

Aus dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Die Bedeutung des tibialen Slopes in der
Revisionschirurgie des vorderen Kreuzbandes**

**The role of the tibial slope in revision surgery of the
anterior cruciate ligament**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Milan Janosec, BSc

aus Cadca, Slowakei

Datum der Promotion:

3. März 2023

VORWORT

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden am 01.07.2021 zur Veröffentlichung angenommen bei: **American Journal of Sports Medicine**.

Gwinner C, Janosec M, Wierer G, Wagner M, Weiler A. Graft Survivorship After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Based on Tibial Slope. Am J Sports Med. Accepted.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

INHALTSVERZEICHNIS

VORWORT	II
INHALTSVERZEICHNIS	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VI
TABELLENVERZEICHNIS	VII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VIII
ABSTRACT	1
1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	3
1.1 Das vordere Kreuzband.....	4
1.1.1 Funktionelle Anatomie.....	4
1.1.2 Biomechanik des VKB-intakten und VKB-defizienten Kniegelenks.....	6
1.2 Versagen des rekonstruierten VKB.....	8
1.2.1 Erneutes Trauma	9
1.2.2 Operationstechnische Fehler	9
1.2.3 Biologische Genese.....	10
1.3 Der tibiale Slope	12
1.3.1 Anatomie des Tibiaplateaus	12
1.3.2 Bestimmung des tibialen Slopes	13
1.3.2.1 Messung auf seitlichen Röntgenaufnahmen.....	15
1.3.2.2 Messung mittels Magnetresonanztomographie	16
1.3.2.3 Messung mittels Computertomographie.....	18
1.3.3 Die tibiofemorale Kinematik	18

1.3.3.1	Die Rolle des tibialen Slopes in der anteroposterioren Stabilität	19
1.3.4	Assoziation mit der Ruptur des vorderen Kreuzbandes.....	21
1.3.5	Assoziation mit dem Versagen einer vorderen Kreuzbandplastik	23
1.3.6	Anteriore Closed-Wedge-Osteotomie als Therapieoption.....	25
1.4	Fragestellung und Ziele der Arbeit	27
2	MATERIAL	29
2.1	Patientenkollektiv.....	29
2.1.1	Einschlusskriterien.....	30
2.1.2	Ausschlusskriterien	30
2.2	Erfasste Daten der Patienten- und Operationsakten.....	30
3	METHODE.....	32
3.1	Messmethode des tibialen Slopes	32
3.2	Statistische Auswertung	33
4	ERGEBNISSE	35
4.1	Patienteneinteilung und -charakteristika	35
4.1.1	Gruppierung anhand der Anzahl an versagten VKB-Rekonstruktionen.....	35
4.1.2	Seitenverteilung der betroffenen Knie	36
4.1.3	Alter des Gesamtkollektivs und der Subgruppen.....	36
4.2	Messwerte des tibialen Slopes	37
4.2.1	Messmethodik	37
4.2.2	Rekonstruktionsgruppen	38
4.2.3	Einfluss auf das Alter bei Erstruptur und Transplantatüberleben.....	40
4.2.4	Zusammenhang mit dem Geschlecht	42

4.2.5	Patienten mit bilateralem VKB-Versagen.....	43
4.2.6	Monozentrisch versorgte Patienten.....	44
4.2.7	Transplantatwahl.....	45
5	DISKUSSION.....	47
5.1	Diskussion der Methodik.....	47
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	49
5.2.1	Steiler tibialer Slope führt zu wiederholtem VKB-Transplantatversagen	49
5.2.2	Gehäuft vorzeitiges Versagen des nativen und transplantierten VKBs	51
5.2.3	Keine eindeutigen geschlechtsspezifischen Differenzen	52
5.2.4	Tibialer Slope ist kein zusätzlicher Risikofaktor für bilaterales VKB-Versagen bei mehrfach revidierten Patienten	53
5.2.5	Auswertung der Single-Center Daten	55
5.2.6	Möglicher Einfluss des tibialen Slopes bei spezifischen Transplantaten	55
5.3	Schlussfolgerung und Ausblick.....	56
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	59
7	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	79
8	LEBENS LAUF	80
9	KOMPLETTE PUBLIKATIONS LISTE	82
10	DANKSAGUNG.....	83
11	BESCHEINIGUNG DES STATISTIKERS	84

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1. Femoraler Ursprung des VKB.	5
Abbildung 2. Tibialer Ansatz des VKB.	6
Abbildung 3. Lateralisierte ATT bei Defizienz des VKB.....	8
Abbildung 4. Röntgenologische Landmarken der proximalen Tibia.....	12
Abbildung 5. Röntgen-basierte Messmethoden.	15
Abbildung 6. MRT-basierte Messmethoden.	17
Abbildung 7. Vermittlung eines posteroanterioren Kraftvektors an der Tibia durch den TS.....	20
Abbildung 8. Prinzip der anterioren Closed-Wedge-Osteotomie.	26
Abbildung 9. Flussdiagramm der Patientenwahl.	29
Abbildung 10. Angewandte Messmethode angelehnt an Dejour und Bonnin.	33
Abbildung 11. Einteilung anhand der Anzahl an versagten VKB-Rekonstruktionen.....	35
Abbildung 12. Seitenverteilung sowie Prävalenz des bilateralen VKB-Versagens.....	36
Abbildung 13. Bland-Altman-Diagramm zur Analyse der Interrater-Reliabilität.	38
Abbildung 14. Boxplot-Vergleich der Rekonstruktionsgruppen.	39
Abbildung 15. Histogramm von versagten Primär- und Revisions-Rekonstruktionen.....	40
Abbildung 16. Kaplan-Meier-Kurve des Primär-Transplantats.	42
Abbildung 17. Boxplot-Vergleich monozentrisch versorgter Patienten.	45
Abbildung 18. Transplantatwahl der Primär- und 1. Revisions-Rekonstruktion.....	46

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1. Vergleich der Messmethoden des TS.....	14
Tabelle 2. Lebensalter beim Versagen des nativen sowie transplantierten VKB.	37
Tabelle 3. Vergleich des TS nach Anzahl an versagten VKB-Transplantaten.	39
Tabelle 4. Einfluss des TS auf den zeitlichen Verlauf des VKB-Versagens.	41
Tabelle 5. TS der Rekonstruktionsgruppen nach Geschlecht.	42
Tabelle 6. Versagte Revisions-Rekonstruktionen in Abhängigkeit vom Geschlecht.	43
Tabelle 7. TS der Rekonstruktionsgruppen bei uni- bzw. bilateralem VKB-Versagen.....	43
Tabelle 8. Versagte Revisions-Rekonstruktionen bei uni- bzw. bilateralem VKB-Versagen.	44

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACL	anterior cruciate ligament
AM	anteromediales [Bündel]
ATT	anteriore tibiale Translation
BMI	Body-Mass-Index
BPTB	Bone-Patellar-Tendon-Bone
cm	Zentimeter
COX	Cyclooxygenase
CT	Computertomographie
HKB	hinteres Kreuzband
ICC	Intra-Class-Korrelationskoeffizient
kg	Kilogramm
m ²	Quadratmeter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
p	Signifikanzwert (p-Wert)
PL	posterolaterales [Bündel]
QUAD	Quadrizepssehne
r	Korrelationskoeffizient
STG	Semitendinosus-/Gracilissehne
TS	tibialer Slope
VKB	vorderes Kreuzband

Die Bedeutung des tibialen Slopes in der Revisionschirurgie des vorderen Kreuzbandes

ABSTRACT

Einleitung und Fragestellung: Nach einer Ruptur des vorderen Kreuzbandes (VKB) spielt die operative Therapie eine zentrale Rolle in der Prävention von schwerwiegenden Folgeschäden. Das Versagen der für die Rekonstruktion verwendeten Transplantate scheint mit intrinsischen Faktoren, wie einem steilen tibialen Slope (TS), assoziiert zu sein. Ziel dieser Arbeit war es daher, den Zusammenhang zwischen dem TS und einmaligem sowie wiederholtem Versagen von VKB-Transplantaten zu eruieren.

Material und Methodik: 519 Patienten mit einer versagten Primär- oder Revisions-Rekonstruktion des VKB wurden retrospektiv ausgewertet. Berücksichtigt wurden Kovariablen wie das Alter, Geschlecht, die Wahl des Transplantats, sowie die Dauer bis zum Versagen einer VKB-Rekonstruktion. Der mediale TS wurde auf seitlichen Röntgenaufnahmen ermittelt.

Ergebnis: 347 Patienten (männlich: 228; weiblich: 119; \bar{x} Alter beim Versagen des nativen VKB: 24 ± 9 Jahre) wurden eingeschlossen. 260 Patienten zum Zeitpunkt nach Versagen der primären VKB-Rekonstruktion ($TS = 9,0 \pm 2,3^\circ$), 62 Patienten nach Versagen der 1. Revisions-Rekonstruktion ($TS = 12,1 \pm 2,5^\circ$), sowie 25 Patienten nach Versagen der ≥ 2 . Revisions-Rekonstruktion ($TS = 12,0 \pm 2,6^\circ$). Der \bar{x} TS lag bei $9,8 \pm 2,7^\circ$ ($3-18^\circ$), korrelierte signifikant ($r = 0,48$; $p < 0,0001$) mit der Anzahl an versagten Transplantaten und war signifikant flacher ($p < 0,0001$) bei Patienten mit versagter Primär-Rekonstruktion, als bei Patienten mit versagten Revisions-Rekonstruktionen. Eine signifikante Korrelation ($r = -0,12$; $p = 0,02$) bestand darüber hinaus zwischen dem TS und dem Alter beim Versagen des nativen VKB, sowie der Dauer bis zum Versagen der Primär-Rekonstruktion ($r = -0,12$; $p = 0,02$). Mit Patellarsehnen (BPTB) versorgte Patienten zeigten eine signifikant höhere Versagensrate der 1. Revisions-Rekonstruktion im Vergleich zu Patienten, die mit autologen Quadrizeps- ($p = 0,014$) oder Semitendinosus-/Gracilissehnen ($p < 0,0001$) versorgt wurden; der TS war bei BPTB allerdings signifikant steiler.

Schlussfolgerung: Patienten mit einem steilen TS tendieren zum früheren Versagen des nativen, als auch zum häufigeren und zügigeren Versagen eines rekonstruierten VKB. Demnach adressiert eine ausschließliche VKB-Rekonstruktion in dieser Risikopopulation die langfristige Wiederherstellung der anteroposterioren Stabilität nur unzureichend.

The role of the tibial slope in revision surgery of the anterior cruciate ligament

ABSTRACT

Background & Purpose: The surgical therapy after a rupture of the anterior cruciate ligament (ACL) plays a central role in the prevention of serious consequential damage. The failure of the ACL grafts used for reconstruction appears to be associated with intrinsic factors such as a steep tibial slope (TS). The aim of this work was therefore to delineate the relationship between TS and singular as well as repeated graft insufficiency after ACL reconstruction.

Material & Methods: 519 patients which sustained graft insufficiency after a primary or revision reconstruction of the ACL were retrospectively evaluated. Covariates such as age, gender, graft choice and the time until an ACL reconstruction failed were considered. The medial TS was determined using lateral knee radiographs.

Results: 347 patients (male: 228; female: 119; \emptyset age at failure of the native ACL: 24 ± 9 years) were included. 260 patients at the time after failure of the primary ACL reconstruction (TS = $9.0 \pm 2.3^\circ$), 62 patients after failure of the 1st revision reconstruction (TS = $12.1 \pm 2.5^\circ$) and 25 patients after failure of the $\geq 2^{\text{nd}}$ revision reconstruction (TS = $12.0 \pm 2.6^\circ$). Mean TS was $9.8 \pm 2.7^\circ$ (3-18 $^\circ$). There was a significant correlation ($r = 0.48$; $p < 0.0001$) with the number of failed ACL grafts. The TS was significantly lower ($p < 0.0001$) in patients with a failed primary reconstruction than in patients with failed revision reconstructions. There was also a significant correlation ($r = -0.12$; $p = 0.02$) between the TS and the age at the failure of the native ACL, as well as the time until failure of the primary reconstruction ($r = -0.12$; $p = 0.02$). Patellar tendon grafts (BPTB) failed significantly more often compared to hamstring ($p < 0.0001$) and quadriceps grafts ($p = 0.014$) after 1st revision reconstruction; however, TS was significantly steeper in BPTB.

Conclusions: Patients with a markedly steep TS tend to sustain a rupture of their native ACL earlier in life, as well as earlier and repeated failure of an ACL graft after reconstruction. Consequently, isolated ACL reconstruction may only incompletely address the long-term restoration of anteroposterior stability in this risk population.

1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Das vordere Kreuzband (VKB) spielt als primärer Stabilisator während der anterioren tibialen Translation (ATT) eine herausragende Rolle für die anteroposteriore Kniegelenksstabilität (1). Eine Ruptur oder Insuffizienz gehört mit einer Inzidenz von 29 bis 38 Fällen pro 100 000 Menschen zu den häufigsten ligamentären Verletzungen des Kniegelenks (2, 3). Die Tendenz ist besonders bei jungen Patienten, welche an Sportarten mit häufigen Richtungswechseln oder Abbremsbewegungen teilnehmen, steigend (4). Durch eine verfrühte Degeneration des instabilen Kniegelenkes kann es zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität kommen (5).

Um die native Kinematik weitestgehend wiederherzustellen, wird heutzutage in den meisten Fällen eine arthroskopische VKB-Rekonstruktion indiziert (6). Operationstechnische Fortschritte haben in den letzten Jahren wesentlich dazu beigetragen, das klinische Ergebnis zu verbessern, sowie die Anzahl an versagten Sehmentransplantaten zu minimieren (7). Langfristig gesehen scheint die Rate an Patienten mit versagter VKB-Rekonstruktion jedoch unterschätzt zu werden (8). Dies ist in Anbetracht der schlechteren klinischen Resultate nach einer VKB-Revisions-Rekonstruktion im Vergleich zur Primär-Rekonstruktion (9) besorgniserregend, handelt es sich hier oft um junge Patienten mit hohen Ansprüchen an ihre körperliche Aktivität (10).

Die Bedeutung ligamentärer Strukturen in der sagittalen Kniestabilität stand lange Zeit im Fokus wissenschaftlicher Diskussionen, ein möglicher Einfluss ossärer Strukturen führte bis vor Kurzem nur ein Randdasein (11). Die zunehmende Evidenz biomechanischer Studien legt jedoch die Vermutung nahe, dass eine zu steile posteriore Inklinations des Tibiaplateaus - der tibiale Slope (TS) - zu einem verstärkten „Abrutschen“ des Femurs nach posterior während der Gewichtsbelastung führt. Dies resultiert in einer erhöhten ATT, welche durch primäre und sekundäre Stabilisatoren verstärkt kompensiert werden muss – wie etwa dem VKB (12-17).

Klinische Studien konnten die Assoziation zwischen einem steilen TS und dem Versagen des nativen VKB bereits verifizieren (18-22). In der Fachliteratur gibt es jedoch wenige Daten über den Stellenwert des TS bei Patienten mit versagten VKB-Rekonstruktionen und noch weniger über Patienten mit einmalig oder mehrfach versagten VKB-Revisions-Rekonstruktionen.

Selbstverständlich ist das Transplantatversagen einer multifaktoriellen Genese zuzuschreiben, doch fand der TS in der chirurgischen Entscheidungsfindung als mögliche Zielstruktur bis heute kaum eine Berücksichtigung. In dieser Arbeit wird zum ersten Mal der Einfluss des TS bei Patienten mit mehrfach versagten VKB-Revisions-Rekonstruktionen in ausreichend großer Kollektivstärke beschrieben.

1.1 Das vordere Kreuzband

1.1.1 Funktionelle Anatomie

Das intrakapsulär und extrasynovial gelegene VKB hat seinen oval-förmigen Ursprung posterior an der medialen Wand der lateralen Femurkondyle und setzt tibial überwiegend lateral und anterior am medialen Tuberculum intercondylare C-förmig an. (23, 24). Die durchschnittliche Länge von 32 mm verändert sich mit dem Grad der Flexion, so ist das VKB während der Hyperextension um wenige Millimeter kürzer als bei einer 90° Beugung (25). Das Ligament fächert bei einer durchschnittlichen Breite von 11 mm (26) an den ossären Verankerungsstellen aus, wo es eine mehr als 3,5-mal so große Fläche einnimmt, als im Zentrum seines Verlaufs (27). Auf den ersten Blick erscheint die Form des VKB im Querschnitt oval, nach dem Entfernen der faserigen Oberflächenmembran erkennt man eine schleifenartige Form (28).

Die ovale bis halbmondförmige femorale Insertionsfläche ist mit etwa 113 mm² kleiner als die tibiale mit 136 mm² (27). Histologisch kann man je nach Insertionsart zwei Arten von Fasern unterscheiden. Die direkten Insertionsfasern verankern die zentralen Fasern des VKB und besitzen vor der ossären Verankerung noch eine knorpelige Übergangszone (29). Dies ist typisch für Insertionsbereiche mit hohen Zugbelastungen. Die hauptlasttragende Stelle befindet sich laut biomechanischen Studien proximal nah an der Decke der interkondylären Notch (Abbildung 1) (30, 31). Topographisch handelt es sich um eine Fortsetzung der posterioren femoralen Kortikalis in Form eines schmalen Streifens, was sich mit der intraartikulären schleifenartigen Erscheinung deckt. Die indirekten Insertionsfasern besitzen diese knorpelige Übergangszone nicht, sie bilden die Insertion für die äußeren Fasern des VKB, welche für die ausgefächerte Form am Ursprung und Ansatz des Ligaments verantwortlich sind (29).

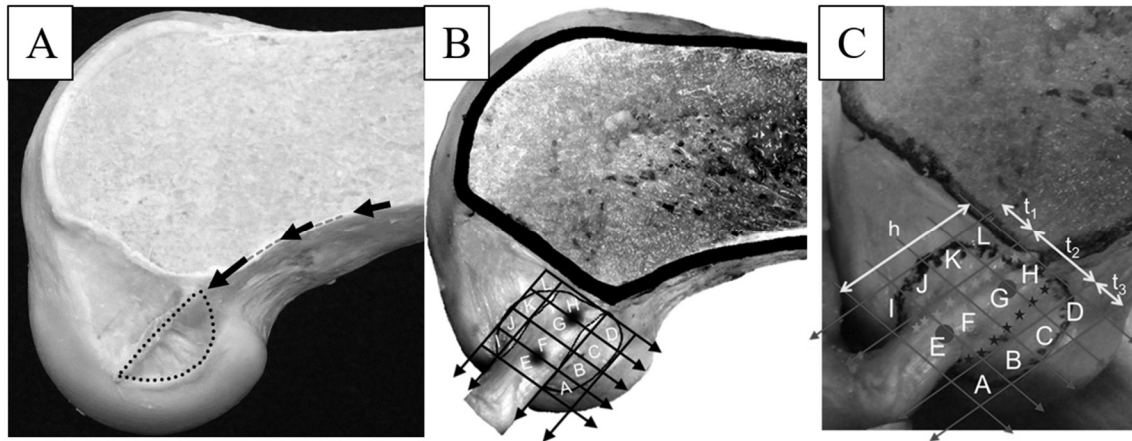


Abbildung 1. Femoraler Ursprung des VKB. A: Die hauptlasttragenden direkten Fasern des VKB als schmaler Fortsetzungstreifen der posterioren femoralen Kortikalis. B: Aufteilung der Ursprungsfläche in Quadranten. C: Die direkten Fasern (t_2^*h) des anteromedialen (H + G) und posterolateralen (E + F) Bündels tragen mit bis zu 90% am stärksten zur Stabilität bei. Die indirekten anterioren (t_1^*h) und posterioren (t_3^*h) Fasern spielen bei der Stabilisierung hingegen nur eine untergeordnete Rolle. A modifiziert nach (32); B und C modifiziert nach (30).

Eine Unterteilung in ein längeres anteromediales (AM) und ein kürzeres posterolaterales (PL) Bündel wird von den meisten Autoren akzeptiert. Namensgebend ist hier die Insertionsstelle des Bündels an der Tibia (33). Femoral inseriert das AM-Bündel weiter proximal und anterior, als das eher inferior und posterior lokalisierte PL-Bündel. Es gibt jedoch auch kritische Stimmen, welche diese starre Unterteilung in Frage stellen und höchstens als starke funktionelle Vereinfachung der einzelnen Faserverläufe zusammenfassen (34). Des Weiteren müssen die interindividuellen anatomischen Variationen und Nuancen bedacht werden, sodass strikte topographische Angaben mancher Autoren immer mit Bedacht betrachtet werden müssen (35). Im Querschnitt wird der tibiale Ansatz des VKB oft mit dem Abdruck eines Entenfußes verglichen. Das AM- und PL-Bündel inseriert hier wie bereits erwähnt entsprechend der Namensgebung in der Fossa intercondylaris anterior. Analog zur femoralen Insertion, kann auch hier mikroskopisch zwischen direkten und indirekten Insertionsfasern unterschieden werden. Die direkten Fasern bilden eine „C-Form“ (Abbildung 2), welche sich vom Tuberculum intercondylare mediale bogenförmig zur anterioren Grenze des lateralen Meniskus ziehen. Die indirekten Fasern hingegen fächern breit nach anterior auf (24).

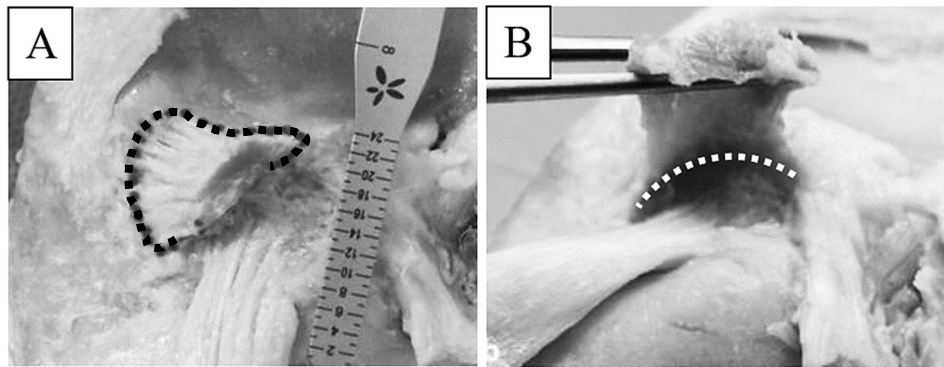


Abbildung 2. Tibialer Ansatz des VKB. A: Die indirekten Fasern fächern breit nach anterior auf und Formen die Ansatzfläche ähnlich der Kontur eines Entenfußes (schwarze Punkte). B: Die hauptlasttragenden direkten Fasern in Form eines flachen „C“ (weiße Punkte). Modifiziert nach (24).

Neben seiner biomechanischen Funktion in der Stabilisierung des Kniegelenks spielt das VKB auch eine wichtige Rolle in der Propriozeption. Für die dynamische neuromuskuläre Kontrolle ist ein Zusammenspiel von Ruffini-Körperchen, Vater-Pacini-Körperchen, Golgi-Sehnenorganen und freien Nervenendigungen verantwortlich (36). Dies konnte klinisch eindrücklich nach einer Fehlplatzierung eines VKB-Transplantats beobachtet werden: durch ein pathologisches Impingement des Neoligaments mit dem hinteren Kreuzband (HKB) kam es, vermittelt durch einen propriozeptiven Reflex, zu einem dauerhaften Extensionsdefizit bei einer Patientin (37).

1.1.2 Biomechanik des VKB-intakten und VKB-defizienten Kniegelenks

Das VKB trägt bei der Hemmung einer übermäßigen ATT der Tibia bei einer Flexion zwischen 30° und 90° mit ungefähr 86 % eine herausragende Rolle und zählt in dieser Hinsicht als primärer Stabilisator. Der geringe restriktive Beitrag von anderen, sekundären Stabilisatoren (1) erklärt auch die hohe Sensitivität des Lachman-Tests in der klinischen Diagnostik (38). Die maximale Zugbelastung von 2160 N und eine Steifigkeit von 242 N/mm sinken im höheren Alter (39). Sekundär limitiert das VKB ebenso die Hyperextension des Kniegelenks und wirkt supportiv gegen exzessiven Varus- und Valgusstress (40).

Die AM- und PL-Bündel stehen zwar in jedem Grad der Flexion unter Spannung, zur Stabilität tragen sie jedoch überwiegend im Moment ihrer jeweils höchsten Zugbelastung bei. Bei extendiertem Kniegelenk bis zu einer Flexion von ungefähr 30° hemmt das PL-Bündel neben einer übermäßigen ATT vor allem rotatorische Kräfte effektiver als das AM-Bündel, welches wiederum mit zunehmender Flexion bei der Sicherstellung der anteroposterioren Stabilität

dominiert (41). Die isolierte experimentelle Durchtrennung der Bündel führte jedoch nur zu einer sehr marginalen Differenz im Instabilitätsverhalten, was eine gezielte Diskriminierung bei VKB-Teilrupturen in der klinischen Diagnostik nur schwer möglich macht. Das Isometrieverhalten sinkt von den anterioren zu den posterioren VKB-Fasern kontinuierlich ab, was die Akzentuierungen im Spannungsverhalten während unterschiedlicher Flexionsgrade erklärt (42).

