επιτυγχάνεται η συλλογή ενός εκατομμυρίου περίπου αντιγράφων της επιθυμητής ακολουθίας, μια και κάθε θερμοκρασιακός κύκλος διπλασιάζει το προϊόν του προηγούμενου κύκλου.

Γονίδιο	Αλληλουχία Forward εκκινητή	Αλληλουχία Reverse εκκινητή
MMP-13	TGGCATTGCTGACATCATGA	GCCAGAGGGCCCATCAA
IL-1β	GGGCCTCAAGGAAAAGAATC	TTCTGCTTGAGAGGTGCTGA
IL-6	ATGCAATAACCACCCCTGAC	GAGGTGCCCATGCTACATTT
GAPDH	GAGTCAACGGATTTGGTTCGT	GACAAGCTTCCCGTTCTCAG

Πίνακας 13

Οι αλληλουχίες των εκκινητών που χρησιμοποιήθηκαν στη real-time PCR

3.4.3.2 Υλικά που χρησιμοποιήθηκαν για τον ποσοτικό προσδιορισμό των mRNA μεταγράφων των υπομελέτη γονιδίων

- cDNA
- Ρυθμιστικό διάλυμα με SYBR Green και ROX (Fermentas)

- Εκκινητές (5 μ M) των γονιδίων
- Δις απεσταγμένο νερό (DEMO _{S.A})

3.4.3.3 Ποσοτικός προσδιορισμός των mRNA μεταγράφων των γονιδίων

Το διάλυμα αντίδρασης (mix) για την ανίχνευση της έκφρασης των γονιδίων περιείχε:

cDNA:	3 μ l
SYBR Green:	12,5 μ l
Εκκινητής forward:	1 μ l
Εκκινητής reverse:	1 μ l
ddH ₂ O:	7,5 μ l

Οι συνθήκες PCR που εφαρμόστηκαν για την ενίσχυση του mRNA των γονιδίων ήταν οι εξής:

- αρχική αποδιάταξη στους 95°C για 10 λεπτά
- 45 κύκλοι στους οποίους πραγματοποιείται ενίσχυση της αλληλουχίας-στόχου σε τρία στάδια:

-αποδιάταξη στους 95°C για 15 δευτερόλεπτα

-υβριδοποίηση-σύνδεση των εκκινητών στους 60°C για 60 δευτερόλεπτα

-επιμήκυνση στους 72 °C για 30 δευτερόλεπτα

- τελική επιμήκυνση στους 72 °C για 10 λεπτά

3.5. ΕΞΑΓΩΓΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ Western blot.

3.5.1. Υλικά απομόνωσης πρωτεϊνών

- Διάλυμα λύσης κυττάρων (Lysis buffer), 30 mM Tris (Invitrogen), 10% Glycerol (Invitrogen), 150 mM NaCl (Sharlau), 1% NP40 (Ambion)
- Αναστολείς πρωτεασών (Roche)
- Αναστολείς φωσφατασών (Roche)

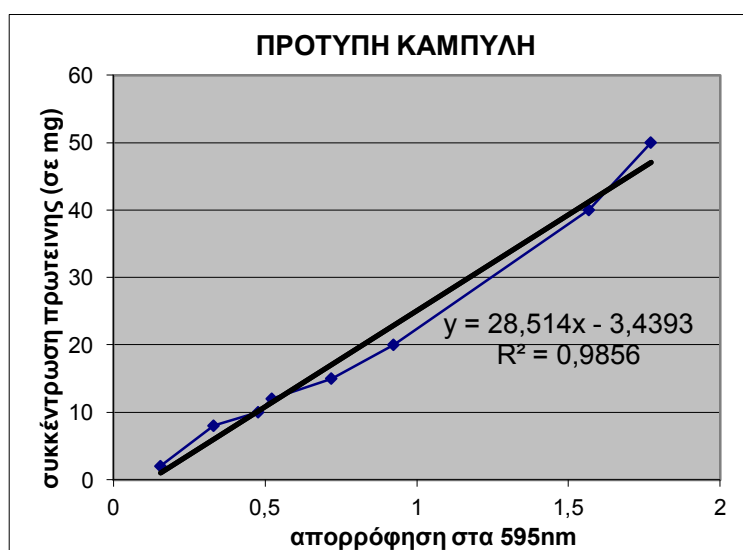
3.5.2. Πρωτόκολλο απομόνωσης πρωτεϊνών

- Απομάκρυνση θρεπτικού υλικού από τη φλάσκα
- Ξέπλυμα των κυττάρων με 5ml PBS (δύο φορές)
- Προσθήκη 1ml θρυψίνης και επώαση για 2-3 λεπτά στον κλίβανο
- Αποκόλληση των κυττάρων και προσθήκη 5ml θρεπτικού στη φλάσκα για να σταματήσει η δράση της θρυψίνης
- Μεταφορά του περιεχομένου της φλάσκας σε πλαστικό σωληνάριο
- Φυγοκέντρηση των κυττάρων στις 2000 στροφές για 7 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου
- Απομάκρυνση του υπερκείμενου και επαναδιάλυση του ιζήματος των κυττάρων σε 5ml PBS
- Φυγοκέντρηση των κυττάρων στις 2000 στροφές για 7 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου
- Προσθήκη 100 μl διάλυμα λύσης με 10% αναστολείς πρωτεασών και φωσφατασών σε ίζημα 10^5 κυττάρων.
- Επαναδιάλυση του ιζήματος και διατήρηση της πρωτεΐνης στον πάγο για 40 λεπτά και ανάδευση αυτής σε vortex κάθε 10 λεπτά
- Φυγοκέντρηση στις 10000 στροφές για 15 λεπτά
- Μεταφορά του υπερκείμενου σε καινούριο eppendorf
- Φωτομέτρηση της πρωτεΐνης και αποθήκευση της στους $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$

3.5.3 Υπολογισμός ποσότητας πρωτεϊνών - Μέθοδος Bradford

Ο υπολογισμός της ποσότητας των πρωτεϊνών που απομονώθηκαν έγινε με χρήση υλικών της εταιρίας Bio-Rad (Bio-Rad Protein Assay). Συγκεκριμένα, ο υπολογισμός έγινε με τη μέθοδο Bradford, κατά την οποία μια χρωστική (Coomassie Brilliant Blue G-250), όταν δεσμευτεί σε μια πρωτεΐνη αλλάζει το μέγιστο απορρόφησης από τα 460nm στα 595nm. Καταρχήν, δημιουργήθηκε μια πρότυπη καμπύλη συσχέτισης τιμών απορρόφησης με πρωτεϊνικές συγκεντρώσεις, με τη χρήση δειγμάτων γνωστής συγκέντρωσης πρωτεϊνών. Συγκεκριμένα:

- Ποσότητες από 1μg έως 20μg αλβουμίνης του ορού του βοός (Bovine Serum Albumine-BSA) διαλύθηκαν σε 800μl dH₂O
- Προσθήκη 200μl χρωστικής σε κάθε δείγμα πρωτεΐνης,
- Επάση μίγματος για 5 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου
- Ήπια ανάδευση των δειγμάτων αρκετές φορές
- Μεταφορά σε κυβέττα και φωτομέτρηση στα 595 nm
- Κατασκευή πρότυπης καμπύλης βάσει των τιμών απορρόφησης των διαφόρων συγκεντρώσεων



Εικόνα 44

Πρότυπη καμπύλη αλβουμίνης για την ποσοτικοποίηση των πρωτεϊνών

Όσον αφορά στις πρωτεΐνες άγνωστης συγκέντρωσης, ποσότητα 5μl από την πρωτεΐνη προστέθηκε σε 495 μl διαλύματος Bradford (5%) και ακολούθησε η παραπάνω διαδικασία. Οι τιμές απορρόφησης που προέκυψαν συγκρίθηκαν με την πρότυπη καμπύλη και βρέθηκε η συγκέντρωση των πρωτεϊνών.

3.5.4 Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών σε πηκτή πολυακρυλαμιδίου-SDS

3.5.4.1 Γενικές αρχές της μεθόδου

Η ηλεκτροφόρηση βασίζεται στο γεγονός ότι ένα μόριο με καθαρό φορτίο, όπως πρωτεΐνες, DNA, RNA, θα μετακινηθεί σε ένα ηλεκτρικό πεδίο. Η ταχύτητα μετακίνησης (u) μίας πρωτεΐνης (ή κάθε μορίου) σε ένα ηλεκτρικό πεδίο, εξαρτάται από την ένταση του ηλεκτρικού πεδίου (E), το καθαρό φορτίο της πρωτεΐνης (z) και τον συντελεστή τριβής (f):

$$u = Ez/f$$

Η σταθερά τριβής εξαρτάται από τη μάζα και το σχήμα του μορίου που μετακινείται, καθώς και από την πυκνότητα του μέσου. Ο ηλεκτροστατικός διαχωρισμός γίνεται σχεδόν πάντα σε πηκτή και όχι σε υγρό, κυρίως για δύο λόγους. Καταρχάς η πηκτή καταστρέφει τα ρεύματα που δημιουργούνται από μικρές βαθμιδώσεις θερμοκρασίας – απαραίτητη προϋπόθεση για σωστό διαχωρισμό. Δεύτερον, η πηκτή λειτουργεί σαν μοριακός ηθμός καθιστώντας έτσι ευκολότερους τους διαχωρισμούς μορίων. Τα μόρια που είναι μικρά σε σχέση με τους πόρους της πηκτής κινούνται εύκολα δια μέσου της πηκτής, ενώ τα μεγάλα μόρια μένουν σχεδόν αμετακίνητα. Μόρια ενδιάμεσου μεγέθους μετακινούνται μέσα από την πηκτή με διαφορετικές ταχύτητες. Οι πηκτές πολυακρυλαμιδίου είναι προτιμότερες για ηλεκτροφόρηση, γιατί αποτελούνται από χημικά ουδέτερες ενώσεις, ενώ οι πόροι της πηκτής μπορούν εύκολα να ρυθμιστούν, επιλέγοντας διαφορετικές

συγκεντρώσεις ακρυλαμιδίου και μεθυλενοδιακρυλαμιδίου, στον πολυμερισμό για τον σχηματισμό της πηκτής.

Σε μία ηλεκτροφόρηση πολυακρυλαμιδίου κάτω από αποδιατακτικές συνθήκες, οι πρωτεΐνες διαχωρίζονται κυρίως βάσει του μοριακού τους βάρους. Το δωδεκακυλοθειϊκό (SDS) είναι ένα ανιοντικό απορρυπαντικό που καταστρέφει τις μη-ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις μιας φυσικής πρωτεΐνης. Τα ανιόντα του SDS δεσμεύονται στις κυρίες αλυσίδες σε αναλογία ενός μορίου SDS ανά 2 αμινοξέα, που δίνει στο σύμπλοκο του SDS με την αποδιαταγμένη πρωτεΐνη ένα μεγάλο φορτίο, περίπου ανάλογο με τη μάζα της. Το αρνητικό φορτίο που αποκτάται με τη δέσμευση του SDS είναι συνήθως πολύ μεγαλύτερο απ' ό,τι το αρχικό φορτίο της φυσικής πρωτεΐνης, επομένως αυτό το αρχικό φορτίο καθίσταται αμελητέο. Η μετακίνηση γίνεται σε λεπτή κατακόρυφη σιβάδα και με αυτόν τον τρόπο ηλεκτροφόρησης η μετακίνηση των περισσότερων πολυπεπτιδικών αλυσίδων κάτω από αυτές τις συνθήκες είναι απολύτως ανάλογη με το λογάριθμο της μάζας τους.

3.5.4.2. Υλικά ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών

- Διάλυμα χρωστικής μπλε της βρωμοφαινόλης (Sample buffer, Invitrogen)
- Αναγωγικό διάλυμα (Reducing buffer, Invitrogen)
- Πηκτή πολυακρυλαμιδίου-SDS (NuPage Novex Tris-Acetate Mini Gels, Invitrogen)
- Μάρτυρας γνωστών μοριακών βαρών πρωτεϊνών (Precision Plus Protein Standards, Bio-Rad)
- Διάλυμα ηλεκτροφόρησης (NuPage MES or MOPS Running buffer, Invitrogen)
- Αντιοξειδωτικό (NuPage Antioxidant, Invitrogen)
- Δις απεσταγμένο νερό (DEMO s.A)

3.5.4.3. Πρωτόκολλο ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών

I) Αποδιάταξη πρωτεϊνών

Πριν την ανοσοαποτύπωση των πρωτεϊνών πραγματοποιείται αποδιάταξη και διαχωρισμός των πρωτεϊνών με ηλεκτροφόρηση. Η συγκέντρωση των πρωτεϊνών που χρησιμοποιήθηκε ήταν 35 µg.

Το διάλυμα αποδιάταξης των πρωτεϊνών περιείχε:

Πρωτεΐνη:	x µl
Sample buffer:	5 µl
Reducing buffer:	2 µl
ddH ₂ O:	y µl (μέχρι τελικό όγκο 20 µl)

Τα δείγματα μεταφέρθηκαν σε συσκευή PCR για αποδιάταξη των πρωτεϊνών στους 95 °C για 5 λεπτά

II) Διαχωρισμός πρωτεϊνών

Για το διαχωρισμό των πρωτεϊνών χρησιμοποιήθηκε η συσκευή Xcell Surelock (Invitrogen) και η διαδικασία περιλαμβάνει τα εξής:

- Στήσιμο της συσκευής Xcell Surelock
- Προσθήκη 600ml Running buffer (50ml Running buffer σε 950ml ddH₂O) στο μπροστά και πίσω μέρος της συσκευής. Στο μεσαίο μέρος της συσκευής προστίθενται 200 ml Running buffer και 500µl antioxidant
- Φόρτωμα δειγμάτων στην πηκτική πολυακρυλαμιδίου. Στην αριστερή άκρη της πηκτής φορτώνεται ο μάρτυρας γνωστών μοριακών βαρών πρωτεϊνών
- Ηλεκτροφόρηση στα 200V και 120mA για 50 λεπτά
- Κατά τη διάρκεια της ηλεκτροφόρησης προετοιμάζονται τα διαλύματα και τα υλικά που θα χρησιμοποιηθούν στην ανοσοαποτύπωση

3.5.5. Ανοσοαποτύπωση πρωτεϊνών (Western blot)

3.5.5.1. Αρχή της μεθόδου

Η τεχνική της ανοσοαποτύπωσης βασίζεται στη μεταφορά των αποδιαταγμένων πρωτεϊνών σε μία ειδική επιφάνεια και στην ανίχνευση των επιλεγμένων πρωτεϊνών με τη χρήση ειδικού αντισώματος. Η επιφάνεια αυτή είναι συνήθως μεμβράνη νιτροκυτταρίνης και βοηθάει τις πρωτεΐνες να αντιδράσουν με το αντίσωμα. Το αντίσωμα αυτό αναγνωρίζει την πρωτεΐνη σαν αντιγόνο και δεσμεύεται σε αυτή. Το σύμπλοκο αντιγόνου – αντισώματος στην επιφάνεια μπορεί να ανιχνευτεί με την προσθήκη δευτέρου αντισώματος ειδικού για το πρώτο. Το δεύτερο αντίσωμα συνήθως είναι σημασμένο με το ένζυμο υπεροξειδάση της ραπανίδας (horseradish peroxidase, HRP) με αποτέλεσμα να δημιουργείται σκοτεινή γραμμή σε φιλμ ακτίνων X (αυτοραδιογραφία) η οποία αντιπροσωπεύει τα επίπεδα έκφρασης της υπό μελέτης πρωτεΐνης.

3.5.5.2 Υλικά ανοσοαποτύπωσης

- Διάλυμα μεταφοράς
 - 5% Transfer buffer (Nu Page Transfer buffer, Invitrogen)
 - 1% μεθανόλη (Applichem)
 - 0,1% αντιοξειδωτικό (Invitrogen)
- Χαρτί Whitman (Bio-Rad)
- Μεμβράνη νιτροκυτταρίνης (Amersham Biosciences)
- Σφουγγαράκια (Invitrogen)
- Χρωστική μεμβράνης (Ponseau, Sigma)
- Διάλυμα πλύσης TBS-Tween
 - 50 mM Tris (Invitrogen)
 - 150 mM NaCl (Scharlau)
 - 1 mM EDTA (Scharlau)
 - 0,05% Tween (Bio-Rad)
- Σκόνη μπλοκαρίσματος (Blotting Grade Blocker, Bio-Rad)
- Ορός αλβουμίνης βοοειδών (BSA, Invitrogen)
- Developer buffer

- Fixer buffer
- Φιλμ ακτίνων X (Kodak)
- Ενισχυτικό σήματος ECL⁺ (GE Healthcare)
- Πρώτο αντίσωμα για τα υπό μελέτη γονίδια
anti-MMP-13 (Abcam)
anti-CASPASE-3 (Santa cruz Biotechnology)
- Δεύτερο αντίσωμα
Goat anti-mouse HRP (Invitrogen)
Goat anti-rabbit HRP (Invitrogen)
- Mouse monoclonal anti-β-actin (R&D System)

3.5.5.3. Πρωτόκολλο ανοσοαποτύπωσης πρωτεϊνών

Για την μεταφορά των πρωτεϊνών από την πηκτή στη μεμβράνη νιτροκυταρίνης χρησιμοποιήθηκε και πάλι η συσκευή Xcell Surelock. Αναλυτικότερα:

- Πριν την ολοκλήρωση του διαχωρισμού των πρωτεϊνών επωάζονται σε transfer buffer τα εξής υλικά:
Μεμβράνη νιτροκυταρίνης (5 cm x 8 cm)
6 σφουγγαράκια
Δύο χαρτιά Whitman (5 cm x 8 cm)
Πηκτή πολυακρυλαμιδίου
- Μετά την ολοκλήρωση του διαχωρισμού των πρωτεϊνών κατασκευάζεται το sandwich: 3 σφουγγαράκια → χαρτί Whitman → πηκτή πολυακρυλαμιδίου → μεμβράνη νιτροκυταρίνης → χαρτί Whitman → 3 σφουγγαράκια
- Μεταφορά του sandwich στο κουτί Xcell Blot Module και τοποθέτηση του στη συσκευή Xcell Surelock
- Προσθήκη 600 ml ddH₂O στο μπροστά και πίσω μέρος της συσκευής. Στο μεσαίο τμήμα προστίθενται 200 ml Transfer buffer
- Μεταφορά των πρωτεϊνών στα 30V και 200 mM για 1 ώρα και 40 λεπτά (πρόγραμμα blotting)

- Μετά το πέρας της μεταφοράς ακολουθεί βάψιμο της μεμβράνης με Ponceau, μέχρι να εμφανιστούν οι μπάντες των πρωτεϊνών
- Ξέπλυμα της μεμβράνης με TBST για 15 λεπτά και επιπλέον τρεις φορές για 5 λεπτά με ανάδευση
- Μεταφορά της μεμβράνης σε διάλυμα μπλοκαρίσματος 5% (2,5 gr σκόνης μπλοκαρίσματος σε 50 ml TBST) ή σε BSA 5% αν το αντίσωμα αναγνωρίζει φωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη. Επώαση στους 4 °C με ανάδευση ολονύκτια
- Ξέπλυμα της μεμβράνης με TBST για 15 λεπτά και επιπλέον τρεις φορές για 5 λεπτά με ανάδευση
- Επώαση της μεμβράνης στο κατάλληλο πρώτο αντίσωμα στους 4 °C με ανάδευση ολονύκτια. Το αντίσωμα διαλύεται σε διάλυμα μπλοκαρίσματος 5% (αν το αντίσωμα αναγνωρίζει φωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη διαλύεται σε BSA 5%)
- Ξέπλυμα της μεμβράνης με TBST για 15 λεπτά και επιπλέον τρεις φορές για 5 λεπτά με ανάδευση
- Επώαση της μεμβράνης στο κατάλληλο δεύτερο αντίσωμα για δύο ώρες με ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου
- Ξέπλυμα της μεμβράνης με TBST για 15 λεπτά και επιπλέον τρεις φορές για 5 λεπτά με ανάδευση
- Η ανίχνευση γίνεται με τη μέθοδο της ενισχυμένης χημειοφωταύγειας.

Για την εμφάνιση των πρωτεϊνών χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της ενισχυμένης χημειοφωταύγειας. Η μεμβράνη επώαστηκε για ένα λεπτό σε 10 ml διαλύματος λουμινόλης (1,25 mM σε 0,1 M Tris-Cl pH 8,5), στο οποίο προστέθηκαν 10 μl 3% H₂O₂ και 100 μl κουμαρικού οξέος (6,8 mM σε DMSO). Η συζευγμένη με το δεύτερο αντίσωμα υπεροξειδάση αντιδρά με το υπεροξείδιο δημιουργώντας ρίζες υπεροξειδίου, οι οποίες αντιδρούν με τον ενισχυτή της χημειοφωταύγειας κουμαρικό οξύ δημιουργώντας ρίζες κουμαρικού οξέος. Αυτές με τη σειρά τους οξειδώνουν της λουμινόλη σε 3-αμινο-φθαλικό, ουσία η οποία

εκπέμπει φως. Στη συνέχεια η μεμβράνη καλύφθηκε με διαφανή μεμβράνη και ακολούθησε έκθεση σε φωτογραφικό φιλμ Hyperfilm ECL (Amersham). Το φιλμ εμφανίστηκε με τα αντιδραστήρια εμφάνισης (3 λεπτά επώαση στο διάλυμα ανάπτυξης (Kodak), 3 λεπτά στο διάλυμα σταθεροποίησης (Kodak) και 3 λεπτά σε νερό.

Ο ποσοτικός προσδιορισμός των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από την ανοσοαποτύπωση πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του προγράμματος Image Quant 6. Το πρόγραμμα αυτό χρησιμοποιεί μία διαδικασία ποσοτικοποίησης, κατά την οποία συγκρίνει τη σχετική ένταση διαφορετικών ζωνών πάνω σε μία σαρωμένη εικόνα ενός πηκτώματος ή μεμβράνης. Συνεπώς, οι μεμβράνες σαρώθηκαν και προσδιορίστηκε η ένταση των ζωνών πάνω στην εικόνα για όλες τις πρωτεΐνες ενδιαφέροντος.