Bedingt durch den schrägen intraartikulären Verlauf ist das VKB neben einer Stabilisierung in der Sagittalebene auch bei der Gewährleistung der Rotationsstabilität beteiligt. Obgleich in der Literatur nicht immer homogene Angaben zum genauen quantitativen Beitrag diesbezüglich zu finden sind, entspricht seine Rolle in dieser Funktion einem sekundären Stabilisator. Diskrepanzen der Autoren kommen häufig durch die nicht immer einheitliche Auslegung der Begriffe der Rotationsinstabilität zustande (43). Physiologisch liegt das mögliche Bewegungsausmaß der Tibia gegenüber dem Femur in der Longitudinalachse bei 45° für die Außenrotation und 25° für die Innenrotation. Diese Werte beziehen sich auf eine Flexion von 30° bis 90°. Je weiter das Kniegelenk extendiert wird, umso geringer wird dieses Spiel bis hin zu 23° Außenrotation und 10° Innenrotation bei einer Flexion von 5° (44). Dieses Rotationsausmaß ändert sich bei einer isolierten VKB-Läsion nur subtil, signifikant messbare Instabilitäten, vor allem bei der Innenrotation, wurden nur bis zu einer Flexion von 15° beobachtet und bewegten sich im Ausmaß von wenigen Graden (44, 45). Manche Autoren konnten nach der Durchtrennung des VKB sogar gar keine Rotationsinstabilitäten feststellen (46). Das VKB befindet sich unweit von der Rotationsachse der Tibia, bedingt durch den hieraus resultierenden kurzen Lastarm ist es also nicht verwunderlich, dass in der Longitudinalachse eher die extraartikulären Strukturen die Rolle der primären Stabilisatoren übernehmen (47).

Nichtsdestotrotz führt eine VKB-Defizienz über einen anderen Mechanismus zu einer vermehrten rotatorischen Instabilität. Ohne ein intaktes VKB verschiebt sich die longitudinale Rotationsachse nach medial (Abbildung 3), das nun weiter von der Achse entfernte laterale Kompartiment legt bei jeder Rotationsbewegung eine längere Strecke zurück, als dies bei einer physiologischen Kinematik der Fall wäre (48). Eine lateralisierte ATT führt hierdurch zu einer gekoppelten Innenrotation, man spricht auch von einer anterolateralen Rotationsinstabilität. Klinisch berichten Patienten in diesem Zusammenhang häufig von einem „Giving-way-Phänomen“ (49).

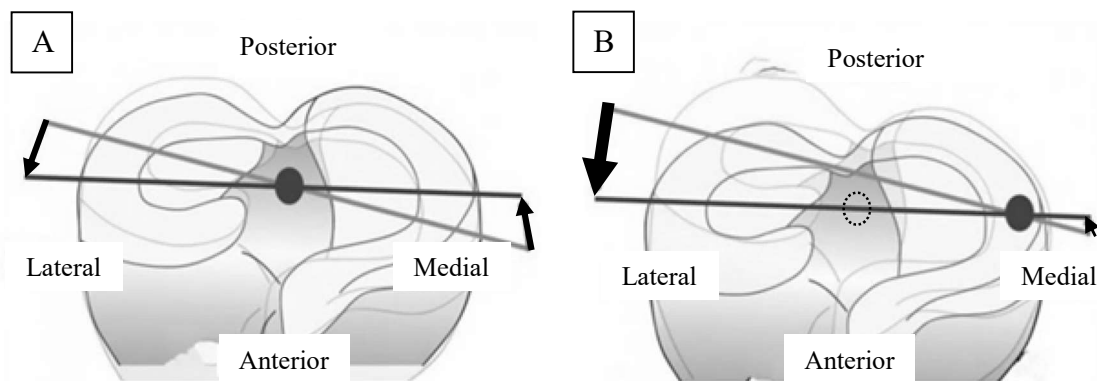


Abbildung 3. Lateralisierte ATT bei Defizienz des VKB. Verlagerung der longitudinalen Rotationsachse von der Eminentia intercondylaris (A, physiologisch) hin zum medialen Kompartiment (B, pathologisch bei Defizienz des vorderen Kreuzbandes). Modifiziert nach (50).

1.2 Versagen des rekonstruierten VKB

Nach Ruptur des VKB klagen konservativ behandelte Patienten nicht selten über ein persistierendes Instabilitätsgefühl (51). Die Geschichte der operativen VKB-Rekonstruktion geht bis in die 1960er-Jahre zurück und entwickelte sich bis heute zum empfohlenen Behandlungsstandard (7). Dank der technischen Fortschritte in der Arthroskopie konnte das Risiko eines Transplantatversagens zunehmend verringert werden. In der Literatur bewegt sich die Versagerquote nach dem primären VKB-Ersatz in einem Bereich von 7,7 % (52) bis hin zu nur 1,7 % (53), wobei niedrige Quoten tendenziell durch zu kurze Follow-up-Zeiten zustande kommen - bei der letzteren Studie lag der Median bei nur 1,6 Jahren. Solche Ergebnisse unterschätzen die wahre Quote an Transplantatversagen. Eine Metaanalyse, welche ausschließlich Studien mit einem Follow-up-Zeitraum von mindestens 10 Jahren eingeschlossen hat, berichtete über eine Re-Rupturrate von 6,2 %. Wenn zusätzliche Kriterien in die Definition eines klinischen Transplantatversagens, wie zum Beispiel objektivierbare Knieinstabilität, eingeschlossen wurden, stieg diese Rate auf 11,9 % (54). Somit ist davon auszugehen, dass bis zu 15 % der Patienten, die mit einer VKB-Rekonstruktion versorgt wurden, im Laufe der Zeit eine Revisions-Rekonstruktion benötigen (55). Die Anzahl der vorhandenen Studien, welche sich mit dem Versagen von Revisions-Rekonstruktionen befassen, ist deutlich eingeschränkter. Eine Metaanalyse berechnete bei einem durchschnittlichen Follow-up-Zeitraum von 4,75 Jahren eine Rate von 6 % an versagten Transplantaten nach Revisions-Rekonstruktionen (56), andere Studien mit erweiterter Definition eines klinischen VKB-Versagens kamen auf Raten von bis zu 14 % (57). Die derzeit laufende Studie „Multicenter ACL Revision Study (MARS)“ der Vanderbilt University wird voraussichtlich Ende 2022 weitere Erkenntnisse zur wahren Inzidenz

liefern können. Mit jeder erneuten Revisions-Rekonstruktion verschlechtert sich zudem das postoperative klinische Ergebnis, mehrfache Transplantatversagen sind deswegen besonders besorgniserregend, da solche Patienten in eine regelrechte Abwärtsspirale geraten (58).

Den Grund für das Versagen eines VKB-Ersatztransplantats kann man grob in drei Kategorien einordnen. Die häufigste Ursache liegt in operationstechnischen Fehlern und Unzulänglichkeiten bei der Rekonstruktion begründet, gefolgt von einem erneuten, adäquaten Trauma sowie biologisch bedingtem Versagen. Anzumerken ist jedoch, dass man oft von einer multifaktoriellen Genese ausgehen muss (59).

1.2.1 Erneutes Trauma

Bei der traumatischen Genese unterscheidet man einerseits zwischen einem verfrühten Versagen, welches eintritt, wenn das Ersatztransplantat noch nicht vollständig eingehilt war; dies ist ungefähr innerhalb der ersten 6 Monate postoperativ der Fall. Die Belastungsfähigkeit des VKB ist noch nicht gänzlich ausgereift, was dazu führen kann, dass bereits leichtere Traumata oder eine zu intensive oder inkorrekte physiotherapeutische Rehabilitation zu einem Versagen führt (60). Andererseits kann das Ersatztransplantat auch Jahre später mit dem Hintergrund der gleichen Ätiologie wie bei einer primären VKB-Ruptur versagen (55).

1.2.2 Operationstechnische Fehler

Kam einem VKB-Ersatz kein adäquates Trauma voraus, sollte die Möglichkeit einer nicht ordnungsgemäß durchgeführten Rekonstruktion in Betracht gezogen werden. Häufig liegt dies in einem nicht ausreichenden Operationsvolumen des Chirurgen begründet (61). Der wichtigste Fallstrick ist die richtige Positionierung der Bohrkanäle. Hierbei ist eine Fehlpositionierung des femoralen Bohrkanals mit 80 % der häufigste chirurgische Fehler, gefolgt von der Fehlanlage des tibialen Bohrkanals mit 37 % (59). Ein Grund für die vielfach beschriebene Fehlpositionierung in der Sagittalebene ist die transtibiale Bohrung, welche den Operateur dazu verleitet, den femoralen Bohrkanal viel zu anterior zu positionieren (62). Das Neoligament wird hierbei während der Flexion zu stark angespannt, was eine Verringerung des Bewegungsausmaßes bei der Beugung zur Folge haben kann (63). Langfristig kann es zur permanenten Aufdehnung kommen; das Kniegelenk wird wieder instabil (64). Bei einer

selteneren zu weit posterioren Bohrung stellt der Blowout der hinteren lateralen Femurkondyle eine mögliche, schwerwiegende Komplikation dar (65), ebenso kann das Transplantat konträr zur anterioren Fehlplatzierung zu stark während der Extension gespannt werden (63). Von einer fehlerhaften High-noon-Position spricht man, wenn das Neoligament zu steil, nämlich in 12-Uhr-Position in die Interkondylarregion eingebracht wird (66). So kann zwar die Stabilität in der Sagittalebene gewährleistet werden (67), die Rotationsstabilität kann jedoch nur dann wiederhergestellt werden, wenn der Bohrkanal schräg in ungefähr 10-Uhr-Position (rechtes Knie; entsprechend 2-Uhr-Position am linken Knie) verläuft (68).

Weicht der tibiale Bohrkanal zu sehr nach anterior vom ursprünglichen anatomischen Ansatz des VKB ab, schlägt das Ligament am Dach der Fossa Intercondylaris femoris, noch vor der maximalen physiologischen Extension des Kniegelenks, an. Daraus resultiert eine Streckhemmung und ein pathologisches Impingement, was schließlich durch die mechanische Überbelastung zum Versagen des Neoligaments führt (69). Bei einer zu posterioren Bohrung kann es dagegen zu einer Beugehemmung kommen (70, 71), das stark vertikale Ersatztransplantat kann zwar die ATT beschränken, was klinisch zu einem negativen Lachman-Test führt, jedoch verliert es so die Möglichkeit der Rotationsinstabilität entgegenzuwirken, was wiederum einen positiven Pivot-Shift-Test provoziert (72). Ein zu medial oder zu lateral angelegter Bohrkanal führt zu einem entsprechenden Impingement an der jeweiligen Femurkondyle (73).

1.2.3 Biologische Genese

Kann weder ein adäquates Trauma, noch ein technischer Fehler des Operateurs bei der Rekonstruktion nachgewiesen werden, besteht die Möglichkeit eines biologischen Versagens bei der Inkorporation des Transplantats. Dies stellt auch die erfahrensten Operateure vor eine bisher unlösbare Hürde (74). Nach einer VKB-Rekonstruktion kann man während der Einheilung des Transplantats zwischen der frühen-, proliferativen- und ligamentisierungs-Phase unterscheiden (75).

Da ein nicht vaskularisiertes Sehnenstransplantat in ein bradytrophes Milieu implantiert wird, kommt es noch in den ersten postoperativen Wochen zu einer avaskulären Nekrose im Zentrum des Transplantats (76). Dies bedingt eine nachfolgende Inflammation des Gewebes, was die Einwanderung von Makrophagen (77) und Ausschüttung diverser Zytokine und

Wachstumsfaktoren (78) begünstigt. Diese initialen Vorgänge sind essenziell für ein erfolgreiches Einwachsen des Transplantats. Tierexperimentelle Studien legen nahe, dass COX-2 Inhibitoren wie NSAR (welche oft zur postoperativen analgetischen Therapie verwendet werden), die Inflammationsphase unterdrücken und das Einheilen negativ beeinflussen (79, 80). Diese Überlegungen konnten jedoch beim klinischen Ergebnis nach einer VKB-Rekonstruktion in einer Humanstudie nicht bestätigt werden (81). Tendenziell scheint der Einfluss der COX-Inhibitoren auf die Einheilung eine untergeordnete Rolle zu spielen (82).

Nach der dritten bis vierten postoperativen Woche kommt es zu einer immer stärker werdenden Revaskularisierung des Transplantats. Der Ursprung der wiedereinsprossenden Kapillaren befindet sich distal im infrapatellaren Fettpolster (Hoffa-Fettkörper) und proximal in der hinteren Synovialmembran. Entsprechend sollten diese Strukturen während der Operation geschont werden, um eine optimale Revaskularisierung zu gewährleisten (83). Es gibt eine Reihe von bekannten systemischen Risikofaktoren, welche eine Minderperfusion von Kapillaren begünstigen. Hierzu zählt etwa eine diabetische Mikroangiopathie sowie Nikotin- und Kokainkonsum, welche peripher vasokonstriktorisch wirken. Diese Überlegungen konnten bei Rauchern nach einer VKB-Rekonstruktion nur mit einer sehr geringen Evidenz bestätigt werden, die klinischen Ergebnisse bei Rauchern und Nichtrauchern unterscheiden sich nur gering (84). Einen größeren Einfluss auf die Revaskularisierung hat die Wahl des Transplantats. Autografts waren in einer tierexperimentellen Studie hierbei den Allografts in den ersten postoperativen Wochen überlegen (85). Was das klinische Ergebnis jedoch angeht, sind nicht strahlenbehandelte Autografts den Allografts praktisch gleichwertig (86). Am stärksten beeinträchtigt die Revaskularisierung ein mit zu hoher Spannung eingebrachtes Transplantat (87), was allerdings einer iatrogenen Genese anzurechnen ist. Dieser Pathomechanismus einer zu hohen Zugspannung auf das Transplantat könnte allerdings eine Schlüsselrolle bei der Verknüpfung mit dem TS als Risikofaktor für das Versagen einer Rekonstruktion spielen. Vollständigkeitshalber sei noch die Ligamentisierungsphase erläutert, in der es durch sukzessive Remodellierung des Neoligaments zu immer ähnlicheren mechanischen und histologischen Eigenschaften von einem nativen VKB kommt. Dieser Prozess dauert auch noch Jahre nach einer Rekonstruktion an (88).

1.3 Der tibiale Slope

1.3.1 Anatomie des Tibiaplateaus

Der proximale Anteil der Tibia wird aus der knorpeligen lateralen und medialen Kondyle geformt. Separiert werden diese durch eine knorpelfreie ossäre Erhebung, der Eminentia intercondylaris, und ihren zwei Höckern, dem Tuberculum intercondylare mediale und laterale. Zusammen mit der anterioren und posterioren Area intercondylaris bilden diese Strukturen das Tibiaplateau (Abbildung 4). Außerhalb, am anterioren Übergang zum Tibiaschaft liegt zudem die Tuberositas tibiae, die Ansatzstelle für das Ligamentum patellae (89).

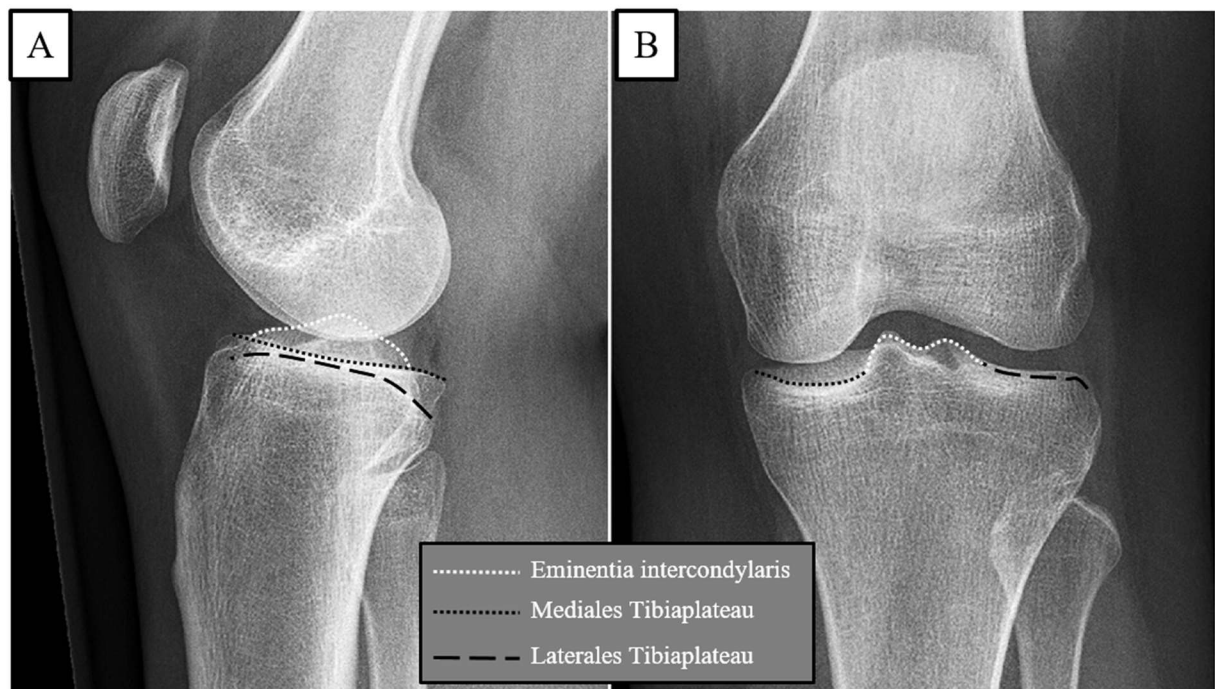


Abbildung 4. Röntgenologische Landmarken der proximalen Tibia. A: seitliche Projektion. B: anterior-posteriore Projektion.

Das Tibiaplateau ist in der Sagittalebene üblicherweise anteroposterior nach inferior geneigt. Diese Inklinationswinkel wird als der TS bezeichnet, der entsprechende Winkel mit dem dieser angegeben wird bezieht sich zur Orthogonalen der anatomischen Achse der Tibia (90). Dieser ist bei Menschen variabel und bewegt sich auf dem medialen Tibiaplateau in einem Bereich von $-7,7^\circ$ bis $18,7^\circ$ mit einem Mittelwert bei ungefähr 7° bis 8° (91, 92). Zusätzlich hängen die durchschnittlichen Messwerte mit der eingeschlossenen Studienpopulation zusammen. Post mortem Messungen an 1090 Tibiae in voller Länge ergaben einen steileren medialen

(weiblich: $7,5 \pm 3,8^\circ$; männlich: $6,8 \pm 3,7^\circ$) und lateralen (weiblich: $5,2 \pm 3,5^\circ$; männlich: $4,6 \pm 3,5^\circ$) TS bei Frauen als bei Männern. Dunkelhäutige Menschen wiesen ebenso steilere Werte auf, im Vergleich zu hellhäutigen Menschen. Der Gesamtdurchschnitt lag bei dieser Studie bei $6,9 \pm 3,7^\circ$ für den medialen und $4,7 \pm 3,6^\circ$ für den lateralen TS. Bei den hierfür verwendeten Körperspendern im Alter von 25 bis 55 Jahren konnten keine Änderungen des TS in Abhängigkeit des Lebensalters festgestellt werden (92). Angaben zum TS variieren zudem je nach angewandter Messmethode, auf diese Problematik wird im nächsten Unterkapitel eingegangen.

Die artikulierende Kontaktfläche des medialen Tibiaplateaus ist 36-64 % größer als die des lateralen (93). Die konkave Form erreicht bei Frauen eine maximale Tiefe von $2,7 \pm 0,76$ mm, bei Männern liegt diese durchschnittlich bei $3,1 \pm 0,99$ mm (94). Obwohl in der Literatur oft von einer konvexen Form des lateralen Plateaus im Gegensatz zum medialen gesprochen wird, kann man hier eher von einer annähernd planen Fläche ausgehen. Ebenso kann man eine abfallende, varisierende lateromediale Neigung in der Coronalebene beobachten, diese liegt bei Frauen bei $2,5 \pm 1,9^\circ$ und bei Männern bei $3,5 \pm 1,9^\circ$ (94).

1.3.2 Bestimmung des tibialen Slopes

Bedingt durch die komplexe Anatomie des tibialen Plateaus gestaltet sich die genaue Bestimmung des TS nicht einfach. Für die Messung werden in der Literatur Methoden mittels Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder seitlichen Röntgenaufnahmen des Kniegelenks beschrieben. Im Fokus von kontroversen Diskussionen steht die genaue Festlegung der wahren anatomischen (mechanischen) Achse beim Fehlen des distalen Abschnitts der Tibia in der Bildgebung (95). Diese ist in der Sagittalebene als die Verbindung des Zentrums des tibiotalaren Gelenks mit dem Mittelpunkt des Tibiaplateaus definiert (96, 97). Da im klinischen Alltag nur selten eine Bildgebung zur Verfügung steht, welche bis zum oberen Sprunggelenk reicht, wurden diverse Möglichkeiten in den jeweiligen bildgebenden Modalitäten erprobt, die wahre mechanische tibiale Achse schätzen zu können. In einer aktuellen Studie wurden diese Methoden miteinander verglichen. Es wurden Messungen von zwei Untersuchern an 20 Patienten durchgeführt, die sich einer VKB-Revisions-Rekonstruktion unterziehen mussten. Bewusst wurde bildgebendes Material in nicht perfekter und inhomogener Qualität herangezogen, um eine Übertragbarkeit in den klinischen Alltag simulieren zu können. Die Zusammenfassung der Messergebnisse ist in Tabelle 1 ersichtlich.

Tabelle 1. Vergleich der Messmethoden des TS. ICC, Intraklassenkorrelationskoeffizient; MRT, Magnetresonanztomografie; TS, tibialer Slope; M, Mittelwert; SD, Standardabweichung; r, Korrelationskoeffizient. Modifiziert nach (98).

	<i>Utzschneider et al.</i> (Röntgen)	<i>Dejour et al.</i> (Röntgen)	<i>Hashemi et al.</i> (MRT)	<i>Hudek et al.</i> (MRT)
ICC	0,81	0,81	0,86	0,79
Medialer TS M ± SD	9,3 ± 3,1°	9,4 ± 3,1°	7,2 ± 3,8°	4,5 ± 3,4°
Lateraler TS M ± SD	9,5 ± 3,1°	9,4 ± 3,1°	7,7 ± 3,5°	5,0 ± 3,7°

Korrelationskoeffizient nach Pearson

Utzschneider et al.

(Röntgen)

Medialer TS	r = 1
Lateraler TS	r = 1

Dejour et al. (Röntgen)

Medialer TS	r = 0,99	r = 1
Lateraler TS	r = 0,99	r = 1

Hashemi et al. (MRT)

Medialer TS	r = 0,77	r = 0,74	r = 1
Lateraler TS	r = 0,77	r = 0,81	r = 1

Hudek et al. (MRT)

Medialer TS	r = 0,54	r = 0,47	r = 0,64	r = 1
Lateraler TS	r = 0,53	r = 0,53	r = 0,70	r = 1

Bedingt durch die Auswahl des Patientenkollektivs handelt es sich hierbei um Durchschnittswerte einer Risikopopulation, was bei einem Vergleich mit der Literatur nicht außer Acht gelassen werden darf. Deutlich erkennbar sind hier jedoch die intermethodischen Differenzen des Mittelwertes von bis zu 5°. Bei der Miteinbeziehung des TS in klinische Entscheidungen und Diskussionen sollte deshalb stets die verwendete Messmethode erwähnt werden, da die Durchschnittswerte der einzelnen Methoden variieren und die Übertragbarkeit nur bedingt gegeben ist. Von weiterem Interesse ist die Vergleichbarkeit der Messungen zwischen mehreren Untersuchern. Hier zeigt sich, dass alle Methoden über eine relativ gute Reliabilität verfügen (98).

1.3.2.1 Messung auf seitlichen Röntgenaufnahmen

Eine gängige und zeiteffiziente Messmethode des TS beschrieben im Jahr 1994 Dejour und Bonnin. Um den TS auch bei seitlichen Röntgenaufnahmen des Kniegelenks, welche nur den proximalen Teil der Tibia abbilden, messen zu können, wurden zuerst zwei Geraden von der anterioren zur posterioren Kortikalis eingezeichnet. Die erste knapp unterhalb der Tuberositas tibiae, die zweite 10 cm distal darunter. Auf die, durch die Mittelpunkte gezogene, diaphysäre Achse wurde eine Orthogonale auf der Höhe des tibiofemorales Gelenks gelegt. Die Inklination wurde durch eine weitere Gerade mit den Endpunkten an der anterioren und posterioren Kante des konkaven medialen Plateaus angezeichnet (Abbildung 5). Der eingeschlossene Winkel wurde als der TS definiert (90).

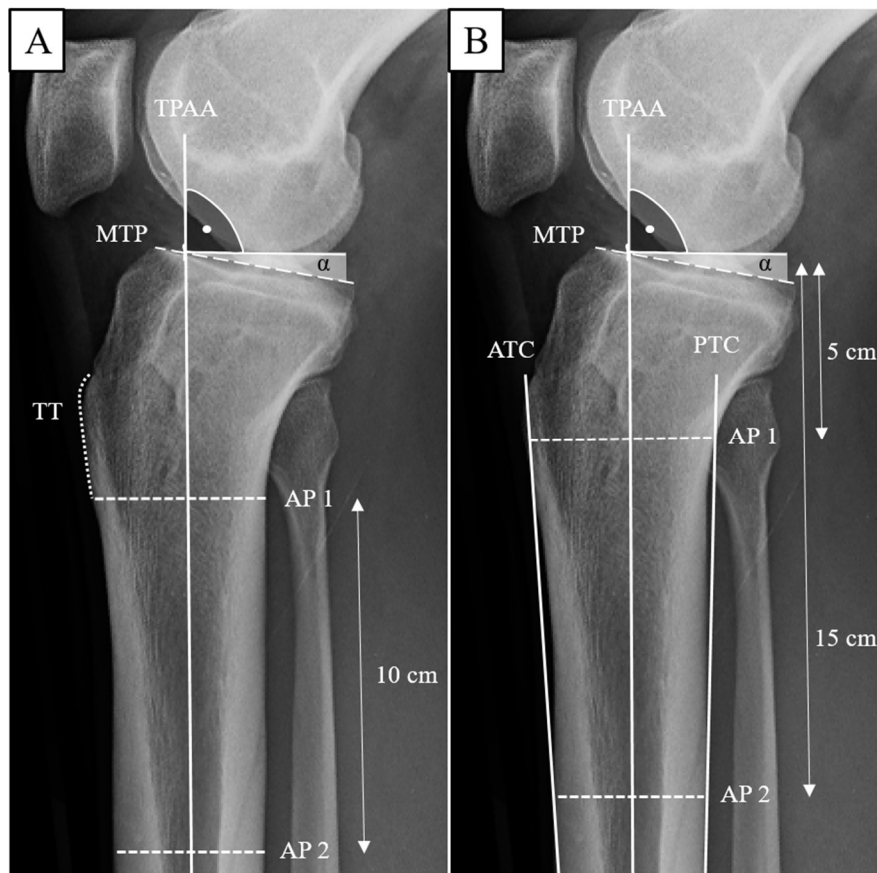


Abbildung 5. Röntgen-basierte Messmethoden. A: Methode nach Dejour und Bonnin (90). Die erste Verbindungsgerade (AP 1) zwischen der anterioren und posterioren Kortikalis wurde knapp unterhalb der Tuberositas tibiae (TT) eingezeichnet, die zweite (AP 2) im Abstand von 10 cm distal. Auf die, durch deren Mittelpunkte verlaufende tibiale proximale anatomische Achse (TPAA), wurde eine Orthogonale gelegt. Der vom medialen Tibiaplateau (MTP) eingeschlossene Winkel α wurde als der TS definiert. B: Bei der Methode nach Utzschneider et al. (99) wurde eine anteriore (ATC) und posteriore (PTC) tibiale Achse definiert. Diese verliefen 5 cm und 15 cm vom Tibiaplateau entfernt an der Grenze der entsprechenden Kortikalis. Die nachfolgende Vorgehensweise entsprach A.

Eine andere Methode die diaphysäre Achse zu bestimmen, schilderten Utzschneider et al. Sie definierten eine anteriore und posteriore tibiale Achse, indem sie jeweils in Abständen von 5 cm und 15 cm vom Tibiaplateau entfernt im Verlauf der Kortikalis die Verbindungspunkte für diese zwei Geraden markierten. Deren anschließende diaphysäre Achse befand sich in der Mitte der zwei kortikalen Geraden. Sie kamen mit dieser Methode bei 14 gemessenen Tibiae auf Werte von $9,4 \pm 2,3^\circ$ für den medialen und auf $10 \pm 2,9^\circ$ für den lateralen TS. Diese Methode an MRT und CT Bildern der gleichen Tibiae angewendet, wurde von Abweichungen von nur $0,1^\circ$ berichtet (99).

Faschingbauer et al. befassten sich damit, wie die Ergebnisse der Messungen, die mithilfe solcher diaphysären Achsen zustande kommen, von dem wahren TS abweichen. Bei 100 gemessenen, streng seitlichen Tibiae mit einer Bildgebung bis zum tibiotalaren Gelenk wurden bei der Verwendung der mechanischen tibialen Achse Werte von $6,9 \pm 3,3^\circ$ ermittelt. Angelehnt an die Methode von Dejour und Bonnin (90) wurde eine diaphysäre Achse mithilfe von zwei Geraden, die 6 cm und 10 cm vom Tibiaplateau entfernt waren, erstellt. Die Messwerte lagen bei $9,8 \pm 3,3^\circ$. Wenn die diaphysäre Achse mithilfe von Geraden die 6 cm und 16 cm vom Tibiaplateau entfernt waren ermittelt wurde, lag der TS bei $8,5 \pm 3,2^\circ$. Obwohl diese Messergebnisse voneinander abweichen, zeigte sich stets die gleiche Tendenz, den wahren TS um höchstens 3° zu überschätzen. Je länger die proximale Tibia auf dem seitlichen Röntgenbild abgebildet war, umso geringer war die Abweichung (95). Nichtsdestotrotz bleibt die genaue Differenzierung zwischen dem medialen und lateralen Tibiaplateau sowie das Nichteinhalten eines streng seitlichen Strahlengangs eine Hürde für eine genaue Messung (92). Mittels anderer bildgebender Modalitäten hat man versucht, dieses Problem zu lösen.

1.3.2.2 Messung mittels Magnetresonanztomographie

Bei der Messmethode mittels MRT werden überwiegend die Arbeiten von Hudek et al. (100) und Hashemi et al (94) zitiert. Hudek et al. suchten sich zuerst einen zentralen Schnitt in der Sagittalebene aus, auf dem die Eminentia intercondylaris, der tibiale Ansatz des HKB und die anteriore sowie posteriore tibiale Kortikalis in einer konkaven Form dargestellt ist. Hier wurden zwei Kreise eingezeichnet. Ein proximaler der die anteriore, posteriore sowie kraniale Kortikalis (an der Eminentia intercondylaris) der Tibia tangierte und ein distaler, kleinerer Kreis im Tibiaschaft, der nur die anteriore und posteriore Kortikalis berührte. Durch die Mittelpunkte dieser Kreise durchgezogene Gerade bezeichneten sie als die Longitudinalachse; eine

Approximation der wahren mechanischen Achse. Im nächsten Schritt suchten sie die zwei zentralen Schnittbilder des medialen und lateralen Tibiaplateaus in der Sagittalebene, wo sie, äquivalent zur Methode nach Dejour und Bonnin (90), jeweils eine Tangente mit Berührungspunkten an den superioren anterioren und posterioren Grenzen des Tibiaplateaus setzten. Der jeweils eingeschlossene Winkel dieser Tangente mit der Orthogonale der Longitudinalachse war der mediale und laterale TS (Abbildung 6). Angewendet auf 100 Kniegelenke war der mediale TS mit $4,8^\circ$ um durchschnittlich $3,4^\circ$ flacher, als die gleichen Messungen durchgeführt mittels Methode nach Dejour und Bonnin (90). Zusätzlich konnten sie zeigen, dass der laterale TS im Schnitt nur um $0,43 \pm 3,7^\circ$ steiler war als der mediale TS, jedoch war bei 21 von 100 Patienten die Differenz zwischen den beiden Plateaus größer als 5° (100).

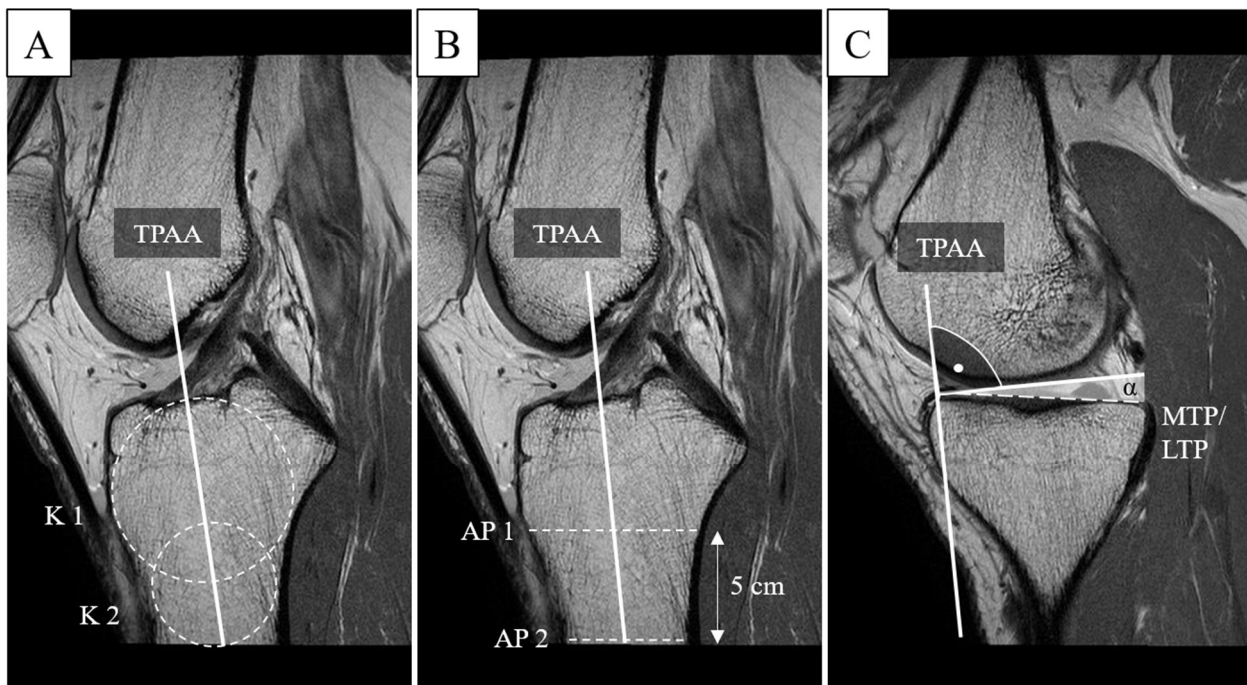


Abbildung 6. MRT-basierte Messmethoden. A: Bei der Methode nach Hudek et al. (100) wurden zur Bestimmung der tibialen proximalen anatomischen Achse (TPAA) zwei Kreise eingezeichnet. Der kraniale (K 1) berührte die anteriore, posteriore und kraniale Kortikalis, der inferiore (K 2) im Tibiaschaft die anteriore und posteriore Kortikalis. C: Mittels der Orthogonalen der durch die Mittelpunkte dieser Kreise führender TPAA kann anschließend der tibiale Slope α gemessen werden. Hierzu kann entweder das mediale (MTP) oder laterale (LTP) Tibiaplateau herangezogen werden. B: Hashemi et al. (94) zeichneten zwei Geraden von der anterioren zur posterioren Kortikalis (AP 1; AP 2) im Abstand von 5 cm voneinander entfernt so kaudal wie möglich ein. Durch die Mittelpunkte dieser Geraden verlief die TPAA, die anschließende Vorgehensweise entsprach C.

Die Methode nach Hashemi et al. differiert in der Bestimmung der Longitudinalachse. Anstatt zwei Kreise wie Hudek et al. (100), zeichneten sie, so kaudal wie in der Bildgebung möglich, zwei Geraden von der anterioren zur posterioren Kortikalis im Abstand von 4 bis 5 cm voneinander entfernt ein. Die Longitudinalachse verlief durch die Mittelpunkte dieser Geraden.

Deren 40 gemessenen Tibiae ergaben einen durchschnittlichen medialen TS von $5,9^\circ$ bei Frauen und $3,7^\circ$ bei Männern. Der laterale TS war bei Frauen mit $7,0^\circ$ gegenüber den Männern mit $5,4^\circ$ ebenfalls steiler (94).

1.3.2.3 Messung mittels Computertomographie

Eine im klinischen Alltag routinemäßige Darstellung der ganzen Tibia mittels CT wäre aufgrund der Strahlenbelastung schwer zu argumentieren. Die gleichen Messverfahren, wie sie beim MRT oder lateralen Röntgenaufnahmen beschrieben wurden, können auch an CT-Schnittbildern mit sehr ähnlichen Messergebnissen angewendet werden (98, 99). Ungenauigkeiten aufgrund einer Verdrehung der Tibia oder eine schlechte Abgrenzung des medialen oder lateralen TS bestehen beim CT ebenso nicht (101). Versuche, eine Methode beim 3D-CT zu etablieren, stolpern wieder über das Problem, die wahre mechanische Achse der Tibia zu eruieren, wenn die Bildgebung nicht bis zum tibiotalaren Gelenk reicht. So verwendeten Zhang et al. (102) für die Bestimmung der diaphysären Achse eine ähnliche Methode wie die von Hashemi et al. (94), was den Flaschenhals für die ansonsten genaue CT-Abbildung darstellt. Bemühungen, 3D-Rekonstruktionen (103) oder automatisierte Messverfahren (104) einzuführen, finden sich zunehmend in der Literatur, was künftig die Messungen beschleunigen, standardisieren und präzisieren könnte.

1.3.3 Die tibiofemorale Kinematik

Der Ablauf der tibiofemorale Artikulation lässt sich während der Bewegung in der Transversalachse in drei Teilschritte unterteilen (105).

- Schlussrotatorische Hyperextension von 5° bis 20° Flexion

Auf der größeren medialen Kondyle sind in der Sagittalebene zwei funktionelle Rundungen zu erkennen, der Übergang zwischen diesen liegt bei einer Flexion von ungefähr 20° . Sie artikulieren auf dem medialen konkaven Tibiaplateau mit ebenso zwei funktionellen Flächen unterschiedlicher Winkel. Lateral ist die Kondyle funktionell nur aus einer Rundung aufgebaut, die mit dem flachen, bis minimal konvexen, lateralen Tibiaplateau artikuliert. Bedingt durch diese geometrische Asymmetrie der lateralen und medialen Femurkondyle, kommt es während der maximalen Extension zu einer obligatorischen Außenrotation der Tibia von 5° relativ zum

Femur (106). Diese Schlussrotation, die in einer maximalen Stabilität zwischen der Tibia und dem Femur resultiert, wird zusätzlich durch das VKB gewährleistet (107, 108). Die Hauptkontaktfläche der medialen Kondyle bewegt sich während der Flexion bis ungefähr 30° zuerst konträr zur lateralen Kondyle um 1,7 mm nach anterior (109).

- Aktive Flexion von 20° bis 120°

Die mediale Femurkondyle gleitet weiterhin minimal nach anterior, sodass sie sich von der Hyperextension bis zu einer Flexion von 90° insgesamt 2,2 mm vorverschiebt. Ab 90° bewegt sie sich jedoch ebenfalls wie die laterale Kondyle nach posterior und legt bis 120° eine Strecke von 3,6 mm zurück, sodass sie sich insgesamt 1,4 mm anteroposterior von der ursprünglich hyperextendierten Lage entfernt. Die laterale Femurkondyle jedoch legt insgesamt von der Hyperextension bis zu einer Flexion von 120° durchgehend einen anteroposterioren Weg von 21,1 mm zurück (109).

- Passive Flexion von 120° bis 140°:

Die letzten Grade der Flexion werden nicht mehr durch eine aktive Muskelkontraktion ermöglicht, sondern erfolgen passiv mittels äußerer Krafteinwirkung. Hierbei kommt es wieder bei der lateralen, aber diesmal auch bei der medialen Femurkondyle zu einer starken posterioren Translation. Die laterale Kondyle bewegt sich ab 120° mit weiteren 9,8 mm bis an die Grenze einer Subluxation von der Tibia. Bei der medialen Kondyle sind es mit 8,4 mm minimal weniger (109). Insgesamt wird die Tibia bei maximaler Flexion bis zu 30° nach innen rotiert. Anzumerken ist hier, dass bei Gewichtsbelastung nicht die Tibia, sondern das Femur nach außen rotiert, was für das Verständnis der tibiofemorale Kinematik jedoch eine untergeordnete Rolle spielt (110).

1.3.3.1 Die Rolle des tibialen Slopes in der anteroposterioren Stabilität

Die These, dass ein steiler TS die durch die Femurkondylen geleitete axiale Gewichtskraft einen verstärkten posteroanterioren Kraftvektor an der Tibia vermittelt (Abbildung 7), konnte bereits mehrfach verifiziert werden (12, 15, 90, 111). Als Vorreiter und in der Literatur oft zitierten Autoren gelten hier Dejour und Bonnin, die bei VKB-defizienten Patienten eine Zunahme der ATT um 6 mm bei der Steigerung des TS um 10° beschrieben haben (90).

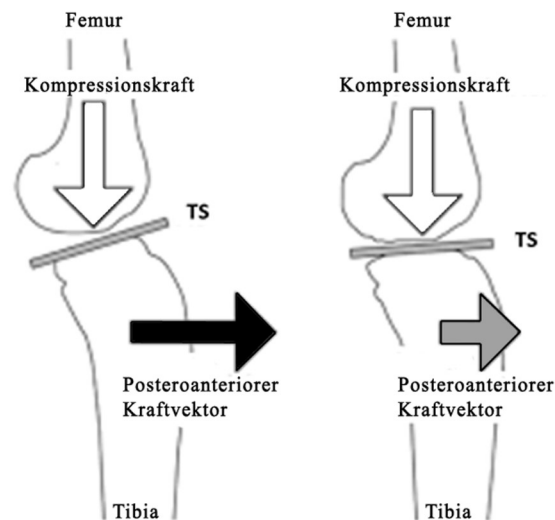


Abbildung 7. Vermittlung eines posteroanterioren Kraftvektors an der Tibia durch den TS. Die Kompressionskraft des Femurs (weiße Pfeile) auf das Tibiaplateau generiert bei einem steilen tibialen Slope (TS) einen höheren posteroanterioren Kraftvektor an der Tibia (schwarzer Pfeil) als dies bei einem flachen TS (grauer Pfeil) der Fall ist. Modifiziert nach (112).

Zur Korrektur einer übermäßigen Varus- oder Valgusstellung in der Coronelebene besteht die operative Möglichkeit einer kniegelenksnahen tibialen Umstellungsosteotomie. Agneskirchner et al. benutzten in ihrer biomechanischen Studie diese Methode allerdings in der Sagittalebene, um so die Effekte eines veränderten TS zu untersuchen. Erwartungsgemäß verschob sich nach der Erhöhung des TS die tibiofemorale Kontaktfläche in Ruhelage nach anterior. Trotz intaktem VKB erhöhte sich zusätzlich die ATT mit Spitzenwerten von bis zu 7,2 mm bei einer Flexion von 30°. Konträr wurde nach der Durchtrennung des funktionellen Antagonisten, des HKB, mittels einer Erhöhung des TS um 5° eine neutralisierende Wirkung der ansonsten eingetretenen Instabilität bei der posterioren tibialen Translation beobachtet (13).

Wenige Monate vor Agneskirchner et al. publizierten bereits Giffin et al. ähnliche Beobachtungen. Nach einer Erhöhung des TS von $8,8 \pm 1,8^\circ$ auf $13,2 \pm 2,1^\circ$, verlagerte sich bei voller Extension die tibiale Ruheposition um $3,6 \pm 1,4$ mm nach anterior. Bei einer Flexion von 120° waren es immerhin noch $2,3 \pm 1,9$ mm. Beim simultanen Ausüben einer axialen und anteroposterioren Kraft gegen die Tibia veränderte sich die absolute Strecke der anteroposterioren Translation interessanterweise nicht. Sehr wohl aber die relative Strecke, da sich die Tibia wie erwähnt bereits in Ruhestellung weiter anterior befand (15). In einem Computermodell hatten Shelburne et al. eine erhöhte ATT und erhöhte Spannungsverhältnisse auf das VKB bei gleichzeitiger Erhöhung des TS postuliert. Bei der Simulation des Gehens, Stehens und bei einer Kniebeuge, wurde bei miteinander berechneten Zugkräften der Muskulatur der

unteren Extremität eine fast direkte Proportionalität des TS mit der ATT bei allen drei Bewegungen beobachtet. Analog zu den Ergebnissen von Dejour und Bonnin (90), bedeutete ein 5° höherer TS eine um 2 mm erhöhte ATT. Beim Gehen resultierte das schließlich in einer Zunahme der Zugspannung auf das VKB von 26%, beim Stehen waren diese Spannungsverhältnisse weniger stark ausgeprägt. Bei den Kniebeugen verlagerte sich die Zugspannung erwartungsgemäß auf das HKB (14).

Eine aktuelle experimentelle Studie von Wang et al. untersuchte an 13 menschlichen post mortem Kniegelenken das kinematische tibiofemorale Verhalten unter Kompression, jeweils vor und nach der Durchtrennung des VKB. Das Besondere an dieser Studie war die differenzierte Berücksichtigung des medialen und lateralen TS, sowie die Ausprägung der Konkavität im medialen Tibiaplateau. Bei den Messungen der VKB-intakten Knie wurde nachgewiesen, dass für jeden Grad an steilerem TS die Zunahme der ATT um den Faktor 1,8 im lateralen Kompartiment größer war, als im medialen. Diese verringerte Sensitivität auf Änderungen des TS lässt sich durch die konkave Einkerbung des medialen Tibiaplateaus erklären, welche als eine Art Schutzgrube vor translatorischen Bewegungen fungiert. Ein geringeres Volumen der medialen Konkavität ging nämlich nach der Durchtrennung des VKB mit einer erhöhten ATT des medialen Kompartiments einher. Durch die VKB-Defizienz konnte des Weiteren bei einer Flexion von 15° eine beidseitige Zunahme der ATT von $-1,6 \pm 3,1$ mm auf $-0,7 \pm 4,8$ mm medial und von $3,4 \pm 5,3$ mm auf $6,4 \pm 8,9$ mm lateral beobachtet werden, ebenso erhöhte sich die tibiale Innenrotation von $3,9 \pm 5,4^\circ$ auf $5,4 \pm 8,5^\circ$ (12). Trotz der geringen Anzahl an untersuchten Kniegelenken und der limitierten Übertragbarkeit in Alltagsbewegungen lassen sich immer ähnliche Tendenzen bei den Ergebnissen biomechanischer Studien erkennen (16, 17).

In der Literatur finden sich ebenso Arbeiten mit dem in Kontrast stehenden Fokus auf das HKB und eines zu flachen TS. Giffin et al. konnten hier äquivalent eine erhöhte posteriore tibiale Translation mit erhöhten Zugkräften auf das HKB nachweisen (15). Klinisch beobachteten Gwinner et al. eine erhöhte postoperative Instabilität Jahre nach einer HKB-Rekonstruktion bei Patienten mit einem zu flachen TS (113).

1.3.4 Assoziation mit der Ruptur des vorderen Kreuzbandes

Angelehnt an die besprochenen theoretischen Überlegungen und Resultate der biomechanischen Versuche, gibt es eine Reihe von Studien, die eine klinische Assoziation zwischen dem TS und

dem Risiko für VKB-Verletzungen geprüft haben. Ein systematischer Review identifizierte in dieser Hinsicht alle Erwachsenenstudien zum Stichtag vom 01.06.2018. In 11 von 19 Studien konnte über einen Zusammenhang zwischen dem medialen TS und einer VKB-Verletzung berichtet werden. Der durchschnittliche mediale TS befand sich hier zwischen $3,1^\circ$ bis $12,9^\circ$, im Gegenzug waren bei den VKB-intakten Gruppen Werte von $1,7^\circ$ bis $10,9^\circ$ zu finden. Ebenso befassten sich 13 Studien mit dem lateralen TS, wovon in 10 davon eine Assoziation mit einer VKB-Verletzung bestätigt wurde. Hier lag der mittlere laterale TS in den signifikanten Studien in einer Spanne zwischen $1,8^\circ$ bis $11,8^\circ$, in der VKB-gesunden Gruppe zwischen $-0,3^\circ$ bis $9,3^\circ$ (18). Dieser wissenschaftlich wertvolle Review kam, wie bereits eine Metaanalyse von Wang et al. (19), zur Schlussfolgerung, dass sowohl ein steiler lateraler, als auch medialer TS mit einer erhöhten Anfälligkeit für Verletzungen des VKB assoziiert ist und das unabhängig vom Geschlecht. Dies scheint besonders für den lateralen TS zuzutreffen. Diese Studien berücksichtigten jedoch nicht den Aspekt der Differenzen in der Messmethodik zwischen den bildgebenden Modalitäten.

An dieser Stelle sei die Metaanalyse von Wordeman et al. genannt, die 14 Studien eingeschlossen hatte. Fünf von sechs Studien, welche den medialen TS auf seitlichen Röntgenaufnahmen ermittelt haben, zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe mit einer VKB-Verletzung. Bei Studien gemessen mittels MRT-Bildgebung traf dies nur auf eine von sieben zu. Der laterale TS wurde nur bei den MRT Studien gemessen und war bei den VKB-verletzten Patienten in allen Studien signifikant erhöht. Der durchschnittliche laterale TS lag in der Kontrollgruppe bei $9^\circ \pm 4^\circ$, bei den VKB-verletzten Patienten lag dieser bei $11,5^\circ \pm 3,5^\circ$. Wordeman et al. kritisierten bei der Auswertung der Arbeiten die sehr inhomogenen Durchschnittswerte der Kontrollgruppen der einzelnen Studien, so war die interindividuelle Differenz teilweise größer als der Unterschied zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der VKB-lädierten Gruppe (20).

Kürzlich publizierte Studien fügen sich weiterhin dem Bild der angesprochenen Metaanalyse. Bei insgesamt 92 VKB-lädierten Kniegelenken konnten zwei voneinander unabhängige Radiologen mit jahrelanger Erfahrung einen medialen TS (gemessen nach Methode von Dejour und Bonnin (90)) von $7,6^\circ$ bzw. $8,1^\circ$ messen, die 101 Knie in der Vergleichsgruppe hatten einen statistisch signifikant geringeren TS von $6,2^\circ$ bzw. $6,5^\circ$. Eine Differenz zwischen dem Geschlecht konnte nicht nachgewiesen werden (114). DePhillipo et al. konnten zwar die Hypothese, dass sich der TS bei VKB-defizienten Athleten abhängig vom

Verletzungsmechanismus (mit oder ohne äußere Gewalteinwirkung) unterscheidet nicht bestätigen, der laterale TS war dessen ungeachtet bei Patienten egal welcher Verletzungsgenese steiler als der von der VKB-gesunden Kontrollgruppe (21).