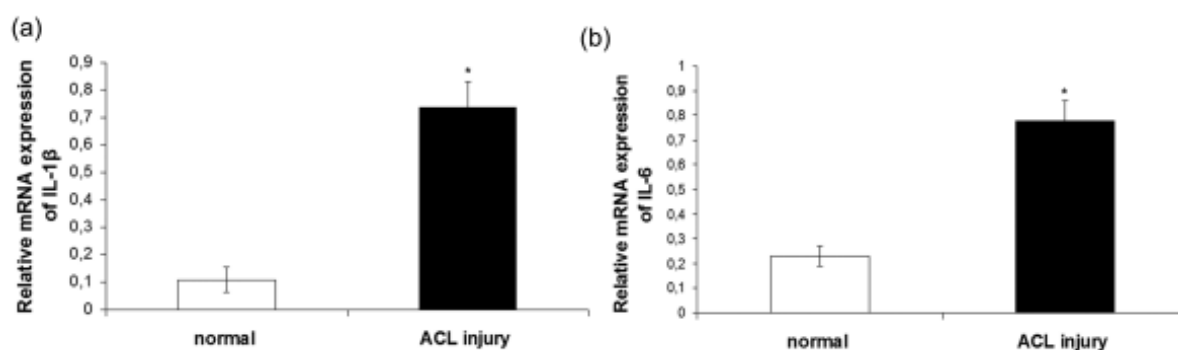
3.6 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

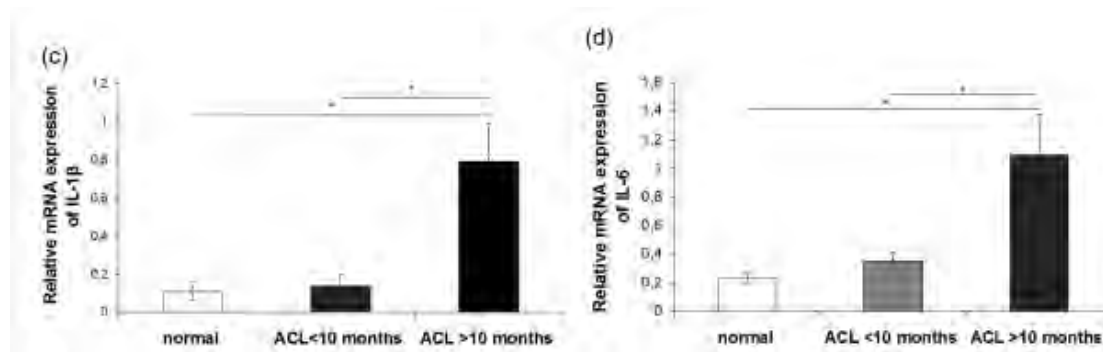
Τα δεδομένα αναλύθηκαν με analysis of variance (ANOVA) , το Tukey's Honestly Significant Different(HSD) και το τεστ post-hoc, χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο SPSS. Παράμετροι συσχέτισης υπολογίστηκαν με Pearson και Spearman rank correlation. Η προβολή R για στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για να συσχετίσει την έκφραση γονιδίων(MMP-13,IL-6 και IL-1β) με την ηλικία και/ή το βαθμό των χόνδρινών βλαβών. Linear regression analysis χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμήσει τη σημασία των συσχετίσεων. Τιμή $P < 0.05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

3.7 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.7.1 Μελέτη της έκφρασης των γονιδίων της IL-1β και της IL-6 σε καλλιέργειες φυσιολογικών χονδροκυττάρων και χονδροκυττάρων προερχόμενων από ασθενείς με ΠΧΣ

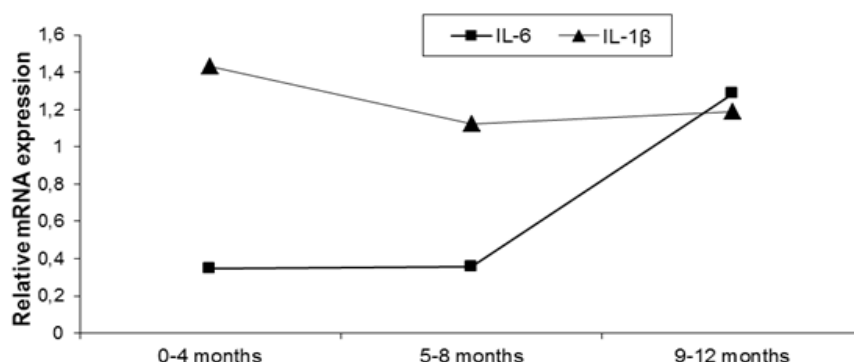
Προκειμένου να διερευνηθεί ο ρόλος των ιντερλευκινών στην αποδόμηση του χόνδρου μετά από ρήξη ΠΧΣ, προσδιορίστηκε η μεταγραφική έκφραση της IL-1β και IL-6 σε φυσιολογικά χονδροκύτταρα και χονδροκύτταρα προερχόμενα από ασθενείς με ρήξη ΠΧΣ. Ο ποσοτικός προσδιορισμός της έκφρασης των ανωτέρω γονιδίων πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της ποσοτικής PCR πραγματικού χρόνου και έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων mRNA των γονιδίων της IL-1β και IL-6 σε χονδροκύτταρα προερχόμενα από ασθενείς με ρήξη ΠΧΣ συγκριτικά με τα φυσιολογικά χονδροκύτταρα (θηκόγραμμα 1a και 1b) ($p < 0.05$). Επιπλέον, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης των επιπέδων mRNA των IL-1β και IL-6 και ΧΑΤ, καθώς διαπιστώθηκε αυξημένη έκφραση της IL-1β και IL-6 σε ασθενείς με ΧΑΤ > 10 μηνών σε σύγκριση με ασθενείς με ΧΑΤ < 10 μηνών (θηκόγραμμα 1c και 1d) ($p < 0.05$).





Θηκόγραμμα 1a και 1b: Απεικόνιση των επιπέδων mRNA της IL-1β και της IL-6 σε καλλιέργειες φυσιολογικών χονδροκυττάρων και χονδροκυττάρων προερχόμενων από ασθενείς με ΠΧΣ . * $p < 0.05$. Θηκόγραμμα 1c και 1d: Απεικόνιση των επιπέδων mRNA της IL-1β και της IL-6 σε φυσιολογικά χονδροκύτταρα, χονδροκύτταρα ασθενών με ΧΑΤ<10 μηνών και χονδροκύτταρα με ΧΑΤ>10 μηνών.

Καθώς οι IL-1β και IL-6 συνεισφέρουν στην οξεία φλεγμονώδη φάση μετά από ρήξη ΠΧΣ, οι ασθενείς με ΧΑΤ<12 μήνες διαιρέθηκαν σε 3 υπο-ομάδες: ομάδα Α (1-4 μήνες), ομάδα Β (5-8 μήνες) και ομάδα Γ (9-12 μήνες). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μεταγραφική έκφραση των IL-1β και IL-6 μεταξύ των 3 υποομάδων, αλλά διαπιστώθηκε αυξητική τάση στην έκφραση IL-6 στην ομάδα Γ (διάγραμμα 4).

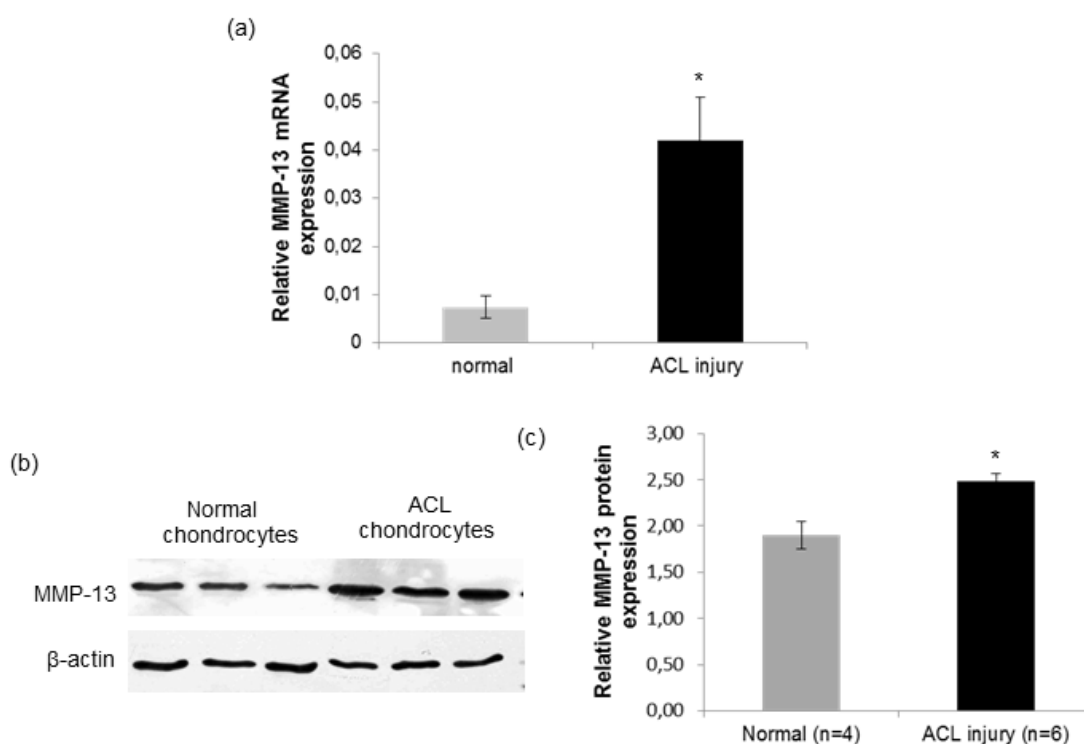


Διάγραμμα 4: Απεικόνιση των επιπέδων mRNA της IL-1β και της IL-6 σε σχέση με το ΧΑΤ

Η ανάλυση με linear regression αποκάλυψε ότι η IL-6 σχετίζεται σημαντικά με τις χόνδρινες βλάβες αλλά όχι και με την ηλικία.

3.7.2 Έκφραση της μεταλλοπρωτεΐνάσης-13 (MMP-13).

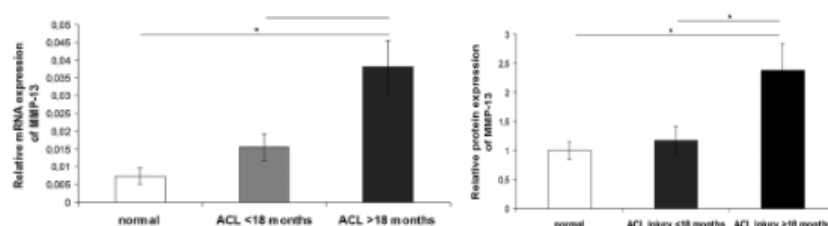
Τα καταβολικά ένζυμα παίζουν καταλυτικό ρόλο στην αποδόμηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας του αρθρικού χόνδρου. Προκειμένου να διερευνηθεί ο ρόλος της MMP-13 στη μεταβολική δραστηριότητα των χονδροκυττάρων μετά από ρήξη ΠΧΣ προσδιορίστηκαν τα μεταγραφικά και πρωτεϊνικά επίπεδα έκφρασης της MMP-13 σε φυσιολογικά χονδροκύτταρα και χονδροκύτταρα προερχόμενα από ασθενείς με ρήξη ΠΧΣ. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικά σημαντική αύξηση της μεταγραφικής και πρωτεϊνικής έκφρασης της MMP-13 σε χονδροκύτταρα γονάτων με ρήξη ΠΧΣ σε σύγκριση με φυσιολογικά χονδροκύτταρα (θηκόγραμμα 2) ($p < 0.05$).



Θηκόγραμμα 2: α. Απεικόνιση των επιπέδων mRNA της MMP-13 σε καλλιέργειες φυσιολογικών χονδροκυττάρων και χονδροκυττάρων προερχόμενων από ασθενείς με ρήξη ΠΧΣ . * $p < 0.05$. β. Απεικόνιση των πρωτεϊνικών επιπέδων της MMP-13 σε καλλιέργειες φυσιολογικών χονδροκυττάρων και χονδροκυττάρων προερχόμενων από ασθενείς με ρήξη

ΠΧΣ . (c) Ποσοτική απεικόνιση των πρωτεϊνικών επιπέδων της MMP-13 σε καλλιέργειες φυσιολογικών χονδροκυττάρων και χονδροκυττάρων προερχόμενων από ασθενείς με ρήξη ΠΧΣ . * $p<0.05$.

Επιπλέον, μεταξύ των ασθενών με ρήξη ΠΧΣ, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της πρωτεϊνικής έκφρασης της MMP-13 σε ασθενείς με ΧΑΤ>18 μήνες σε σύγκριση με ασθενείς με ΧΑΤ<18 μήνες (θηκογράμματα 3α και 3β) ($p<0.05$).



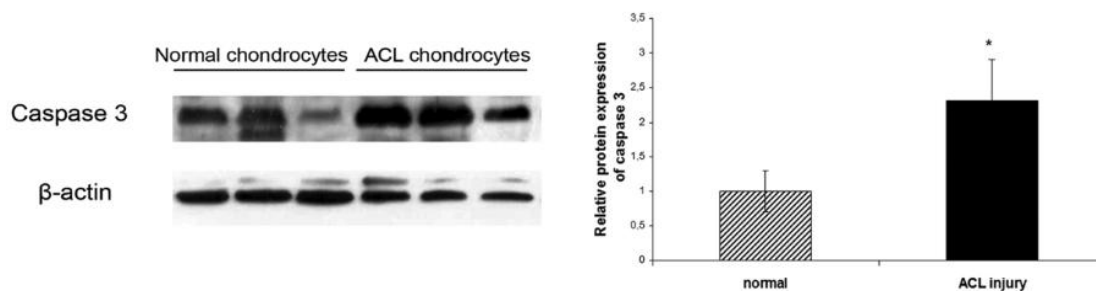
Θηκόγραμμα 3: α. Απεικόνιση των πρωτεϊνικών επιπέδων της MMP-13 σε φυσιολογικά χονδροκύτταρα, χονδροκύτταρα ασθενών με ΧΑΤ<18 μηνών και χονδροκύτταρα με ΧΑΤ>18 μηνών. (b) Ποσοτική απεικόνιση των πρωτεϊνικών επιπέδων της MMP-13 σε φυσιολογικά χονδροκύτταρα, χονδροκύτταρα ασθενών με ΧΑΤ<18 μηνών και χονδροκύτταρα με ΧΑΤ>18 μηνών. * $p<0.05$.

Ανάλυση με linear regression έδειξε ότι η MMP-13 είχε σημαντική συσχέτιση με τις χόνδρινες βλάβες ($p=0.002$), αλλά όχι και με την ηλικία των ασθενών.

3.7.3 Έκφραση κασπάσης-3

Για να εκτιμηθεί ο ρόλος της απόπτωσης στα χονδροκύτταρα του αρθρικού χόνδρου μετά από ρήξη ΠΧΣ, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα έκφρασης της πρωτεΐνης κασπάση-3 σε φυσιολογικά χονδροκύτταρα και

χονδροκύτταρα προερχόμενα από ασθενείς με ρήξη ΠΧΣ και βρέθηκε σημαντική αύξηση της πρωτεϊνικής έκφρασης της κασπάσης-3 σε χονδροκύτταρα προερχόμενα από ασθενείς με ρήξη ΠΧΣ συγκρινόμενη με αυτή των φυσιολογικών χονδροκυττάρων (Εικόνα 45 και θηκόγραμμα 4) ($p < 0.05$).



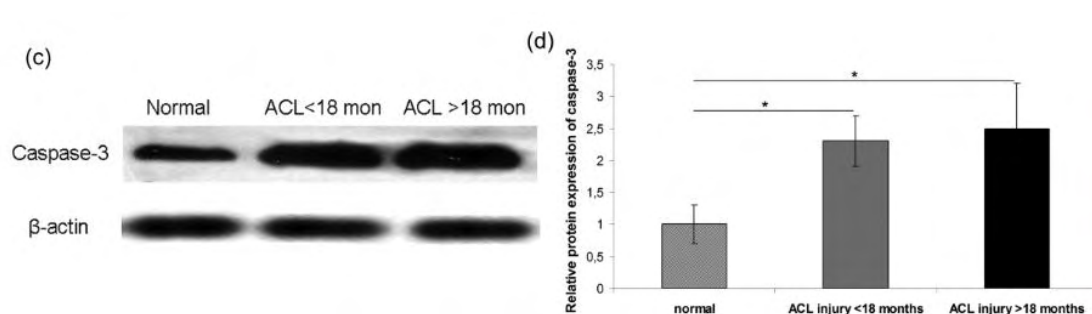
Εικόνα 45

Απεικόνιση των πρωτεϊνικών επιπέδων της κασπάσης-3 σε καλλιέργειες φυσιολογικών χονδροκυττάρων και χονδροκυττάρων προερχόμενων από ασθενείς με ρήξη ΠΧΣ.

Θηκόγραμμα 4

Ποσοτική απεικόνιση των πρωτεϊνικών επιπέδων της κασπάσης-3 σε καλλιέργειες φυσιολογικών χονδροκυττάρων και χονδροκυττάρων προερχόμενων από ασθενείς με ΠΧΣ. * $p < 0.05$.

Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ απόπτωσης και ΧΑΤ, εφόσον δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην πρωτεϊνική έκφραση της κασπάσης-3 μεταξύ ασθενών με ΧΑΤ >18 και αυτών με ΧΑΤ < 18 μηνών (Εικόνα 46 και θηκόγραμμα 5).



Εικόνα 46 (c)

Απεικόνιση των πρωτεϊνικών επιπέδων της κασπάσης-3 σε φυσιολογικά χονδροκύτταρα, χονδροκύτταρα ασθενών με ΧΑΤ<18 μηνών και χονδροκύτταρα με ΧΑΤ>18 μηνών.

Θηκόγραμμα 5 (d)

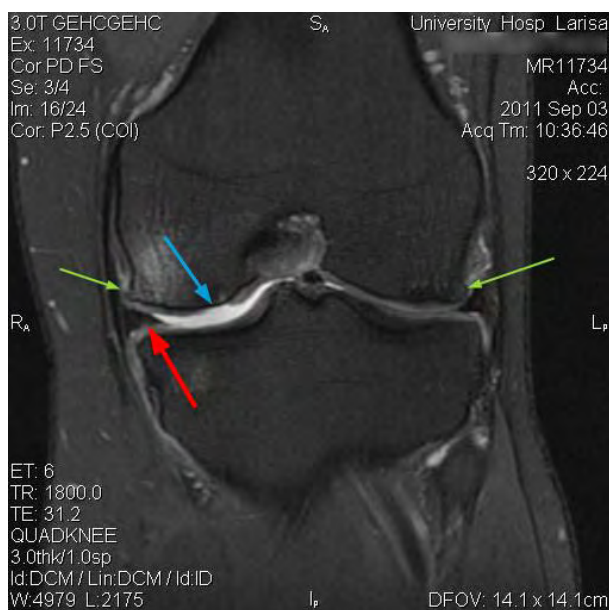
Ποσοτική απεικόνιση των πρωτεϊνικών επιπέδων της κασπάσης-3 σε φυσιολογικά χονδροκύτταρα, χονδροκύτταρα ασθενών με ΧΑΤ<18 μηνών και χονδροκύτταρα με ΧΑΤ>18 μηνών.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ (FOLLOW-UP)

Η μετεγχειρητική αξιολόγηση περιελάμβανε το ατομικό αναμνηστικό (για πιθανές νέες κακώσεις ή/και νέο χειρουργείο στο γόνατο μεταξύ συνδεσμοπλαστικής και f-up), την κλινική εξέταση, τη συμπλήρωση ερωτηματολογίων αυτό-αξιολόγησης του γόνατος και ποιότητας ζωής και τη διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας 3.0T στον ίδιο μαγνητικό τομογράφο και με τις ίδιες ακολουθίες, όπως προεγχειρητικά. Η κλήση των ασθενών για τη μετεγχειρητική αξιολόγηση έγινε με κριτήριο την ύπαρξη προεγχειρητικής μαγνητικής τομογραφίας 3.0T. Προτιμήθηκαν οι ασθενείς αυτοί, έτσι ώστε σε απεικονιστικό επίπεδο να δοθεί η δυνατότητα για άμεση σύγκριση των μετεγχειρητικών ευρημάτων με προεγχειρητική απεικόνιση ίδιου μαγνητικού πεδίου. Έτσι, από τη αρχική «δεξαμενή» των 109 ασθενών, παρουσιάστηκαν για f-up 34 ασθενείς, όλοι με προεγχειρητική ΜΤ 3.0T. Ο μέσος χρόνος f-up ήταν 27.7 μήνες και η μέση ηλικία των ασθενών 29.7 έτη.

4.1. Αποτελέσματα κλινικού follow-up

Από τους 34 ασθενείς, οι 4 ανέφεραν οξύ τραυματικό γεγονός στο μεσοδιάστημα μεταξύ της συνδεσμοπλαστικής και του f-up. Στις 3 περιπτώσεις το τραύμα επήλθε κατά την αθλητική δραστηριότητα/βαρεία εργασία, και ένας ασθενής υπέστη τραύμα βλαισοποίησης/στροφής κατά την καθημερινή δραστηριότητα. Και στους 4 αυτούς ασθενείς, η κλινική εξέταση έδειξε θετικό Lachmann test και στους 2 θετικό pivot shift test (+). Ένας ακόμη ασθενής, υποβλήθηκε σε αναθεώρηση της αρθροσκοπικής συνδεσμοπλαστικής άμεσα μετεγχειρητικά λόγω λοίμωξης του μοσχεύματος, με άριστα παρ' όλα αυτά τελικά κλινικά αποτελέσματα. Οι παραπάνω 5 ασθενείς εξαιρέθηκαν από την περαιτέρω μελέτη σύγκρισης των ενδαρθρικών δομών με τη ΜΤ, αφού είτε λόγω εμμένουσας αστάθειας του γόνατος, είτε λόγω της λοίμωξης και αναθεώρησης της συνδεσμοπλαστικής, παρουσιάστηκαν αντίστοιχης βαρύτητας μηνισκικές και χόνδρινες βλάβες. Συγκεκριμένα, 3 ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε συνδεσμοπλαστική με άθικτους μηνίσκους παρουσίασαν ρήξη του μοσχεύματος - ο ένας επί εδάφους λοίμωξης - και αμφοτέρων των μηνίσκων. Αντίστοιχες ήταν οι επιπτώσεις στον αρθρικό χόνδρο, καθώς και στους 3 ασθενείς παρουσιάστηκε αύξηση του βαθμού των χόνδρινων βλαβών, ενώ σε έναν ασθενή η βλάβη εξελίχθηκε από 1^{ου} βαθμού σε 4^{ου} βαθμού. Ένας ασθενής που είχε υποβληθεί παράλληλα σε μηνισκοσυρραφή, παρουσίασε κατά το f-up εκτός της ρήξης του μοσχεύματος, επαναρρήξη του έσω μηνίσκου και 4^{ου} βαθμού χόνδρινη βλάβη στον ΕσΚΚ (επί υγιούς χόνδρου κατά το χειρουργείο) (Εικόνες 47α και 47β). Τέλος, σε έναν ασθενή με συνδεσμοπλαστική-μηνισκεκτομή ΕΣΜ παρουσιάστηκε κατά το f-up εκτός της ρήξης του μοσχεύματος, επαναρρήξη του ΕΣΜ χωρίς όμως χόνδρινη βλάβη.



Εικόνες 47α,β: Στεφανιαία PD FS MRI 3.0T, ασθενούς 35 ετών, 2 έτη μετεγχειρητικά μετά από ρήξη του μοςχεύματος(με παχύ κόκκινο βέλος δεξιά) .