1.3.5 Assoziation mit dem Versagen einer vorderen Kreuzbandplastik

Naturgemäß wird der TS nicht nur im Kontext einer primären VKB-Ruptur diskutiert, auch der Zusammenhang mit VKB-Transplantatversagen und Revisionsoperationen steht im besonderen klinischen Interesse. Obwohl hier die Studienlage bedingt durch die geringere Inzidenz dünner gesät ist, führen einige Autoren einen TS von 12° und mehr als problematisch in Hinsicht einer langfristig erfolgreichen VKB-Rekonstruktion auf (8, 115).

Webb et al. untersuchten in einer prospektiven Single-Surgeon Studie 181 Patienten, 15 Jahre nachdem sie mit einem Semitendinosus/Gracilis-Autograft als VKB-Ersatz versorgt wurden. Der durchschnittliche TS der Patienten, die eine Folgeverletzung entweder des VKB-Transplantats oder eine VKB-Läsion des kontralateralen Knies erlitten haben (28%; $n = 50$), lag bei $9,9^\circ$. Der TS bei Patienten ohne weitere VKB-Verletzung war mit $8,5^\circ$ zwar nicht statistisch signifikant geringer, ein auffälliger Trend konnte jedoch beobachtet werden: die Inzidenz einer VKB-Re-Läsion nach bereits erfolgter VKB-Rekonstruktion lag bei Patienten mit einem TS von $\geq 12^\circ$ bei 59 % (13 von 22 Patienten). Die 4 einzigen Patienten mit sowohl einem VKB-Transplantatversagen, als auch einer kontralateralen VKB-Ruptur hatten einen TS von $12,9^\circ$. Eine leicht negative Korrelation nach Pearson von $r = -0,3$ legt hier außerdem den Verdacht nahe, dass ein steilerer TS mit einem früheren VKB-Transplantatversagen assoziiert ist. Patienten mit einer weiteren VKB-Läsion waren ebenso mit 23 ± 9 Jahren signifikant jünger als die beschwerdefreie Gruppe mit 27 ± 8 Jahren (115).

Letztgenannte Zusammenhänge wurden von Salmon et al. fünf Jahre später bei der gleichen Studienpopulation reevaluiert. Mit einem Follow-up-Zeitraum von 20 Jahren konnten sie eindrücklich den Einfluss des TS und des Alters (bei der primären VKB-Rekonstruktion) auf die Revisionswahrscheinlichkeit darlegen. Wenn der erste VKB-Ersatz schon während der Minderjährigkeit der Patienten indiziert war und ein TS von mindestens 12° gemessen wurde, bestand eine elfmal höhere Wahrscheinlichkeit für eine weitere VKB-Re-Ruptur und eine siebenmal höhere Wahrscheinlichkeit für eine kontralaterale VKB-Ruptur im Vergleich zu Patienten, deren erster VKB-Ersatz im Erwachsenenalter stattfand und der TS geringer als 12°

war. Somit hatten nur 22% dieser jungen Patienten mit einem TS über 12° nach 20 Jahren ein intaktes Neoligament, mehr als die Hälfte versagte hierbei noch innerhalb der ersten 5 Jahre. Zum Vergleich: 86% bzw. 61% aller im Erwachsenen-/Minderjährigkeitsalter erstoperierten Patienten hatten nach 20 Jahren noch ein intaktes VKB-Transplantat (8). Im gleichen Jahr publizierten Lee et al. einen signifikant höheren TS von 13,2° bei Patienten mit einer VKB-Re Ruptur versus 10,9° bei Patienten ohne ein Transplantatversagen. Der Effekt von möglichen Kovariablen wie dem Alter, Geschlecht oder dem BMI in der Re-Ruptur Gruppe konnte statistisch nicht bestätigt werden (116). Über einen negativen Einfluss des TS nach einer bereits erfolgten VKB-Revision wurde ebenso bereits berichtet. So waren die Re-Re-Rupturen des VKB bei der Studie von Napier et al. mit steilerem TS assoziiert, laut Autor eher mit dem lateralen TS. Aufgrund der hier methodisch verwendeten seitlichen Röntgenbilder und entsprechend fraglicher Differenzierung zwischen den beiden Tibiaplateaus muss hier die Validität dieser Schlussfolgerung kritisch betrachtet werden (117).

All diese genannten Studien haben die Messmethode auf lateralen Röntgenaufnahmen nach Dejour und Bonnin (90) o.ä. gemeinsam und zeigen einen klaren Trend. Studien von den primären VKB-Rupturen haben uns aber bereits gezeigt, dass die MRT-Ergebnisse in Hinsicht des medialen TS (welcher auf seitlichen Röntgenbildern i.d.R. gemessen wird) inhomogener sind (20). Ob dies auch bei Patienten mit einem Transplantatversagen nach einer VKB-Rekonstruktion zutrifft, damit haben sich mehrere MRT-basierte Arbeiten beschäftigt (118-123).

Sowohl Li et al. (118), als auch Jaecker et al. (119) berichteten über einen signifikant steileren TS bei Patienten mit einer versagten VKB-Rekonstruktion. Bei der ersteren Studie wurde nach der Methode von Hudek et. al (100) gemessen, der mediale TS war mit $6,1 \pm 2,1^\circ$ gegenüber der Kontrollgruppe mit $3,5 \pm 2,5^\circ$ genauso signifikant erhöht, wie der laterale TS mit $5,5^\circ \pm 3,0^\circ$ vs. $2,9^\circ \pm 2,1^\circ$ (118). Bei der letzteren Studie kam die Messmethode nach Hashemi et al. (94) zum Einsatz mit ebenso signifikant steileren Werten bei Patienten mit einer versagten VKB-Rekonstruktion. Der mediale TS lag hier bei $6,7^\circ$ vs. $4,1^\circ$, der laterale TS bei $7,3^\circ$ vs. $4,6^\circ$. Das Risiko für VKB-Transplantatversagen konnte vor allem bei Patienten mit einem lateralen TS von mehr als 10° beobachtet werden (119). Limitierend bei beiden Studien waren jedoch die geringen Fallzahlen von 20 bzw. 57 Patienten. Grassi et al. konnten in ihre Studie neben Patienten nach einer primären VKB-Rekonstruktion (Kontrollgruppe; $n = 40$), einer VKB-Revisions-Rekonstruktion ($n = 25$) auch Patienten mit versagten

Revisions-Rekonstruktionen (n = 26) einschließen. Trotz des Einschlusskriteriums von kurzen 24 Monaten ohne weitere VKB-Ruptur bei der Kontrollgruppe, differierten beide TS bei allen drei Gruppen signifikant voneinander, nämlich aufsteigend mit der Anzahl an VKB-Operationen (120).

Im Kontrast zu diesen Publikationen mit geringen Fallzahlen steht neben der Arbeit von Sauer et al. (123), in der keine Assoziation des lateralen TS mit dem Risiko des VKB-Transplantatversagens gefunden wurde, eine kürzlich veröffentlichte Fall-Kontroll-Studie von Cooper et al., der mit 317 unter 21-jährigen Matched-Pairs eine hohe Aussagekraft beigemessen werden kann. Um mögliche Confounder auszuschließen, wurden Kovariablen wie das Alter, der BMI, das Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, verwendete femorale Fixationsmethode oder der Ursprung des Transplantats bei der Paarung zwischen den Gruppen der VKB-Revisions-Gruppe und einer Kontrollgruppe ohne Transplantatversagen berücksichtigt. Mittels der Messung nach Hashemi et al. (94) wurde ein identischer Median des lateralen TS von 6° in beiden Gruppen ermittelt, der mediale TS war mit 4° vs. 5° ebenso statistisch nicht unterschiedlich. Auch der biomechanisch logische Gedankengang, dass eine große Differenz zwischen dem lateralen und medialen TS das VKB durch erhöhte Rotationskräfte für Re-Rupturen anfälliger machen kann, wurde in dieser klinischen Studie nicht bestätigt. Die einzige Beobachtung, die mit den anderen Studien einhergeht, ist die doppelt so große Anzahl an Revisions-Fällen bei einem lateralen TS von mindestens 12° im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Jedoch war dies statistisch nicht signifikant. Ob der TS einen Einfluss auf die Dauer bis zum Transplantatversagen hat, konnte aufgrund des Studiendesigns nicht eruiert werden. Ebenso wurden keine Patienten mit mehrfach versagten Revisions-Rekonstruktionen eingeschlossen (122).

1.3.6 Anteriore Closed-Wedge-Osteotomie als Therapieoption

Angelehnt an die biomechanischen Studien (13, 15, 124) besteht eine mögliche operative Verringerung eines zu steilen TS in einer technisch anspruchsvollen anterioren closing-wedge Umstellungsosteotomie. Dabei ist auf eine strenge Indikationsstellung zu achten. Eine Empfehlung für die entsprechende Osteotomie besteht nach einer fehlgeschlagenen VKB-Rekonstruktion und einem TS von $\geq 12^\circ$, sie beruht auf Expertenmeinungen (116, 125-127). Es können auch Patienten miteinbezogen werden, welche trotz eines VKB-Ersatzes über ein Instabilitätsgefühl klagen und eine leicht miteinhergehende Varusstellung haben. Hees und

Petersen empfehlen ab einem TS von 15° eine Umstellungsosteotomie bereits nach der ersten VKB-Verletzung in Betracht zu ziehen (126).

Bei der Operation wird ein Knochenkeil unterhalb des Tibiaplateaus aus dem Knochen entfernt (Abbildung 8), manche Chirurgen lösen hierfür vorübergehend die Tuberositas tibiae vom Tibiaschaft ab. Angestrebt wird ein postoperativer TS von 6 bis 8° (125), eine Überkorrektur auf unter 5° sollte vermieden werden, um das Risiko für Verletzungen des HKB nicht zu erhöhen (128). Eine Resektion von ungefähr 1,67 mm (gemessen an der anterioren Kortikalis bei einer seitlichen Röntgenaufnahme) entspricht einer Reduktion des TS von 1°. Ein Resektat von 10 mm würde demnach den TS um 6° verringern (125). Kontraindikationen bestehen bei einer Hyperextension im Kniegelenk von mehr als 10°, einer Varusstellung von mehr als 5° oder einer Arthrose vierten Grades. Relative Kontraindikationen stellen ein BMI von über 30 kg/m² sowie Rauchen ab 20 und mehr Zigaretten pro Tag dar (125, 126). Bei der Nachbehandlung ist der Verzicht auf eine Belastung des Beins mit einhergehendem Gang auf Krücken bis zur 8. postoperativen Woche zu bedenken (125).

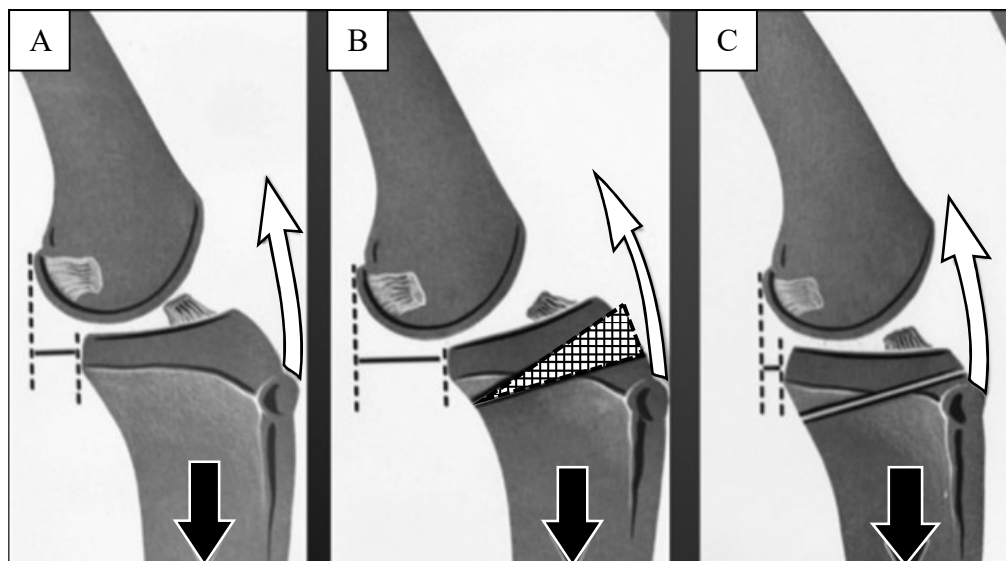


Abbildung 8. Prinzip der anterioren Closed-Wedge-Osteotomie. Die volle Linie verdeutlicht eine verstärkte anteriore tibiale Translation (ATT) bei einer Insuffizienz des vorderen Kreuzbandes (A). Bedingt durch die Zugkraft des M. quadriceps femoris (weiße Pfeile) sowie der axialen Gewichtskraft (schwarze Pfeile) aggraviert ein steiler tibialer Slope die ATT (B). Eine slopereduzierende Umstellungsosteotomie minimiert nach der Entfernung eines Knochenkeils (schraffierte Fläche) diese Effekte (C). Modifiziert nach (129).

Was das klinische Ergebnis angeht, so konnten Dejour et al. bei gleichzeitigem VKB-Re-Ersatz bei allen 9 Patienten und einem Follow-up-Zeitraum von 2 Jahren über komplikationslose und

zufriedenstellende Ergebnisse berichten (130). Die gleichen Resultate konnten auch Sonnery-Cottet et al. bei 5 Patienten verzeichnen (131). Derzeit sind nur diese beiden Studien mit sehr geringen Fallzahlen bezüglich des langfristigen Ergebnisses publiziert worden. Insgesamt 7 Arbeiten mit 77 Patienten konnten bei einer systematischen Übersichtsarbeit von Gupta et al. identifiziert werden. Diese Studien beinhalten neben den zwei oben genannten auch varusbedingte Umstellungsosteotomien, die Gemeinsamkeit bei allen besteht dabei, dass es nach der Osteotomie zu keiner einzigen weiteren VKB-Revision mehr gekommen ist (132). Trotz der tendenziell guten Ergebnisse sollten die Risiken dieses Eingriffs nicht unerwähnt bleiben. Diese bestehen in einer möglichen Schädigung von neurovaskulären Strukturen, einer verlängerten OP- sowie Rehabilitationsdauer und möglichen postoperativen Komplikationen wie die Entwicklung einer Pseudarthrose.

1.4 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, den Zusammenhang zwischen dem Grad des TS und der Wahrscheinlichkeit für wiederholtes VKB-Transplantatversagen retrospektiv zu eruieren. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass noch nicht alle Ursachen für mehrfach fehlgeschlagene VKB-Rekonstruktionen adressiert werden können, ein VKB-insuffizientes Kniegelenk jedoch erhebliche Folgeschäden mit sich bringt. Langfristig soll diese Arbeit einen Beitrag zur präoperativen Risikostratifizierung für das Versagen einer VKB-Rekonstruktion leisten. Um dies zu erreichen, wurden erstmals Patienten in großer Kollektivstärke auf folgende Fragestellungen untersucht:

- Unterscheidet sich der TS zwischen Patienten mit versagter primärer VKB-Rekonstruktionen und mehrfach versagten VKB-Revisions-Rekonstruktionen?
- Ab welchem Grad des TS kann man von einem erheblichen Risiko für VKB-Folgeversagen sprechen, bei dem eine konventionelle VKB-Rekonstruktion nur eine unzureichende Therapie darstellen würde?
- Gibt es eine Assoziation zwischen dem TS und dem Alter der VKB-Erststruktur?
- Nimmt der TS im Falle von versagten VKB-Rekonstruktionen eine Rolle bei der Überlebensdauer des Transplantats ein?
- Welche anderen Kovariablen könnten beim nicht beherrschbaren VKB-Rekonstruktions-Versagen eine Bedeutung haben?

Unsere Hypothese besagt, dass

- der TS bei mehrfach versagten VKB-Rekonstruktionen signifikant höher ist als bei Patienten nach VKB-Re-Ruptur
- eine signifikante Korrelation zwischen dem Patientenalter bei initialer Verletzung und dem TS besteht
- die Zeit zwischen primärer Rekonstruktion und Re-Ruptur signifikant mit dem TS korreliert.

2 MATERIAL

2.1 Patientenkollektiv

Zur Auswahl des Patientenkollektivs wurde die Datenbank des Sporthopaedicum Berlin herangezogen. Hierbei handelt es sich um ein medizinisches Versorgungszentrum mit dem Schwerpunkt der gelenkerhaltenden Kniechirurgie. Berücksichtigt wurden alle Patienten, welche sich zwischen den Jahren 2012 und 2018 einer primären oder wiederholten VKB-Revisions-Rekonstruktion unterzogen haben. Nach Durchsicht der Patientenakten und Operationsberichte wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien auf insgesamt 519 identifizierte Patienten angewandt (Abbildung 9).

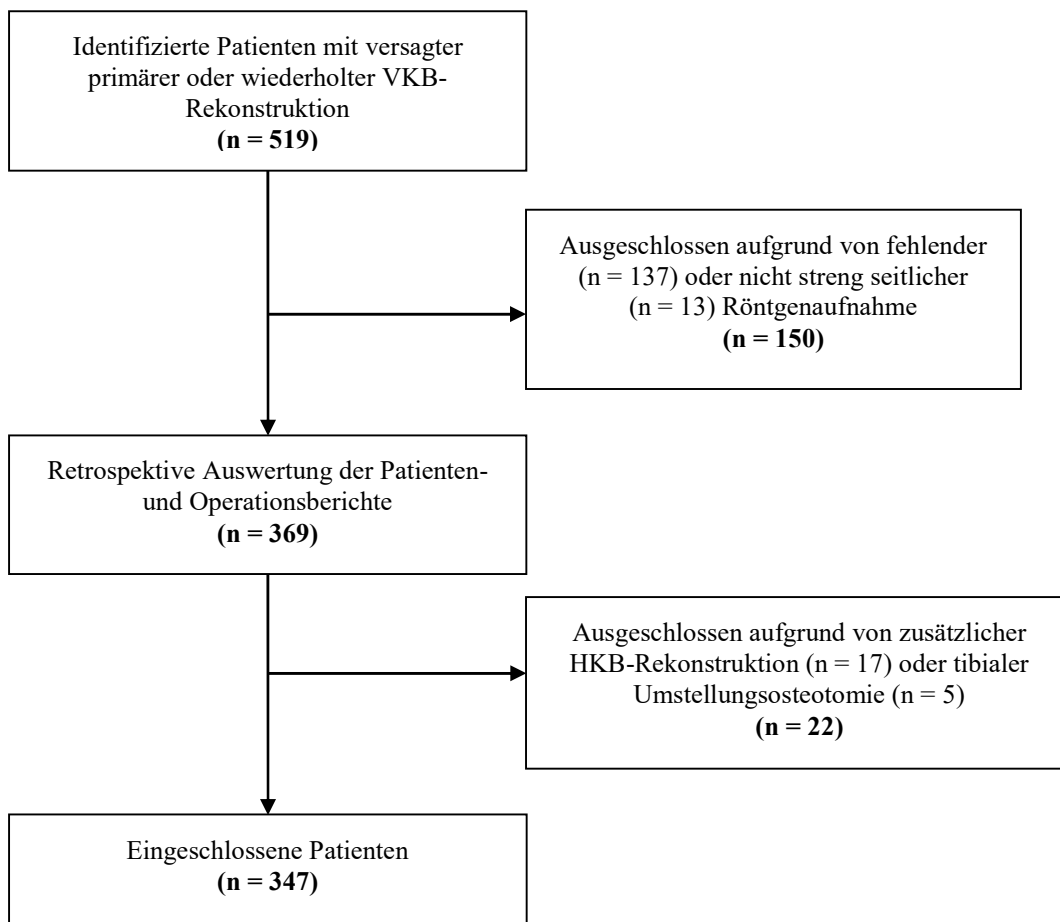


Abbildung 9. Flussdiagramm der Patientenwahl. Aus insgesamt 519 identifizierten Patienten wurden nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien 347 Patienten in die Studie eingeschlossen. VKB, vorderes Kreuzband; HKB, hinteres Kreuzband.

2.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden männliche und weibliche Patienten mit einem versagten primären VKB-Neoligament, ebenso wie auch (mehrfach) fehlgeschlagene VKB-Revisions-Rekonstruktionen. Im Verlauf der Krankengeschichte der Patienten musste mindestens eine VKB-Rekonstruktion von einem der zwei hochspezialisierten VKB-Operateure des Sporthopaedicum Berlin durchgeführt worden sein. Patienten mit bilateralem VKB-Versagen wurden hierbei singularär gezählt. Im Sinne eines rupturierten oder insuffizienten VKB zählte eine Kontinuitätsunterbrechung in der MRT-Bildgebung, sowie eine klinisch eindeutige VKB-spezifische Instabilität, welche anschließend arthroskopisch gesichert wurde.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit einer fehlenden seitlichen Röntgenaufnahme des Kniegelenks konnten nicht berücksichtigt werden. Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, deren Bildgebung die Regeln eines streng seitlichen Strahlengangs der Röntgenaufnahme erheblich verletzen. Diese wurden wie folgt definiert (133):

- Die Femurkondylen befinden sich in Superposition und überlagern sich
- Die Patellarrückfläche ist frei abgrenzbar
- Das Tibiaplateau ist planparallel dargestellt
- Die Tuberositas tibiae ist beurteilbar

Abgesehen von diesen auf die Bildgebung zurückzuführenden Kriterien, wurden Patienten mit begleitenden HKB-Rekonstruktionen oder tibialen Umstellungsosteotomien des ipsilateralen Kniegelenks nicht berücksichtigt.

2.2 Erfasste Daten der Patienten- und Operationsakten

Die berücksichtigten Daten aus den Patienten- und Operationsakten umfassten das Geschlecht, das Geburtsdatum, sowie die betroffene(n) Seite(n). Des Weiteren wurde das Datum des Versagens des nativen VKB dokumentiert, ebenso wie der Zeitpunkt nachfolgender VKB-Transplantatversagen. Mit dem zugehörigen Datum des VKB-Erst-Ersatzes und weiterer

VKB-Revisions-Rekonstruktionen konnte der zeitliche Verlauf, das Patientenalter, sowie das Zeitintervall zwischen den einzelnen VKB-Zwischenfällen und Operationen nachvollzogen werden. Zusätzlich wurde die Wahl des VKB-Transplantats notiert.

3 METHODE

Bei dieser retrospektiven Kohortenstudie mit einem Evidenzgrad der Klasse III (134) wurden für die Messung des TS seitliche Röntgenaufnahmen des ipsilateralen Kniegelenks herangezogen. Waren mehrere solcher Aufnahmen des gleichen Patienten verfügbar, wurde das Bild, welches die Kriterien eines strikt seitlichen Strahlengangs (133) bestmöglich erfüllt, favorisiert. Sekundär fiel die Präferenz zugunsten von Röntgenaufnahmen mit einem möglichst weit distal mitabgebildeten Tibiaschaft.

Durchgeführt wurden die Messungen zusätzlich von einem Oberarzt für Orthopädie und Unfallchirurgie des Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Beide Untersucher waren für alle Parameter der Patienten und für die Messergebnisse des anderen Untersuchers verblindet. Gemessen wurde mit Hilfe eines Bildarchivierungs- und Kommunikationssystems (Centricity RIS-I 4.2 Plus, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA).

3.1 Messmethode des tibialen Slopes

Die Bestimmung des TS lehnte sich an die Methode von Dejour und Bonnin (90) an. Um die anatomische (mechanische) Tibiaachse trotz des fehlenden distalen Anteils der Tibia in der Bildgebung approximativ determinieren zu können, wurde eine zusätzliche diaphysäre Achse definiert. Diese schnitt die Mittelpunkte von zwei Verbindungslinien der anterioren und posterioren Tibiakortikalis. Die erste befand sich knapp unterhalb der Tuberositas tibiae, die zweite bis maximal 20 cm distal vom Tibiaplateau entfernt. Auch wenn der abgebildete Tibiaschaft länger war, wurden diese 20 cm nicht überschritten. War die dargestellte proximale Tibia wiederum kürzer als 20 cm, so wurde die zweite Verbindungslinie so distal wie möglich am Bildrand angelegt. Die genaue Distanz vom Tibiaplateau wurde für beide Verbindungslinien dokumentiert, ebenso deren Länge, was dem Knochendurchmesser an dieser Stelle entsprach. Eine weitere Gerade tangierte das mediale Tibiaplateau an der superioren anterioren und posterioren Kante. Diese repräsentierte das Niveau des Tibiaplateaus. Der eingeschlossene Winkel zwischen dieser Inklination und der Orthogonalen der diaphysären Achse wurde als der TS definiert (Abbildung 10).

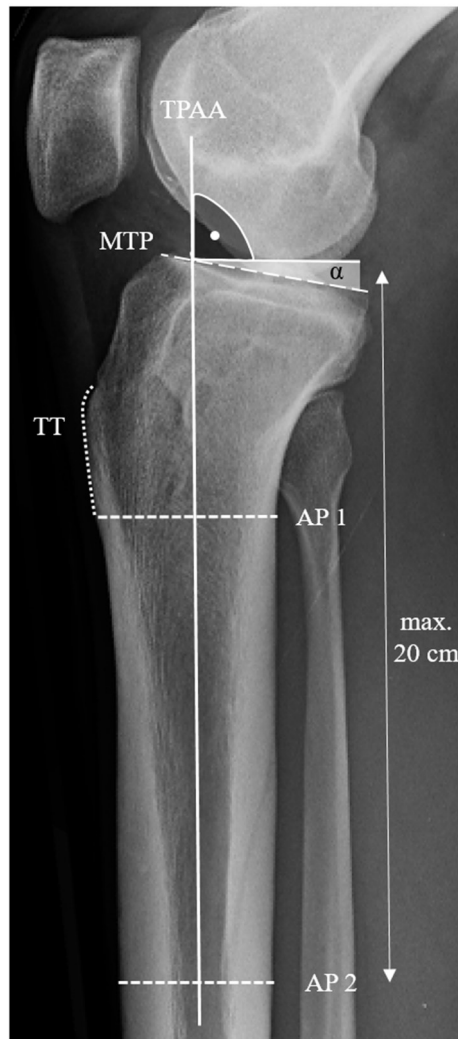


Abbildung 10. Angewandte Messmethode angelehnt an Dejour und Bonnin. Die ermittelte tibiale proximale anatomische Achse (TPAA) schneidet die Mittelpunkte von zwei Hilfslinien. AP 1 verbindet die anteriore und posteriore Tibiakortikalis knapp unterhalb der Tuberositas tibiae (TT), AP 2 befand sich, je nach Größe des verfügbaren Bildausschnittes, bis maximal 20 cm distal vom Tibiaplateau entfernt. Der eingeschlossene Winkel α zwischen der Orthogonalen der TPAA und der Inklination des medialen Tibiaplateaus (MTP) wurde als der tibiale Slope definiert.

3.2 Statistische Auswertung

Die erhobenen Parameter wurden im Kalkulationsprogramm Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., Seattle, WA) gespeichert, die anschließende statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Eine statistische Beratung fand durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin, statt. Die Darstellung deskriptiver Daten erfolgte in Form von absoluter und relativer Häufigkeit, letzteres unter anderem in Prozentangaben. Bei der Darlegung

von stetigen Variablen wurden der Median oder der arithmetische Mittelwert mit der entsprechenden Standardabweichung berechnet und mit der jeweils dazugehörigen Spannweite in Klammer angegeben. Die Gauß'sche Normalverteilung wurde mit dem D'Agostino- und Chi-Quadrat-Test nach Pearson überprüft. Im Falle einer normalverteilten Grundgesamtheit folgte der t-Test, um die zentralen Tendenzen zu vergleichen. Andernfalls wurde das nichtparametrische Äquivalent, der Mann-Whitney-U herangezogen. Zur Analyse einer mutmaßlichen Korrelation zwischen zwei Variablen wurde je nach gegebener Normalverteilung der Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Spearman angewandt und auf zweiseitige Signifikanz geprüft. Kaplan-Meier-Kurven wurden miteinander mit dem Log-Rank-Test verglichen. Die Interrater-Reliabilität wurde anhand des Intra-Class-Korrelationskoeffizienten (ICC) mit dem Modell der absoluten Übereinstimmung beurteilt. Hierbei wurde ein ICC von mehr als 0,8 als exzellent interpretiert (135). Um statistisch signifikante Differenzen zwischen kategorialen Variablen eruieren zu können, wurde auf den Pearson Chi-Quadrat-Test zurückgegriffen und gegebenenfalls eine Kontinuitätskorrektur nach Yates durchgeführt. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von unter 0,05 beurteilt.

4 ERGEBNISSE

Von initial 519 identifizierten Patienten konnten nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien 347 Patienten eingeschlossen werden (Abbildung 9). Unser Patientenkollektiv bestand zu 65,7 % aus Männern.

4.1 Patienteneinteilung und -charakteristika

4.1.1 Gruppierung anhand der Anzahl an versagten VKB-Rekonstruktionen

Die eingeschlossenen 347 Patienten wurden in Abhängigkeit der Anzahl an versagten VKB-Rekonstruktionen eingeteilt (Abbildung 11). Die größte Primär-Rek.-Versagen-Gruppe (n = 260) bildeten Patienten nach einer VKB-Re-Ruptur, also einer versagten VKB-Primär-Rekonstruktion. Es folgten Gruppen, in denen die Patienten ein VKB-Transplantatversagen mehrfach erlitten haben. So bestand die 1. Revisions-Rek.-Versagen-Gruppe (n = 62) aus Patienten mit einer VKB-Re-Re-Ruptur, sprich einer versagten VKB-Revisions-Rekonstruktion. In der letzten ≥ 2 . Revisions-Rek.-Versagen-Gruppe (n = 25) wurden Patienten zusammenfasst, deren VKB-Transplantat drei Mal oder öfter versagte. Sie setzte sich zusammen aus 22 Patienten mit versagten 2. Revisions-Rekonstruktionen, sowie 3 Patienten mit versagten 3. Revisions-Rekonstruktionen.

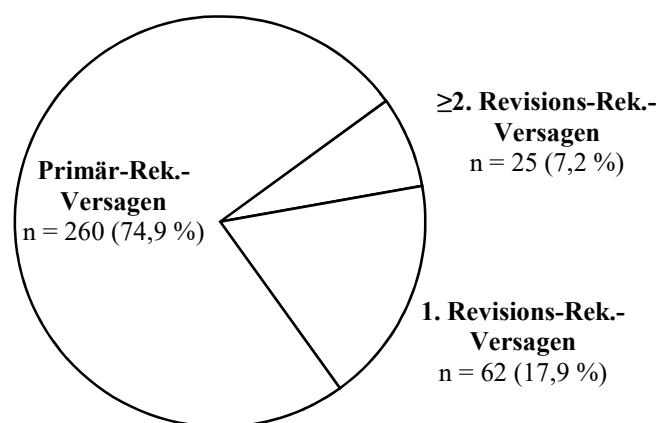


Abbildung 11. Einteilung anhand der Anzahl an versagten VKB-Rekonstruktionen. Angabe der Patientenanzahl je Gruppe, sowie dem prozentuellen Anteil am Gesamtkollektiv.

4.1.2 Seitenverteilung der betroffenen Knie

Die Verteilung der betroffenen Seiten in der Gesamtkohorte war nahezu deckungsgleich (Abbildung 12) Mit 24% war das Vorkommen von bilateralem VKB-Versagen in der ≥ 2 . Revisions-Rek.-Versagen-Gruppe auffällig häufig, im Vergleich zu 11,9% in der Primär-Rek.-Versagen-Gruppe. Diese Differenz erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,153$)

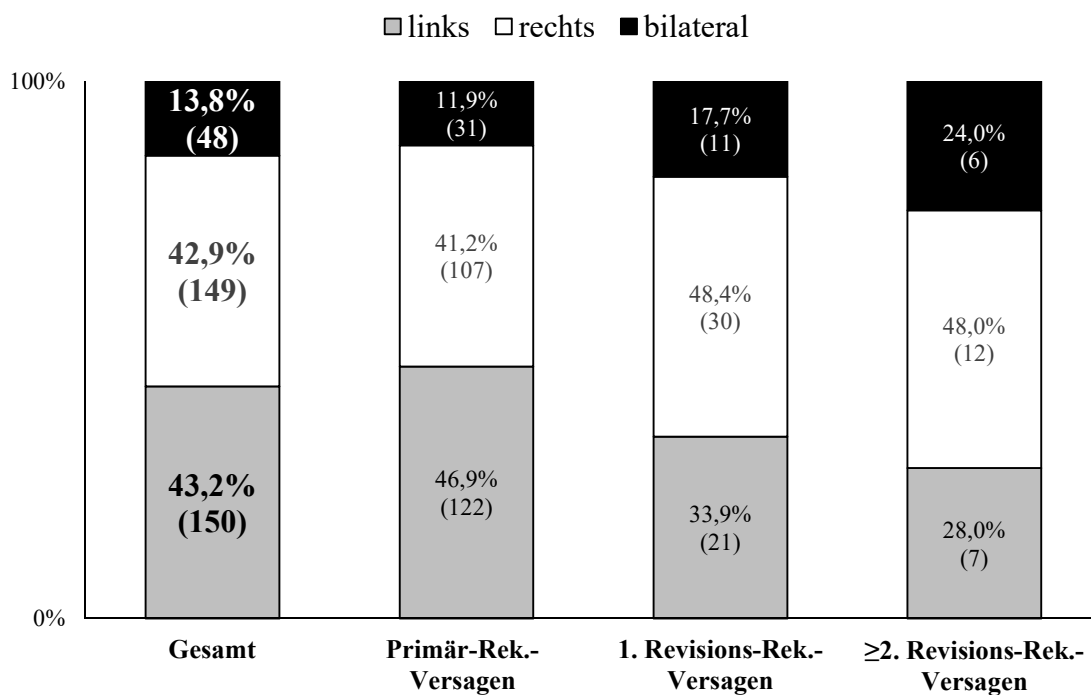


Abbildung 12. Seitenverteilung sowie Prävalenz des bilateralen VKB-Versagens. Prozentueller Anteil und Patientenanzahl innerhalb der Gesamtpopulation und den Rekonstruktionsgruppen ($p = 0,153$).

4.1.3 Alter des Gesamtkollektivs und der Subgruppen

Das Durchschnittsalter bei der VKB-Erstruktur lag im gesamten Kollektiv bei $24,2 \pm 8,9$ Jahren (12-57 Jahre), beim Versagen der primären VKB-Rekonstruktion waren die Patienten im Schnitt $29,0 \pm 10,0$ Jahre (13-59 Jahre) alt. Geschlechtsspezifische Unterschiede konnten diesbezüglich nicht festgestellt werden. Sowohl bei der VKB-Erstruktur waren Frauen mit $23,3 \pm 10,2$ Jahren (12-51 Jahre) und Männer mit $24,8 \pm 8,2$ Jahren (12-57 Jahre), als auch beim Versagen der primären VKB-Rekonstruktion mit $28,5 \pm 11,0$ Jahren (13-57 Jahre) bei Frauen und

29,3 ± 9,4 Jahren (13-59 Jahre) bei Männern, voneinander nicht signifikant (p = 0,169; bzw. p = 0,493) unterschiedlich.

Die Aufschlüsselung des Alters in den jeweiligen Rekonstruktionsstufen veranschaulicht Tabelle 2. Sowohl die Patienten der 1. Revisions-Rek.-Versagen-Gruppe, als auch der ≥2. Revisions-Rek.-Versagen-Gruppe waren bei der Erstruktur signifikant jünger, als die Patienten der Primär-Rek.-Versagen-Gruppe (p < 0,0001; bzw. p < 0,01).

Tabelle 2. Lebensalter beim Versagen des nativen sowie transplantierten VKB. Angaben in Jahren als Mittelwert (M), Standardabweichung (SD), sowie das Minimum und Maximum der Spannweite.

Gruppe	Erstruktur	Versagen	Versagen	Versagen
	M ± SD	1. Transplantat M ± SD	2. Transplantat M ± SD	3. Transplantat M ± SD
Gesamt	24,2 ± 8,9 (12-57)	29,0 ± 10,0 (13-59)		
Primär-Rek.-Versagen	25,5 ± 9,2^{a, b} (12-57)	30,7 ± 10,3 (13-59)		
1. Revisions-Rek.-Versagen	20,6 ± 6,9^a (12-50)	24,2 ± 7,0 (14-51)	27,6 ± 7,1 (15-55)	
≥2. Revisions-Rek.-Versagen	20,6 ± 6^b (12-39)	22,7 ± 6,5 (14-40)	25,2 ± 7,1 (15-40)	28,4 ± 7,7 (16-43)

^aSignifikanzniveau < 0,0001 zwischen Primär-Rek.-Versagen und 1. Revisions-Rek.-Versagen

^bSignifikanzniveau < 0,01 zwischen Primär-Rek.-Versagen und ≥2. Revisions-Rek.-Versagen

4.2 Messwerte des tibialen Slopes

4.2.1 Messmethodik

Die Reproduzierbarkeit zwischen den Messungen des Oberarztes und des studentischen Doktoranden lag bei einem ICC von 0,76; was nach der vorgeschlagenen Definition von Landis und Koch (135) eine weitgehende Übereinstimmung bedeutet (Abbildung 13).

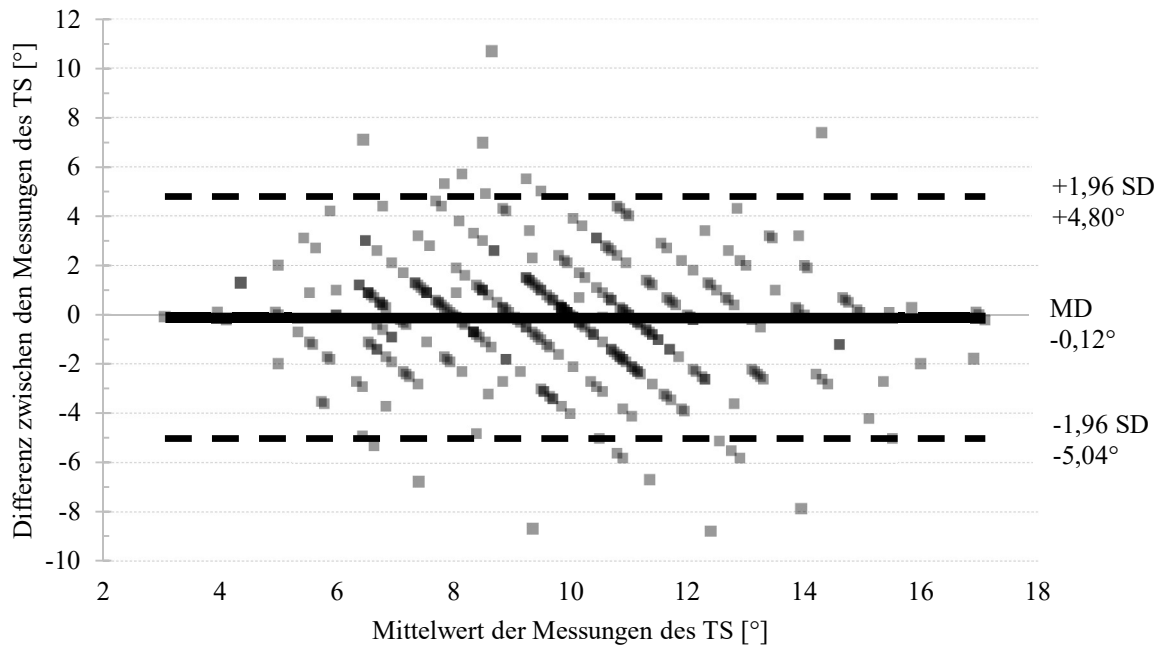


Abbildung 13. Bland-Altman-Diagramm zur Analyse der Interrater-Reliabilität. Die volle Linie stellt mit $-0,12^\circ$ die durchschnittliche Differenz (MD) zwischen den Messungen des tibialen Slopes (TS) dar. Die gestrichelten Linien bilden mit jeweils $4,80^\circ$ und $-5,04^\circ$ die $\pm 1,96$ -fache Standardabweichung (SD) hiervon ab.

Die erste Hilfslinie AP 1 zur Ermittlung der diaphysären Tibiaachse wurde $7,5 \pm 1,0$ cm ($4,9$ - $10,9$ cm) distal vom Tibiaplateau angelegt, der Knochendurchmesser lag an dieser Stelle bei $4,3 \pm 0,4$ cm. Die Linie AP 2 war im Schnitt $14,0 \pm 3,9$ cm ($6,6$ - $20,0$ cm) vom Tibiaplateau entfernt, der Knochendurchmesser lag hier bei $3,7 \pm 0,5$ cm. Die anschließenden Messwerte des medialen TS zeigten keinerlei Abhängigkeit von der Distanz dieser Hilfslinien (vom Tibiaplateau) im Sinne einer Korrelation.

4.2.2 Rekonstruktionsgruppen

Der durchschnittliche mediale TS des gesamten Patientenkollektivs lag bei $9,8 \pm 2,7^\circ$ (3 - 18°). Dieser korrelierte mit $r = 0,48$ nach Spearman signifikant ($p < 0,0001$) mit der Anzahl an versagten VKB-Transplantaten, was nach der Einstufungshilfe von Cohen (136) für einen mittleren, beinahe starken Effekt spricht. Die Aufschlüsselung der Mittelwerte in den einzelnen Rekonstruktions-Subgruppen ist in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3. Vergleich des TS nach Anzahl an versagten VKB-Transplantaten. Signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit versagter Primär-Rekonstruktion und Patienten mit versagten Revisions-Rekonstruktionen. M, Mittelwert; SD, Standardabweichung.

Gruppe	M ± SD	Post-hoc-Test ^a	p-Wert
Primär-Rek.-Versagen	9,0 ± 2,3	mit 1. Revisions-Rek.-Versagen	< 0,0001***
1. Revisions-Rek.-Versagen	12,1 ± 2,5	mit ≥2. Revisions-Rek.-Versagen	1,0
≥2. Revisions-Rek.-Versagen	12,0 ± 2,6	mit Primär-Rek.-Versagen	< 0,0001***

^akorrigiert nach Bonferroni

***Signifikanzniveau < 0,0001

Eine statistisch signifikante Differenz ergab sich zwischen der Primär-Rek.-Versagen-Gruppe und jeweils den anderen beiden Gruppen, in denen die Patienten auch ein Versagen der Revisions-Rekonstruktionen erlitten haben. Die vergleichenden Box-Plots mit den zugehörigen Medianen stellt die Abbildung 14 dar.

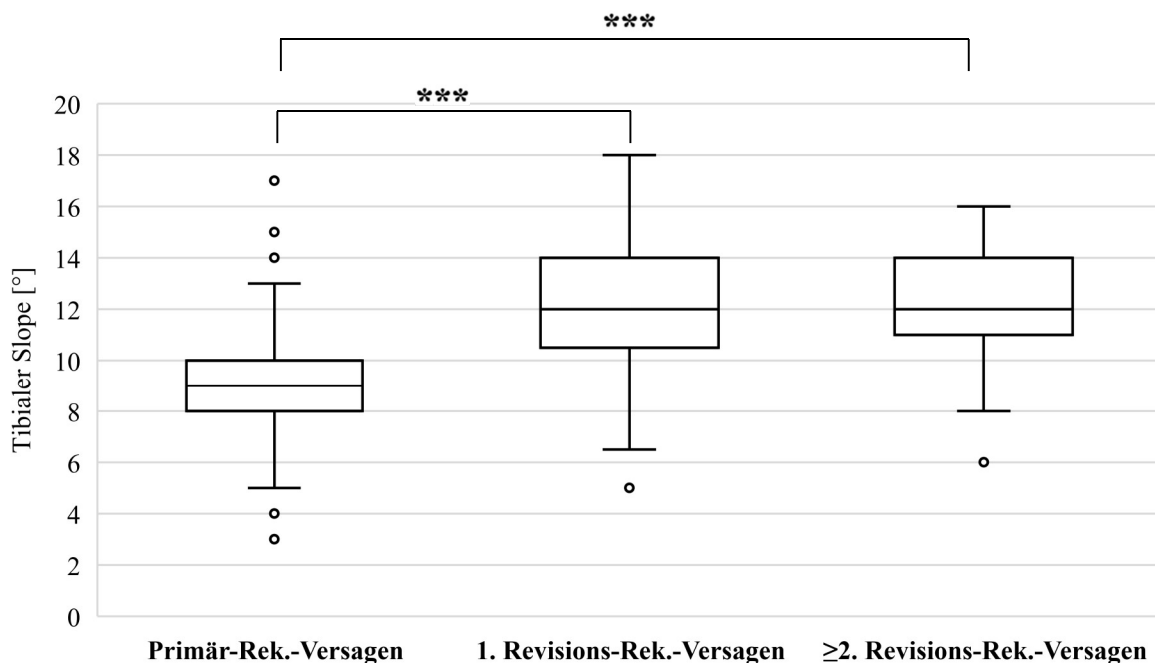


Abbildung 14. Boxplot-Vergleich der Rekonstruktionsgruppen. Medialer tibialer Slope signifikant ($p < 0,0001***$) steiler bei Patienten mit versagten Revisions-Rekonstruktionen (Median: Primär-Rek.-Versagen: 9; 1. Revisions-Rek.-Versagen: 12; ≥2. Revisions-Rek.-Versagen: 12)

Eine genauere Analyse ergab, dass bei Patienten mit besonders steilem TS auffällig häufig das VKB-Transplantat öfter als einmal versagte. Hierfür fassten wir die Gruppen 1. Revisions-Rek.-Versagen und ≥2. Revisions-Rek.-Versagen zusammen und definierten, angelehnt an die

Beobachtungen anderer Autoren (115, 137), einen TS von $\geq 12^\circ$ als die Schwelle zum Risikopatienten. Bei insgesamt 81 Patienten wurde bei der Messung diese Grenze überschritten, wovon 64,2% (n = 52) ebenso ein mehrfaches VKB-Transplantatversagen zu verzeichnen hatten. Wenn der TS geringer als 12° (n = 266) war, kam es im Gegenzug nur bei 13,2% (n = 35) zum mehrfachen VKB-Transplantatversagen. Diese Differenz war statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Das gehäufte Vorkommen von steilem TS bei Patienten mit versagten Revisions-Rekonstruktionen ist in Abbildung 15 dargestellt.

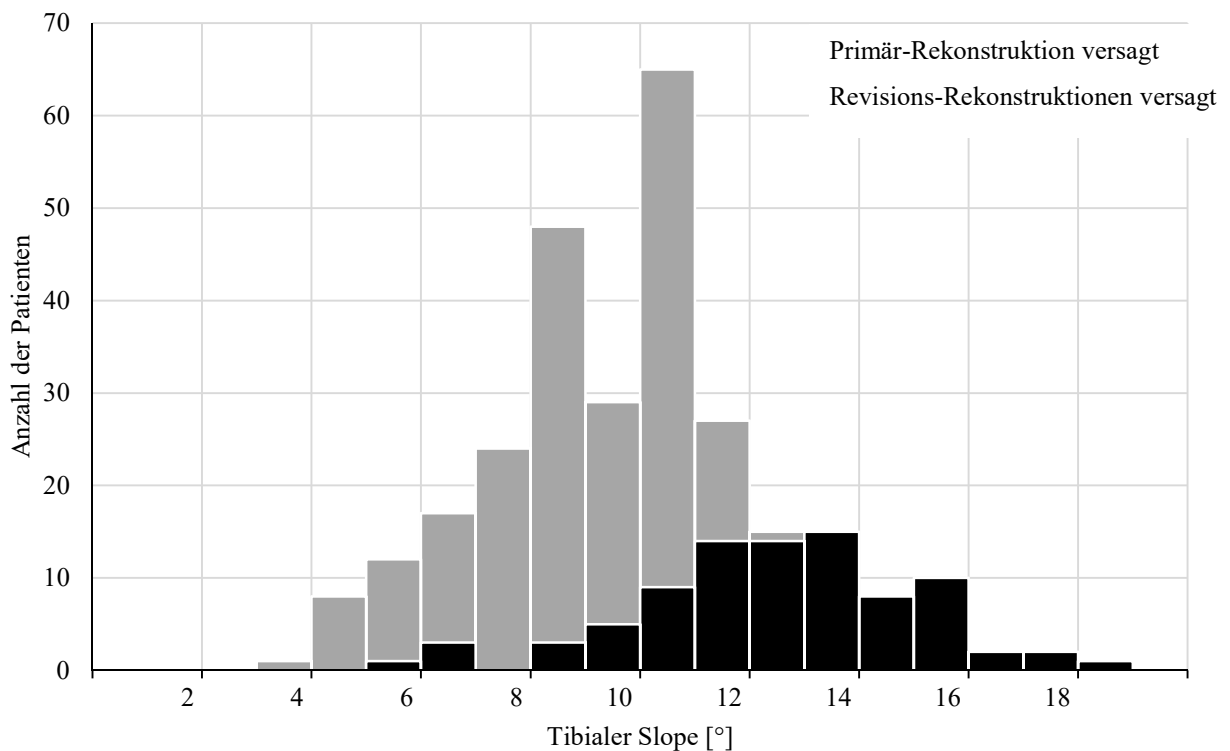


Abbildung 15. Histogramm von versagten Primär- und Revisions-Rekonstruktionen. Frequentierteres Vorkommen eines steilen tibialen Slopes bei Patienten mit versagten Revisions-Rekonstruktionen (schwarze Balken) als bei Patienten mit lediglich versagten Primär-Rekonstruktionen (graue Balken).

4.2.3 Einfluss auf das Alter bei Erstruptur und Transplantatüberleben

Inwiefern sich der TS auf die Überlebensdauer der VKB-Transplantate auswirkte und welche Rolle er für das Alter bei der Erstruptur eingenommen hat, ist in Tabelle 4 zusammengefasst. Zwei inverse Korrelationen davon konnten wir als knapp signifikant einordnen. Ein steilerer TS war sowohl mit einem jüngeren Lebensalter bei der VKB-Erstruptur, als auch mit einer kürzeren Dauer bis zum Versagen des ersten VKB-Transplantats assoziiert. Die Dauer bis zum Versagen der primären VKB-Rekonstruktion war überdies mit $57,2 \pm 61,2$ Monaten signifikant ($p = 0,005$)

länger als die nachfolgende Überlebensdauer des Transplantats der 1. Revisions-Rekonstruktion ($37,9 \pm 35,2$ Monate).

Tabelle 4. Einfluss des TS auf den zeitlichen Verlauf des VKB-Versagens. Schwache, aber signifikante inverse Korrelationen zwischen tibialen Slope (TS) und dem Alter beim Versagen des nativen VKB, sowie der Dauer bis zum Versagen der Primär-Rekonstruktion. M, Mittelwert; SD, Standardabweichung

<i>Gruppe</i>	<i>Monate</i> <i>M ± SD</i>	<i>Spearman-ρ</i> <i>Korrelation mit TS</i>	<i>p-Wert</i>
Alter beim Versagen des nativen VKB	24,2 ± 9,0 ^a	-0,123	0,022*
Zeitraum bis Versagen der Primär-Rekonstruktion	57,2 ± 61,2	-0,122	0,024*
Zeitraum bis Versagen der 1. Revisions-Rekonstruktion	37,9 ± 35,2	-0,081	0,464
Zeit bis Versagen der 2. Revisions-Rekonstruktion	38,8 ± 40,7	0,72	0,734

^aAngabe in Jahren

*Signifikanzniveau < 0,05

In der Kaplan-Meier-Kurve zeigte sich eine signifikant ($p = 0,043$) kürzere Überlebensdauer des Transplantats der primären VKB-Rekonstruktion bei Patienten mit einem TS von $\geq 12^\circ$ (Abbildung 16). Konkret ergab der Vergleich ($p = 0,025$) der Mittelwerte einen Zeitraum von $45,7 \pm 47,0$ Monaten (TS von $\geq 12^\circ$) gegenüber $60,6 \pm 64,7$ Monaten (TS von $< 12^\circ$). Auch im Lebensalter bei der VKB-Erstruktur gab es zwischen diesen beiden Gruppen mit $21,9 \pm 7,1$ Jahren (TS von $\geq 12^\circ$) und $25,0 \pm 9,3$ Jahren (TS von $< 12^\circ$) eine signifikante ($p = 0,002$) Differenz.