Με γαλάζιο βέλος:4^{ου} βαθμού χόνδρινη βλάβη στον ΕΣΜΚ, κόκκινο βέλος: επαναρρήξη της συρραφής ΕΣΜ, πράσινα βέλη: αρχόμενες οστεοφυτικές αλλοιώσεις

Στους υπόλοιπους 29 ασθενείς (μέση ηλικία 29,9 έτη, εύρος 17-55 έτη, 26 άνδρες/3 γυναίκες, ΧΑΤ 25.8 μήνες), από το ατομικό αναμνηστικό προέκυψαν δύο ασθενείς με κάκωση βλαιοποίησης και από την κλινική εξέταση ένας ασθενής με έλλειμμα έκτασης 20°, ένας ασθενής με υπαισθησία κατανομής σαφηνούς νεύρου και ένας με ακουστό «κλικ» και θετικές δοκιμασίες για τον έσω μηνίσκο, όσον αφορά το χειρουργηθέν γόνατο. Στις 28 συνδεσμοπλαστικές είχε χρησιμοποιηθεί μόσχευμα ισχνού/ημιτενοντώδους (στις 4 μόσχευμα διπλής δέσμης) και σε μια μόσχευμα επιγονατιδικού.

Συμπληρώθηκαν για την αυτό-αξιολόγηση του γόνατος, οι ίδιες φόρμες αξιολόγησης που είχανε χρησιμοποιηθεί και κατά την προεγχειρητική εκτίμηση (βλ. Β.1.2.3 και παράρτημα). Επιπλέον βαθμονομήθηκε το επίπεδο δραστηριότητας μετά την αρθροσκοπική συνδεσμοπλαστική με το δείκτη Tegner-Lysholm (Tegner 1985) και συγκρίθηκε με τον προεγχειρητικό (πίνακας 14).

Οι ασθενείς βελτίωσαν τα scores σε όλες τις φόρμες αξιολόγησης, με μεγαλύτερη βελτίωση στην ομάδα που χειρουργήθηκε στην οξεία φάση μετά τον τραυματισμό (ΧΑΤ 0-3 μήνες). Στον αντίποδα, με βάση το δείκτη Tegner, όλοι οι ασθενείς υποχώρησαν ως προς το επίπεδο συμμετοχής σε αθλητικές δραστηριότητες.

Scores/ΧΑΤ	0-3(10)	3-12(10)	>12(9)	Σύνολο(29)
baseline Lysholm	71,4	84,7	78	78,2
F-up Lysholm	95,7	94,7	98	96,2
baseline Tegner	6,4	6,6	5,3	6,1
F-up Tegner	4	5,2	4,5	4,5
baseline IKDC	59,1	76,3	64,1	66,53
F-up IKDC	95,4	94,6	91,8	93,9
baseline KOOS	75,9	85	82,6	83,7
F-up KOOS	96	96	98,7	96,1

Πίνακας 14

Σύγκριση προεγχειρητικών και f-up scores στις 3 ομάδες ασθενών και στο σύνολο ανάλογα με τον ΧΑΤ.

Οι ασθενείς μελετήθηκαν περαιτέρω σε 3 υποομάδες με βάση την παρέμβαση ή όχι στους μηνίσκους κατά τη συνδεσμοπλαστική του ΠΧΣ. Έτσι προέκυψαν 11 ασθενείς με προηγηθείσα μερική μηνισκεκτομή (ΜΜ), 7 ασθενείς με μηνισκοσυρραφή (ΜΣ) και 11 ασθενείς είχαν άθικτους μηνίσκους (ΑΜ). Συγκεκριμένα, ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΜΜ υποχώρησαν σε επίπεδο τέλεσης μέτριας βαρύτητας χειρωνακτική εργασία, ενώ οι περισσότεροι ήταν σε θέση να μετέχουν σε αθλητικές δραστηριότητες αναψυχής 5 φορές την εβδομάδα προ του τραυματισμού. Μικρότερες ήταν οι μειώσεις του δείκτη Tegner στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΜΣ ή είχαν ΑΜ κατά τη συνδεσμοπλαστική. Οι ασθενείς με ΜΜ - που παρουσίασαν και τα χαμηλότερα scores προεγχειρητικά - έδειξαν και τη μεγαλύτερη βελτίωση, ενώ μεταξύ των τριών υποομάδων δεν παρουσιάστηκαν διαφορές ως προς τις επιδόσεις στο f-up καθώς όλοι είχαν άριστα αποτελέσματα. Παρομοίως, δεν παρουσιάστηκαν διαφορές ως προς την πώση του επιπέδου συμμετοχής στις αθλητικές δραστηριότητες μεταξύ των 3 ομάδων (πίνακας 15).

Scores	μηνισκεκτομή	μηνισκοσυρραφή	Ακέραιοι μηνίσκοι
Lysholm baseline	72,1	79	84,5
Lysholm f-up	96	98,8	96,7
Tegner baseline	5,6	6,1	6,4
Tegner f-up	3,9	4,7	4,8
IKDC baseline	61,6	71,7	74,5
IKDC f-up	93,2	94,3	95,1
KOOS baseline	77,2	89,5	88
KOOS f-up	96,6	96	95,4

Πίνακας 15

Προεγχειρητικά και f-up scores στις 3 ομάδες ασθενών ανάλογα με τη μετεγχειρητική κατάσταση των μηνίσκων.

4.2 Αποτελέσματα απεικονιστικού follow-up

Συγκρίθηκε η προεγχειρητική MT με την MT του f-up, ως προς την εξέλιξη των χόνδρινων βλαβών, την εντόπιση και πιθανή επέκταση τους στα υπόλοιπα διαμερίσματα του γόνατος και ως προς την κατάσταση των μηνίσκων.

4.2.1 Χόνδρινες βλάβες

Χόνδρινη βλάβη ανιχνεύτηκε σε 19 από τους 29 ασθενείς (65.5%) κατά το f-up σε αντίθεση με το 34.5% των ασθενών που παρουσίασαν βλάβη του αρθρικού χόνδρου κατά την προεγχειρητική MT. Το σύνολο των χόνδρινων βλαβών σε όλα τα διαμερίσματα του γόνατος κατά το f-up τριπλασιάστηκε (35 στο f-up από 12 προεγχειρητικά). Η μεγαλύτερη αύξηση αφορούσε τον ΕΞΜΚ (6.5 φορές περισσότερες), την επιγονατίδα (4 πλάσιες) και τον ΕσΜΚ (1.7 φορές περισσότερες). Παράλληλα, εμφανίστηκαν 3 νέες βλάβες στην τροχιλία και ο αριθμός βλαβών στον ΕΞΚΚ και ΕσΚΚ παρέμεινε σταθερός (πίνακας 16).

διαμέρισμα	Αριθμός βλαβών προεγχειρητικά	Αριθμός βλαβών κατά το follow-up
καμία	19	10
ΕσΜΚ	7	12
ΕΞΜΚ	2	13
ΕσΚΚ	2	2
ΕΞΚΚ	0	1
Επιγονατίδα	1	4
Τροχιλία	0	3

Πίνακας 16

Εξέλιξη χόνδρινων βλαβών ανά διαμέρισμα.

Όσον αφορά την εξέλιξη των χόνδρινων βλαβών στους ασθενείς με μεμονωμένη ρήξη ΠΧΣ και ΑΜ, το 45% αυτών (5 στους 11) παρουσίασαν επιδείνωση της χόνδρινης βλάβης, είτε ως νέα βλάβη, είτε ως αύξηση του βαθμού της προϋπάρχουσας. Παρόμοια είναι η εικόνα στο σύνολο των ασθενών με ανακατασκευή του ΠΧΣ και συνοδό χειρουργείο στο μηνίσκο (ΜΜ ή ΜΣ): το 44% αυτών των ασθενών εμφάνισαν εξέλιξη της υφιστάμενης χόνδρινης βλάβης ή κάποια νέα βλάβη. Αναλυτικότερα, 3 από τους 7 ασθενείς με ΜΣ και 5 από τους 11 ασθενείς με ΜΜ αύξησαν το βαθμό της χόνδρινης βλάβης, ένας δε ασθενής της ομάδας της ΜΜ αύξησε τη χόνδρινη βλάβη κατά 2 βαθμούς. Η εξέλιξη του βαθμού των χόνδρινων βλαβών συνολικά φαίνεται στον πίνακα 17.

Βαθμός χόνδρινης βλάβης προεγχειρητικά	Βαθμός χόνδρινης βλάβης κατά το follow-up				
	0	I	II	III	IV
0	10	7	2	0	0
I	0	1	3	0	0
II	0	0	3	0	0
III	0	0	0	1	1
IV	0	0	0	0	1

Πίνακας 17

Φυσική εξέλιξη χόνδρινων βλαβών.

Οι τιμές στις στήλες δείχνουν τον αριθμό των βαθμονομημένων χόνδρινων βλαβών προεγχειρητικά, και στις γραμμές εμφανίζεται ο αντίστοιχος βαθμός χόνδρινης βλάβης κατά το f-up. Για παράδειγμα, 7 βλάβες που είχαν αναγνωρισθεί αρχικά ως grade 0 εξελίχθηκαν σε grade I βλάβες.

Μια πιο αναλυτική ματιά στο συνολικό αριθμό χόνδρινων βλαβών σε όλα τα διαμερίσματα σε κάθε μια από τις παραπάνω ομάδες, δείχνει τη μεγάλη αύξηση του αριθμού των βλαβών στην ομάδα της ΜΜ (πίνακας 18).

Ομάδα ασθενών	Αριθμός βλαβών προεγχειρητικά	Αριθμός βλαβών κατά το f-up
Μηνισκεκτομή	8	21
Μηνισκοσυρραφή	2	7
Άθικτοι μηνίσκοι	2	7
Σύνολο	12	35

Πίνακας 18

Αριθμός χόνδρινων βλαβών ανά ομάδα ασθενών

Αυτή η αύξηση αντιπροσωπεύει την εξαπλώση των χόνδρινων βλαβών σε άλλα διαμερίσματα του γόνατος πέραν της αρχικής εντόπισης κατά τη συνδεσμοπλαστική. Αναλυτικά ο τρόπος με το οποίο εξαπλώθηκαν οι χόνδρινες βλάβες στο μεσοδιάστημα μεταξύ χειρουργείου και f-up, φαίνεται στον πίνακα 19.

Εντόπιση προεγχειρητικά	Εντόπιση κατά το follow-up						
	Καμία	ΕσΜΚ	ΕΞΜΚ	ΕσΚΚ	ΕΞΚΚ	Επιγονατίδα	Τροχιλία
Καμία	10	5	10	0	1	1	0
ΕσΜΚ	0	7	0	0	0	1	1
ΕΞΜΚ	0	0	2	0	0	1	1
ΕσΚΚ	0	0	0	2	0	0	1
ΕΞΚΚ	0	0	1	0	0	0	0
Επιγονατίδα	0	0	0	0	0	1	0
Τροχιλία	0	0	0	0	0	0	0

Πίνακας 19

Φυσική εξαπλώση χόνδρινων βλαβών.

Οι τιμές στις στήλες δείχνουν τον αριθμό χόνδρινων βλαβών σε κάθε διαμέρισμα και στις οριζόντιες γραμμές την εξάπλωσή τους κατά το f-up. Για παράδειγμα, 5 νέες βλάβες εμφανίστηκαν κατά το f-up στον έσω μηριαίο κόνδυλο.

4.2.2 Μηνισκικές βλάβες

Η εξέλιξη της κατάστασης των μηνίσκων ως το f-up παρουσιάζεται στον πίνακα 20. Φαίνεται το προστατευτικό αποτέλεσμα της σταθεροποίησης του γόνατος μέσω της συνδεσμοπλαστικής στην κατάσταση των μηνίσκων, καθώς εμφανίζονται 14 ασθενείς με άθικτους μηνίσκους, είτε ως αποτέλεσμα επιτυχούς μηνισκοσυρραφής, είτε ως διατήρηση του προεγχειρητικά ακέραιου μηνίσκου.

Μηνισκική βλάβη προεγχειρητικά		Μηνισκική βλάβη follow-up			
		ΕΣΜ	ΕΞΜ	Άμφω	Καμία
ΕΣΜ	11	5	0	3	3
ΕΞΜ	7	0	1	4	2
Άμφω	0	0	0	0	0
Καμία	11	2	0	0	9
Σύνολο	29	7	1	7	14

Πίνακας 20

Φυσική εξέλιξη μηνισκικών βλαβών

Οι τιμές δείχνουν τον αριθμό μηνισκικών βλαβών προεγχειρητικά(σκούρα στήλη) και τους αντίστοιχους αριθμούς στο f-up(οριζόντιες γραμμές). Π.χ. 2 γόνατα που δεν είχαν ρήξη μηνίσκου προεγχειρητικά, παρουσίασαν ρήξη ΕΣΜ στο f-up.

Επίσης αναλύθηκε η εξέλιξη των μηνισκικών βλαβών στις ομάδες ΜΜ και ΜΣ (πίνακες 21 και 22) και η εξέλιξη της κατάστασης των προεγχειρητικά ΑΜ στην αντίστοιχη ομάδα (πίνακας 23).

Μηνισκική βλάβη προεγχειρητικά		Μηνισκική βλάβη f-up			
		ΕΣΜ	ΕΞΜ	Άμφω	Καμία
ΕΣΜ	7	4	0	3	0
ΕΞΜ	4	0	0	4	0
Άμφω	0	0	0	0	0
Καμία	0	0	0	0	0

Πίνακας 21

Εξέλιξη μηνισκικών βλαβών στην ομάδα μερικής μηνισκεκτομής

Μηνισκική βλάβη προεγχειρητικά		Μηνισκική βλάβη f-up			
		ΕΣΜ	ΕΞΜ	Άμφω	Καμία
ΕΣΜ	4	1	0	0	3
ΕΞΜ	3	0	1	0	2
Άμφω	0	0	0	0	0
Καμία	0	0	0	0	0

Πίνακας 22

Εξέλιξη μηνισκικών βλαβών στην ομάδα μηνισκοσυρραφής

Μηνισκική βλάβη προεγχειρητικά		Μηνισκική βλάβη f-up			
		ΕΣΜ	ΕΞΜ	Άμφω	Καμία
ΕΣΜ	0	0	0	0	0
ΕΞΜ	0	0	0	0	0
Άμφω	0	0	0	0	0
Καμία	11	2	0	0	9

Πίνακας 23

Εξέλιξη κατάστασης μηνίσκων στη ομάδα άθικτων μηνίσκων

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1 ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η πιο σημαντική διαπίστωση της μελέτης μας είναι ότι η επίπτωση της ενδοαρθρικής παθολογίας και ιδιαίτερα χόνδρινων βλαβών υψηλού βαθμού αυξάνεται με τον ΧΑΤ, και οι 12 μήνες είναι ένα ορόσημο για την διενέργεια αρθροσκοπικής συνδεσμοπλαστικής. Πιο συγκεκριμένα, βλάβες του αρθρικού χόνδρου ήταν παρούσες στο 49% των γονάτων με ανεπάρκεια ΠΧΣ και τόσο ο αριθμός, αλλά - το κυριότερο - η βαρύτητα των βλαβών, αυξάνεται όσο αυξάνεται ο ΧΑΤ. Οι ασθενείς της ομάδας Γ (ΧΑΤ>12 μήνες) είχαν 5.5 φορές αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν χόνδρινη βλάβη 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού σε σχέση με αυτούς της ομάδας Α (ΧΑΤ>3 μήνες), και 12.5 φορές σε σχέση με αυτούς της ομάδας Β (3μήνες<ΧΑΤ<12μήνες). Από τη στιγμή που οι υψηλού βαθμού χόνδρινες βλάβες είναι δηλωτικές ανεπανόρθωτης εκφύλισης του γόνατος, πιστεύουμε ότι η χειρουργική αποκατάσταση του ΠΧΣ δε θα πρέπει να διενεργείται αργότερα των 12 μηνών από τον αρχικό τραυματισμό, έτσι ώστε να προληφθούν οστεοαρθριτικές αλλοιώσεις. Ο Maffulli (2003) αναφέρει επίπτωση χόνδρινων βλαβών 43% σε μια σειρά 378 ασθενών, ενώ ο Granan (2009) διαπίστωσε ένα αντίστοιχο ποσοστό 26% σε μια σειρά 3.475 ασθενών βασισμένη στο νορβηγικό αρχείο καταγραφής συνδέσμων του γόνατος. Ακόμη μικρότερα ποσοστά (19%) αναφέρονται σε αναδρομική μελέτη από την Τουρκία με 764 ασθενείς (Tandogan 2004). Μια συστηματική ανασκόπηση (Brophy 2010) 5 μελετών, υποδεικνύει ότι η επίπτωση βαρέων αρθρικών βλαβών σε οξείες ρήξεις ΠΧΣ κυμαίνεται μεταξύ 16 και 46%. Μια άλλη ανασκόπηση της επίπτωσης χόνδρινων βλαβών σε γόνατα αθλητών (Flanigan 2010), βρήκε μια συνολική επίπτωση βλαβών ολικού πάχους (4^{ου} βαθμού) της τάξης του 36% (εύρος 2.4-75% στις 11 μελέτες που ανασκοπήθηκαν). Τέλος, αναδρομική μελέτη 1209 ασθενών (Slautebeck 2009), έδειξε ότι γόνατα ασθενών που χειρουργήθηκαν με περισσότερο του ενός έτους

καθυστέρηση, ήταν πιο πιθανό να εμφανίσουν χόνδρινες βλάβες (60% σε σχέση με 47% στους υπόλοιπους ασθενείς) καθώς και μεγαλύτερου μεγέθους και υψηλότερου βαθμού βλάβες στον έξω μηριαίο κόνδυλο. Η αύξηση του αριθμού και της βαρύτητας των χόνδρινων βλαβών είναι ένα επαναλαμβανόμενο εύρημα σε πολλές μελέτες (Maffulli 2003, Yuksel 2006, Lohmander 2004,2009, Granan 2009, Potter 2012). Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε ότι περίπου το 1/3 των ασθενών της ομάδας Γ είχαν χόνδρινες βλάβες σε περισσότερα του ενός διαμερίσματα του γόνατος. Η μελέτη μας κατέδειξε ότι η πιθανότητα για πολύ-διαμερισματικές χόνδρινες βλάβες, είναι τετραπλάσια στην ομάδα Γ συγκριτικά με τις ομάδες Α και Β (εικόνα 48), κάτι το οποίο συνάδει και με ευρήματα άλλων μελετών (Potter 2012, Yuksel 2006).



Εικόνα 48

Στεφανιαία PD FS MRI 3T (ίδιο υλικό) ασθενούς 37 ετών κατά τη συνδεσμοπλαστική δεξιού γόνατος με ΧΑΤ 9 έτη. F-up στα 2.5 έτη. Στο παράδειγμα αυτό είναι εμφανές ότι το μεγάλο διάστημα από τον τραυματισμό ως το χειρουργείο και η ηλικία του ασθενούς παίζουν επηρεάζουν σημαντικά την ανάπτυξη και εξέλιξη της ΟΑ.

Απεικονίζεται αριστερά(Α λευκό) η κενή μεσοκονδύλια εντομή, σημείο ρήξεως του ΠΧΣ και δεξιά το αυτομόσχευμα οπισθίων μηνιαίων μετά από συνδεσμοπλαστική(Α κόκκινο). Με λεπτό λευκό βέλος αριστερά φαίνεται η εξέλιξη της grade I χόνδρινης βλάβης του ΕΣΜΚ σε grade II βλάβη(λεπτό κόκκινο βέλος). Το παχύ λευκό βέλος αριστερά απεικονίζει περιοχή υγιούς χόνδρου στον ΕΞΜΚ που εξελίχθηκε σε grade I βλάβη μετεγχειρητικά(παχύ κόκκινο βέλος). Στην ίδια περιοχή είναι εμφανής η στένωση του μεσάρθριου διαστήματος. Στα ευρήματα του follow-up περιλαμβάνεται η νέα κάθετη ρήξη του έσω μηνίσκου(πράσινο βέλος) και μια περιοχή εμπύθισης του έξω κνημιαίου κονδύλου(παχύ γαλάζιο βέλος), η οποία κατά την προεγχειρητική ΜΤ εμφάνιζε ήπιο οίδημα μυελού.

Η συνολική επίπτωση των μηνισκικών βλαβών στους ασθενείς μας ήταν 63% (29% για τον ΕΣΜ, 19% για τον ΕΞΜ και 15% άμφω), ποσοστό το οποίο συναντάται και σε άλλες μελέτες (Mitsou 1988, Keene 1993, Fithian 2002, Tandogan 2004). Αν και η επίπτωση μηνισκικών βλαβών είναι υψηλότερη σε γόνατα που χειρουργήθηκαν τουλάχιστον 12 μήνες από την κάκωση, οι διαφορές μεταξύ των τριών υποομάδων δεν είναι στατιστικά σημαντικές. Τα ποσοστά ρήξεων μηνίσκων στη διεθνή βιβλιογραφία κυμαίνονται από 3.5 ως 81%. Οι Παπαστεργίου και συν.(2007) αναφέρουν επίπτωση 55.7% (25% για ΕΣΜ, 17% για ΕΞΜ και 14% άμφω). Η μελέτη αυτή διαίρεσε τους ασθενείς σε 6 υπο-ομάδες (με ΧΑΤ 1.5,3,6,12 και 24 μήνες) και έδειξε σημαντικά υψηλότερη επίπτωση μηνισκικών βλαβών σε ασθενείς που χειρουργήθηκαν 3 μήνες μετά τη ρήξη ΠΧΣ, εύρημα που δε συμφωνεί με τα αποτελέσματά μας. Δύο άλλες μελέτες (Tandogan 2004 και Church 2005), αναφέρουν αυξημένη επίπτωση μηνισκικών βλαβών σε γόνατα που χειρουργήθηκαν μεταγενέστερα των 12 μηνών.

Προσαρμόζοντας τα ευρήματά μας στο χρονικό «ορόσημο» των 12 μηνών, η επίπτωση μηνισκικών βλαβών στην ομάδα «0-12 μήνες» είναι 55% και στην ομάδα «>12 μήνες» 74%. Σε όλες τις υπο-ομάδες μας βρέθηκε υψηλότερο ποσοστό ρήξεων ΕΣΜ από ότι ΕΞΜ, που συμφωνεί με τα ευρήματα των Tandogan και συν, αλλά όχι με εκείνα των Cipolla και συν (1997), που βρήκαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ρήξεων ΕΞΜ από ότι ΕΣΜ στην οξεία φάση μετά τη ρήξη ΠΧΣ. Τέλος βρέθηκε ότι η ηλικία του ασθενούς είναι σημαντικός παράγοντας αύξησης της επίπτωσης ρήξεων του ΕΣΜ και αμφοτερόπλευρων ρήξεων.