Die Dauer bis zum Versagen des 2. und 3. Transplantats, also der 1. Revisions-Rekonstruktion (TS von $\geq 12^\circ$: $33,1 \pm 28,1$ Monate; TS von $< 12^\circ$: $45,0 \pm 43,1$ Monate) und der 2. Revisions-Rekonstruktion (TS von $\geq 12^\circ$: $36,2 \pm 42,9$ Monate; TS von $< 12^\circ$: $44,3 \pm 37,7$ Monate) war bei diesen Risikopatienten zwar auch kürzer, differierte statistisch jedoch nicht mehr signifikant ($p = 0,163$ bzw. $p = 0,656$).

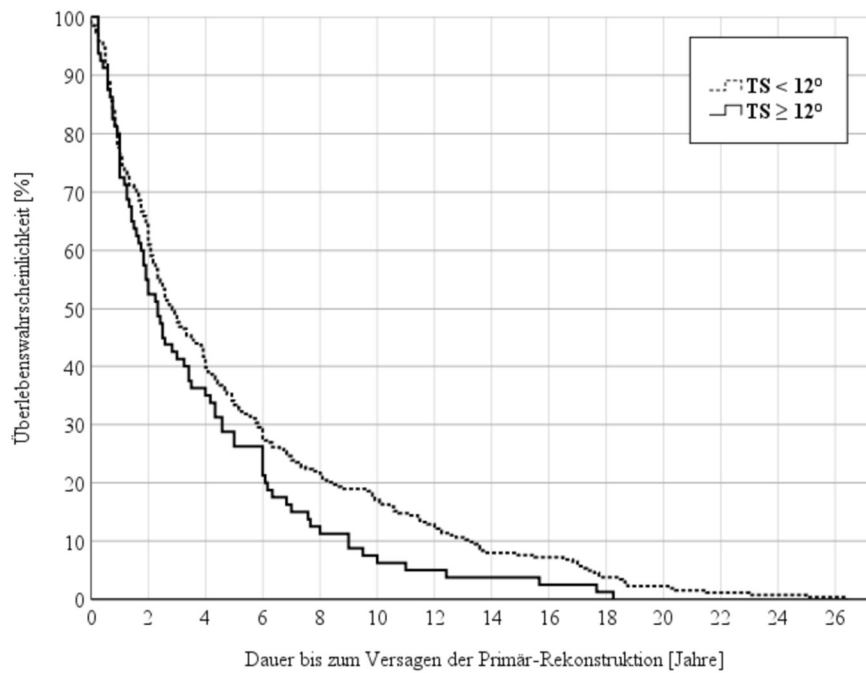


Abbildung 16. Kaplan-Meier-Kurve des Primär-Transplantats. Patienten mit einem medialen tibialen Slope (TS) von $<12^\circ$ (gepunktete Linie) erlitten ihr VKB-Re-Versagen im Schnitt nach $60,6 \pm 64,7$ Monaten, Patienten mit einem TS von $\geq 12^\circ$ (volle Linie) bereits nach $45,7 \pm 47,0$ Monaten ($p = 0,025$).

4.2.4 Zusammenhang mit dem Geschlecht

Im Vergleich der Geschlechter zeigten sich mit $p = 0,928$ nahezu identische (männlich: $9,8 \pm 2,7^\circ$ vs. weiblich: $9,7 \pm 2,7^\circ$) Messwerte des medialen TS in der Gesamtpopulation, bei der Aufschlüsselung nach Anzahl an versagten VKB-Transplantaten waren ebenso keine klaren Tendenzen erkennbar (Tabelle 5).

Tabelle 5. TS der Rekonstruktionsgruppen nach Geschlecht. Keine signifikanten Differenzen zu eruieren. M, Mittelwert; SD, Standardabweichung; n, Patientenzahl.

Gruppe	n	weiblich		männlich		p-Wert ^a
		n	M ± SD	n	M ± SD	
Primär-Rek.-Versagen	81		$8,7 \pm 2,2^\circ$	179	$9,1 \pm 2,3^\circ$	0,247
1. Revisions-Rek.-Versagen	29		$11,9 \pm 2,1^\circ$	33	$12,2 \pm 2,9^\circ$	0,578
≥2. Revisions-Rek.-Versagen	9		$11,8 \pm 3,3^\circ$	16	$12,1 \pm 2,1^\circ$	0,797

^at-Test

Bei 31,9% aller Frauen versagte mindestens auch die erste Revisions-Rekonstruktion, bei Männern war dies nur bei 21,5% der Fall (Tabelle 6). Dieser Unterschied erreichte auch eine statistische Signifikanz ($p = 0,046$).

Tabelle 6. Versagte Revisions-Rekonstruktionen in Abhängigkeit vom Geschlecht. Prozentuale Gewichtung und Anzahl an Patienten, signifikant ($p = 0,046$) höherfrequentiertes Vorkommen an Frauen bei mehrfach versagten Rekonstruktionen.

<i>Gruppe</i>	<i>weiblich</i>	<i>männlich</i>
Primär-Rek.-Versagen	68,1% (81)	78,5% (179)
≥1. Revisions-Rek.-Versagen	31,9% (38)	21,5% (49)

4.2.5 Patienten mit bilateralem VKB-Versagen

Insgesamt 48 Patienten erlitten ein bilaterales VKB-Versagen. Mit einem TS von $10,0 \pm 2,9^\circ$ konnten wir im Vergleich zum restlichen Gesamtkollektiv mit $9,7 \pm 2,7^\circ$ über keinen signifikanten Unterschied berichten ($p = 0,481$). Bei den jeweiligen Subgruppen, aufgeschlüsselt nach Anzahl an versagten VKB-Transplantaten, zeigte sich ein identisches Bild (Tabelle 7).

Tabelle 7. TS der Rekonstruktionsgruppen bei uni- bzw. bilateralem VKB-Versagen. Keine signifikanten Differenzen zu eruieren. M, Mittelwert; SD, Standardabweichung.

<i>Gruppe</i>	<i>unilateral</i> <i>M ± SD</i>	<i>bilateral</i> <i>M ± SD</i>	<i>p-Wert^a</i>
Primär-Rek.-Versagen	$9,0 \pm 2,3^\circ$	$8,7 \pm 2,3^\circ$	0,584
1. Revisions-Rek.-Versagen	$12,0 \pm 2,7^\circ$	$12,6 \pm 1,9^\circ$	0,460
≥2. Revisions-Rek.-Versagen	$12,1 \pm 2,5^\circ$	$11,7 \pm 3,0^\circ$	0,756

^at-Test

Von den 48 Patienten versagte bei 35,4% ($n = 17$) das VKB-Transplantat im hauptbetroffenen Knie mehrfach, der TS bei diesen Hochrisikopatienten lag bei $12,3 \pm 2,3^\circ$. Bei den 299 Patienten ohne bilaterales VKB-Versagen kam es dagegen nur bei 23,4% ($n = 70$) zu mehrfachem VKB-Transplantatversagen (TS: $12,0 \pm 2,6^\circ$). Diese prozentuelle Gewichtung ist in Tabelle 8 dargestellt, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,109$).

Tabelle 8. Versagte Revisions-Rekonstruktionen bei uni- bzw. bilateralem VKB-Versagen. Prozentuale Gewichtung und Anzahl an Patienten, keine signifikanten Differenzen zu eruieren.

<i>Gruppe</i>	<i>unilateral</i>	<i>bilateral</i>
Primär-Rek.-Versagen	76,6% (229)	64,6% (31)
≥1. Revisions-Rek.-Versagen	23,4% (70)	35,4% (17)

4.2.6 Monozentrisch versorgte Patienten

63 Patienten wurden ausschließlich monozentrisch versorgt. Konkret bedeutet das, dass alle VKB-Rekonstruktionen im Verlauf der Krankengeschichte, inklusive des Erstersatzes, von einem der beiden hochspezialisierten VKB-Operateure des Sporthopaedicum Berlin durchgeführt wurden. Das Kollektiv setzte sich hier aus 57 Patienten aus der Primär-Rek.-Versagen-Gruppe (Alter Erstruktur: $23,5 \pm 8,1$ Jahre; Spannweite: 12 – 47 Jahre; Dauer bis zum ersten Transplantatversagen: $30,8 \pm 27,7$ Monate; Spannweite: 3 – 149 Monate), sowie 6 Patienten der 1. Revisions-Rek.-Versagen-Gruppe (Alter Erstruktur: $24,3 \pm 13,4$ Jahre; Spannweite: 12 – 50 Jahre; Dauer bis zum ersten Transplantatversagen: $36,67 \pm 22,1$ Monate; Spannweite: 12 – 73 Monate; Dauer bis zum zweiten Transplantatversagen: $50,8 \pm 73,6$ Monate; Spannweite: 9 – 199 Monate) zusammen. Es zeigte sich mit $12,6 \pm 1,7^\circ$ gegenüber von $9,4 \pm 2,1^\circ$ ein signifikant ($p < 0,001$) steilerer medialer TS bei Patienten, deren VKB-Rekonstruktion öfter als einmal versagte (Abbildung 17).

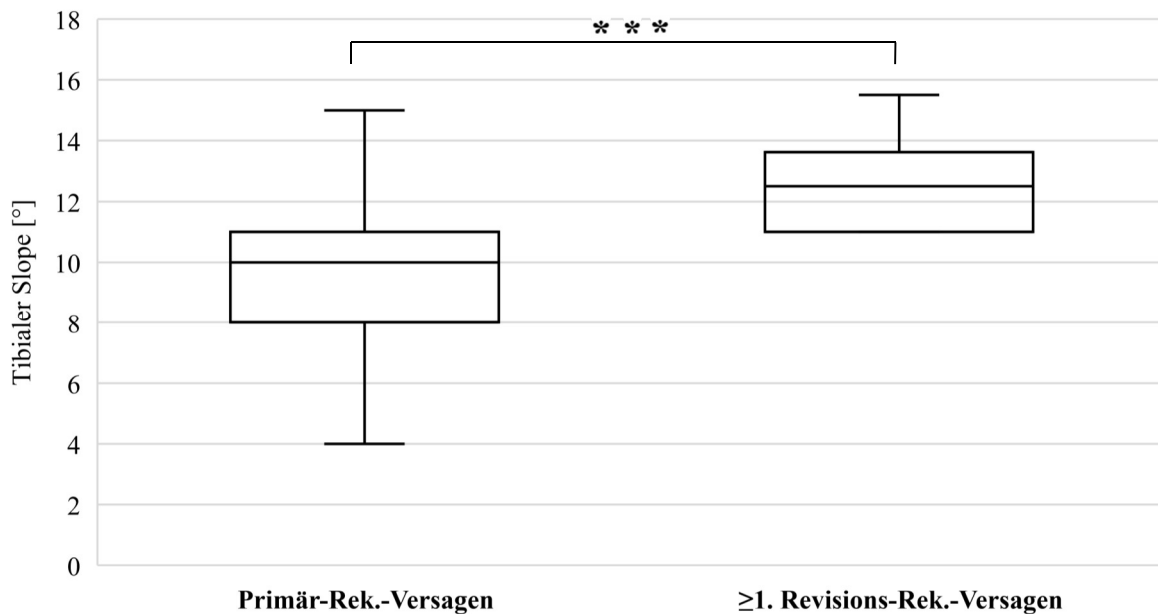


Abbildung 17. Boxplot-Vergleich monozentrisch versorgter Patienten. Signifikant ($p < 0,001^{***}$) steilerer medialer tibialer Slope bei Patienten, deren VKB-Rekonstruktion mehr als einmal versagte. (Median: Primär-Rek.-Versagen: 10; ≥ 1 . Revisions-Rek.-Versagen: 12,5)

4.2.7 Transplantatwahl

Das mit Abstand favorisierte Transplantat bei den 347 Erstrekonstruktionen war mit 68,3% ($n = 237$) die Semitendinosus- ggf. mit zusätzlicher Gracilissehne (STG; davon $n = 236$ ipsilaterale Entnahme; $n = 1$ kontralaterale Entnahme). Die zweite Präferenz war mit 21,3% ($n = 74$) die Patellarsehne (BPTB; davon $n = 74$ ipsilaterale Entnahme), gefolgt mit 1,2% ($n = 4$) von der Quadrizepssehne (QUAD; davon $n = 4$ ipsilaterale Entnahme). Bei 9,2% der Patienten ($n = 32$) war die Wahl des Ersttransplantats unbekannt (Abbildung 18).

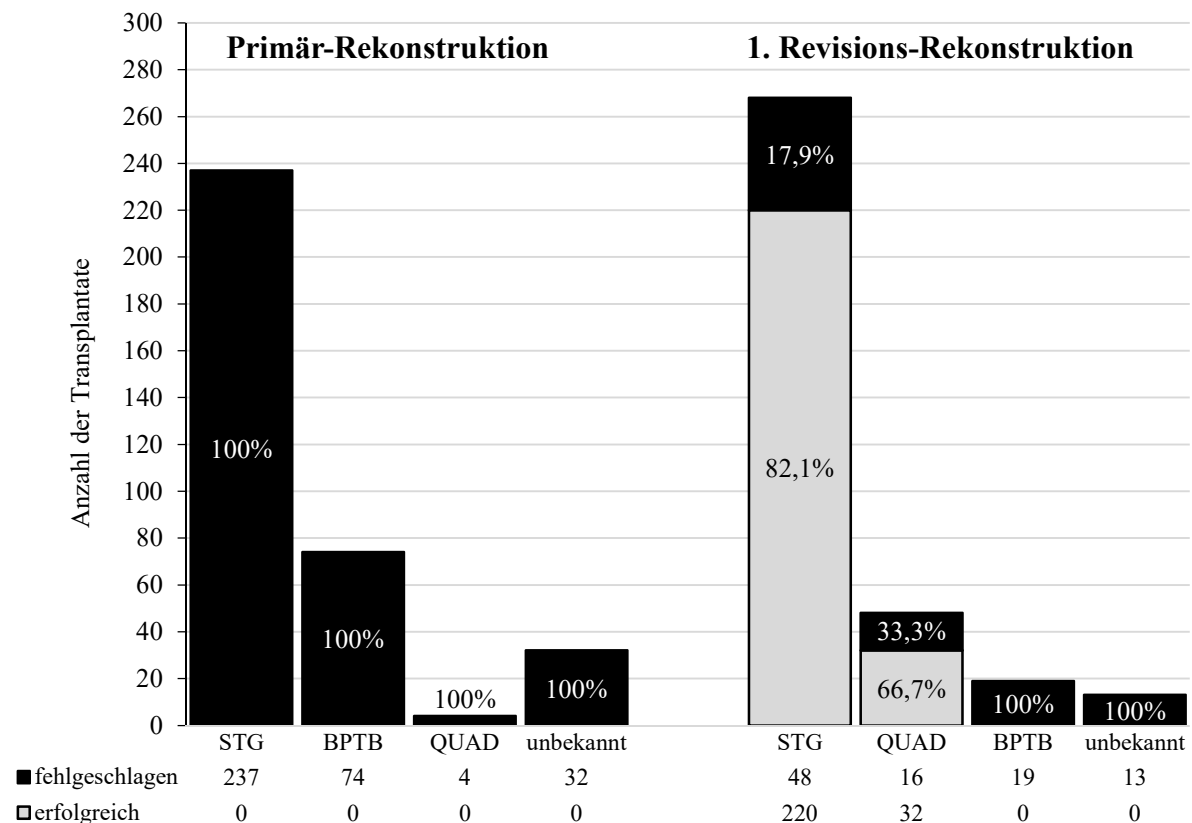


Abbildung 18. Transplantatwahl der Primär- und 1. Revisions-Rekonstruktion. Anzahl an erfolgreichen (graue Balken) und versagten (schwarze Balken) Transplantaten, sowie das prozentuelle Verhältnis. STG, Semitendinosus-/Gracilissehne; BPTB, Patellarsehne; QUAD, Quadrizepssehne.

Bei der 1. Revisions-Rekonstruktion wurde mit 77,2% (n = 268) die STG (davon n = 79 ipsilaterale Entnahme; n = 189 kontralaterale Entnahme) ebenso am häufigsten verwendet, diesmal mit 13,8% (n = 48) gefolgt von der QUAD (davon n = 48 ipsilaterale Entnahme), 5,5% (n = 19) der Patienten erhielten die BPTB (davon n = 17 ipsilaterale Entnahme; n = 1 kontralaterale Entnahme; n = 1 Allograft). Wie in Abbildung 18 dargestellt, versagte hierbei die STG mit 17,9% signifikant seltener im Vergleich zu 33,3% der QUAD (p = 0,024) oder zu 100% der BPTB (p < 0,0001).

Der mediale TS war bei diesen 19 Patienten, welche mit BPTB versorgt wurden mit $11,3 \pm 3,1^\circ$ signifikant (p = 0,008) steiler als bei den 268 mit STG versorgten Patienten mit $9,6 \pm 2,6^\circ$. Dies war ebenso im Vergleich zu den mit QUAD versorgten Patienten ($9,8 \pm 2,7^\circ$) der Fall (p = 0,046). Statistisch nicht signifikant war die Differenz zwischen der STG und QUAD Gruppe (p = 0,699).

5 DISKUSSION

In der vorliegenden Studie konnte der Zusammenhang zwischen dem TS und dem Versagen einer VKB-Rekonstruktion in einem großen Patientenkollektiv untersucht werden. Diese Ergebnisse bestätigten die vorangegangenen biomechanischen Studien, die zeigen konnten, dass ein zunehmender TS in einer verstärkten ATT resultiert - mit konsekutiv erhöhten Zugkräften am VKB bzw. VKB-Transplantat. Konkret wurden aus insgesamt 519 identifizierten Patienten nach Anwendung der Ein-/ und Ausschlusskriterien 347 Patienten mit versagten VKB-Rekonstruktionen eingeschlossen, der mediale TS wurde an seitlichen Röntgenaufnahmen bestimmt. Dieser war bei versagten Primär-Rekonstruktionen signifikant geringer als bei versagten 1. Revisions-Rekonstruktionen, oder versagten ≥ 2 . Revisions-Rekonstruktionen. Ein steiler TS war ebenso mit einem jüngeren Lebensalter bei der Ruptur des nativen VKB, sowie vorzeitigem Transplantatversagen der primären Rekonstruktion, assoziiert. Ab einem TS von $\geq 12^\circ$ lag die Wahrscheinlichkeit für ein Transplantatversagen nach primärer VKB-Rekonstruktion bei 64%. Demnach wäre diese Risikogruppe mit einer gewöhnlichen VKB-Rekonstruktion nicht ausreichend versorgt, der Nutzen einer zusätzlichen Umstellungsosteotomie sollte in künftigen Studien evaluiert werden.

5.1 Diskussion der Methodik

Die von uns angewandte Methode zur Bestimmung des TS stützte sich auf die von Dejour und Bonnin beschriebene Messung auf seitlichen Röntgenbildern (90). Diese sind bei den meisten Patienten mit Beschwerden im Kniebereich in der Regel bereits vorhanden, ggf. können diese schnell, kostengünstig und mit minimaler Strahlenbelastung angefertigt werden. Eine Messung auf seitlichen Röntgenbildern ist mit jedem gängigen Bildbearbeitungsprogramm schnell durchzuführen und verlangt auch keine umfangreiche fachliche Expertise eines erfahrenen Untersuchers. In dieser Hinsicht konnte unser studentischer Doktorand mit eingeschränkter Erfahrung in der Beurteilung von radiologischen Bildern bereits nach kurzer Einarbeitungszeit einen ICC von 0,76 zu einem langjährig tätigen Kniechirurgen auf Oberarztniveau erreichen. Diese Reliabilität kommt der von Naendrup et al. ermittelten sehr nahe, die über einen ICC von 0,81 sowohl bei der Methode nach Dejour und Bonnin (90), als auch nach Utzschneider et al. (99) berichteten. Dies steht nur minimal den aufwändigeren CT- oder MRT-basierten Methoden nach (98).

Dessen ungeachtet bereitet die hier vorgestellte Messmethode in einigen Fällen nicht zu vernachlässigende Probleme. Bei seitlichen Röntgenaufnahmen ist die genaue Differenzierung zwischen dem medialen und lateralen TS essenziell. Dies wird erschwert, wenn sich diese fast in Superposition befinden, oder wenn osteophytäre Anbauten und arthrotische Degenerationen vorliegen. Die meisten Untersucher ziehen zur Messung des TS den medialen Teil des Tibiaplateaus heran. Dieser trägt zwar mit 60 % eine größere Gesamtlast (138) und ist in einer seitlichen Röntgenaufnahme besser zu identifizieren (100), MRT-basierte Studien sprechen jedoch für einen stärkeren Zusammenhang zwischen dem lateralen Tibiaplateau und VKB-Rupturen (20). Die Erklärung für dieses Phänomen liegt wahrscheinlich in der tibiofemorale Kinematik begründet. Durch das größere Spiel des lateralen Kompartiments während der Artikulation wirkt sich hier ein erhöhter TS in puncto einer verstärkten ATT drastischer aus (109). Die vor translatorischen Bewegungen schützende Konkavität ist hier ebenso nicht vorhanden, wie es beim medialen Pendant der Fall ist (12).

Ebenso wird nicht immer darauf geachtet, das Knie in einer streng seitlichen Lage abzubilden, diese Rotationen führen exponentiell zu Messungenauigkeiten (99, 101). Da bereits ein Unterschied von wenigen Graden zur Einstufung als Risikopatient führen kann, können solche Abweichungen verhängnisvoll werden. Des Weiteren ist es wichtig anzumerken, dass Messwerte mit zu kurz abgebildetem Tibiaschaft den wahren TS umso stärker überschätzen, je kürzer die Tibia abgebildet ist. Bei nur 10cm kann dies bei bis zu 3° liegen. Diese Abweichung scheint jedoch konstant zu sein, was die Vergleichbarkeit nur minimal beeinträchtigt (95). Unsere Hilfslinien zur Ermittlung der diaphysären Tibiaachse befanden sich $7,5 \pm 1,0$ cm bzw. $14,0 \pm 3,9$ cm vom Tibiaplateau entfernt und korrelierten nicht mit den Messwerten des TS, was als wichtiges Qualitätsmerkmal angesehen werden kann.

Neben der Reproduzierbarkeit stellen die Durchführbarkeit und Praktikabilität einer Methode wichtige Säulen für deren Anwendung dar. Zwar bietet eine möglichst genaue anatomische Bildgebung die Grundlage für eine präzise Messung, finden sich für eine regelhafte Durchführung von Schnittbildverfahren wie dem CT oder MRT im klinischen Alltag weder finanzielle noch zeitliche Kapazitäten. Die hohe Reliabilität unserer angewandten Methode spiegelte sich in anderen Studien wider (95, 139), was ihre Anwendung mit dem Hintergrund der praktischen Durchführbarkeit ausreichend argumentiert. Obwohl die Mittelwerte in den Studien je nach angewandter Messmethode entsprechend abweichen, zeigten sie trotzdem stets starke

Korrelationen zueinander (96). Der Einhaltung eines streng seitlichen Strahlengangs bei der Aufnahme sollte in Zukunft allerdings eine hohe Priorität beigemessen werden und als unumgängliches Qualitätskriterium angesehen werden (140).

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Steiler tibialer Slope führt zu wiederholtem VKB-Transplantatversagen

In unserem Gesamtkollektiv lag der TS bei $9,8 \pm 2,7^\circ$. In der Literatur finden sich zahlreiche Normwerte des TS, welche voneinander teilweise stark variieren. Um Messwerte qualifiziert einordnen zu können, müssen diese stets im Kontext der angewandten Methodik und des Kollektivs angegeben werden. Zieht man eine aktuelle Studie mit 1024 gesunden Erwachsenen, gleicher Methodik und einem TS von $8,4 \pm 3,3^\circ$ vergleichend heran (141), siedelt sich unser Mittelwert im erwarteten, gehobenen Bereich an.

Bei der Anzahl an versagten VKB-Transplantaten konnten wir ein Muster in der Verteilung der Spitzenwerte des TS erkennen. Der TS bei Patienten mit versagten primären Rekonstruktionen ($n = 260$) war mit $9,0 \pm 2,3^\circ$ signifikant geringer im Vergleich zu dem mit versagten 1. Revisions-Rekonstruktionen ($n = 62$) mit $12,1 \pm 2,5^\circ$, genau wie bei dem, deren Revisions-Rekonstruktion zwei Mal oder noch häufiger versagte ($n = 25$) mit $12,0 \pm 2,6^\circ$. Unsere Ergebnisse bekräftigten durch einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,48$ einen beinahe starken Zusammenhang zwischen höherer Revisionsstufe und einem steileren TS. Bei 64,2 % ($n = 52$) der Patienten, deren TS bei $\geq 12^\circ$ lag, versagte eine VKB-Rekonstruktion mehr als ein Mal. Bei Patienten, deren TS unter dieser Schwelle lag, kam es nur bei 13,2% ($n = 35$) zu mehrfachem Transplantatversagen.