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση αναδεικνύει την υπεροχή της οξείας ή υποξείας ανακατασκευής σε σύγκριση με την καθυστερημένη. Οι Ahlén και συν. (2011) συνέκριναν 2 ομάδες ασθενών που υποβλήθηκαν σε συνδεσμοπλαστική με μόσχευμα οπίσθιων μηνιαίων, μέσα στους 5 μήνες από τον τραυματισμό (υποξεία ανακατασκευή) και σε διάστημα μεγαλύτερο των 24 μηνών. Κατά το χειρουργείο οι 2 ομάδες ασθενών δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τις χόνδρινες και μηνισκικές βλάβες. Στα 2 χρόνια follow-up, οι ασθενείς με υποξεία ανακατασκευή παρουσίασαν πολύ καλύτερο Lysholm σκορ και δείκτη δραστηριότητας Tegner σε σχέση με τους ασθενείς με καθυστερημένη συνδεσμοπλαστική. Η προοπτική ανάλυση 72 ασθενών των Jomha και συν. που έλαβαν μόσχευμα επιγονατιδικού τένοντα, έδειξε ότι οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε οξεία συνδεσμοπλαστική είχαν τη χαμηλότερη επίπτωση ακτινολογικών εκφυλιστικών αλλοιώσεων στα 7 χρόνια follow-up. Επιπλέον, πρόσφατη μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας των Mather και συν. αναδεικνύει μια ελαφρά υπεροχή της τάξης των 0.25 QALYs (Quality Adjusted Life Years) με ελάχιστο κόστος 1572\$ ανά ασθενή, σε περίπτωση πρώιμης συνδεσμοπλαστικής συγκριτικά με τη θεραπεία που περιλαμβάνει αρχικά φυσιοθεραπεία και εν τέλει καθυστερημένο χειρουργείο. Στον αντίποδα, οι Harris και συν. βρήκαν ότι στα 5 χρόνια follow-up 121 ατόμων γενικού πληθυσμού, η πρώιμη συνδεσμοπλαστική δεν παρέχει καλύτερα αποτελέσματα και εκτός αυτού

συνδέεται με υψηλότερα ποσοστά ακτινογραφικής ΟΑ (16% έναντι 7%) σε σχέση με την καθυστερημένη ανακατασκευή ΠΧΣ

Όσον αφορά τη σημασία των προεγχειρητικών σκορ αξιολόγησης, τα αποτελέσματά μας υποδεικνύουν ότι το αριθμητικό IKDC είναι το πιο ευαίσθητο/ενδεικτικό στην ανίχνευση ασθενών είτε χωρίς ενδοαρθρική παθολογία, είτε με υψηλού βαθμού χόνδρινη βλάβη. Αν και τα σκορ αξιολόγησης σχεδιάστηκαν κυρίως για την ποσοτικοποίηση της δυσχέρειας που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με ανεπάρκεια ΠΧΣ, εξετάστηκε η υπόθεση αν οι φόρμες αξιολόγησης θα μπορούσαν να είναι προγνωστικοί παράγοντες ύπαρξης μηνισκικών και χόνδρινων βλαβών. Όπως και άλλοι ερευνητές (Sgaglione 1995, Bengtsson 1996, Irrgang 1998), βρήκαμε ότι οι άνωθι φόρμες αξιολόγησης είναι λιγότερο αξιόπιστες στην πρόγνωση παθολογιών του γόνατος πριν την ανακατασκευή του ΠΧΣ, ενώ φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη κλινική αξία στη μετεγχειρητική αξιολόγηση των ασθενών. Η πολυκεντρική μελέτη των Cox και συν., εξετάζοντας αμφίδρομα τη σχέση ερωτηματολογίων αξιολόγησης και ενδαρθρικής παθολογίας, βρήκε ότι η ύπαρξη χόνδρινων βλαβών - ειδικά 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού - και μηνισκικές βλάβες ή/και χειρουργείο στον έσω μηνίσκο, αποτελούν κακούς προγνωστικούς παράγοντες ως προς τις επιδόσεις των ασθενών στα IKDC και KOOS στα 2 και 6 χρόνια follow-up μετά από συνδεσμοπλαστική.

5.2 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματά μας αναδεικνύουν τη MT 3.0 T ως αξιόπιστη μέθοδο για την αναγνώριση ρήξεων του ΠΧΣ, καθώς ταυτοποιήθηκαν και οι 41 περιπτώσεις πλήρους όπως και οι 2 περιπτώσεις μερικής ρήξης του ΠΧΣ. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με εκείνα άλλων μελετών (Craig 2005, Thomas 2007, Sampson 2008), όσον αφορά πλήρεις ρήξεις ΠΧΣ. Ωστόσο η ανίχνευση ατελών ρήξεων ΠΧΣ με MT είναι δυσκολότερη, και ο αριθμός των ασθενών που περιλήφθηκαν στη μελέτη μας δεν επαρκεί για την εξαγωγή στατιστικά ισχυρών συμπερασμάτων.

Προτιμήθηκε για τη μελέτη μας η σύγκριση των ευρημάτων της MT με τα αρθροσκοπικά ευρήματα και όχι κάποια άλλη ομάδα ελέγχου (π.χ. το αντίθετο υγιές γόνατο με MT 3.0 T), γιατί από πληθώρα μελετών και ανασκοπήσεων προκύπτει ότι η αρθροσκόπηση, με την άμεση επισκόπηση και «ψηλάφηση» των ενδαρθρικών δομών, αποτελεί την πιο αξιόπιστη μέθοδο καταγραφής (golden standard), τόσο των μηνισκικών βλαβών, όσο και της τοπογραφίας και βαθμονόμησης των χόνδρινων βλαβών (Duchateau 2002, Friemert 2004, Quatman 2015).

Η ευαισθησία και ειδικότητα της MT 3.0T όσον αφορά την ταξινόμηση του τύπου και της θέσης των μηνισκικών βλαβών, μπορεί να θεωρηθεί ικανοποιητική, με μια συνολική θετική και αρνητική προγνωστική αξία 87.1% και 94.5% αντίστοιχα. Η ανίχνευση ρήξεων του ΕΣΜ ήταν καλύτερη από αυτή του ΕΕΜ, με ευαισθησίες 93.7% και 85.7% αντίστοιχα. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με ήδη δημοσιευμένα στοιχεία, ότι βλάβες του οπισθίου κέρατος του ΕΕΜ είναι πιο πιθανό να θεωρηθούν φυσιολογικές σε άτομα με ρήξη ΠΧΣ (Laundre 2009). Τα αποτελέσματά μας δείχνουν λίγο καλύτερη απόδοση συγκρινόμενα με πρόσφατη δημοσίευση που αφορά την ανίχνευση ρήξεων του ΕΕΜ με τη χρήση τρισδιάστατων ideal grass ακολουθιών στα 3.0T (Kijowski 2010). Η συνολική ευαισθησία και ειδικότητα ανίχνευσης μηνισκικών βλαβών σε γόνατα με χρόνια ανεπάρκεια ΠΧΣ ανέρχεται σε 90% και 89% αντίστοιχα με MT 1.5T (Naranje 2008) και αυτά τα ποσοστά συμφωνούν με τα ευρήματά μας με MT 3.0T (89.7% και 89.5% αντίστοιχα). Οι Sampson και συνεργάτες στη μελέτη τους με MT 3.0T, βρήκαν ευαισθησία 84% και ειδικότητα 93% στην ταυτοποίηση μηνισκικών βλαβών. Ωστόσο, σε άλλες μελέτες αναφέρεται ότι η MT 1.5T είναι λιγότερο ακριβής στην ανίχνευση ρήξεων του ΠΧΣ και μηνίσκου, με ακρίβεια 91% για τον ΠΧΣ, 68% για τον ΕΣΜ και 86% για τον ΕΕΜ (Thomas 2007).

Οι επιδόσεις της MT όσον αφορά τη διάγνωση χόνδρινων βλαβών σε γόνατα με ρήξη ΠΧΣ είναι ασθενέστερες συγκρινόμενες με την παθολογία ΠΧΣ και μηνίσκων. Έχει αναφερθεί ότι η MT 3.0T είναι καλύτερη από

την MT 1.5 T σε αυτόν τον τομέα (Fischbach 2005). Οι Kijowski και συν. βρήκαν ότι η απεικόνιση με 3.0T έχει στατιστικά σημαντικότερη ειδικότητα και ακρίβεια, αλλά όχι και μεγαλύτερη ευαισθησία ανίχνευσης χόνδρινων βλαβών σε πρώιμο στάδιο συγκρινόμενη με MT 1.5 T, όταν χρησιμοποιείται πρωτόκολλο ρουτίνας. Γι' αυτό το λόγο, ίσως να απαιτείται η εισαγωγή συγκεκριμένων ακολουθιών απεικόνισης χόνδρου. Τα αποτελέσματά μας υποδεικνύουν ότι οι 1^{ου} και 2^{ου} βαθμού χόνδρινες βλάβες αποτελούν μια διαγνωστική πρόκληση, αφού είναι πιθανόν να διαφύγουν της προσοχής (η παράμετρος κ του Cohen ήταν 0.5 ± 0.14 και 0.5 ± 0.16 για χόνδρινες βλάβες 1^{ου} και 2^{ου} βαθμού αντίστοιχα). Όσο πιο προχωρημένη η χόνδρινη βλάβη, τόσο πιο αξιόπιστα τα απεικονιστικά ευρήματα και τόσο μεγαλύτερη η συμφωνία μεταξύ MT και αρθροσκόπησης (τιμές κ 0.7 ± 0.14 και 0.66 ± 0.33 για βλάβες 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού αντίστοιχα).

Τα αποτελέσματα της MT είναι ακόμη καλύτερα όσον αφορά την τοπογραφία των χόνδρινων βλαβών: παρατηρήθηκε μικρή διακύμανση μεταξύ ΕΞΜΚ και ΕσΜΚ, αφού μεταξύ αρθροσκόπησης και MT διαπιστώθηκε συμφωνία της τάξεως του 0.81 ± 0.10 και 0.78 ± 0.21 αντίστοιχα. Αντίθετα η MT απέτυχε να αναγνωρίσει και τις τρεις χόνδρινες βλάβες της μηριαίας τροχιλίας που είχαν διαγνωστεί αρθροσκοπικά. Ακόμη και σε «ανάγνωση» των εικόνων της MT αναδρομικά, δεν ήταν δυνατή η ανίχνευση των χόνδρινων βλαβών της τροχιλίας. Μια πιθανή εξήγηση είναι η ανατομία της περιοχής, η οποία θα μπορούσε να «κρύψει» μικρής έκτασης βλάβες. Σε συγκριτική μελέτη μεταξύ MT 1.5 και 3.0T - με σημείο αναφοράς τα αρθροσκοπικά ευρήματα - βρέθηκε ότι η MT 3.0 T έχει μεγαλύτερη ευαισθησία (75.7% έναντι 70.6%) και μεγαλύτερη ακρίβεια (88.2% έναντι 86.4%) ως προς τη διάγνωση των ανωμαλιών του χόνδρου, ενώ υπερέχει και ως προς τη σωστή βαθμονόμηση των χόνδρινων βλαβών (51.3% έναντι 42.9%) (Wong 2009).

Η υπεροχή της αρθροσκόπησης έναντι της MT 3.0T ως προς την ανίχνευση χόνδρινων βλαβών είναι αδιαμφισβήτητη (Von Engelhardt

2007, Granan 2009, Quatman 2015), ωστόσο η εισαγωγή νέων ακολουθιών ίσως να οδηγήσει σε μια πιο αξιόπιστη μη-επεμβατική δυνατότητα ανίχνευσης και ταξινόμησης των χόνδρινων βλαβών. Τέτοιες προσπάθειες ήδη αναφέρονται στη βιβλιογραφία (Yoon 2007, Jung 2009, Kijowski 2010), με αποτελέσματα που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

5.3 ΜΟΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη προσπαθήσαμε να διερευνήσουμε ενδεχόμενες μοριακές μεταβολές στα χονδροκύτταρα, ενδεικτικές της εκφύλισης του χόνδρου και της ανάπτυξης οστεοαρθρίτιδας μετά από ρήξη ΠΧΣ. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εκφύλιση του αρθρικού χόνδρου μετά από τραύμα δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αν και είναι πιθανό ότι τόσο βιοχημικές όσο και μηχανικές μεταβολές, συνεισφέρουν στις μετατραυματικές διεργασίες (Martin 2004).

Τα αποτελέσματά μας δείχνουν μια υπερ-ενεργοποίηση του αποπτωτικού μηχανισμού σε γόνατα με χρόνια ανεπάρκεια του ΠΧΣ, το οποίο αποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα κασπάσης 3. Ωστόσο αυτή η ενεργοποίηση δε σχετίζεται με τον ΧΑΤ. Υπάρχουν μελέτες που ταυτοποίησαν κυτταρικό θάνατο μετά από επίδραση δύναμης στον αρθρικό χόνδρο (Kim 2002, Kurz 2005), παρ' όλα αυτά το αν η απόπτωση χονδροκυττάρων είναι το αποτέλεσμα ή η αιτία εκφύλισης του αρθρικού χόνδρου μετά από τραύμα, αποτελεί πεδίο αντιπαράθεσης.

Έχει υποδειχθεί από διάφορους ερευνητές, ότι οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες αυξάνονται στο περιφερικό αίμα και/ή στο αρθρικό υγρό μετά από τραύμα, και τα επίπεδά τους πιθανόν να σχετίζονται με τη βαρύτητα βλάβης του χόνδρου. Οι Marks και συν., πιο συγκεκριμένα, έδειξαν αυξημένα επίπεδα κυτοκινών στο αρθρικό υγρό γονάτων μετά από τραύμα σε σχέση με φυσιολογικά γόνατα: η αύξηση αυτή σχετιζόταν τόσο με τη βαρύτητα της χόνδρινης βλάβης, όσο και με τον ΧΑΤ. Επιπλέον,

πρόσφατες μελέτες έδειξαν αυξημένη απελευθέρωση IL-1β και IL-6 στο περιφερικό αίμα, 1 ως 6 ώρες μετά το χειρουργείο αποκατάστασης ΠΧΣ, στην οξεία φλεγμονώδη φάση (Hayward 2011, Bigoni 2013). Στη μελέτη μας, τα επίπεδα πρωτεϊνικής και μεταγραφικής έκφρασης των κυτοκινών IL-1β και IL-6 σε χονδροκύτταρα που απομονώθηκαν από γόνατα με ανεπάρκεια ΠΧΣ ήταν υψηλότερα συγκρινόμενα με αυτά φυσιολογικών γονάτων. Επιπρόσθετα, παρατηρήσαμε ότι η έκφραση κυτοκινών σχετίζεται με τον ΧΑΤ, αφού τα επίπεδά τους αυξάνονται σε ασθενείς με κάκωση ΠΧΣ παλαιότερη των 10 μηνών. Αυτό υποδεικνύει το ρόλο της ισορροπίας των κυτοκινών στην προοδευτική εκφύλιση του χόνδρου μετά από ρήξη ΠΧΣ και την επακόλουθη ανάπτυξη μετατραυματικής ΟΑ. Προγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι η IL-1β επάγει την απορρόφηση της θεμέλιας ουσίας του χονδροκυττάρου, διεγείροντας την σύνθεση μεταλλοπρωτεϊνών (Lefebure 1990) και διεγείροντας τα χονδροκύτταρα και κύτταρα του αρθρικού υμένα να παράξουν άλλες κυτοκίνες, με αποτέλεσμα την περαιτέρω απώλεια χόνδρου (Nietfeld 1990). Σε γόνατα με οξεία ρήξη ΠΧΣ, τα υψηλότερα επίπεδα κυτοκινών (IL-1β, IL-6, IL-8 και IL-10) ανιχνεύθηκαν στο αρθρικό υγρό μέσα σε 1 εβδομάδα από τον τραυματισμό και εν συνεχεία όλες οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες μειώθηκαν σε επίπεδα εφάμιλλα με αυτά της ΟΑ (Irie 2003). Ίσως αυτό να δικαιολογεί το γεγονός ότι, στη μελέτη μας δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα επίπεδα έκφρασης μεταξύ IL-1β και IL-6 σε ασθενείς της ομάδας Α (ΧΑΤ 0-12 μήνες), αφού οι ασθενείς αυτοί είχαν υποξείες και χρόνιες κακώσεις, αλλά όχι οξείες (<6 εβδομάδες).

Η ισορροπία μεταξύ σύνθεσης και αποδόμησης των ιστών, ελέγχεται από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας (MMPs) και τους φυσικούς τους αναστολείς (TIMPs) και είναι ευρέως διαδεδομένο ότι η απελευθέρωση ενζύμων αποδομητικών της θεμέλιας ουσίας, είναι ένας σημαντικός μηχανισμός στην μετατραυματική βλάβη του χόνδρου. Στη μελέτη μας, παρατηρήσαμε μια σημαντική αύξηση της πρωτεϊνικής και μεταγραφικής έκφρασης της MMP-13 από τα τραυματισμένα χονδροκύτταρα και αυτή η αύξηση σχετίζεται με τον ΧΑΤ και το βαθμό

της χόνδρινης βλάβης, υποδεικνύοντας τον καταβολικό ρόλο της MMP-13 στον αρθρικό χόνδρο γονάτων με χρόνια ανεπάρκεια ΠΧΣ. Η MMP-13 αποδομεί επίσης το μόριο πρωτεογλυκάνης αγγρεκάνη, έχοντας έτσι διπλό ρόλο στην καταστροφή της θεμέλιας ουσίας. Τα θραύσματα θεμέλιας ουσίας με τη σειρά τους επάγουν τη σύνθεση άλλων παθογενετικών διαμεσολαβητών, ενώ αυξημένα επίπεδα πολλών μεταλλοπρωτεϊνών και ADAMTS-5 παράγονται από τα χονδροκύτταρα μετά από μηχανικό τραύμα.

5.4 FOLLOW-UP

5.4.1 Κλινικά ευρήματα

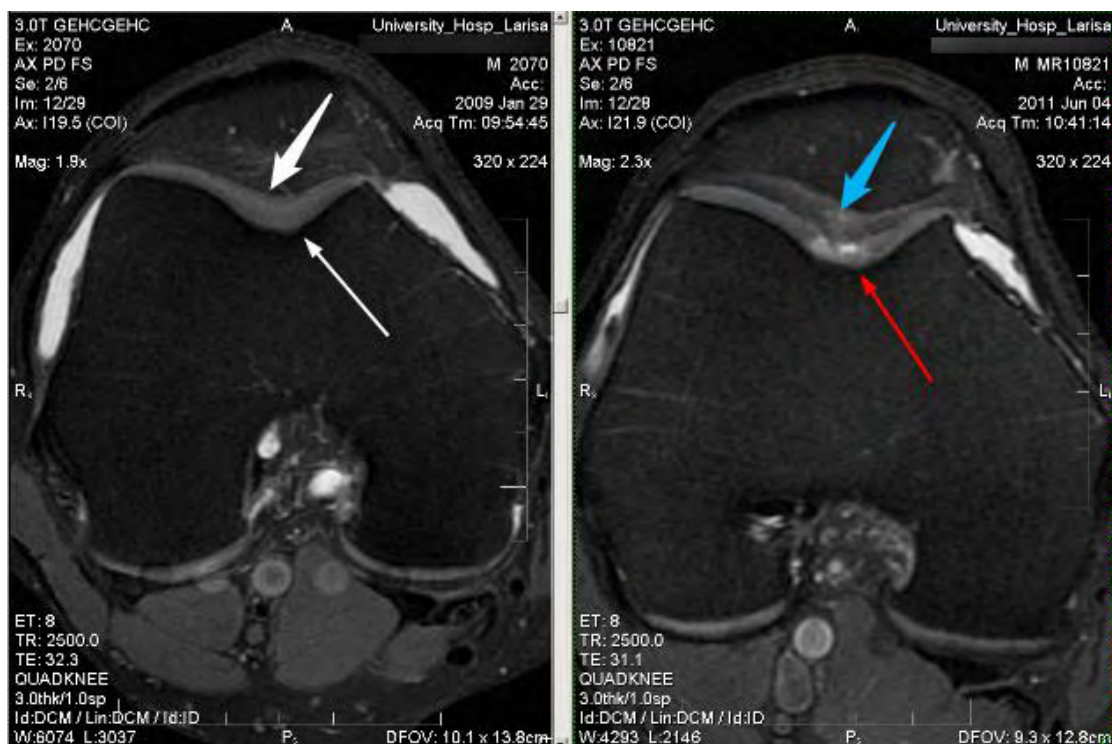
Οι ασθενείς που προσήλθαν στο follow-up των 2 ετών (n=35) επιλέχθηκαν από την δεξαμενή ασθενών (n=43) που είχαν υποβληθεί σε MT 3 T προεγχειρητικά, έτσι ώστε να υπάρχει σύγκριση των απεικονιστικών ευρημάτων με το ίδιο εργαλείο και με τις ίδιες ακολουθίες. Οι 4 άσηπτες ρήξεις μοσχεύματος (11.5%) και μία σηπτική ρήξη μοσχεύματος (2.8%) είναι ποσοστά υψηλότερα από τα αναφερόμενα σε πρόσφατες μεγάλες σειρές ασθενών (Mariscalco 2014, Tejwani 2015, Kaeding 2015), όπου τα ποσοστά άσηπτης αποτυχίας του μοσχεύματος κυμαίνονται από 2.6-4.4%. Ωστόσο σε μελέτη με f-up 2ετίας ασθενών ηλικίας μικρότερης των 25 ετών, αναφέρονται ποσοστά ρήξεως του αυτό-μοσχεύματος 25% για οπίσθιους μηριαίους και 12% για επιγονατιδικό (Barrett 2011). Η μέση ηλικία των ασθενών του δείγματός μας ήταν 29.9 έτη. Έχει βρεθεί ότι ο υψηλότερος δείκτης δραστηριότητας Tegner και η μικρότερη ηλικία σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά ρήξεων του μοσχεύματος (Barrett 2011, Kaeding 2015). Από τους 4 ασθενείς μας με άσηπτη ρήξη του μοσχεύματος, οι 2 προερχόταν από την ομάδα άθικτων μηνίσκων και 1 από την ομάδα μηνισκοσυρραφής, που όπως φαίνεται στον πίνακα 13, είχαν κατά το f-up υψηλότερο δείκτη Tegner από την ομάδα μερικής μηνισκεκτομής.

Το υψηλό ποσοστό ρήξης μοσχεύματος στη μελέτη μας οφείλεται εν μέρει και στην απροθυμία πολλών ασθενών να προσέλθουν στο f-up γιατί ήταν πολύ ικανοποιημένοι με το αποτέλεσμα της συνδεσμοπλαστικής, σε αντίθεση με ασθενείς που είχαν ενοχλήσεις (αστάθεια, μπλοκ γόνατος, πόνος), οι οποίοι προσήλθαν για έλεγχο για διερεύνηση του προβλήματός τους.

5.4.2 Απεικονιστικά ευρήματα

5.4.2.1 Εξέλιξη χόνδρινων βλαβών

Η προοδευτική απώλεια πάχους του αρθρικού χόνδρου μετά από συνδεσμοπλαστική ΠΧΣ, όπως αυτή αποτυπώνεται με MT, είναι τεκμηριωμένη στη βιβλιογραφία. Ο Faber και συν. περιέγραψαν σημαντικό βαθμό λέπτυνση του χόνδρου του ΕΣΚΚ στο 56,5% των ασθενών στα 6 χρόνια μετεγχειρητικά με MT στα 05-1.0 T, ενώ και οι Weninger και συν. αναφέρουν υψηλά ποσοστά εκφύλισης του αρθρικού χόνδρου (69%) μετά από συνδεσμοπλαστική, με χρήση μαγνητικού πεδίου στα 1.0 T. Πρόσφατη σειρά 36 ασθενών με συνδεσμοπλαστική διπλής δέσμης οπισθίων μηριαίων αναφέρει στατιστικά μη σημαντική εκφύλιση του αρθρικού χόνδρου - 26% σε όλα τα διαμερίσματα - με στατιστικά σημαντικότερη προσβολή του πρόσθιου-έξω και κεντρικού-έσω μηριαίου κονδύλου (Lee 2013). Στη μελέτη μας το 65,5% των ασθενών παρουσίασαν χόνδρινες βλάβες στα 2 χρόνια μετεγχειρητικά, το 37% των βλαβών εντοπίστηκαν στον ΕΣΜΚ και το 34% στον ΕσΜΚ. Επιπλέον ανιχνεύτηκαν 3 νέες βλάβες στη μηριαία τροχιλία (εικόνα 49). Η εντόπιση βλαβών στη μηριαία τροχιλία ήταν ένα από τα «αδύνατα» σημεία της προεγχειρητικής MT 3.0T συγκρινόμενης με τα αρθροσκοπικά ευρήματα (βλ. κεφάλαιο 5.2 ειδικού μέρους). Βρέθηκε ότι από τις 3 νέες βλάβες της τροχιλίας οι 2 αφορούσαν εξέλιξη των βλαβών που είχαν διαπιστωθεί μόνο αρθροσκοπικά κατά το χειρουργείο.



Εικόνα 49

Εγκάρσια PD FS MRI 3.T του ασθενούς της εικόνας 48. Οι περιοχές υγιούς αρθρικού χόνδρου στην επιγονατίδα και στη μηριαία τροχιλία (παχύ λευκό και λεπτό λευκό βέλος αντίστοιχα), εξελίχθηκαν σε grade I και grade II βλάβες (γαλάζιο και κόκκινο βέλος αντίστοιχα) στα 2.5 έτη μετεγχειρητικά.

Οι μεταβολές του αρθρικού χόνδρου μετά από συνδεσμοπλαστική και η κατανομή τους στα διαμερίσματα του γόνατος ποικίλλουν στη βιβλιογραφία, φαίνεται όμως ότι κατά την «προσαρμογή» του αρθρικού χόνδρου στις νέες εμβιομηχανικές και βιοχημικές συνθήκες μετά την ανακατασκευή ΠΧΣ, επιβαρύνεται συχνότερα και σε μεγαλύτερο βαθμό ο έξω μηριαίος κόνδυλος. Σε μελέτη με σειριακές MT (μορφολογικές και T2 καρτογράφηση) βρέθηκε ότι ο κίνδυνος για απώλεια αρθρικού χόνδρου διπλασιάζεται για τον ΕσΜΚ και ΕξΜΚ στον πρώτο χρόνο μετεγχειρητικά, ενώ τριπλασιάζεται για την επιγονατίδα. Στα 7 ως 11 χρόνια μετεγχειρητικά ο κίνδυνος απώλειας χόνδρου ήταν 50 φορές

μεγαλύτερος για τον ΕξΜΚ, 30 φορές μεγαλύτερος για την επιγονατίδα και 19 φορές μεγαλύτερος για τον ΕσΜΚ (Potter 2011). Οι Theologis και συ. σε συγκριτική μελέτη χειρουργημένων γονάτων με τα αντίθετα μη χειρουργημένα γόνατα με qMRI στους 12-16 μήνες f-up, βρήκαν ότι το πάχος του χόνδρου του ΕξΜΚ και ΕξΚΚ ήταν σημαντικά μικρότερο στα γόνατα με συνδεσμοπλαστική ΠΧΣ, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο χόνδρο του έσω διαμερίσματος μεταξύ των 2 ομάδων. Σε μελέτη εκτίμησης των πρωτεογλυκανών/γλυκοζαμινογλυκανών του αρθρικού χόνδρου (dGEMRIC) μετεγχειρητικά, βρέθηκαν μειωμένες τιμές (εκφύλιση) τόσο για τον ΕσΜΚ όσο και για τον ΕξΜΚ, ενώ ακόμα μεγαλύτερη ήταν η απώλεια χόνδρου σε ασθενείς που είχαν υποστεί και μηνισκεκτομή (Neumann 2011). Οι Andreisek και συ. διαπίστωσαν επίσης σταθερά μικρότερο πάχος χόνδρου στον ΕξΜΚ σε σύγκριση με τον ΕσΜΚ, στα 7 χρόνια f-up με ποσοτική SPGR MT 1.5T σε 52 ασθενείς. Άλλη πρόσφατη μελέτη παρακολούθησης στα 2 χρόνια μετά από συνδεσμοπλαστική οξείας ρήξης ΠΧΣ (Frobell 2011), αναφέρει λέπτυνση του χόνδρου στην τροχιλία, πάχυνση στον έσω-κεντρικό μηριαίο κόνδυλο και νέες περιοχές με οίδημα οστικού μυελού στον ΕξΜΚ.

Εκτός των παραπάνω μελετών που αναφέρουν αυξημένη επίπτωση χόνδρινων βλαβών στον ΕξΜΚ, υπάρχουν σειρές ασθενών με υπεροχή του ΕσΜΚ σε εμφάνιση χόνδρινων βλαβών σε f-up που κυμαίνεται από 6 μήνες ως 4 χρόνια (Hosseini 2012, Haugthom 2012, Li H. 2015). Στον αντίποδα, υπάρχουν συγγραφείς που δεν παρατήρησαν σημαντική εκφύλιση ή απώλεια χόνδρου. Σύγχρονη μελέτη μετεγχειρητικής παρακολούθησης (T2 χαρτογράφηση και T1rho), δε βρήκε διαφορές στις τιμές T2 του αρθρικού χόνδρου στον πρώτο χρόνο μετεγχειρητικά (Li 2011). Οι Arnoldi και συ. παρομοίως δεν παρατήρησαν σημαντική απώλεια χόνδρου στα 4 χρόνια μετεγχειρητικά με qMRI στα 1.5T. Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση μελετών μετεγχειρητικής εκτίμησης γονάτων μετά από συνδεσμοπλαστική με MT (Van Ginckel 2013), οι προαναφερθείσες μελέτες των Potter, Frobell, Li H, Neumann και Hosseini χαρακτηρίζονται ως «υψηλής ποιότητας».

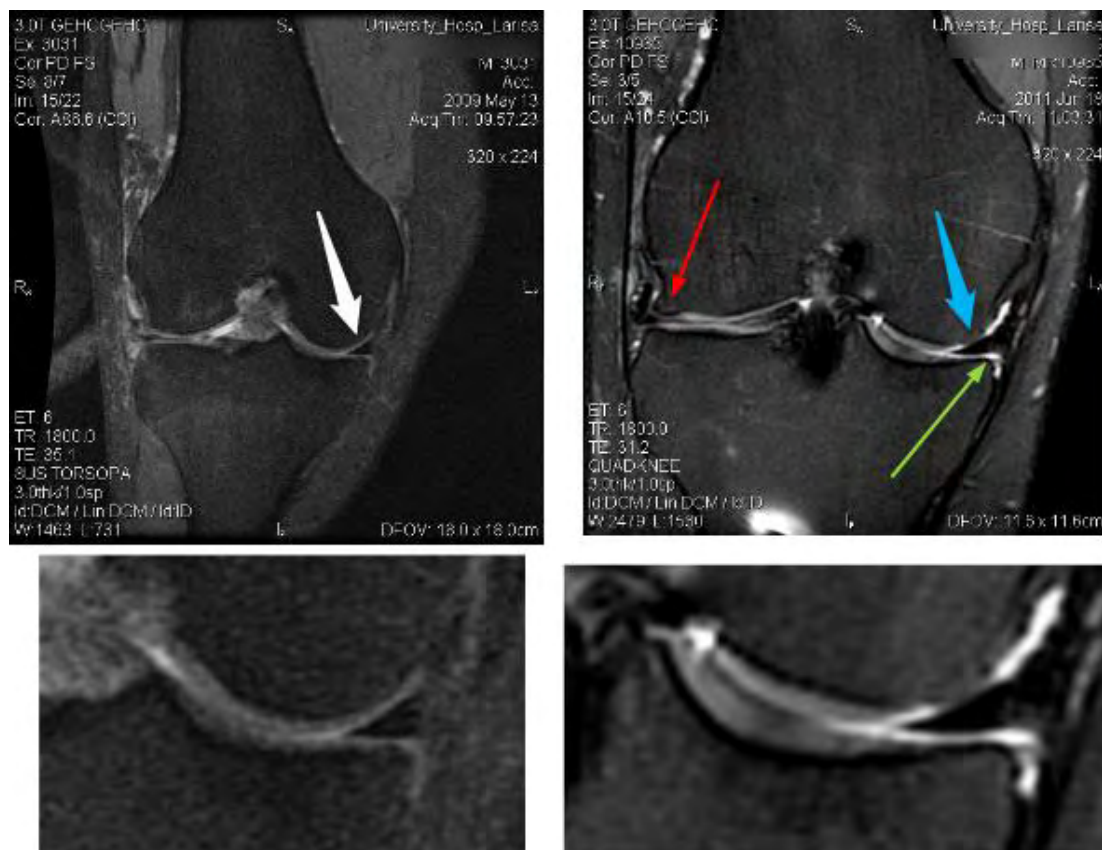
Η αύξηση της απώλειας αρθρικού χόνδρου κυρίως στον ΕΞΜΚ φαίνεται ότι είναι επαναλαμβανόμενη διαπίστωση στη βιβλιογραφία και αυτό επιβεβαιώθηκε και με τη μελέτη μας. Επαρκής εξήγηση για το μοντέλο αυτό εκφύλισης του αρθρικού χόνδρου μετά από συνδεσμοπλαστική ΠΧΣ, θα μπορούσαν να είναι οι εμβιομηχανικές μεταβολές και η διαφορετική κινηματική βάρδιση μετά από το χειρουργείο (Scarvell 2006). Πολλαπλές εμβιομηχανικές μελέτες σχεδόν καθολικά υποστηρίζουν ότι οι ανωμαλίες κινηματικής δεν περιορίζονται πλήρως μετά από συνδεσμοπλαστική (Simon 2015). Περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα για την εμβιομηχανική του γόνατος μετά τη συνδεσμοπλαστική ΠΧΣ παρατίθενται στο κεφάλαιο 6.3 του γενικού μέρους. Στην κατεύθυνση αυτή ίσως να είναι απαραίτητες περισσότερες *in vivo* και *in vitro* έρευνες, προκειμένου να εξελιχθούν οι υπάρχουσες χειρουργικές τεχνικές ώστε να αναπαράξουν κατά το δυνατό την φυσική ανατομία του ΠΧΣ.

5.4.2.2 Κατάσταση μηνίσκων και εξέλιξη χόνδρινων βλαβών.

Στα πλαίσια της μελέτης εξετάστηκε και η επίδραση του χειρουργείου, είτε μερικής μηνισκεκτομής (MM), είτε μηνισκοσυρραφής (ΜΣ) στην κατάσταση του αρθρικού χόνδρου κατά το f-up και συγκρίθηκε με την κατάσταση του χόνδρου σε ασθενείς που είχαν άθικτους μηνίσκους (AM) κατά τη συνδεσμοπλαστική. Διαπιστώθηκε ότι η πλειοψηφία των χόνδρινων βλαβών (80%) που ανιχνεύτηκαν κατά το f-up, αφορούσαν ασθενείς με χειρουργική παρέμβαση στο μηνίσκο και συγκεκριμένα τα 2/3 των βλαβών εμφανίστηκαν σε γόνατα με MM.

Η μηνισκεκτομή είναι ο σημαντικότερος παράγοντας για ανάπτυξη ΟΑ σε γόνατα με ρήξη ΠΧΣ (Βλ. και κεφάλαιο 8.2.1.1 του γενικού μέρους). Η συστηματική ανασκόπηση των Magnussen και συν. διαπίστωσε ότι ασθενείς με συνδεσμοπλαστική ΠΧΣ και MM είχαν 5 φορές μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξουν ακτινολογικά σημεία ΟΑ σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν AM κατά το χειρουργείο. Κλινικές

(Chatain 2003) και εμβιομηχανικές μελέτες (Peña 2006) έχουν αποδείξει την καταστροφική επίδραση της έξω μηνισκεκτομής στον αρθρικό χόνδρο. Σε πιο πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (Paxton 2011) βρέθηκε ότι η MM συνοδεύεται από περισσότερες ακτινολογικές εκφυλιστικές βλάβες σε σχέση με τη ΜΣ σε ασθενείς με συνδεσμοπλαστική ΠΧΣ, παρόλα αυτά η ΜΣ σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά αναθεώρησης του χειρουργείου στο μηνίσκο. Η χονδροπροστατευτική δράση της ΜΣ στο εμπλεκόμενο μηροκνημιαίο διαμέρισμα έχει τεκμηριωθεί σε f-up δεκαετίας σε νέους ασθενείς (Noyes 2011). Ωστόσο, πρόσφατη μελέτη με qMRI (Li H. 2015) follow-up ασθενών μετά από συνδεσμοπλαστική, διαπίστωσε μεγαλύτερη εκφύλιση αρθρικού χόνδρου σε γόνατα με προηγηθείσα MM και ΜΣ, και σημαντικά αυξημένη σε σχέση με γόνατα με AM. Το τελευταίο υποδηλώνει ότι η μηνισκοσυρραφή πιθανώς να μην αναχαιτίζει την εκφύλιση του αρθρικού χόνδρου, ακόμη κι αν ο μηνίσκος εμφανίζεται ακέραιος μετά τη συρραφή (εικόνα 50).



Εικόνα 50

Στεφανιαία PD FS MRI 3T ασθενούς 24 ετών κατά τη συνδεσμοπλαστική(αριστερά), 2 έτη μετεγχειρητικά(δεξιά) με συρραφή ρήξης έξω μηνίσκου. Κάτω, μεγεθυμένες οι περιοχές που επισημαίνονται από τα λευκά και γαλάζια βέλη. Παρά το επιτυχές αποτέλεσμα της μηνισκοσυρραφής του ΕΣΜ(πράσινο βέλος), είναι εμφανής η εξέλιξη της grade I βλάβης του ΕΣΜΚ(λευκό βέλος), σε grade III βλάβη(γαλάζιο βέλος). Παράλληλα, ανάπτυξη οστεοφύτου στον ΕΣΜΚ(κόκκινο βέλος) με συνοδό λέπτυνση του χόνδρου στο έσω διαμέρισμα(ίδιο υλικό).

Στη μελέτη μας, τα αποτελέσματα των ασθενών με ΜΣ ήταν παρόμοια με αυτά των ασθενών με ΑΜ κατά τη συνδεσμοπλαστική: κάθε υποομάδα παρουσίασε ίδια εξέλιξη χόνδρινων βλαβών (7 βλάβες), θέτοντας ερωτηματικά για το ανώτερο χονδροπροστατευτικό αποτέλεσμα των ΑΜ έναντι της ΜΣ. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με την πολυκεντρική μελέτη των Brophy και συν. (2012) που εξέτασε τη σχέση προηγηθείσας ΜΜ ή ΜΣ με 2^{ου}, 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού χόνδρινες βλάβες κατά την αναθεώρηση συνδεσμοπλαστικής ΠΧΣ. Γόνατα με προηγηθείσα ΜΜ ήταν πιο πιθανό να έχουν χόνδρινες βλάβες σε σχέση με γόνατα με προηγηθείσα ΜΣ ($p < .0001$) ή με γόνατα με ΑΜ ($p < .03$). Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη εμφάνιση χόνδρινων βλαβών μεταξύ γονάτων με ΜΣ και ΑΜ.

Αντίθετα η ακεραιότητα των μηνίσκων και η ΜΣ κατά τη συνδεσμοπλαστική φαίνεται να προστατεύουν το μηνίσκο ως το f-up (2 νέες βλάβες στον ΕΣΜ στην ομάδα ΑΜ και 2 αποτυχίες της επιδιόρθωσης στην ομάδα ΜΣ). Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στη σταθεροποιητική επίδραση της συνδεσμοπλαστικής. Στην ομάδα ΜΜ ανιχνεύτηκαν 7 νέες μηνισκικές ρήξεις (63% των ασθενών) κυρίως στον αντίθετο μηνίσκο, δείχνοντας ότι ο ρόλος ιδιαίτερα του έσω μηνίσκου σαν δευτεροπαθή σταθεροποιητή του γόνατος είναι αδιαμφισβήτητος: η έσω μηνισκεκτομή σε γόνατα με ανεπάρκεια ΠΧΣ έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της προσθιοπίσθιας μετατόπισης της κνήμης ως και 58% στις 90° κάμψης (Markolf 1976), ενώ το οπίσθιο κέρασ του έσω μηνίσκου

είναι η πιο σημαντική δομή έναντι του πρόσθιου «συρταριού» στο γόνατο με ανεπάρκεια ΠΧΣ (Shoemaker 1986). Οι μεγάλες μεταβολές στην κινηματική του γόνατος λόγω της έσω μηνισκεκτομής στο γόνατο με ανεπάρκεια ΠΧΣ επιβεβαιώνουν το ρόλο του έσω μηνίσκου στη σταθερότητα του γόνατος. Οι δυνάμεις που επιδρούν στον έσω μηνίσκο του γόνατος με ανεπάρκεια ΠΧΣ, αυξάνονται κατά 52% σε πλήρη έκταση του γόνατος και κατά 197% στις 60° κάμψη (Allen 2000). Ο έξω μηνίσκος φαίνεται να παίζει σταθεροποιητικό ρόλο στο οβελιαίο επίπεδο κατά την ταυτόχρονη βλαισοποίηση – στροφή (pivot-shift) του γόνατος (Musahl 2010). Τέλος, η αμφοτερόπλευρη μηνισκεκτομή αυξάνει σημαντικά την πρόσθια μετατόπιση του έξω διαμερίσματος του γόνατος μετά από ανακατασκευή ΠΧΣ, κατά την κίνηση pivot-shift (Petrigliano 2011).

Η επιδείνωση των χόνδρινων βλαβών ακόμη και στην υποομάδα των άθικτων μηνίσκων υποδηλώνει την παρουσία παθογενετικών μηχανισμών και δράση φλεγμονωδών-καταβολικών βιοσημαντών, αμέσως μετά τη ρήξη και πιθανώς και μετά από συνδεσμοπλαστική ΠΧΣ (Kramer W 2011, Hayward 2011, Bigoni 2013).

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η ρήξη ΠΧΣ είναι μια συνηθισμένη κάκωση που αφορά κυρίως αθλητές και νέους ασθενείς. Η γνωστή σχέση μεταξύ ανεπάρκειας ΠΧΣ και επακόλουθης ΟΑ χρήζει περαιτέρω εμβάθυνσης τόσο σε επίπεδο κλινικό και διαγνωστικό, όσο κυρίως σε επίπεδο κατανόησης της εμβιομηχανικής και του μοριακού-βιοχημικού περιβάλλοντος της άρθρωσης του γόνατος μετά από τη ρήξη του ΠΧΣ. Αφ' ενός θα δημιουργηθούν οι προϋποθέσεις για βελτιστοποίηση των τεχνικών

συνδεσμοπλαστικής ΠΧΣ ώστε να προσομοιάσουν τη φυσιολογική ανατομία του ΠΧΣ και αξιοποίηση παραμέτρων όπως ο χρόνος από τον αρχικό τραυματισμό ως το χειρουργείο και η παρουσία μηνισκικών και/ή χόνδρινων βλαβών. Αφ'ετέρου μέσα από λεπτομερή γνώση των βιοσημαντών και τις αλληλεπιδράσεις τους με τα χονδροκύτταρα, κολλαγόνο και πρωτεογλυκάνες, σε διάφορες χρονικές περιόδους μετά το αρχικό τραύμα, η έρευνα επικεντρώνεται σε φαρμακευτικούς τρόπους παρέμβασης σε βιοχημικά μονοπάτια, που δυνητικά θα καθυστερήσουν ή θα αναστρέψουν την εξέλιξη της ΟΑ.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

1. Lysholm score

LYSHOLM KNEE SCORING SCALE

Instructions: Below are common complaints which people frequently have with their knee problems. Please check the statement which best describes your condition.

- | | |
|---|---|
| I. LIMP: | V. PAIN: |
| <input type="checkbox"/> I have no limp when I walk. (5) | <input type="checkbox"/> I have no pain in my knee. (25) |
| <input type="checkbox"/> I have a slight or periodical limp when I walk. (3) | <input type="checkbox"/> I have intermittent or slight pain in my knee during vigorous activities. (20) |
| <input type="checkbox"/> I have a severe and constant limp when I walk. (0) | <input type="checkbox"/> I have marked pain in my knee during vigorous activities. (15) |
| II. USING CANE OR CRUTCHES | <input type="checkbox"/> I have marked pain in my knee during or after walking more than 1 mile. (10) |
| <input type="checkbox"/> I do not use a cane or crutches. (5) | <input type="checkbox"/> I have marked pain in my knee during or after walking less than 1 mile. (5) |
| <input type="checkbox"/> I use a cane or crutches with some weight-bearing. (2) | <input type="checkbox"/> I have constant pain in my knee. (0) |
| <input type="checkbox"/> Putting weight on my hurt leg is impossible. (0) | VI. SWELLING |
| III. LOCKING SENSATION IN THE KNEE | <input type="checkbox"/> I have no swelling in my knee. (10) |
| <input type="checkbox"/> I have no locking and no catching sensations in my knee. (15) | <input type="checkbox"/> I have swelling in my knee only after vigorous activities. (6) |
| <input type="checkbox"/> I have catching sensation but no locking sensation in my knee. (10) | <input type="checkbox"/> I have swelling in my knee after ordinary activities. (2) |
| <input type="checkbox"/> My knee locks occasionally. (6) | <input type="checkbox"/> I have swelling constantly in my knee. (0) |
| <input type="checkbox"/> My knee locks frequently. (2) | VII. CLIMBING STAIRS: |
| <input type="checkbox"/> My knee feels locked at this moment. (0) | <input type="checkbox"/> I have no problems climbing stairs. (10) |
| IV. GIVING WAY SENSATION FROM THE KNEE | <input type="checkbox"/> I have slight problems climbing stairs. (6) |
| <input type="checkbox"/> My knee never gives way. (25) | <input type="checkbox"/> I can climb stairs only one at a time. (2) |
| <input type="checkbox"/> My knee rarely gives way, only during athletics or other vigorous activities. (20) | <input type="checkbox"/> Climbing stairs is impossible for me. (0) |
| <input type="checkbox"/> My knee frequently gives way during athletics or other vigorous activities, in turn I am unable to participate in these activities. (15) | VIII. SQUATTING |
| <input type="checkbox"/> My knee occasionally gives way during daily activities. (10) | <input type="checkbox"/> I have no problems squatting. (5) |
| <input type="checkbox"/> My knee often gives way during daily activities. (5) | <input type="checkbox"/> I have slight problems squatting. (4) |
| <input type="checkbox"/> My knee gives way every step I take. (0) | <input type="checkbox"/> I can not squat beyond a 90 degree bend in my knee. (2) |
| | <input type="checkbox"/> Squatting is impossible because of my knee. (0) |

TOTAL____/100

2. Δείκτης δραστηριότητας Tegner

TEGNER ACTIVITY LEVEL SCALE

Please indicate in the spaces below the **HIGHEST** level of activity that you participated in **BEFORE YOUR INJURY** and the highest level you are able to participate in **CURRENTLY**.