Obwohl die prognostische Relevanz des gemessenen medialen TS von einigen Autoren in Frage gestellt wird (142, 143), gibt es auch gewisse Evidenz, welche die von uns beobachtete kritische Schwelle von 12° untermauert (8, 115, 116). So erhöhte sich in der Studie von Webb et al. die Wahrscheinlichkeit für ein Transplantat-Versagen nach VKB-Rekonstruktion um das Fünffache, wenn der TS bei $\geq 12^\circ$ lag (115). Dies steht im Einklang mit dem von uns beobachteten Risiko, wie auch mit den Tendenzen des TS in der Studie von Lee et al. Hier lag der TS bei Patienten mit einer VKB-Re-Ruptur bei signifikant steileren $13,2 \pm 2,5^\circ$ vs. $10,9 \pm 3,1^\circ$ bei Patienten ohne eine Re-Ruptur (116). Salmon et al. konnten bei minderjährigen Patienten mit einem TS

von $\geq 12^\circ$ 20 Jahre nach der VKB-Erstrekonstruktion nur über eine 22 prozentige Überlebensrate des Transplantats berichten, was ein 11-fach höheres Risiko für Transplantatversagen im Vergleich zu Erwachsenen mit einem TS von unter 12° bedeutete. Diese besondere Anfälligkeit bei der Kombination eines jungen Patientenalters und steilem TS bestätigten teilweise auch Grassi et al. (137). Die Schwelle von 12° wurde hier erstmals statistisch mittels einer Grenzwertoptimierungskurve ermittelt und deckte sich mit den rein auf empirischen Beobachtungen basierenden Empfehlungen (115). Jedoch war in deren Studie ein TS von $\geq 12^\circ$ nur mit dem Risiko für eine kontralaterale VKB-Verletzung assoziiert, nicht mit einem VKB-Transplantatversagen. Deren Kohorte wies bei der operativen Versorgung der primären VKB-Ruptur allerdings einen wichtigen Unterschied auf, zusätzlich zur VKB-Rekonstruktion wurde eine anterolaterale extraartikuläre Stabilisierung durchgeführt, was auch die reduzierte Rate an beobachteten Transplantatversagen in ihrer Arbeit erklären könnte (137).

Die möglichen Gründe für die in Widerspruch stehenden Resultate mancher Studien (122, 123) können derzeit nur erahnt werden. Augenscheinlich ist hier zumindest die Divergenz der Studiendesigns. Nicht immer wurde genau definiert, ob als fehlgeschlagene VKB-Rekonstruktion nur eine intraoperativ diagnostizierte Kontinuitätsunterbrechung des Neoligaments zählt, eine Diagnose anhand von bildgebendem Material ausreicht, oder bereits bei der klinischen Untersuchung festgestellte VKB-typische Instabilität hinreichend für den Einschluss in eine Studie ist. Unser retrospektives Design erlaubte etwa die Evaluation von objektivierbaren Kniegelenkinstabilitäten nicht. Ein ausreichend langer Follow-up-Zeitraum ist für eine Zuweisung in die korrekte Vergleichsgruppe bei solchen Arbeiten ebenso ein wichtiges Qualitätskriterium, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, was eine weitere wichtige Limitation dieser Arbeit darstellt. Es gibt jedoch Hinweise, dass die Inzidenz von Transplantatversagen aufgrund eines zu steilen TS innerhalb der ersten postoperativen Jahre am höchsten ist (8). Somit würden auch Studien mit kurzem Follow-up-Zeitraum nicht zwangsläufig stark an Aussagekraft verlieren. Insbesondere dann nicht, wenn die Kollektivstärke ausreichend groß ist, wie es etwa in unserer Studie der Fall war. Christensen et al. schlossen in ihre Untersuchung zum Beispiel nur Patienten ein, die innerhalb von 2 Jahren ein VKB-Re-Versagen erlitten haben. Mit einem lateralen TS von $8,4^\circ$ (Messmethode nach Hashemi et al. (94)) hatten diese Patienten signifikant steilere Werte als die Kontrollgruppe mit $6,5^\circ$, welche auch nach mindestens 4 Jahren über ein intaktes VKB-Transplantat verfügten. Bei weiblichen Patienten war diese Differenz des TS noch deutlicher (121).

5.2.2 Gehäuft vorzeitiges Versagen des nativen und transplantierten VKBs

Patienten, deren VKB-Rekonstruktion nur einmal versagte, waren mit $25,5 \pm 9,2$ Jahren rund 5 Jahre älter bei ihrer VKB-Erstruptur als Patienten mit mehrfachem VKB-Transplantatversagen. Des Weiteren konnten wir eine negative Korrelation zwischen dem Patientenalter bei der VKB-Erstruptur und dem TS feststellen, genauso wie zwischen einem steilen TS und früherem VKB-Transplantatversagen der Erstrekonstruktion. Obwohl nur schwach ausgeprägt, waren sie statistisch signifikant, was bei der großen Anzahl an eingeschlossenen Patienten eine nicht unwesentliche klinische Aussagekraft besitzt. Das erste VKB-Transplantat versagte bei Patienten mit einem TS von $\geq 12^\circ$ bereits nach $45,7 \pm 47,0$ Monaten, was gegenüber $60,6 \pm 64,7$ Monaten bei Patienten mit flacherem TS signifikant kürzer war.

Eine nationalweite Studie an der isländischen Bevölkerung zeigte ein mittleres Alter von 33,9 Jahren bei der Ruptur des nativen VKB. Patienten, welche anschließend operativ versorgt wurden, waren mit 27 Jahren bei der Ruptur deutlich jünger als die im Schnitt 42 Jahre alten konservativ behandelten Patienten. Dies lässt sich auf den verringerten Anspruch im körperlichen Aktivitätsniveau zurückführen (144). Das Risiko für ein Versagen der VKB-Rekonstruktion steht in starker inverser Relation zum Patientenalter (8, 115, 145, 146). Wenig überraschend war demnach das von uns beobachtete junge Alter von 20 Jahren bei der Erstruptur der Patienten mit mehrfachem Transplantatversagen. Das Alter scheint nicht per se ein Risikofaktor zu sein, sondern mehr ein Indikator für ein gesteigertes Aktivitätsniveau, sowie häufigere Rückkehr zu Risikosportarten (147). Die in dieser Arbeit erworbenen Resultate gehen des Weiteren Hand in Hand mit denen von anderen Autoren (8, 115, 121), nämlich dass ein steiler TS die Inzidenz für VKB-Verletzungen ins jüngere Lebensalter verschiebt und somit zusammenfassend:

- die Wahrscheinlichkeit eine VKB-Ruptur früher im Leben zu erleiden erhöht
- die Wahrscheinlichkeit eines VKB-Transplantatversagens erhöht
- die Dauer bis zum Versagen des VKB-Neoligaments verkürzt

Eine plausible Ursache hierfür lässt sich aus den Arbeiten der Grundlagenforschung herleiten. Je steiler der TS, umso höher wurden die Zugkräfte beschrieben, die das VKB erfährt (16). Eine Überspannung des eingebrachten VKB-Transplantats wirkt sich negativ auf die biologische

Integration aus, verzögert und verlängert die Revaskularisierung, induziert ggf. eine mukoide Degeneration und führt letzten Endes zu verringerter Reißfestigkeit (87).

5.2.3 Keine eindeutigen geschlechtsspezifischen Differenzen

Der überproportionale Anteil unseres Gesamtkollektivs war männlich (männlich = 228; 65,7 %, weiblich = 119; 34,3 %). Diese ungleiche Geschlechterverteilung spiegelt sich auch in einer Metaanalyse (148) und großangelegten epidemiologischen Studie (149) wider. Frauen weisen eine geringere Rate an ipsilateralen VKB-Transplantatversagen und Revisions-Rekonstruktionen auf. Die Kausalität dieser Zahlen muss aber kritisch betrachtet werden, da Männer nach einer VKB-Rekonstruktion auch häufiger zu körperlich stark anspruchsvollen Aktivitäten zurückkehren als Frauen, was das Risiko eines Transplantatversagens entsprechend erhöht (150). Ebenso ist es hinlänglich bekannt, dass unter gleichen Bedingungen Frauen ein 2- bis 7-fach höheres Risiko einer primären VKB-Ruptur tragen als Männer (151, 152).

In unserer Studie konnten wir keine Signifikanz bezüglich einer Differenz des TS abhängig vom Geschlecht feststellen, der Gesamtmittelwert war in beiden Kohorten fast identisch (männlich: $9,8 \pm 2,7^\circ$ gegenüber weiblich: $9,7 \pm 2,7^\circ$), ebenso in den Rekonstruktions-Untergruppen. Der Normwert des TS scheint in der Gesamtpopulation bei Frauen im Schnitt minimal höher zu sein als dies bei Männern der Fall ist, die Angaben hierzu sind jedoch inhomogen. So hängen die Messwerte auch mit der Ethnizität der Studienpopulation stark zusammen (92, 153, 154).

Die Verfügbarkeit geschlechtsspezifischer Daten von mehrfach versagten VKB-Rekonstruktionen ist derzeit stark eingeschränkt, leidet an sehr geringen Fallzahlen und ist widersprüchlich (115, 116, 119, 121). Frauen waren mit 31,9 % statistisch gesehen knapp, aber signifikant häufiger in den Gruppen der mehrfach versagten VKB-Rekonstruktionen zu finden als Männer mit 21,5 %.

Einige Arbeiten deuteten auf eine stärkere Korrelation zwischen einem steileren TS und einer erhöhten ATT bei Frauen, als dies unter gleichen Konditionen bei Männern der Fall war (155). Andere Studien gaben Hinweise darauf, dass nicht traumatisch bedingte VKB-Rupturen auf einen steileren TS zurückgeführt werden könnten, allerdings sollte dies wieder vor allem bei Frauen der Fall sein (156, 157). Sobald die Studienpopulation jedoch auch in Hinsicht des Aktivitätsniveaus gepaart wurde, gab es in einer prospektiven Studie von DePhillipo et al. im

Geschlechtervergleich keinen signifikanten Unterschied mehr (21). Da wir keine Parameter der körperlichen Aktivität erhoben haben und sich der TS beider Geschlechter im ähnlich hohen Bereich bewegte, könnten die Ursachen unserer nicht signifikanten Ergebnisse neuromuskulären Differenzen zugesprochen werden. Die muskuläre Kompensationskapazität eines VKB-defizienten Kniegelenks ist bei Männern nämlich stärker ausgeprägt (158), was auch beim erfolgreichen Einheilen eines VKB-Transplantats trotz steilem TS von entscheidender Rolle sein könnte. Eine konsequente postoperativ-physiotherapeutische Nachsorge hätte demnach besonders bei Frauen einen herausragenden Stellenwert, um das Neoligament vor zu starker ATT muskulär zu schützen.

5.2.4 Tibialer Slope ist kein zusätzlicher Risikofaktor für bilaterales VKB-Versagen bei mehrfach revidierten Patienten

Die Verteilung der betroffenen Seiten in der Gesamtkohorte war praktisch äquivalent. Bezogen auf das Gesamtkollektiv erlitten 13,8% (n = 48) der Patienten eine bilaterale VKB-Verletzung. Der höchste Anteil fand sich mit 24% (n = 6) bei den 25 Patienten, deren VKB-Transplantat drei Mal oder öfter versagte. Trotz fehlender statistischer Signifikanz in dieser Fragestellung lässt sich ein klarer Trend erkennen. Patienten mit versagter 1. Revisions-Rekonstruktion waren nämlich noch mit 17,7 % (n = 11) betroffen, Patienten mit rein versagter Primär-Rekonstruktion nur mehr mit 11,9 % (n = 31). Anders ausgedrückt, hatten Patienten mit bilateraler VKB-Verletzung ein Risiko von 35,4 % eines mehrfachen VKB-Transplantatversagens, bei Patienten mit nur einseitiger VKB-Verletzung lag dieses Risiko in unserer Studie bei 23,4 %. Der TS zeigte jedoch keine Auffälligkeiten und war mit den Werten der Patienten ohne bilaterales VKB-Versagen in allen Subgruppen fast kongruent.

Die Wahrscheinlichkeit, nach einer VKB-Ruptur genauso auch am kontralateralen Knie eine VKB-Verletzung zu erleiden, ist stark erhöht. Diese liegt mit 8 % auf mindestens dem gleichen Niveau, wie das Versagen der VKB-Rekonstruktion des erstbetroffenen Knies (147) - manche Quellen gehen mit 16 % von einem bis zu doppelt so hohen Risiko aus (159). Diese Erkenntnisse spiegeln sich auch in unseren Resultaten wider. Neben den gleichen anatomischen und neuromuskulären prädisponierenden Risikofaktoren, welche auch bei der Erstruptur eine Rolle gespielt haben und weiterhin persistieren (160), gibt es neben dem Ausüben risikoreicher Sportarten auch weitere, potenzierende, kontralateral-spezifische Risikofaktoren (147). Um nach einer VKB-Rekonstruktion das operierte Knie temporär zu entlasten, belasten die Patienten

stattdessen verstärkt das gesunde, kontralaterale Bein, was zu erhöhtem mechanischen Stress und veränderten Innervationsmustern führt (161). Muskuläre Defizite aufgrund postoperativ verringerter körperlicher Aktivität wirken sich genauso wie eine eventuelle Entnahmemorbidität bei der Gewinnung eines VKB-Transplantats vom gesunden Knie nachteilig auf dessen Stabilität aus (162).

Bislang beschränkt sich die Datenlage mit dem TS als spezifischen Risikofaktor für kontralaterale VKB-Verletzungen auf wenige Subgruppen innerhalb diverser Studien. Hendrix et al. untersuchten drei Gruppen mit je 50 Teilnehmern. Patienten mit bilateralem VKB-Versagen hatten mit $11,8 \pm 2,3^\circ$ einen signifikant steileren TS im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe mit $7,5 \pm 2,3^\circ$. Unilateral verletzte Patienten differierten mit $9,3 \pm 2,4^\circ$ ebenso signifikant von der Kontrollgruppe, jedoch nicht von der bilateral-Gruppe. Für jede Steigerung des TS um 1° erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für eine unilaterale VKB-Verletzung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe um 20 %, für eine bilaterale um 34 % (163). Auch Webb et al. konnten in ihrer Studie unter anderem über 4 Patienten berichten, die zusätzlich zur versagten VKB-Rekonstruktion auch eine kontralaterale VKB-Ruptur erlitten haben. Der TS lag mit $12,9 \pm 1,9^\circ$ signifikant höher im Vergleich zu $8,5 \pm 2,3^\circ$ bei den 131 Patienten mit intaktem VKB-Transplantat und kontralateralem VKB (115). Grassi et al. konnten kürzlich bei minderjährigen Patienten mit einer VKB-Rekonstruktion die Wahrscheinlichkeit von 19 % für eine kontralaterale VKB-Verletzung nachweisen, wenn der TS $\geq 12^\circ$ betrug (164). War der TS flacher, lag die Wahrscheinlichkeit nur bei 4 %. Die Ergebnisse von Napier et al. sprechen nur für eine Assoziation mit dem lateralen, nicht mit dem medialen TS bei Patienten ($n = 26$) mit einer kontralateralen VKB-Verletzung (117). Alle hier aufgeführten Studien haben die Messung auf seitlichen Röntgenaufnahmen gemeinsam.

Warum sich unsere Ergebnisse bezüglich des TS und bilateralen VKB-Verletzungen nicht mit der ansonsten sehr einheitlichen Datenlage der vorhandenen Literatur decken, könnte in unserem, zum Teil mehrfach revidierten, Patientenkollektiv begründet sein. Viele der eingeschlossenen Patienten mussten mit Transplantaten aus dem gesunden, kontralateralen Knie versorgt werden. Diese Entnahmemorbidität, sowie die wiederholte postoperative Mehrbelastung des gesunden Beins könnten deshalb einen wesentlich stärkeren Effekt auf eine kontralaterale VKB-Verletzung haben und so den Einfluss des TS überlagern.

5.2.5 Auswertung der Single-Center Daten

Der in der Literatur mit Abstand am häufigsten genannte Grund für versagte VKB-Rekonstruktionen liegt in operationstechnischen Fehlern begründet, wie etwa fehlerhaft angelegte Bohrkanäle oder nicht adäquate Spannung des Transplantats (59). Um dies als Ursache für das Transplantatversagen auszuschließen, betrachteten wir gezielt die 63 Patienten, bei denen alle VKB-Rekonstruktionen inklusive der Primär-Rekonstruktion von einem von zwei hochspezialisierten VKB-Operateuren durchgeführt wurden. Wenn ein möglicher operationstechnischer Fehler minimiert werden konnte, lag der gemessene TS in der Gruppe mit versagter Primär-Rekonstruktion ($9,4 \pm 2,1^\circ$; $n = 57$) deutlich unter dem Wert der Patienten mit versagten Revisions-Rekonstruktionen ($12,6 \pm 1,7^\circ$; $n = 6$).

Naturgemäß kommen bei solchen Untersuchungen geringe Fallzahlen zustande. In einer retrospektiven Fallserie wurden 14 Patienten nach versagter VKB-Revisions-Rekonstruktion von einem erfahrenen Chirurgen erneut operiert. Bei 3 davon (Alter: 20 – 23 Jahre) versagte nach 17 bis 41 Monaten das Transplantat erneut. Der TS wurde auf seitlichen Röntgenaufnahmen gemessen und lag mit $13,3^\circ$ vs. $9,1^\circ$ signifikant höher als bei den Patienten mit erfolgreicher Revision (165). Die Spannweite des Alters der Erststruktur lag bei unseren 6 Patienten bei 12 – 50 Jahren. Für das Transplantatversagen macht diese große Streuung einen einzelnen prädisponierenden Faktor, der vom Alter unabhängig ist, umso wahrscheinlicher. Auch Lee et al. (116) konnten in ihrer Studie eine Subgruppe mit 37 Patienten bilden, bei denen ebenso die VKB-Erstrekonstruktion vom gleichen, erfahrenen Operateur durchgeführt wurde. Mit dem an seitlichen Röntgenaufnahmen gemessenen TS zeichnete sich auch hier das gleiche, signifikante Bild ab. Patienten mit einem TS von $13,5 \pm 2,5^\circ$ erlitten ein weiteres Transplantatversagen, dagegen Patienten mit einem TS von $11,1 \pm 2,9^\circ$ nicht. Der steile TS war in allen Patientenkollektiven die intrinsische Gemeinsamkeit, welche diese erhöhte Anfälligkeit für mehrfaches VKB-Transplantatversagen erklären könnte.

5.2.6 Möglicher Einfluss des tibialen Slopes bei spezifischen Transplantaten

In der Fachliteratur gibt es unterschiedliche Ansichten über die Wahl des idealen VKB-Transplantats. Vorab muss zwischen dem Einsatz eines Auto- oder Allografts differenziert werden. Anders als in den vereinigten Staaten von Amerika spielen in Europa letztere aufgrund

restriktiver Gesetzgebung hinsichtlich Infektionsschutzregelungen eine untergeordnete Rolle (166). Dies spiegelte sich mit einer Prävalenz von einem einzigen eingesetzten BPTB Allograft auch in unserer Arbeit wider. Was die Versagensquote anbelangt, scheinen die Autografts vor allem bei jungen und sportlich aktiven Patienten leicht überlegen zu sein, was durch eine verbesserte Inkorporation von körpereigenem Gewebe zu erklären wäre (167).

Der überwiegende Teil unserer untersuchten Patienten wurde sowohl bei der Primär-Rekonstruktion, als auch bei der 1. Revisions-Rekonstruktion mit STG versorgt. Bedingt durch die relativ geringe Entnahmemorbidität und eine hohe Reißfestigkeit (168) präferieren viele Operateure diese gegenüber der auch häufig verwendeten BPTB. Diese zeichnet sich zwar durch eine schnellere Inkorporation und geringfügig bessere Stabilität aus, jedoch zu Lasten der Entnahmemorbidität hinsichtlich eines chronischen vorderen Knieschmerzes (169). Was die Versagensrate angeht, zeigen jedoch viele Studien ähnliche bis identische Resultate (170). Dies gilt auch für unsere zweithäufigste Wahl bei der 1. Revisions-Rekonstruktion, der QUAD (171). Diese Erkenntnisse anderer Autoren lassen sich nicht annähernd in unseren Beobachtungen wiederfinden. Die Ursache einer Versagensquote von 100 % der BPTB bei der 1. Revisions-Rekonstruktion lässt sich allerdings mit unserer Hauptvariable begründen. Der TS lag hier signifikant höher, als bei den mit QUAD oder STG versorgten Patienten – welche auch wesentlich geringere Versagensraten aufgewiesen haben (33,3 % bzw. 17,9 %). Ob gewisse Transplantate sensibler auf einen steilen TS reagieren und wir in diesem Sinne einen negativen synergistischen Effekt mit dem BPTB beobachtet haben, ist unklar. Aufgrund der mikroskopischen Differenzen zwischen einer Knochen-zu-Knochen und einer Sehne-zu-Knochen Inkorporation (172) wäre dies allerdings denkbar. Hierzu gibt es noch keine Daten, was künftige Studien, welche sich mit dem TS befassen, gezielt berücksichtigen sollten.

5.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Es herrscht Konsens über die Bedeutsamkeit einer Therapie der dissoziierten Roll-Gleit-Bewegung nach einer VKB-Ruptur. Der Wiederherstellung einer annähernd physiologischen Biomechanik des Kniegelenks wird heutzutage mittels einer arthroskopischen VKB-Rekonstruktion Rechnung getragen. Dank des operationstechnischen Fortschrittes in den letzten Jahren ist es zur stetigen Reduktion an versagten Sehnentransplantaten gekommen. Mehrfach versagte Rekonstruktionen bleiben dagegen weiterhin besorgniserregend, da mit jeder Operation

die Wahrscheinlichkeit für nicht zufriedenstellende klinische Resultate (173) - bis hin zu erneutem Transplantatversagen – ansteigt (58).

Neben der Wahl und korrekter Einbringung des VKB-Transplantats, einer suffizienten Versorgung von Begleitschäden und konsequenter physiotherapeutischer Nachbehandlung spielen die sogenannten nicht veränderbaren Risikofaktoren eine weitere Rolle beim Ziel Restitutio ad integrum. Trotz großer wissenschaftlicher Bemühungen sind noch nicht alle geometrischen Einflüsse von ossären Strukturen ausreichend untersucht, um deren Einfluss auf die Kniegelenksstabilität exakt quantifizieren zu können. Ein steiler TS wird durch die verstärkte ATT zunehmend als Risikofaktor für VKB-Verletzungen diskutiert, jedoch ist bisher wenig über seine Rolle bei Patienten mit mehrfach versagten VKB-Rekonstruktionen bekannt (174). Mit dieser Arbeit konnten wir einen Teil dazu beitragen, diese Lücke mit gewichtiger Kollektivstärke zu füllen und unsere Hypothesen zu bestätigen. Sowohl das native als auch transplantierte VKB versagte früher, häufiger und schneller bei einem steilen TS. Der Einfluss scheint dabei mehr exponentieller als linearer Natur zu sein, was unseren und von anderen Autoren beschriebenen sprunghaften Anstieg von mehrfachen Transplantatversagen ab einem TS von 12° erklären würde. Gewisse statistische Tests waren zwar nur knapp signifikant und auch manche Korrelationen waren nur schwach ausgeprägt, es muss jedoch betont werden, dass der TS nur einen Teil einer multifaktoriellen Genese ausmacht und unser retrospektives Design viele weitere Einflussfaktoren nicht berücksichtigen konnte.

Etwa wie die potenzierende Wirkung mit einem hohen Body-Mass-Index (114), die Erfassung des prä- und postoperativen Aktivitätsniveaus, die Rückkehr zu Risikosportarten oder das Einhalten einer konsequenten physiotherapeutischen Rehabilitation sind Variablen, welche von uns nicht einbezogen wurden. Im Verlauf der Krankengeschichte unserer Patienten wurden nicht immer alle VKB-Rekonstruktionen und Revisionen von einem der beiden hochspezialisierten VKB-Operateure durchgeführt, womit wir operationstechnische Fehler als den Hauptgrund des Transplantatversagens nicht immer ausschließen konnten. Dieser möglichen Verzerrung konnten wir jedoch mit dem Auswerten von unseren ausschließlich monozentrisch versorgten Patienten entgegen - der Einfluss des TS stand im signifikanten Einklang mit dem des restlichen Kollektivs. Weiterhin beeinträchtigte eine große Bandbreite an Begleitverletzungen in unserem Kollektiv die Aussagekraft der Ergebnisse. Zumindest eine stark veränderte Biomechanik in der Sagittalebene versuchten wir mit dem Ausschluss von Patienten nach einer HKB-Rekonstruktion

zu beachten. Eine nicht vorhandene Gegenüberstellung unserer Ergebnisse mit einer gesunden Kontrollgruppe stellt eine weitere Limitation dar.

Die fehlende Übereinstimmung bezüglich der Methode zur Bestimmung des TS ist immer noch ein Problem. In der Literatur sind mehrere Messmethoden beschrieben worden, wobei alle miteinander in einem guten Korrelationsverhältnis liegen. Aus unserer Sicht ist eine Messung auf seitlichen Röntgenaufnahmen die im klinischen Alltag praktikabelste Lösung mit ausreichender Präzision. Vorausgesetzt, es wird auf einen streng seitlichen Strahlengang mit ausreichend lang abgebildeter Tibia geachtet. Optional könnte in künftigen Studien ein diagnostischer Algorithmus evaluiert werden, in dem nach initial schnell durchzuführendem Screening mittels der Methode nach Dejour und Bonnin (90), Risikopatienten mit einem TS von $\geq 12^\circ$ eine weiterführende MRT-basierte Messung erhalten, um der Asymmetrie zwischen dem medialen und lateralen TS gerecht zu werden. Therapien sollten stets unter Berücksichtigung aller bekannter Risikofaktoren durchgeführt werden. Eine gewöhnliche VKB-Rekonstruktion würde demnach bei diesen Risikopatienten die langfristige Wiederherstellung der anteroposterioren Stabilität nur unzureichend adressieren.