BEFORE INJURY: Level _____ CURRENT: Level _____

Level 10	Competitive sports- soccer, football, rugby (national elite)
Level 9	Competitive sports- soccer, football, rugby (lower divisions), ice hockey, wrestling, gymnastics, basketball
Level 8	Competitive sports- racquetball or bandy, squash or badminton, track and field athletics (jumping, etc.), down-hill skiing
Level 7	Competitive sports- tennis, running, motorcars speedway, handball Recreational sports- soccer, football, rugby, bandy, ice hockey, basketball, squash, racquetball, running
Level 6	Recreational sports- tennis and badminton, handball, racquetball, down-hill skiing, jogging at least 5 times per week
Level 5	Work- heavy labor (construction, etc.) Competitive sports- cycling, cross-country skiing, Recreational sports- jogging on uneven ground at least twice weekly
Level 4	Work- moderately heavy labor (e.g. truck driving, etc.)
Level 3	Work- light labor (nursing, etc.)
Level 2	Work- light labor Walking on uneven ground possible, but impossible to back pack or hike
Level 1	Work- sedentary (secretarial, etc.)
Level 0	Sick leave or disability pension because of knee problems

3 α) IKDC αριθμητικό

SPORTS ACTIVITIES:

8. What is the highest level of activity you can participate in on a regular basis?

- Very strenuous activities like jumping or pivoting as in basketball or soccer
- Strenuous activities like heavy physical work, skiing or tennis
- Moderate activities like moderate physical work, running or jogging
- Light activities like walking, housework or yard work
- Unable to perform any of the above activities due to knee

9. How does your knee affect your ability to:

		Not difficult at all	Minimally difficult	Moderately Difficult	Extremely difficult	Unable to do
a.	Go up stairs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b.	Go down stairs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c.	Kneel on the front of your knee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d.	Squat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e.	Sit with your knee bent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f.	Rise from a chair	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g.	Run straight ahead	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h.	Jump and land on your involved leg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i.	Stop and start quickly	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FUNCTION:

10. How would you rate the function of your knee on a scale of 0 to 10 with 10 being normal, excellent function and 0 being the inability to perform any of your usual daily activities which may include sports?

FUNCTION PRIOR TO YOUR KNEE INJURY:

Cannot perform daily activities 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 No limitation in daily activities

CURRENT FUNCTION OF YOUR KNEE:

Cannot perform daily activities 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 No limitation in daily activities

3β) IKDC ποιοτικό

2000 IKDC KNEE EXAMINATION FORM					
Patient Name: _____		Date of Birth: ____/____/____ Day Month Year			
Gender: ? F ? M	Age: _____	Date of Examination: ____/____/____ Day Month Year			
Generalized Laxity:	? tight	? normal	? lax		
Alignment:	? obvious varus	? normal	? obvious valgus		
Patella Position:	? obvious baja	? normal	? obvious alta		
Patella Subluxation/Dislocation:	? centered	? subluxable	? subluxed	? dislocated	
Range of Motion (Ext/Flex):	Index Side: passive _____	_____	_____	_____	_____
	Opposite Side: passive _____	_____	_____	_____	_____
				active _____	_____
				active _____	_____
SEVEN GROUPS	FOUR GRADES				*Group Grade
	A Normal	B Nearly Normal	C Abnormal	D Severely Abnormal	A B C D
1. Effusion	? None	? Mid	? Moderate	? Severe	? ? ? ?
2. Passive Motion Deficit					
ΔLack of extension	? <3*	? 3 to 5*	? 6 to 10*	? >10*	
ΔLack of flexion	? 0 to 5*	? 6 to 15*	? 16 to 25*	? >25*	? ? ? ?
3. Ligament Examination (manual, instrumented, x-ray)					
ΔLachman (25° flex) (L34N)	? -1 to 2mm	? 3 to 5mm(1*)	? 6 to 10mm(2*)	? >10mm(3*)	
		? <-1 to -3	? <-3 stiff		
ΔLachman (25° flex) manual max	? -1 to 2mm	? 3 to 5mm	? 6 to 10mm	? >10mm	
Anterior endpoint:	? firm		? soft		
ΔTotal AP Translation (25° flex)	? 0 to 2mm	? 3 to 5mm	? 6 to 10mm	? >10mm	
ΔTotal AP Translation (70° flex)	? 0 to 2mm	? 3 to 5mm	? 6 to 10mm	? >10mm	
ΔPosterior Drawer Test (70° flex)	? 0 to 2mm	? 3 to 5mm	? 6 to 10mm	? >10mm	
ΔMed Joint Opening (20° flex/valgus rot)	? 0 to 2mm	? 3 to 5mm	? 6 to 10mm	? >10mm	
ΔLat Joint Opening (20° flex/varus rot)	? 0 to 2mm	? 3 to 5mm	? 6 to 10mm	? >10mm	
ΔExternal Rotation Test (30° flex prone)	? <5*	? 6 to 10*	? 11 to 19*	? >20*	
ΔExternal Rotation Test (90° flex prone)	? <5*	? 6 to 10*	? 11 to 19*	? >20*	
ΔPivot Shift	? equal	? +glide	? ++(dunk)	? +++(gross)	
ΔReverse Pivot Shift	? equal	? glide	? gross	? marked	
					? ? ? ?
4. Compartment Findings					
ΔCrepitus Ant. Compartment	? none	? moderate	? mild pain	? >mild pain	
ΔCrepitus Med. Compartment	? none	? moderate	? mild pain	? >mild pain	
ΔCrepitus Lat. Compartment	? none	? moderate	? mild pain	? >mild pain	
5. Harvest Site Pathology	? none	? mild	? moderate	? severe	
6. X-ray Findings					
Med. Joint Space	? none	? mild	? moderate	? severe	
Lat. Joint Space	? none	? mild	? moderate	? severe	
Patellofemoral	? none	? mild	? moderate	? severe	
Ant. Joint Space (sagittal)	? none	? mild	? moderate	? severe	
Post. Joint Space (sagittal)	? none	? mild	? moderate	? severe	
7. Functional Test					
One Leg Hop (% of opposite side)	? ≥90%	? 89 to 76%	? 75 to 50%	? <50%	
**Final Evaluation					? ? ? ?

4. KOOS(Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score)

Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), Greek version LK1.0, October 2012.

ΚΟΟΣ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΓΟΝΑΤΟΣ

Σημερινή Ημερομηνία: ____/____/____ Ημερομηνία Γέννησης: ____/____/____

Όνομα: _____

ΟΔΗΓΙΕΣ: Αυτό το ερωτηματολόγιο ζητά τη δική σας άποψη για το γόνατό σας. Οι πληροφορίες αυτές θα μας βοηθήσουν να καταγράψουμε πώς αισθάνεστε για το γόνατό σας και πόσο καλά μπορείτε να εκτελείτε τις συνηθισμένες σας δραστηριότητες. Απαντήστε κάθε ερώτηση σημειώνοντας το κατάλληλο κουτάκι, μόνο ένα κουτάκι για κάθε ερώτηση. Αν δεν είστε βέβαιος/η για το πώς θα απαντήσετε μία ερώτηση, παρακαλούμε δώστε την καλύτερη δυνατή απάντηση που μπορείτε.

Συμπτώματα

Απαντήστε σε αυτές τις ερωτήσεις σκεπτόμενοι τα συμπτώματα του γόνατός σας κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας.

S1. Έχετε πρήξιμο στο γόνατό σας;

Ποτέ Σπάνια Μερικές φορές Συχνά Πάντοτε

S2. Νοιώθετε τριξίμο, ακούτε «κλικ» ή κάποιον άλλο θόρυβο όταν το γόνατό σας κινείται;

Ποτέ Σπάνια Μερικές φορές Συχνά Πάντοτε

S3. Το γόνατό σας πόνετα ή μπλοκάρει όταν κινείται;

Ποτέ Σπάνια Μερικές φορές Συχνά Πάντοτε

S4. Μπορείτε να τεντώσετε το γόνατό σας πλήρως;

Πάντοτε Συχνά Μερικές φορές Σπάνια Ποτέ

S5. Μπορείτε να λυγίσετε το γόνατό σας πλήρως;

Πάντοτε Συχνά Μερικές φορές Σπάνια Ποτέ

Δυσκαμψία

Οι παρακάτω ερωτήσεις αφορούν στο μέγεθος της αρθρικής δυσκαμψίας που έχετε αισθανθεί στο γόνατό σας κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας. Δυσκαμψία είναι μία αίσθηση περιορισμού ή βραδύτητας στην προσπάθεια που κάνετε για να κινήσετε το γόνατό σας.

S6. Πόσο έντονη είναι η δυσκαμψία στο γόνατό σας όταν πρωτοξυπνάτε το πρωί;

Καθόλου Ήπια Μέτρια Έντονη Ακραία

S7. Πόσο έντονη είναι η δυσκαμψία στο γόνατό σας αφού καθίσετε, ξαπλώσετε ή ξεκουραστείτε αργότερα μέσα στην ημέρα;

Καθόλου Ήπια Μέτρια Έντονη Ακραία

Πόνος**P1. Πόσο συχνά αισθάνεστε πόνο στο γόνατο;**

Ποτέ	Μηνιαία	Εβδομαδιαία	Καθημερινά	Πάντα
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Πόσο πόνο αισθανθήκατε στο γόνατο την τελευταία εβδομάδα κατά τη διάρκεια των παρακάτω δραστηριοτήτων;

P2. Γυρνώντας / Στριβοντας πάνω στο γόνατο

Καθόλου	Ήπιο	Μέτριο	Έντονο	Ακραίο
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P3. Τεντώνοντας πλήρως το γόνατο

Καθόλου	Ήπιο	Μέτριο	Έντονο	Ακραίο
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P4. Λυγίζοντας πλήρως το γόνατο

Καθόλου	Ήπιο	Μέτριο	Έντονο	Ακραίο
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P5. Περιπατώντας σε επίπεδη επιφάνεια

Καθόλου	Ήπιο	Μέτριο	Έντονο	Ακραίο
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P6. Ανεβαίνοντας και κατεβαίνοντας σκάλες

Καθόλου	Ήπιο	Μέτριο	Έντονο	Ακραίο
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P7. Τη νύχτα στο κρεβάτι

Καθόλου	Ήπιο	Μέτριο	Έντονο	Ακραίο
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P8. Καθιστός/ή ή ξαπλωμένος/ή

Καθόλου	Ήπιο	Μέτριο	Έντονο	Ακραίο
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P9. Σε όρθια στάση

Καθόλου	Ήπιο	Μέτριο	Έντονο	Ακραίο
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Λειτουργία, καθημερινότητα

Οι παρακάτω ερωτήσεις αφορούν στην σωματική σας λειτουργία. Με αυτό εννοούμε την ικανότητά σας να κινείστε και να φροντίζετε τον εαυτό σας. Για κάθε μία από τις παρακάτω δραστηριότητες παρακαλούμε αναφέρετε το βαθμό δυσκολίας που έχετε νιώσει την τελευταία εβδομάδα λόγω του γόνατος σας.

A1. Κατεβαίνοντας σκάλες

Καθόλου	Ήπια	Μέτρια	Έντονη	Ακραία
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A2. Ανεβαίνοντας σκάλες

Καθόλου	Ήπια	Μέτρια	Έντονη	Ακραία
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Για κάθε μία από τις παρακάτω δραστηριότητες παρακαλούμε αναφέρετε το βαθμό δυσκολίας που έχετε νιώσει την τελευταία εβδομάδα λόγω του γόνατός σας.

- A3. Έγερση από κάθισμα
 Καθόλου Ηπια Μέτρια Εντονη Ακραία
- A4. Ορθισ/α
 Καθόλου Ηπια Μέτρια Εντονη Ακραία
- A5. Σκύβοντας στο πάτωμα / πλύνοντας ένα αντικείμενο
 Καθόλου Ηπια Μέτρια Εντονη Ακραία
- A6. Περιπατώντας σε επίπεδη επιφάνεια
 Καθόλου Ηπια Μέτρια Εντονη Ακραία
- A7. Μπαίνοντας / βγαίνοντας από το αυτοκίνητο
 Καθόλου Ηπια Μέτρια Εντονη Ακραία
- A8. Πηγαίνοντας για ψώνια
 Καθόλου Ηπια Μέτρια Εντονη Ακραία
- A9. Φορώντας κάλτσες/ καλσόν
 Καθόλου Ηπια Μέτρια Εντονη Ακραία
- A10. Έγερση από το κρεβάτι
 Καθόλου Ηπια Μέτρια Εντονη Ακραία
- A11. Βγάζοντας κάλτσες/ καλσόν
 Καθόλου Ηπια Μέτρια Εντονη Ακραία
- A12. Επαλώνοντας στο κρεβάτι (γύρισμα στην άλλη πλευρά, διατήρηση της θέσης του γόνατος)
 Καθόλου Ηπια Μέτρια Εντονη Ακραία
- A13. Μπαίνοντας / βγαίνοντας από το μπάνιο
 Καθόλου Ηπια Μέτρια Εντονη Ακραία
- A14. Καθισμένος / η
 Καθόλου Ηπια Μέτρια Εντονη Ακραία
- A15. Κάθισμα / έγερση από την τουαλέτα
 Καθόλου Ηπια Μέτρια Εντονη Ακραία

Για κάθε μία από τις παρακάτω δραστηριότητες παρακαλούμε αναφέρετε το βαθμό δυσκολίας που έχετε νιώσει την τελευταία εβδομάδα λόγω του γόνατός σας.

A16. Βαριές οικιακές εργασίες (μετακίνηση βαρέων κουτιών, τρίψιμο πατωμάτων, κλπ)
Καθόλου Ήπια Μέτρια Έντονη Ακραία

A17. Ελαφρές οικιακές εργασίες (μαγείρεμα, ξεσκόνισμα κλπ)
Καθόλου Ήπια Μέτρια Έντονη Ακραία

Λειτουργία, αθλητισμός και δραστηριότητες ψυχαγωγίας

Οι παρακάτω ερωτήσεις αφορούν στη σωματική σας λειτουργία όταν είστε ενεργοί σε υψηλότερο επίπεδο. Απαντήστε στις ερωτήσεις σκεπτόμενοι ποιο βαθμό δυσκολίας αντιμετωπίσατε κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας λόγω του γόνατός σας.

SP1. Βαθύ κάθισμα
Καθόλου Ήπια Μέτρια Έντονη Ακραία

SP2. Τρέξιμο
Καθόλου Ήπια Μέτρια Έντονη Ακραία

SP3. Κάνοντας άλματα
Καθόλου Ήπια Μέτρια Έντονη Ακραία

SP4. Στρίβοντας / πιβοτάρνοντας πάνω στο τραυματισμένο γόνατό σας
Καθόλου Ήπια Μέτρια Έντονη Ακραία

SP5. Γονατίζοντας
Καθόλου Ήπια Μέτρια Έντονη Ακραία

Ποιότητα Ζωής

Q1. Πόσο συχνά σας απασχολεί το πρόβλημα στο γόνατό σας;
Ποτέ Μηνιαία Εβδομαδιαία Καθημερινά Πάντα

Q2. Έχετε αλλάξει τον τρόπο ζωής σας για να αποφύγετε επικίνδυνες δραστηριότητες για το γόνατό σας;
Καθόλου Λίγο Αρκετά Πολύ Ολοκληρωτικά

Q3. Πόσο προβληματίζεστε με την έλλειψη εμπιστοσύνης στο γόνατό σας;
Καθόλου Λίγο Αρκετά Έντονα Πάρα πολύ

Q4. Σε γενικές γραμμές, πόση δυσκολία αντιμετωπίζετε με το γόνατό σας;
Καθόλου Ήπια Μέτρια Έντονη Ακραία

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Abraham A, Goff I, Pearce M et al. "Reliability and validity of ultrasound imaging of features of knee osteoarthritis in the community". *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:70.e-pub

Ahlén M, Lidén M. "A comparison of the clinical outcome after anterior cruciate ligament reconstruction using a hamstring tendon autograft with special emphasis on the timing of the reconstruction". *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;19:488-494.

Ajuied A, Wong F, Smith C et al. "Anterior cruciate ligament history and radiologic progression of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis". *Am J Sports Med.* 2014;42:1049-1057

Akella S, Regatte R, Gougoutas A, Borthakur A, Shapiro E, Kneeland J. "Proteoglycan-induced changes in T1rho-relaxation of articular cartilage at 4T". *Magn Reson Med.* 2001; 46:419–423

Allen C, Wong E, Livesay G, Sakane M, Fu F, Woo S. "Importance of the medial meniscus in the anterior cruciate ligament-deficient knee". *J Orthop Res.* 2000;18:109-115

Andersson C, Odensten M, Good L, Gillquist J. "Surgical or nonsurgical treatment of acute rupture of the anterior cruciate ligament. A randomized study with long-term follow-up". *J Bone Joint Surg Am.* 1989; 71:965-974

Andriacchi T, Briant P, Bevill S, Koo S. "Rotational changes at the knee after ACL injury cause cartilage thinning". *Clin Orthop Relat Res.* 2006;442:39-44.

Andreisek G, White L, Sussmann M, Kunz M, Hurtig M, Weller I et al. "Quantitative MR imaging evaluation of the cartilage thickness and subchondral bone area in patients with ACL-reconstructions 7 years after surgery". *Osteoarthritis Cartilage.* 2009;17:871-878

- Appleton C, Pitelka V, Henry J, Beier F.** "Global analyses of gene expression in early experimental osteoarthritis". *Arthritis Reum.* 2007; 56:1854-1868.
- Arliani G, Astur D, Moraes E, Kaleka C, Jalikjian W, Golano P, Cohen M.** "Three dimensional anatomy of the anterior cruciate ligament: a new approach in anatomical orthopedic studies and a literature review". *Open Access J Sports Med.* 2012 Nov 12;3:183-188.
- Arnoczky SP.** "Blood supply to the anterior cruciate ligament and supporting structures". *Orthop Clin North Am.* 1985; 16:15-28
- Arnoldi AP, Weckbach S, Nussbickel C, Horng A, Nobauer I, Zysk S, et al.** "MRI based volumetric assessment of knee cartilage after ACL-reconstruction, correlated with qualitative morphologic changes in the joint and with clinical outcome. Is there evidence for early posttraumatic degeneration?". *Rofo* 2011;183:1138-1144.
- Asano H, Muneta T, Ikeda H.** "Arthroscopic evaluation of the articular cartilage after anterior cruciate ligament reconstruction short term prospective study of 105 patients". *Arthroscopy.* 2004; 20:474-481
- Ashwell M, Gonda MG, Gray K, Maltecca C, O'Nan et al.** "Changes in chondrocyte gene expression following in vitro impaction of porcine articular cartilage in an impact injury model". *J Orthop Res.* 2013;3:385-91.
- Barenus B, Ponzer S, Shalabi A, Bujak R et al.** "Increased risk of osteoarthritis after anterior cruciate ligament reconstruction: a 14-year follow-up study of a randomized controlled trial". *Am J Sports Med.* 2014;42:1049-1057.
- Barrett A, Craft J, Replogle W, Hydrick J, Barrett G.** "Anterior cruciate ligament graft failure: a comparison of graft type based on age and Tegner activity level". *Am J Sports Med.* 2011;39:2194–2198.

Beaufils P, Hulet C, Dhenain M, Nizard R, Nourissat G, Pujol N. "Clinical practice guidelines for the management of meniscal lesions and isolated lesions of the anterior cruciate ligament of the knee in adults". *Orthop Traumatol Surg Res.* 2009;95:437-442

Bedi A, Kawamura S, Ying L, Rodeo SA. "Differences in tendon graft healing between the intraarticular and extraarticular ends of a bone tunnel". *HSS J.* 2009; 5:51-57

Bedi A, Musahl V, Steuber V, Kendoff D et al. "Transtibial versus anteromedial portal reaming in anterior cruciate ligament reconstruction: an anatomic and biomechanical evaluation of surgical technique". *Arthroscopy.* 2011;27:380-390

Bengtsson J, Mollborg J, Werner S. "A study for testing the sensitivity and reliability of the Lysholm knee scoring scale". *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 1996;4:27-31

Bigoni M, Sacerdote P, Turati M et al. "Acute and late changes in intraarticular cytokine levels following anterior cruciate ligament injury". *J Orthop Res.* 2013;31:315-321.

Bray R, Leonard C, Salo P. "Correlation of healing capacity with vascular response in the anterior cruciate and medial collateral ligaments of the rabbit". *J Orthop Res.* 2003; 21:1118-1123.

Brittberg M, Winalski CS. "Evaluation of cartilage injuries and repair". *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85A(Suppl2):58-69

Brophy R, Wright R, David T, McCormac R, Sekiya J et al. "Multicenter ACL Revision Study(MARS) Group. Association between previous meniscal surgery and the incidence of chondral lesions at revision anterior cruciate ligament reconstruction". *Am J Sports Med.* 2012;40:808-814.

Brophy R, Zeltser D, Wright R, Flanigan D. "Anterior cruciate ligament reconstruction and concomitant articular cartilage injury: incidence and treatment". *Arthroscopy*. 2010;26:112-120

Brown CH Jr, Spalding T, Robb C. "Medial portal technique for single-bundle anatomical anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction". *Int Orthop*. 2013;37:253-269.

Buckwalter JA. "Articular cartilage injuries". *Clin Orthop Relat Res*. 2002;402:257-264. Review.

Burnett Q, Fowler P. "Reconstruction of the anterior cruciate ligament: historical overview". *Clin North Am*. 1985;16:143-157

Cameron M, Briggs K, Steadman J. "Reproducibility and reliability of the Outerbridge classification for grading chondral lesions of the knee arthroscopically". *Am J Sports Med*. 2003;31:83-6.

Cameron M, Buchgraber A, Passler H, Vogt M, Thonar E, Fu F, Evans CH. "The natural history of the anterior cruciate ligament deficient knee. Changes in synovial fluid cytokine and keratin sulphate concentrations". *Am J Sports Med*. 1997;25:751-754

Carpenter R, Majumdar S, Ma C. "Magnetic resonance imaging of 3-dimensional in vivo tibiofemoral kinematics in anterior cruciate ligament-reconstructed knees". *Arthroscopy*. 2009;25:760-766

Casteleyn P, Handelberg F. "Nonoperative management of ACL injuries in the general population". *J Bone Joint Surg Br*. 1996; 78:446-451.

Catterall J, Stabler T, Flannery C, Kraus V. "Changes in serum and synovial fluid biomarkers after acute injury". *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R229

Chalmers P, Mall N, Moric M et al. "Does ACL reconstruction alter ACL natural history?: a systematic review of long-term outcomes". *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96:292-300.

Chan K, Resnick D, Goodwin D, Seeger L . "Posteromedial tibial plateau injury including avulsion fracture of the semimembranous tendon insertion site: ancillary sign of anterior cruciate ligament tear at MR imaging". *Radiology*. 1999;211:754-758.

Chatain F, Adeleine P, Chambat P, Neyret P. "A comparative study of medial versus lateral arthroscopic partial meniscectomy on stable knees: 10-year minimum follow-up". *Arthroscopy*. 2003;19:842-849.

Chen K, Yin L, Cheng L, Li C, Chen C, Yang L. "In vivo motion of femoral condyles during weight-bearing flexion after anterior cruciate ligament rupture using biplane radiography". *Journal of Sports Science and Medicine*. 2013; 12:579–587.

Claes S, Hermie L, Verdonk R, Bellemans J, Verdonk P. "Is osteoarthritis an inevitable consequence of anterior cruciate ligament reconstruction? A meta-analysis". *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013;21:1967-1976.

Clancy W Jr, Nelson D. "Anterior cruciate ligament reconstruction using one third of the patellar ligament, augmented by extra-articular tendon transfers". *J Bone Joint Am*. 1982;64:352-359

Cline G, Meyer J, Stevens R, Buckland-Wright C, Peterfly C, Beary C. "Comparison of fixed flexion, fluoroscopic semi-flexed and MTP radiographic methods for obtaining the minimum medial joint space width of the knee in longitudinal osteoarthritis trials". *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14 (Suppl A):A32–A36.

Church S, Keating JF . "Reconstruction of the anterior cruciate ligament: timing of surgery and the incidence of meniscal tears and degenerative change". *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87: 1639-1642

Cohen M, Amaro JT, Ejnisman B et al. "Anterior cruciate ligament reconstruction after 10 to 15 years: association between meniscectomy and osteoarthritis". *Arthroscopy* 2007;23:629-634.

Colwell C, D'Lima D, Hoenecke H, et al."In vivo changes after mechanical injury".*Clin Orthop Rel Res.*2001;391(suppl):116-123

Conaghan P, Felson D, Gold G."MRI and noncartilaginous structures in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*".2006; 12(Suppl 1):87-94

Cox C, Huston L, Dunn W, Reinke E et al."Are articular cartilage lesions and meniscus tears predictive of IKDC, KOOS, and Marx activity level outcomes after anterior cruciate ligament reconstruction? A 6-year multicenter cohort study". *Am J Sports Med.* 2014;42:1058-67.

Craig J, Go L, Blechinger J, Harschen D, Bouffard J, Diamond M et al."Three Tesla imaging of the knee: initial experience". *Skeletal Radiol.*2005;34:453-461

Dandy D, Jackson R."The impact of arthroscopy on the management of disorders of the knee". *J Bone Joint Surg Br.*1975;57:346-348

Daniel D, Stone M, Dobson B, Fithian D, Rossman D, Kaufman K . "Fate of the ACL-injured patient. A prospective outcome study". *Am J Sports Med.*1994;22:632–644

Das UN."Is obesity an inflammatory condition?"*Nutrition.*2001;17(11-12):953-966.Review.

Dejour H, Walch G, Deschamps G, and Chambat P. "Arthrosis of the knee in chronic anterior laxity". *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research.*2014;100:49–58.

Delince P, Ghafil D."Anterior cruciate ligament tears: conservative or surgical treatment?A critical review of the literature".*Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.*2012;20(1):48-61

Dieppe P, Lohmander L. "Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis". *Lancet*. 2005;365:965-73. Review.

Disler D, McCauley T, Kelman C et al. "Fat-suppressed three-dimensional spoiled gradient-echo MR imaging of hyaline cartilage defects in the knee: comparison with standard MR imaging and arthroscopy". *Am J Roentgenol*. 1996;167:127-132.

Driscoll M, Isabell G Jr, Conditt M, Ismaily S et al. "Comparison of 2 femoral tunnel locations in anatomic single-bundle anterior cruciate ligament reconstruction: a biomechanical study". *Arthroscopy*. 2012;28:1481-1489.

Duchateau F, Vande Berg BC. "MR imaging of the articular cartilage of the knee with arthroscopy as gold standard: assessment of methodological quality of clinical studies". *Eur Radiol*. 2002;12:2977-2981.

Duffee A, Magnussen R, Pedroza A, Flanigan D; MOON Group, Kaeding C. "Transtibial ACL femoral tunnel preparation increases odds of repeat ipsilateral knee surgery". *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95:2035-2042.

Duthon VB, Barea C, Abrassart S, Fasel JH, Fritschy D, Menetrey J. "Anatomy of the anterior cruciate ligament". *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2005;14:204-213

Eckstein F, Mosher T, Hunter D. "Imaging of knee Osteoarthritis: data beyond the beauty". *Curr Op in Rheumatol*. 2007;19:435-443.

Egund N and Friden T. "Lesion of the anterior cruciate ligament and sagittal misalignment of the knee in weight-bearing". *Acta Radiologica*. 1988 ;29:559-563.

Elsaid K, Zhang L, Shaman Z, Patel C et al. "The impact of early intra-articular administration of interleukin-1 receptor antagonist on lubricin metabolism and cartilage degeneration in an anterior cruciate ligament transection model". *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23:114-121.

- Englund M, Roos E, Lohmander L.** "Impact of type of meniscal tear on radiographic and symptomatic knee osteoarthritis: a 16-year follow up of meniscectomy with matched controls". *Arthritis Reum* 2003;48:2178-2187
- Faber K, Dill J, Amendola A, Thain L, Spouge A, Fowler P.** "Occult osteochondral lesions after anterior cruciate ligament rupture. Six-year magnetic resonance imaging follow-up study". *Am J Sports Med.* 1999;27:489-94.
- Felson DT, Chaisson CE.** "Understanding the relationship between body weight and osteoarthritis". *Baillieres Clin Rheumatol.* 1997;11:671-681
- Ferrándiz M, Terencio M, Ruhí R et al.** "Influence of age on osteoarthritis progression after anterior cruciate ligament transection in rats". *Experimental Gerontology.* 2014;55:44-48.
- Ferretti A, Conteduca F, De Carli A, Fontana M, Mariani PP.** "Osteoarthritis of the knee after ACL reconstruction". *Int Orthop.* 1991.15:367-371
- Ferretti A, Monaco E, Labianca L, De Carli A, Maestri B, Conteduca F.** "Double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction: a comprehensive kinematic study using navigation". *Am J Sports Med.* 2009;37:1548-1553.
- Fink C, Hoser C, Hackl W, Navarro RA, Benedetto KP.** "Long term outcome of operative and nonoperative treatment of anterior cruciate ligament rupture-is sports activity a determining variable?". *Int J Sports Med.* 2001;22:304-309
- Finsterbush A, Frankl U, Matan Y, Mann G.** "Secondary damage to the knee after isolated injury of the anterior cruciate ligament". *Am J Sports Med.* 1990;18:475-479
- Fischbach F, Bruhn H, Unterhauser F, Ricke J, Wieners G, Felix R et al.** "Magnetic resonance imaging of hyaline cartilage defects at 1.5T and 3.0T: comparison of medium T2-weighted fast

spin echo, T1-weighted two dimensional and three dimensional gradient echo pulse sequences". *Acta Radiol.* 2005;46:67-73

Fithian D, Paxton L, Goltz D. "Fate of the anterior cruciate ligament-injured knee". *Orthop Clin North Am.* 2002;33: 621-636

Fithian D, Paxton E, Stone M et al. "Prospective trial of a treatment algorithm for the management of the anterior cruciate ligament injured knee". *Am J Sports Med.* 2005;33:335-346

Flanigan D, Harris J, Trinh T, Siston R, Brophy R. "Prevalence of chondral defects in athletes' knees: a systematic review". *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42:1795-1801.

Florea C, Malo M, Rautiainen J, Mäkelä J, Fick et al. "Alterations in subchondral bone plate, trabecular bone and articular cartilage properties of rabbit femoral condyles at 4 weeks after anterior cruciate ligament transaction". *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23:414-422.

Franceschi F, Papalia R, Rizzello G, Del Buono A, Maffulli N, Denaro V. "Anteromedial portal versus transtibial drilling techniques in anterior cruciate ligament reconstruction: any clinical relevance? A retrospective comparative study". *Arthroscopy.* 2013;29:1330-1337.

Haslauer C, Proffen B, Johnson V, Hill A, Murray M. "Gene expression of catabolic inflammatory cytokines peak before anabolic inflammatory cytokines after ACL injury in a preclinical model". *J Inflamm (Lond).* 2014;11:34.e-collection.

Friedman L, Finlay K, Jurriaans E. "Ultrasound of the knee". *Skeletal Radiol.* 2001;30:361-377.

Friemert B, Oberländer Y, Schwarz W, Häberle HJ et al. "Diagnosis of chondral lesions of the knee joint: can MRI replace arthroscopy? A prospective study". *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2004;12:58-64.

Frobell R, Le Graverand M, Buck R, Roos E, Roos H, Tamez-Pena J. "The acutely ACL injured knee assessed by MRI: changes in joint fluid, bone marrow lesions and cartilage during the first year". *Osteoarthritis and Cartilage*.2009;17:161-167

Frobell R. "Change in cartilage thickness, posttraumatic bone marrow lesions, and joint fluid volumes after acute ACL disruption: a two-year prospective MRI study of sixty-one subjects". *J Bone Joint Surg Am*.2011;93:1096-1103.

Fu R, Lin D. "Surgical and biomechanical perspectives on osteoarthritis and the ACL deficient knee:a critical review of the literature".*The Open Orthop Journal*.2013;7:292-300.

Galea A, Giuffre B, Dimmick S, Coolican M, Parker D. "The accuracy of magnetic resonance imaging scanning and its influence on management decisions in knee surgery".*Arthroscopy*.2009;25:473-480

Gandhi R, Takahashi M, Syed K, Davey J, Mahomed N. "Relationship between body habitus and joint leptin levels in a knee osteoarthritis population". *J Orthop Res*.2010; 28:329–333.

Gao B, Zheng N. "Alterations in three-dimensional joint kinematics of anterior cruciate ligament-deficient and –reconstructed knees during walking".*Clinical Biomechanics (Bristol, Avon)*.2010;25:222–229.

Gao B, Cordova M, Zheng N. "Three-dimensional joint kinematics of ACL-deficient and ACL-reconstructed knees during stair ascent and descent ". *Human Movement Science*. 2012;31:222–235.

Georgoulis A, Ristanis S, Moraiti C, Paschos N, Zampeli F et al. "ACL injury and reconstruction: Clinical related in vivo biomechanics". *Orthop Traumatol Surg Res*. 2010;96(8 Suppl):119-128.

Girgis F, Marshall J, Monajem A. "The cruciate ligaments of the knee joint. Anatomical, functional and experimental analysis".*Clin Orthop Relat Res*. 1975;106:216-231

Glasson S, Blanchet T, Morris E. "The surgical destabilization of the medial meniscus(DMM) model of osteoarthritis in the 129/SvEv mouse". *Osteoarthritis Cartilage*.2007;15: 1061-1069.

Goradia V, Grana W."A comparison of outcomes at 2 to 6 years after acute and chronic anterior cruciate ligament reconstructions using hamstring tendon grafts". *Arthroscopy*.2001;17: 383-392

Granat LP, Bahr R, Lie SA, Engebretsen L ."Timing of anterior cruciate ligament reconstructive surgery and risk of cartilage lesions and meniscal tears: a cohort study based on the Norwegian National Knee Ligament Registry". *Am J Sports Med*.2009;37: 955-961

Harris K, Driban J, Sitler M, Cattano N, Hootman J. "Five-year clinical outcomes of a randomized trial of anterior cruciate ligament treatment strategies: an evidence based practice paper". *Journal of Athletic Training*.2015;50:110–112.

Haughom B, Schairer W, Souza RB, Carpenter D, Ma CB, Li X."Abnormal tibiofemoral kinematics following ACL reconstruction are associated with early cartilage matrix degeneration measured by MRI T1rho". *Knee*. 2012;19:482-487.

Hayami T, Pickarski M, Zhuo Y, Wesolowski GA, Rodan GA, Duong le T. "Characterization of articular cartilage and subchondral bone changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis". *Bone*;2006.38: 234-243.

Hayward A, Deehan D, Aspden R, Sutherland A. "Analysis of sequential cytokine release after ACL reconstruction". *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*.2011;19:1709-1715.

Hawkins R, Misamore G, Merritt TR."Follow-up of the acute nonoperated isolated anterior cruciate ligament tear".*Am J Sports Med*.1986;14:205–210

Hinterwimmer S, Engelschalk M, Sauerland S et al. "Operative or conservative treatment of anterior cruciate ligament rupture:a systematic review of the literature". *Unfallchirurg*. 203;106:374-379.

Hosseini A, Van de Velde S, Gill T, Li G. " Tibiofemoral cartilage contact biomechanics in patients after reconstruction of a ruptured anterior cruciate ligament". *J Orthop Res*. 2012; 30:1781-1788.

Hsiao S, Chou P, Hsu H, Lue Y. "Changes of muscle mechanics associated with anterior cruciate ligament deficiency and reconstruction" .*The Journal of Strength & Conditioning Research*.2014;28:390–400.

Huang GS, Lee CH, Chan WP, Lee HS, Chen CY, Yu JS."Acute anterior cruciate ligament stump entrapment in anterior cruciate ligament tears:MR imaging appearance".*Radiology*.2002;225:537-540

Huyse WCJ, Verstraete KL."Cartilage Trauma.In: *Imaging of Orthopedic Sports Injuries*".Springer,Heidelberg.2007.pg 42-52

Iagnocco A, Meenagh G, Riente L, Filippucci E, Delle Sedie A, Scire C et al. "Sonographic assessment of the knee in patients with osteoarthritis. Ultrasound imaging for the rheumatologist XXIX". *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:643-646.

Iliopoulos D, Malizos KN, Tsezou A."Epigenetic regulation of leptin affects MMP-13 expression in osteoarthritic chondrocytes: possible molecular target for osteoarthritis therapeutic intervention".*Ann Rheum Dis*. 2007;66:1616-21.

Imhauser C, Mauro C, Choi D et al. "Abnormal tibiofemoral contact stress and its association with altered kinematics after center-center anterior cruciate ligament reconstruction: an in vitro study,"*Am J Sports Med*. 2013;41:815–825.

Imhof H, Noebauer-Huhmann IM, Krestan C, Gahleitner A et al. MRI of the cartilage. *Eur Radiol*. 2002 Nov;12:2781-93. Review.

ICRS-Articular cartilage injury mapping system, cartilage injury evaluation package. ICRS Standards Workshop, Switzerland January 2000.

Irie K, Uchiyama E, Iwaso H. "Intraarticular inflammatory cytokines in acute anterior cruciate ligament injured knee". *Knee*.2003;10:93-96

Irrgang JJ, Ho H, Harner CD, Fu FH. "Use of the International Knee Documentation Committee guidelines to assess outcome following anterior cruciate ligament reconstruction". *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*.1998;6:107-114.

Jomha N, Borton D, Clingeleffer A, Pinczewski L ."Long-term osteoarthritic changes in anterior cruciate ligament reconstructed knees". *Clin Orthop Relat Res*1999;358:188-193

Jones K. "Reconstruction of the anterior cruciate ligament. A technique using the central one third of the patellar ligament" *J Bone Joint Am*.1963;45:925-932.

Jones M, Spindler K, Fleming B et al."Mensiscus treatment and age associated with narrower radiographic joint space width 2-3 years after ACL reconstruction:data from the MOON onsite cohort".*Osteoarthritis and Cartilage*.2015;23:581-588.

Jung J, Yoon Y, Kwon J, Ahn J, Choe B. "Diagnosis of internal derangement of the knee at 3.0T MR imaging: 3D isotropic intermediate weighted versus 2D sequences".*Radiology*.2009;253:780-787.

Kaeding C, Pedroza A, Reinke E, Huston L; MOON Consortium, Spindler K. "Risk Factors and Predictors of Subsequent ACL Injury in Either Knee After ACL Reconstruction: Prospective Analysis of 2488 Primary ACL Reconstructions From the MOON Cohort". *Am J Sports Med*. 2015;43:1583-1590.

Kamath G, Redfern J, Greis P, Burks R."Revision anterior cruciate ligament reconstruction". *Am J Sports Med*. 2011;39:199-217.Review.

Kannus P, Jarvinen M. "Conservatively treated tears of the anterior cruciate ligament. Long-term results". *J Bone Joint Surg Am.* 1987;69:1007-1012

Keays S, Newcombe P, Bullock-Saxton J, Bullock M, Keays A. "Factors involved in the development of osteoarthritis after anterior cruciate ligament surgery". *Am J Sports Med.* 2010;38:455-463.

Keene G, Bickerstaff D, Rae P, Paterson R. "The natural history of meniscal tears in anterior cruciate ligament insufficiency". *Am J Sports Med.* 1993;21: 672-679

Kennedy J, Jackson MP, O'Kelly P, Moran R. "Timing of reconstruction of the anterior cruciate ligament in athletes and the incidence of secondary pathology within the knee". *J Bone Joint Surg Br.* 2010;92: 362-366

Kessler M, Behrend H, Henz S, Stutz G, Rukavina A, Kuster MS. "Function, osteoarthritis and activity after ACL-rupture; 11 years follow-up results of conservative versus reconstructive treatment". *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2008;16:442-448

Kiapour A, Fleming B, Proffen B, Murray M. "Sex influences the biomechanical outcomes of anterior cruciate ligament reconstruction in a preclinical large animal model". *Am J Sports Med.* 2015;43:1623-1631.

Kijowski R, Blankenbaker D, Woods M, Shinki K, De Smet A, Reeder S. "3.0T evaluation of knee cartilage by using three-dimensional ideal grass imaging: comparison with fast spin echo imaging". *Radiology.* 2010;255:117-127

- Kim H, Lo M, Pillarisetty R.** "Chondrocyte apoptosis following intraarticular fracture in humans". *Osteoarthritis Cartilage*.2002;10:747-749.
- Klatt A, Paul-Klausch B, Klinger G, Kuhn G, Renno J, Banerjee M et al.** "A critical role for collagen II in cartilage matrix degradation: collagen II induces pro-inflammatory cytokines and MMPs in primary human chondrocytes". *J Orthop Res*.2009;27: 65-70.
- Kluczynski M, Marzo J, Bisson L.**"Factors associated with meniscal tears and chondral lesions in patients undergoing anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective study".*Am J Sports Med*.2013;41:2759-2765.
- Kostogiannis I, Ageberg E, Neuman P,Dahlberg L.**"Activity level and subjective knee function 15 year after anterior cruciate ligament injury: a prospective longitudinal study of non-reconstructed patients". *Am J Sports Med*.2007;35:1135-1143
- Kramer J, Recht MP.**"MR arthrography of the lower extremity".*Radiol Clin North Am*.2002;40:1121-1132.
- Kramer W, Hendricks K, Wang J.** "Pathogenetic mechanisms of posttraumatic osteoarthritis:opportunities for early intervention".*Int J Clin Exp Med*.2011;4:285-298
- Kuhn K, D'Lima DD, Hashimoto S, Lotz M.**"Cell death in cartilage".*Osteoarthritis Cartilage*.2004; 12:1-16
- Kurz B, Lemke AK, Fay J et al.** "Pathomechanisms of cartilage destruction by mechanical injury".*Ann Anat*.2005;187:473-485
- Laundre B, Collins M, Bond J, Dahm D, Stuart M, Mandrekar J.**"MRI accuracy for tears of the posterior horn of the lateral meniscus in patients with acute anterior cruciate ligament injury and the clinical relevance of missed tears". *Am J Roentgenol*.2009;193:515-523

Le Graverand MP, Mazzuca S, Lassere M, et al. "Assessment of the radioanatomic positioning of the osteoarthritic knee in serial radiographs: comparison of three acquisition techniques". *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14 (Suppl A):A37–A43

Lee J, Fitzgerald J, Dimicco M, Grodzinsky A. "Mechanical injury of cartilage explants causes specific time-dependent changes in chondrocyte gene expression". *Arthritis Rheum*. 2005;52: 2386-2395.

Lee Y, Jeong Y, Sim J, Kwak J, Kim K, Nam S, Lee B. "Specific compartmental analysis of cartilage status in double-bundle ACL reconstruction patients: a comparative study using pre- and postoperative MR images". *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013;21:702-707.

Lefebure V, Peeters-Joris C, Vaes G. "Modulation of interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha on production of collagenase, tissue inhibitor of metalloproteinase and collagen types in differentiated and dedifferentiated articular chondrocytes". *Biochim Biophys Acta*. 1990;1052:366-378.

Leroux T, Ogilvie-Harris D, Dwyer T et al. "The risk of knee arthroplasty following cruciate ligament reconstruction: a population-based matched cohort study". *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96:2–10.

Leys T, Salmon L, Waller A, Linklater J, Pinczewski L. "Clinical results and risk factors for reinjury 15 years after anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective study of hamstrings and patellar tendon grafts". *Am J Sports Med*. 2012;40:595-605.

Li F, Yin Z, Wu H, Qin Z, Li Z, Qiu Y. "Section of the anterior cruciate ligament in the rabbit as animal model for osteoarthritis progression". *Int Orthop*. 2015 Jul 21. [Epub ahead of print]

Li G, DeFrate LE, Sun H, Gill TJ. "In vivo elongation of the anterior cruciate ligament and posterior cruciate ligament during knee flexion". *Am J Sports Med*. 2004;32 :1415-1420

Li H, Chen S, Tao H, Chen S. “Quantitative MRI T2 relaxation time evaluation of knee cartilage. Comparison of meniscus-intact and –injured knees after anterior cruciate ligament reconstruction”. *Am J Sports Med.* 2015;43: 865-872.

Li R, Lorenz S, Xu Y, Harner C, Fu F, and Irrgang J. “Predictors of radiographic knee osteoarthritis after anterior cruciate ligament reconstruction” *.Am J Sports Med.*2011;39:2595–2603.

Li X, Kuo D, Theologis A, Carballido-Gamio J, Stehling C, Link TM, et al. “Cartilage in anterior cruciate ligament-reconstructed knees: MR imaging T1{rho} and T2e initial experience with 1- year follow-up”. *Radiology 2011;258:505-514.*

Link TM.“MR Imaging in Osteoarthritis: Hardware, Coils and Sequences”. *Radiol Clin North Am.*2009;47:617-632.

Linko E, Harlainen A, Malmivaara A, Seitsalo S. “Surgical versus conservative interventions for anterior cruciate ligament ruptures in adults”. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD001356

Lohmander LS, Atley LM, Pietka TA, Eyre DR.“The release of cross linked peptides from type II collagen into human synovial fluid, is increased soon after joint injury and in osteoarthritis”.*Arthritis Reum.*2003;48:3130-3139

Lohmander LS, Englund PM, Dahl LL, Roos EM.“The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis”. *Am J Sports Med.*2007;35: 1756-1769

Lohmander LS, Ostenberg A, Englund M, Roos H.“High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitations in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury”. *Arthritis Rheum.*2004;50: 3145-3152

Lohmander LS, Roos H, Dahlberg L, et al. "Temporal patterns of stromelysin-1, tissue inhibitor and proteoglycan fragments in human knee joint fluid after injury to the cruciate ligament or meniscus". *J Orthop Res.* 1994;12:21-28

Lorenz J, Grässel S. "Experimental osteoarthritis models in mice". *Methods Mol Biol.* 2014;1194:401-419.

Louboutin H, Debarge R, Richou J et al. "Osteoarthritis in patients with anterior cruciate ligament rupture: a review of risk factors". *Knee* 2009;16:239-244

Maffulli N, Binfield PM, King JB. "Articular cartilage lesions in the symptomatic anterior cruciate ligament-deficient knee". *Arthroscopy.* 2003;19: 685-690

Magnussen R, Carey J, Spindler K. "Does autograft choice determine intermediate-term outcome of ACL reconstruction?". *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;19:462-472.

Marchant B, Noyes F, Barber-Westin S, Fleckenstein C. "Prevalence of nonanatomical graft placement in a series of failed anterior cruciate ligament reconstructions". *Am J Sports Med.* 2010;38:1987-1996.

Mariscalco M, Magnussen R, Mehta D, Hewett T, Flanigan D, Kaeding C. "Autograft versus nonirradiated allograft tissue for anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review". *Am J Sports Med.* 2014 Feb;42(2):492-499.

Markolf K, Mensch J, Amstutz H. "Stiffness and laxity of the knee: the contributions of the supporting structures". *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58:583-597

Marks P, Donaldson M. "Inflammatory cytokine profiles associated with chondral damage in the anterior cruciate ligament-deficient knee". *Arthroscopy.* 2005;21:1342-1347.

Martin JA, Brown TD, Heiner AD. "Chondrocyte senescence, joint loading and osteoarthritis". *Clin Orthop Relat Res.* 2004;427:S96-103

Mather III R, Hettrich C, Dunn W et al., “Costeffectiveness analysis of early reconstruction versus rehabilitation and delayed reconstruction for anterior cruciate ligament tears”. *Am J Sports Med.* 2014;42:1583–1591.

McCarty E, Spindler K, Bartz R. “Knee and Leg:Soft-tissue trauma”. In: Orthopaedic Knowledge Update 8.2005;216-217.Ed Vaccaro A.AAOS.

McDaniel W Jr, Dameron W Jr. “The untreated anterior cruciate ligament rupture”. *CORR.* 1983;172:158–163.

McNally E. “Knee Ligaments” in *Imaging of Orthopedic Sports Injuries.* Vanhoenacker, Maas, Gielen.Springer.2007;285-289.

Mellado J, Calmet J, Domenech S, Sauri A. “Magnetic resonance imaging of anterior cruciate ligament tears:Re-evaluation of quantitative parameters and imaging findings including a simplified method for measuring the anterior cruciate ligament angle”.*Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.*2004;12:217-224.

Messier S, Loeser R, Mitchell M, Valle G, Morgan T, Rejeski W, Ettinger W. “Exercise and weight loss in obese older adults with knee osteoarthritis: a preliminary study”. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:1062-1072

Meuffels D, Favejee M, Vissers M, Heijboer M et al. “Ten year follow-up study comparing conservative versus operative treatment of anterior cruciate ligament ruptures. A matched-pair analysis of high level athletes”.*Br J Sports Med.*2009;43:347-351.

Michalitsis S, Vlychou M, Malizos K, Thriskos P, Hantes M. “Meniscal and articular cartilage lesions in the anterior cruciate ligament-deficient knee:correlation between time from injury and knee scores”.*Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.*2015;23:232-239

Mihelic R, Jurdana H, Jotanovic Z et al. "Long-term results of anterior cruciate ligament reconstruction: a comparison with non-operative treatment with a follow-up of 17-20 years". *Intern Orthopaedics*.2011;35:1093-1097.

Milentijevic D, Rubel IF, Liew AS, Helfet DL, Torzilli PA. "An in vivo rabbit model for cartilage trauma: a preliminary study of the influence of impact stress magnitude on chondrocyte death and matrix damage". *J Orthop Trauma*.2005;19:466-473.

Millett PJ, Willis AA, Warren RF. "Associated injuries in pediatric and adolescent anterior cruciate ligament tears: does a delay in treatment increase the risk of meniscal tear? "
Arthroscopy.2002;18: 955-959

Mitsou A, Vallianatos P. "Meniscal injuries associated with rupture of the anterior cruciate ligament: a retrospective study". *Injury*.1988;19: 429-431

Moeller I, Bong D, Naredo E, Filipucci E et al. "Ultrasound in the study and monitoring of osteoarthritis". *Osteoarthritis Cartilage* 16:4-7

Mott HW. "Semitendinosous anatomic reconstruction for cruciate ligament insufficiency".
Clin Orthop Relat Res.1983;172:90-92

Murray J, Lindh A, Hogan N et al. "Does anterior ligament reconstruction lead to degenerative disease?thirteen-year results after bone-patellar tendon-bone autograft". *Am J Sports Med*.2012;40:404-413.

Musahl V, Citak M, O'Loughlin PF, Choi D, Bedi A, Pearle AD. "The effect of medial versus lateral meniscectomy on the stability of the anterior cruciate ligament-deficient knee". *Am J Sports Med*. 2010;38:1591-1597

Naranje S, Mittal R, Nag H, Sharma R. "Arthroscopic and magnetic resonance imaging evaluation of meniscus lesions in the chronic anterior cruciate ligament deficient-knee".
Arthroscopy.2008;24:1045-1051

Neuman P, Englund M, Kostogiannis I, Friden T, Roos H, Dahlberg LE . "Prevalence of tibiofemoral osteoarthritis 15 years after nonoperative treatment of anterior cruciate ligament injury: a prospective cohort study". *Am J Sports Med.*2008;36: 1717-1725

Neuman P, Tjornstrand J, Svensson J, Ragnarsson C, Roos H, Englund M, et al. "Longitudinal assessment of femoral knee cartilage quality using contrast enhanced MRI (dGEMRIC) in patients with anterior cruciate ligament injury e comparison with asymptomatic volunteers". *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19:977-983.

Newman J, Carry P, Terhune E, Spruiell M, Heare A, Mayo M, Vidal A. "Factors predictive of concomitant injuries among children and adolescents undergoing anterior cruciate ligament surgery". *Am J Sports Med.*2015;43:282-288.

Nielsen RH, Stoop R, Leeming DJ et al. "Evaluation of cartilage damage by measuring collagen degradation products in joint extracts in a traumatic model of osteoarthritis". *Biomarkers.*2008;13: 79-87.

Nietfeld J, Wilbrink B, Helle M et al. " Interleukin-1 induced interleukin-6 is required for the inhibition of proteoglycan synthesis by interleukin-1 in human cartilage". *Arthritis Reum.*1990;33:1695-1699.

Norris R, Thompson P, Getwood A. "The effect of anterior cruciate ligament reconstruction on the progression of osteoarthritis". *Open Orthop J* 2012;6:506-510

Noyes F, Chen R, Barber-Westin S, Potter H. "Greater than 10-years results of red-white longitudinal meniscal repairs in patients of 20 years of age or younger". *Am J Sports Med* 2011;39:1008-1017.

Noyes F, Mooar P, Matthews D, Butler D. "The symptomatic anterior cruciate-deficient knee. Part I: the long term functional disability in athletically active individuals". *J Bone Joint Surg Am.* 1983;65:154-162

Ochi M, Iwasa J, Uchio Y, Adachi N, Kawasaki K. "Induction of somatosensory evoked potentials by mechanical stimulation in reconstructed anterior cruciate ligaments". *J Bone Joint Surg Br.* 2002;84:761-766

Oei EH, Ginai AZ, Hunick MG. "MRI for traumatic knee injury: a review". *Semin Ultrasound CT MR.* 2007;28:141-157

Outerbridge RE. "The aetiology of chondromalacia patellae". *J Bone Joint Surg Br.* 1961;43B:752-757

Papalia R, Del Buono A, Osti L, Denaro V, Maffulli N. "Meniscectomy as a risk factor for knee osteoarthritis: a systematic review". *British Med Bulletin.* 2011;99:89-106.

Papastergiou SG, Koukoulis NE, Mikalef P, Ziogas E, Voulgaropoulos H. "Meniscal tears in the ACL-deficient knee: correlation between meniscal tears and the timing of ACL reconstruction". *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2007;15: 1438-1444

Papathanasiou I, Malizos KN, Tsezou A. "Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) expression in human osteoarthritic chondrocytes". *J Orthop Res.* 2010;28:348-353.

Paxton E, Stock M, Brophy R. "Meniscal repair versus partial meniscectomy: a systematic review comparing reoperation rates and clinical outcomes". *Arthroscopy.* 2011;27:1275-1288

Peña E, Calvo B, Martinez MA, Palanca D, Doblaré M. "Why lateral meniscectomy is more dangerous than medial meniscectomy. A finite element study". *J Orthop Res.* 2006;24:1001-1010.

Peterfly C. "Magnetic Resonance Imaging". In: Brandt, Doherty, Lohmander eds.

Osteoarthritis. 2nd ed. Oxford University Press. 2003:433-450

Peterfly C, Guermazzi A, Zaim S et al. "Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging

Score(WORMS) of the knee in osteoarthritis". *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12:177-190

Peterfly C, Woodworth T, Altman R et al. "Workshop for consensus on osteoarthritis

imaging". *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(Suppl 1):1

Petersen W, Tillmann B. "Anatomy and function of the anterior cruciate ligament".

Orthopaede. 2002;31:710-718

Petrigliano F, Musahl V, Suero , Citak M, Pearle A. "Effect of meniscal loss on knee stability

after single-bundle anterior cruciate ligament reconstruction". *Knee Surg Sports Traumatol*

Arthrosc. 2011;19 Suppl 1:86-93.

Potter H, Jain S, Ma Y, Black B, Fung S, Lyman S. "Cartilage injury after acute, isolated

anterior cruciate ligament tear: immediate and longitudinal effect with clinical/MRI follow-

up". *Am J Sports Med*. 2012;40: 276-285

Øiestad B, Engebretsen K, Storheim K, Risberg M. "Knee osteoarthritis after anterior

cruciate ligament injury: a systematic review". *Am J Sports Med*. 2009;37:1434-1443.

Øiestad B, Holm I, Engebretsen L, Aune A, Gunderson R, Risberg M. "The prevalence of

patellofemoral osteoarthritis 12 years after anterior cruciate ligament reconstruction". *Knee*

Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2013;21:942-949.

Qin J, Shi D, Dai J, Zhu L, Tsezou A, Jiang Q. "Association of the leptin gene with knee

osteoarthritis susceptibility in a Han Chinese population: a case-control study". *J Hum*

Genet. 2010; 55: 704-706

Quatman C, Hettrich C, Schmitt L, Spindler K. "The clinical utility and diagnostic performance of magnetic resonance imaging for identification of early and advanced knee osteoarthritis: a systematic review". *PLoS One*. 2015;20;10:e0123224

Rayan F, Bohnsle S, Shukla DD. "Clinical, MRI and arthroscopic correlation in meniscal and anterior cruciate ligament injuries". *Int Orthop*. 2009;33:129-132

Razek A, Fouda N, Elmetwaley N, Elbogdady E. "Sonography of the knee joint". *J Ultrasound*. 2009;12:53-60.

RCD Team ,R: a language and environment for statistical computing. Vienna: R foundation for statistical computing, 2007

Recht M, Goodwin D, Winalski C, White L. "MRI of articular cartilage: revisiting current status and future directions". *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185:899-914

Recht M, Piraino D, Paletta G et al. "Accuracy of fat-suppressed three-dimensional spoiled gradient-echo FLASH MR imaging in the detection of patellofemoral articular cartilage abnormalities". *Radiology*. 1996;198:209-212

Sampson MJ, Jackson MP, Moran CJ et al. "Three Tesla MRI for the diagnosis of meniscal and anterior cruciate ligament pathology: a comparison to arthroscopic findings". *Clin Radiol*. 2008;63:1106-1111.

Scarvell J, Smith P, Refshauge K, Galloway H, Woods K. "Does anterior cruciate ligament reconstruction restore normal knee kinematics? A prospective MRI analysis over two years". *J Bone Joint Surg Br*. 2006;88:324-330.

Schindler O. "Surgery for anterior cruciate ligament deficiency: a historical perspective". *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20:5-47

Schoderbeck R, Treme G, Miller M. "Bone-Patella tendon-Bone autograft Anterior Cruciate Ligament Reconstruction". *Clinics in Sports Medicine*. 2007;26:525-547

Seo SS, Kim C, Kim J, Jin S. "Clinical results comparing transtibial technique and outside in technique in single bundle anterior cruciate ligament reconstruction". *Knee Surg Relat Res*. 2013;25:133-140.

Sgaglione N, Del Pizzo W, Fox J, Friedman M. "Critical analysis of knee ligament rating systems". *Am J Sports Med*. 1995;23:660-667.

Sherman MF, Warren RF, Marshall JL, Savatsky GJ. "A clinical and radiographical analysis of 127 anterior cruciate insufficient knees". *Clin Orthop*. 1988;227:229-237.

Shoemaker S, Markolf K. "The role of the meniscus in the anterior-posterior stability of the loaded anterior cruciate-deficient knee: effects of partial versus total excision". *J Bone Joint Surg Am*. 1986;68:71-79

Shi D, Wang Y, Ai Z. "Effect of anterior cruciate ligament reconstruction on biomechanical features of knee in level walking: a meta-analysis". *Chinese Medical Journal*. 2010;123:3137-3142.

Shojania K, Esdaile J, Greidanus N. "Arthritis". In: *Orthopaedic Knowledge Update 8*. 2005;216-217. Ed Vaccaro A. AAOS

Simon D, Mascarenhas R, Saltzman BM, Rollins M, Bach BR Jr, MacDonald P. "The Relationship between Anterior Cruciate Ligament Injury and Osteoarthritis of the Knee". *Adv Orthop*. 2015;2015:928301. Epub 2015. Review.

Simopoulou T, Malizos KN, Iliopoulos D, Stefanou N, Papatheodorou L, Ioannou M, Tsezou A. "Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between

advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism". *Osteoarthritis Cartilage*.2007;15(8):872-883.

Slauterbeck JR, Kousa P, Clifton BC, Naud S et al. "Geographic mapping of meniscus and cartilage lesions associated with anterior cruciate ligament injuries". *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91:2094-2103.

Song E.-K., Seon J.-K., Yim J.-H., Woo S.-H., Seo H.-Y., B. Lee K. "Progression of osteoarthritis after double- and single bundle anterior cruciate ligament reconstruction," *Am J Sports Med*.2013;41:2340–2346.

Staikos C, Ververidis A, Drosos G, Manolopoulos V, Verettas D, Tavridou A."The association of adipokine levels in plasma and synovial fluid with the severity of knee osteoarthritis". *Rheumatology (Oxford)*.2013; 52: 1077–1083.

Stergiou N,Ristanis S,Moraiti C,Georgoulis AD."Tibial rotation in anterior cruciate ligament(ACL)-deficient and ACL-reconstructed knees:a theoretical proposition for the development of osteoarthritis".*Sports Med* 2007;37:601-613.

Streich NA, Friedrich K, Gotterbarm T, Schmitt H."Reconstruction of the ACL with a semitendinosus tendon graft: a prospective randomized single blinded comparison of double-bundle versus single-bundle technique in male athletes". *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*.2008;16:232-238

Struwer J, Frangen TM, Ishaque B et al. 'Knee function and prevalence of osteoarthritis after isolated anterior cruciate ligament reconstruction using bone-patellar tendon-bone graft:long term follow-up".*Int Orthop* 2012;36:171-177

Suomalainen P, Järvelä T, Paakkala A, Kannus P, Järvinen M. “Double-bundle versus single-bundle anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective randomized study with 5-year results”. *Am J Sports Med.*2012;7:1511–1518.

Svoboda S,Harvey T,Owens B,Brechue W,Tarwater P,Cameron K.“Changes in serum biomarkers of cartilage turnover after anterior cruciate ligament injury”. *Am J Sports Med.*2013;41:2108-2116

Swärd P, Fridén T, Boegård T, Kostogiannis I, Neuman P, Roos H.“Association between varus alignment and posttraumatic osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury”.*Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.*2013;21:2040–2047.

Tandogan RN, Taser O, Kayaalp A, Taskiran E et al.“Analysis of meniscal and chondral lesions accompanying anterior cruciate ligament tears: relationship with age, time from injury, and level of sport”. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.*2004;12: 262-270

Tegner Y, Lysholm J. “Rating Systems in the Evaluation of Knee Ligament Injuries”. *Clinic Orthop Relat Res.*1985;198:43-49.

Tejwani S, Chen J, Funahashi T, Love R, Maletis G. “Revision Risk After Allograft Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Association With Graft Processing Techniques, Patient Characteristics, and Graft Type”.*Am J Sports Med.* 2015 Jun 11. pii: 0363546515589168.

Theologis A, Haughom B, Liang F et al.“Comparison of T1rho relaxation times between ACLR knees and contralateral uninjured knees”. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014;22:298-307

Thomas S, Pullagura M, Robinson E, Cohen A, Banaszkiwicz P. “The value of magnetic resonance imaging in our current management of ACL and meniscal injuries”.*Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2007;15:533-536

- Tourville T, Jarrell K, Naud S, Slauterbeck J, Johnson R, and Beynonn B.** "Relationship between isokinetic strength and tibiofemoral joint space width changes after anterior cruciate ligament reconstruction". *Am J Sports Med.* 2014;42:302–311.
- Trattnig S.** Overuse of hyaline cartilage and imaging. *Eur J Radiol.* 1997;25:188-198
- Tsai P, Lee H, Siow T, Wang C, Chang Y, Lin M et al.** "Abnormal perfusion in patellofemoral subchondral bone marrow in the rat anterior cruciate ligament transection model of post-traumatic osteoarthritis: a dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging study". *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Aug 1. pii: S1063-4584(15)01258-3
- Tsezou A, Iliopoulos D, Malizos KN, Simopoulou T.** "Impaired expression of genes regulating cholesterol efflux in human osteoarthritic chondrocytes". *J Orthop Res.* 2010;28:1033-1039.
- Van Ginckel A, Verdonk P, Witvrouw E.** "Cartilage adaptation after anterior cruciate ligament injury and reconstruction: implications for clinical management and research? A systematic review of longitudinal MRI studies". *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21:1009-1024. Review.
- Ventura A, Legnani C, Terzaghi C, Borgo E.** "Single and double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction in patients aged over 50 years". *Arthroscopy.* 2012;28: 1702–1709.
- Verstraete KL, Almquist F, Verdonk P et al.** "Magnetic resonance imaging of cartilage and cartilage repair". *Clin Radiol.* 2004;59:674-689
- Villiger KJ.** "Secondary replacement reconstruction of the anterior cruciate ligament using pediculated gracilis tendons from the proximal musculature". *Beitr Orthop Traumatol.* 1989;36:486-490

Vlychou M, Hantes M, Michalitsis S, Tsezou A, Fezoulidis IV, Malizos KN. "Chronic anterior cruciate ligament tears and associated meniscal and traumatic cartilage lesions: evaluation with morphological sequences at 3.0T". *Skeletal Radiol.* 2011;40:709-716

Von Engelhardt LV, Kraft CN, Pennekamp PH, Schild HH et al. "The evaluation of articular cartilage lesions of the knee with a 3- Tesla magnet". *Arthroscopy.* 2007; 23:496-502

Von Porat A, Roos EM, Roos H. "High prevalence of osteoarthritis 14 years after an anterior cruciate ligament tear in male soccer players: a study of radiographic and patient relevant outcomes". *Ann Reum Dis.* 2004;63:269-273

Vuolteenaho K, Koskinen A, Kukkonen M, Nieminen R, Paivarinta U, Moilanen T, et al. "Leptin enhances synthesis of proinflammatory mediators in human osteoarthritic cartilage—mediator role of NO in leptin-induced PGE₂, IL-6, and IL-8 production". *Mediators Inflamm.* 2009: 345838.

Wei B, Zong M, Yan C, Mao F, Guo Y, Yao Q, Xu Y, Wang L. "Use of quantitative MRI for the detection of progressive cartilage degeneration in a mini-pig model of osteoarthritis caused by anterior cruciate ligament transaction". *J Magn Reson Imaging.* 2015 Feb 6. Epub ahead of print.

Wei T, Kulkarni NH, Zeng QQ et al. "Analysis of the early changes in the articular cartilage transcriptome in the rat meniscal tear model of osteoarthritis: pathway comparisons with the rat anterior cruciate transection model and with the human osteoarthritic cartilage". *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18:992-1000.

Weninger P, Zifko B, Liska M, Spitaler R, Pelinka H, Hertz H. "Anterior cruciate ligament reconstruction using autografts and double biodegradable femoral cross-pin fixation:

functional, radiographic and MRI outcome after 2-year minimum followup". *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* .2008;16:988-995.

Wilder FV, Hall BJ, Barrett JP, Lemrow NB. "History of acute knee injury and osteoarthritis of the knee: a prospective epidemiological assessment: the Clearwater Osteoarthritis study". *Osteoarthritis Cartilage*.2002;10:611-616

Winalski CS, Gupta KB. "Magnetic resonance imaging of focal articular cartilage lesions". *Top Magn Reson Imaging*.2003;14:131-144

Wong S, Steinbach L, Zhao J, Stehling C, Ma CB, Link TM. "Comparative study of imaging at 3.0 T versus 1.5 T of the knee". *Skelet Radiol*.2009;38:761-769

Woo SL, Wu C, Dede O, Vercillo F, Noorani S. "Biomechanics and anterior cruciate ligament reconstruction". *J Orthop Surg Res*.2006;27;879-884

Xie G, Huang Fu X, Zhao J. "The effect of remnant preservation on patterns of gene expression in a rabbit model of anterior cruciate ligament reconstruction". *J Surg Res*.2012;17:510-166.

Xu L, Peng H, Wu D, Hu K, Goldring MB, Olsen BR, Li Y. "Activation of the discoidin domain receptor 2 induces expression of matrix metalloproteinase 13 associated with osteoarthritis in mice". *J Biol Chem*.2005;280: 548-555.

Yuksel HY, Erkan S, Uzun M. "The evaluation of intraarticular lesions accompanying ACL ruptures in military personnel who elected not to restrict their daily activities: the effect of age and time from injury". *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*.2006;14: 1139-1147

Zarins Z, Bolbos R, Pialat J, et al. "Cartilage and meniscus assessment using T1rho and T2 measurements in healthy subjects and patients with osteoarthritis". *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:1408-1416.

Zhang J, Pan T, Im HJ, Fu FH, Wang JH. "Differential properties of human ACL and MCL stems may be responsible for their different healing capacity". *BMC Med.* 2011;9:68

Zhang P, Zhong ZH, Yu HT, Liu B. "Significance of increased leptin expression in osteoarthritis patients". *Am J Sports Med.* 2011;39:1557-1568.