Neben der Möglichkeit einer slopereduzierenden kniegelenksnahen Umstellungsosteotomie (130, 131) gibt es erste erfolgreiche Bestrebungen, den ungünstigen biomechanischen Einfluss eines steilen TS mit Hilfe einer anterolateralen extraartikulären Stabilisierung zu negieren (137, 175). Beide Verfahren sind bisher lediglich vereinzelt wissenschaftlich erfasst worden, die klinischen Resultate der wenigen Patienten waren jedoch durchwegs positiv. Für die Zukunft wären randomisiert-kontrollierte Studien, welche Risikopatienten ab einem TS von 12° mit diesen operativen Techniken versorgen, wünschenswert. Zu guter Letzt nimmt auch die Patientenedukation in Hinsicht der Prävention und postoperativer Rehabilitation eine Schlüsselrolle ein. Neuromuskuläres Training und gezielte Kräftigungsübungen können die Inzidenz von Verletzungen und versagten operativen Interventionen weiter senken. Es liegt in der Verantwortung der Ärzteschaft, dieser, vor allem für sportliche Karrieren, verheerenden Verletzung Einhalt zu gebieten.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Butler DL, Noyes FR, Grood ES. Ligamentous restraints to anterior-posterior drawer in the human knee. A biomechanical study. *J Bone Joint Surg Am.* 1980;62(2):259-70.
2. Lyman S, Koulouvaris P, Sherman S, Do H, Mandl LA, Marx RG. Epidemiology of anterior cruciate ligament reconstruction: trends, readmissions, and subsequent knee surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(10):2321-8.
3. Granan LP, Bahr R, Steindal K, Furnes O, Engebretsen L. Development of a national cruciate ligament surgery registry: the Norwegian National Knee Ligament Registry. *Am J Sports Med.* 2008;36(2):308-15.
4. Beck NA, Lawrence JTR, Nordin JD, DeFor TA, Tompkins M. ACL Tears in School-Aged Children and Adolescents Over 20 Years. *Pediatrics.* 2017;139(3):e20161877.
5. 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(10):1756-69.
6. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU). AMWF S1-Leitlinie: Vordere Kreuzbandruptur. 2018 [cited 01.07.2021]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-0051_S1_Vordere_Kreuzbandruptur_2019-02.pdf.
7. Chambat P, Guier C, Sonnery-Cottet B, Fayard JM, Thauinat M. The evolution of ACL reconstruction over the last fifty years. *Int Orthop.* 2013;37(2):181-6.
8. Salmon LJ, Heath E, Akrawi H, Roe JP, Linklater J, Pinczewski LA. 20-Year Outcomes of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction With Hamstring Tendon Autograft: The Catastrophic Effect of Age and Posterior Tibial Slope. *Am J Sports Med.* 2018;46(3):531-43.
9. Wilde J, Bedi A, Altchek DW. Revision anterior cruciate ligament reconstruction. *Sports Health.* 2014;6(6):504-18.

10. Sanders TL, Maradit Kremers H, Bryan AJ, Larson DR, Dahm DL, Levy BA, Stuart MJ, Krych AJ. Incidence of Anterior Cruciate Ligament Tears and Reconstruction: A 21-Year Population-Based Study. *Am J Sports Med.* 2016;44(6):1502-7.
11. Burnham JM, Pfeiffer T, Shin JJ, Herbst E, Fu FH. Bony morphologic factors affecting injury risk, rotatory stability, outcomes, and re-tear rate after anterior cruciate ligament reconstruction. *Ann Jt.* 2017;2(7):44.
12. Wang D, Kent RN, 3rd, Amirtharaj MJ, Hardy BM, Nawabi DH, Wickiewicz TL, Pearle AD, Imhauser CW. Tibiofemoral Kinematics During Compressive Loading of the ACL-Intact and ACL-Sectioned Knee: Roles of Tibial Slope, Medial Eminence Volume, and Anterior Laxity. *J Bone Joint Surg Am.* 2019;101(12):1085-92.
13. Agneskirchner JD, Hurschler C, Stukenborg-Colsman C, Imhoff AB, Lobenhoffer P. Effect of high tibial flexion osteotomy on cartilage pressure and joint kinematics: a biomechanical study in human cadaveric knees. Winner of the AGA-DonJoy Award 2004. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2004;124(9):575-84.
14. Shelburne KB, Kim HJ, Sterett WI, Pandy MG. Effect of posterior tibial slope on knee biomechanics during functional activity. *J Orthop Res.* 2011;29(2):223-31.
15. Giffin JR, Vogrin TM, Zantop T, Woo SL, Harner CD. Effects of increasing tibial slope on the biomechanics of the knee. *Am J Sports Med.* 2004;32(2):376-82.
16. Bernhardson AS, Aman ZS, Dornan GJ, Kemler BR, Storaci HW, Brady AW, Nakama GY, LaPrade RF. Tibial Slope and Its Effect on Force in Anterior Cruciate Ligament Grafts: Anterior Cruciate Ligament Force Increases Linearly as Posterior Tibial Slope Increases. *Am J Sports Med.* 2019;47(2):296-302.
17. McLean SG, Oh YK, Palmer ML, Lucey SM, Lucarelli DG, Ashton-Miller JA, Wojtys EM. The relationship between anterior tibial acceleration, tibial slope, and ACL strain during a simulated jump landing task. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(14):1310-7.

18. Bayer S, Meredith SJ, Wilson KW, de Sa D, Pauyo T, Byrne K, McDonough CM, Musahl V. Knee Morphological Risk Factors for Anterior Cruciate Ligament Injury: A Systematic Review. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102(8):703-18.
19. Wang YL, Yang T, Zeng C, Wei J, Xie DX, Yang YH, Long HZ, Xu B, Qian YX, Jiang SD, Lei GH. Association Between Tibial Plateau Slopes and Anterior Cruciate Ligament Injury: A Meta-analysis. *Arthroscopy.* 2017;33(6):1248-59 e4.
20. Wordeman SC, Quatman CE, Kaeding CC, Hewett TE. In vivo evidence for tibial plateau slope as a risk factor for anterior cruciate ligament injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Sports Med.* 2012;40(7):1673-81.
21. DePhillipo NN, Zeigler CG, Dekker TJ, Grantham WJ, Aman ZS, Kennedy MI, LaPrade RF. Lateral Posterior Tibial Slope in Male and Female Athletes Sustaining Contact Versus Noncontact Anterior Cruciate Ligament Tears: A Prospective Study. *Am J Sports Med.* 2019;47(8):1825-30.
22. Kizilgoz V, Sivrioglu AK, Ulusoy GR, Yildiz K, Aydin H, Cetin T. Posterior tibial slope measurement on lateral knee radiographs as a risk factor of anterior cruciate ligament injury: A cross-sectional study. *Radiography (Lond).* 2019;25(1):33-8.
23. Dienst M, Burks RT, Greis PE. Anatomy and biomechanics of the anterior cruciate ligament. *Orthop Clin North Am.* 2002;33(4):605-20.
24. Siebold R, Schuhmacher P, Fernandez F, Smigielski R, Fink C, Brehmer A, Kirsch J. Flat midsubstance of the anterior cruciate ligament with tibial "C"-shaped insertion site. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23(11):3136-42.
25. Guenoun D, Vaccaro J, Le Corroller T, Barral PA, Lagier A, Pauly V, Coquart B, Coste J, Champsaur P. A dynamic study of the anterior cruciate ligament of the knee using an open MRI. *Surg Radiol Anat.* 2017;39(3):307-14.
26. Girgis FG, Marshall JL, Monajem A. The cruciate ligaments of the knee joint. Anatomical, functional and experimental analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 1975(106):216-31.

27. Harner CD, Baek GH, Vogrin TM, Carlin GJ, Kashiwaguchi S, Woo SL. Quantitative analysis of human cruciate ligament insertions. *Arthroscopy*. 1999;15(7):741-9.
28. Mochizuki T, Muneta T, Nagase T, Shirasawa S, Akita KI, Sekiya I. Cadaveric knee observation study for describing anatomic femoral tunnel placement for two-bundle anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy*. 2006;22(4):356-61.
29. Mochizuki T, Fujishiro H, Nimura A, Mahakkanukrauh P, Yasuda K, Muneta T, Akita K. Anatomic and histologic analysis of the mid-substance and fan-like extension fibres of the anterior cruciate ligament during knee motion, with special reference to the femoral attachment. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22(2):336-44.
30. Kawaguchi Y, Kondo E, Takeda R, Akita K, Yasuda K, Amis AA. The role of fibers in the femoral attachment of the anterior cruciate ligament in resisting tibial displacement. *Arthroscopy*. 2015;31(3):435-44.
31. Nawabi DH, Tucker S, Schafer KA, Zuiderbaan HA, Nguyen JT, Wickiewicz TL, Imhauser CW, Pearle AD. ACL Fibers Near the Lateral Intercondylar Ridge Are the Most Load Bearing During Stability Examinations and Isometric Through Passive Flexion. *Am J Sports Med*. 2016;44(10):2563-71.
32. Smigielski R, Zdanowicz U, Drwiega M, Ciszek B, Williams A. The anatomy of the anterior cruciate ligament and its relevance to the technique of reconstruction. *Bone Joint J*. 2016;98-B(8):1020-6.
33. Petersen W, Zantop T. Anatomy of the anterior cruciate ligament with regard to its two bundles. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;454:35-47.
34. Smigielski R, Zdanowicz U, Drwiega M, Ciszek B, Ciszewska-Lyson B, Siebold R. Ribbon like appearance of the midsubstance fibres of the anterior cruciate ligament close to its femoral insertion site: a cadaveric study including 111 knees. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23(11):3143-50.

35. Kopf S, Musahl V, Tashman S, Szczodry M, Shen W, Fu FH. A systematic review of the femoral origin and tibial insertion morphology of the ACL. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2009;17(3):213-9.
36. Gao F, Zhou J, He C, Ding J, Lou Z, Xie Q, Li H, Li F, Li G. A Morphologic and Quantitative Study of Mechanoreceptors in the Remnant Stump of the Human Anterior Cruciate Ligament. *Arthroscopy.* 2016;32(2):273-80.
37. Strobel MJ, Castillo RJ, Weiler A. Reflex extension loss after anterior cruciate ligament reconstruction due to femoral "high noon" graft placement. *Arthroscopy.* 2001;17(4):408-11.
38. Cimino F, Volk BS, Setter D. Anterior cruciate ligament injury: diagnosis, management, and prevention. *Am Fam Physician.* 2010;82(8):917-22.
39. Woo SL, Hollis JM, Adams DJ, Lyon RM, Takai S. Tensile properties of the human femur-anterior cruciate ligament-tibia complex. The effects of specimen age and orientation. *Am J Sports Med.* 1991;19(3):217-25.
40. Morgan PM, LaPrade RF, Wentorf FA, Cook JW, Bianco A. The role of the oblique popliteal ligament and other structures in preventing knee hyperextension. *Am J Sports Med.* 2010;38(3):550-7.
41. Zantop T, Herbort M, Raschke MJ, Fu FH, Petersen W. The role of the anteromedial and posterolateral bundles of the anterior cruciate ligament in anterior tibial translation and internal rotation. *Am J Sports Med.* 2007;35(2):223-7.
42. Kondo E, Merican AM, Yasuda K, Amis AA. Biomechanical analysis of knee laxity with isolated anteromedial or posterolateral bundle-deficient anterior cruciate ligament. *Arthroscopy.* 2014;30(3):335-43.
43. Kaplan DJ, Jazrawi LM. Secondary Stabilizers of Tibial Rotation in the Intact and Anterior Cruciate Ligament Deficient Knee. *Clin Sports Med.* 2018;37(1):49-59.
44. Zarins B, Rowe CR, Harris BA, Watkins MP. Rotational motion of the knee. *Am J Sports Med.* 1983;11(3):152-6.

45. Andersen HN, Dyhre-Poulsen P. The anterior cruciate ligament does play a role in controlling axial rotation in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 1997;5(3):145-9.
46. Lane JG, Irby SE, Kaufman K, Rangger C, Daniel DM. The anterior cruciate ligament in controlling axial rotation. An evaluation of its effect. *Am J Sports Med.* 1994;22(2):289-93.
47. Markolf KL, Mensch JS, Amstutz HC. Stiffness and laxity of the knee--the contributions of the supporting structures. A quantitative in vitro study. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58(5):583-94.
48. Mannel H, Marin F, Claes L, Durselen L. Anterior cruciate ligament rupture translates the axes of motion within the knee. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2004;19(2):130-5.
49. Okazaki K, Miura H, Matsuda S, Yasunaga T, Nakashima H, Konishi K, Iwamoto Y, Hashizume M. Assessment of anterolateral rotatory instability in the anterior cruciate ligament-deficient knee using an open magnetic resonance imaging system. *Am J Sports Med.* 2007;35(7):1091-7.
50. Domnick C, Raschke MJ, Herbort M. Biomechanics of the anterior cruciate ligament: Physiology, rupture and reconstruction techniques. *World J Orthop.* 2016;7(2):82-93.
51. Krause M, Freudenthaler F, Frosch KH, Achtnich A, Petersen W, Akoto R. Operative Versus Conservative Treatment of Anterior Cruciate Ligament Rupture. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(51-52):855-62.
52. Hettrich CM, Dunn WR, Reinke EK, Group M, Spindler KP. The rate of subsequent surgery and predictors after anterior cruciate ligament reconstruction: two- and 6-year follow-up results from a multicenter cohort. *Am J Sports Med.* 2013;41(7):1534-40.
53. Maletis GB, Inacio MC, Funahashi TT. Analysis of 16,192 anterior cruciate ligament reconstructions from a community-based registry. *Am J Sports Med.* 2013;41(9):2090-8.
54. Crawford SN, Waterman BR, Lubowitz JH. Long-term failure of anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy.* 2013;29(9):1566-71.

55. Samitier G, Marcano AI, Alentorn-Geli E, Cugat R, Farmer KW, Moser MW. Failure of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Arch Bone Jt Surg*. 2015;3(4):220-40.
56. Mohan R, Webster KE, Johnson NR, Stuart MJ, Hewett TE, Krych AJ. Clinical Outcomes in Revision Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Meta-analysis. *Arthroscopy*. 2018;34(1):289-300.
57. Wright RW, Gill CS, Chen L, Brophy RH, Matava MJ, Smith MV, Mall NA. Outcome of revision anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(6):531-6.
58. Gifstad T, Drogset JO, Viset A, Grontvedt T, Hortemo GS. Inferior results after revision ACL reconstructions: a comparison with primary ACL reconstructions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013;21(9):2011-8.
59. MARS, Wright RW, Huston LJ, Spindler KP, Dunn WR, Haas AK, Allen CR, Cooper DE, DeBerardino TM, Lantz BB, Mann BJ, Stuart MJ. Descriptive epidemiology of the Multicenter ACL Revision Study (MARS) cohort. *Am J Sports Med*. 2010;38(10):1979-86.
60. Harner CD, Giffin JR, Duntzman RC, Annunziata CC, Friedman MJ. Evaluation and treatment of recurrent instability after anterior cruciate ligament reconstruction. *Instr Course Lect*. 2001;50:463-74.
61. Schairer WW, Marx RG, Dempsey B, Ge Y, Lyman S. The Relation Between Volume of ACL Reconstruction and Future Knee Surgery. *Orthop J Sports Med*. 2017;5(7_suppl6):2325967117S0029.
62. Venosa M, Delcogliano M, Padua R, Alviti F, Delcogliano A. Femoral Tunnel Positioning in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Anteromedial Portal versus Transtibial Technique-A Randomized Clinical Trial. *Joints*. 2017;5(1):34-8.
63. Carson EW, Anisko EM, Restrepo C, Panariello RA, O'Brien SJ, Warren RF. Revision anterior cruciate ligament reconstruction: etiology of failures and clinical results. *J Knee Surg*. 2004;17(3):127-32.

64. Bylski-Austrow DI, Grood ES, Hefzy MS, Holden JP, Butler DL. Anterior cruciate ligament replacements: a mechanical study of femoral attachment location, flexion angle at tensioning, and initial tension. *J Orthop Res.* 1990;8(4):522-31.
65. Mitchell JJ, Dean CS, Chahla J, Menge TJ, Cram TR, LaPrade RF. Posterior Wall Blowout in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Review of Anatomic and Surgical Considerations. *Orthop J Sports Med.* 2016;4(6):2325967116652122.
66. Iio K, Tsuda E, Tsukada H, Yamamoto Y, Maeda S, Naraoka T, Kimura Y, Ishibashi Y. Characteristics of elongated and ruptured anterior cruciate ligament grafts: An analysis of 21 consecutive revision cases. *Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol.* 2017;8:1-7.
67. Ristanis S, Giakas G, Papageorgiou CD, Moraiti T, Stergiou N, Georgoulis AD. The effects of anterior cruciate ligament reconstruction on tibial rotation during pivoting after descending stairs. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2003;11(6):360-5.
68. Loh JC, Fukuda Y, Tsuda E, Steadman RJ, Fu FH, Woo SL. Knee stability and graft function following anterior cruciate ligament reconstruction: Comparison between 11 o'clock and 10 o'clock femoral tunnel placement. 2002 Richard O'Connor Award paper. *Arthroscopy.* 2003;19(3):297-304.
69. Howell SM, Taylor MA. Failure of reconstruction of the anterior cruciate ligament due to impingement by the intercondylar roof. *J Bone Joint Surg Am.* 1993;75(7):1044-55.
70. Inderhaug E, Strand T, Fischer-Bredenbeck C, Solheim E. Effect of a too posterior placement of the tibial tunnel on the outcome 10-12 years after anterior cruciate ligament reconstruction using the 70-degree tibial guide. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014;22(5):1182-9.
71. Pinczewski LA, Salmon LJ, Jackson WF, von Bormann RB, Haslam PG, Tashiro S. Radiological landmarks for placement of the tunnels in single-bundle reconstruction of the anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg Br.* 2008;90(2):172-9.
72. Stevenson WW, 3rd, Johnson DL. "Vertical grafts": a common reason for functional failure after ACL reconstruction. *Orthopedics.* 2007;30(3):206-9.

73. Udagawa K, Niki Y, Enomoto H, Toyama Y, Suda Y. Factors influencing graft impingement on the wall of the intercondylar notch after anatomic double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med.* 2014;42(9):2219-25.
74. Menetrey J, Duthon VB, Laumonier T, Fritschy D. "Biological failure" of the anterior cruciate ligament graft. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2008;16(3):224-31.
75. Scheffler SU, Unterhauser FN, Weiler A. Graft remodeling and ligamentization after cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2008;16(9):834-42.
76. Amiel D, Kleiner JB, Roux RD, Harwood FL, Akeson WH. The phenomenon of "ligamentization": anterior cruciate ligament reconstruction with autogenous patellar tendon. *J Orthop Res.* 1986;4(2):162-72.
77. Kawamura S, Ying L, Kim HJ, Dinybil C, Rodeo SA. Macrophages accumulate in the early phase of tendon-bone healing. *J Orthop Res.* 2005;23(6):1425-32.
78. Kuroda R, Kurosaka M, Yoshiya S, Mizuno K. Localization of growth factors in the reconstructed anterior cruciate ligament: immunohistological study in dogs. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2000;8(2):120-6.
79. Blomgran P, Blomgran R, Ernerudh J, Aspenberg P. Cox-2 inhibition and the composition of inflammatory cell populations during early and mid-time tendon healing. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2017;7(2):223-9.
80. Sauerschnig M, Stolberg-Stolberg J, Schmidt C, Wienerroither V, Plecko M, Schlichting K, Perka C, Dinybil C. Effect of COX-2 inhibition on tendon-to-bone healing and PGE2 concentration after anterior cruciate ligament reconstruction. *Eur J Med Res.* 2018;23(1):1.
81. Ge H, Liu C, Shrestha A, Wu P, Cheng B. Do Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Affect Tissue Healing After Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction? *Med Sci Monit.* 2018;24:6038-43.

82. Ghosh N, Kolade OO, Shontz E, Rosenthal Y, Zuckerman JD, Bosco JA, 3rd, Virk MS. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Their Effect on Musculoskeletal Soft-Tissue Healing: A Scoping Review. *JBJS Rev.* 2019;7(12):e4.
83. Arnoczky SP, Tarvin GB, Marshall JL. Anterior cruciate ligament replacement using patellar tendon. An evaluation of graft revascularization in the dog. *J Bone Joint Surg Am.* 1982;64(2):217-24.
84. Galea-O'Neill RJ, Bruder AM, Goulis J, Shields N. Modifiable factors and their association with self-reported knee function and activity after anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *Physiother Theory Pract.* 2019;37(8):881-94.
85. Scheffler SU, Schmidt T, Gangey I, Dustmann M, Unterhauser F, Weiler A. Fresh-frozen free-tendon allografts versus autografts in anterior cruciate ligament reconstruction: delayed remodeling and inferior mechanical function during long-term healing in sheep. *Arthroscopy.* 2008;24(4):448-58.
86. Kan SL, Yuan ZF, Ning GZ, Yang B, Li HL, Sun JC, Feng SQ. Autograft versus allograft in anterior cruciate ligament reconstruction: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(38):e4936.
87. Yoshiya S, Andrish JT, Manley MT, Bauer TW. Graft tension in anterior cruciate ligament reconstruction. An in vivo study in dogs. *Am J Sports Med.* 1987;15(5):464-70.
88. Claes S, Verdonk P, Forsyth R, Bellemans J. The "ligamentization" process in anterior cruciate ligament reconstruction: what happens to the human graft? A systematic review of the literature. *Am J Sports Med.* 2011;39(11):2476-83.
89. McLeod WD, Moschi A, Andrews JR, Hughston JC. Tibial plateau topography. *Am J Sports Med.* 1977;5(1):13-8.
90. Dejour H, Bonnin M. Tibial translation after anterior cruciate ligament rupture. Two radiological tests compared. *J Bone Joint Surg Br.* 1994;76(5):745-9.

91. de Boer JJ, Blankevoort L, Kingma I, Vorster W. In vitro study of inter-individual variation in posterior slope in the knee joint. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2009;24(6):488-92.
92. Weinberg DS, Williamson DF, Gebhart JJ, Knapik DM, Voos JE. Differences in Medial and Lateral Posterior Tibial Slope: An Osteological Review of 1090 Tibiae Comparing Age, Sex, and Race. *Am J Sports Med*. 2017;45(1):106-13.
93. Ihn JC, Kim SJ, Park IH. In vitro study of contact area and pressure distribution in the human knee after partial and total meniscectomy. *Int Orthop*. 1993;17(4):214-8.
94. Hashemi J, Chandrashekar N, Gill B, Beynon BD, Slauterbeck JR, Schutt RC, Jr., Mansouri H, Dabezies E. The geometry of the tibial plateau and its influence on the biomechanics of the tibiofemoral joint. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(12):2724-34.
95. Faschingbauer M, Sgroi M, Juchems M, Reichel H, Kappe T. Can the tibial slope be measured on lateral knee radiographs? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22(12):3163-7.
96. Yoo JH, Chang CB, Shin KS, Seong SC, Kim TK. Anatomical references to assess the posterior tibial slope in total knee arthroplasty: a comparison of 5 anatomical axes. *J Arthroplasty*. 2008;23(4):586-92.
97. Han HS, Chang CB, Seong SC, Lee S, Lee MC. Evaluation of anatomic references for tibial sagittal alignment in total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2008;16(4):373-7.
98. Naendrup JH, Drouven SF, Shaikh HS, Jaecker V, Offerhaus C, Shafizadeh ST, Pfeiffer TR. High variability of tibial slope measurement methods in daily clinical practice: Comparisons between measurements on lateral radiograph, magnetic resonance imaging, and computed tomography. *Knee*. 2020;27(3):923-9.
99. Utzschneider S, Goettinger M, Weber P, Horng A, Glaser C, Jansson V, Muller PE. Development and validation of a new method for the radiologic measurement of the tibial slope. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19(10):1643-8.

100. Hudek R, Schmutz S, Regenfelder F, Fuchs B, Koch PP. Novel measurement technique of the tibial slope on conventional MRI. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467(8):2066-72.
101. Kessler MA, Burkart A, Martinek V, Beer A, Imhoff AB. [Development of a 3-dimensional method to determine the tibial slope with multislice-CT]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2003;141(2):143-7.
102. Zhang Y, Chen Y, Qiang M, Zhang K, Li H, Jiang Y, Jia X. Comparison between three-dimensional CT and conventional radiography in proximal tibia morphology. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(30):e11632.
103. Amerinatanzi A, Summers R, Ahmadi K, Goel VK, Hewett TE, Nyman E, Jr. A novel 3D approach for determination of frontal and coronal plane tibial slopes from MR imaging. *Knee.* 2017;24(2):207-16.
104. Amerinatanzi A, Summers RK, Ahmadi K, Goel VK, Hewett TE, Nyman E. Automated Measurement of Patient-Specific Tibial Slopes from MRI. *Bioengineering (Basel).* 2017;4(3):69.
105. Moro-oka TA, Hamai S, Miura H, Shimoto T, Higaki H, Fregly BJ, Iwamoto Y, Banks SA. Dynamic activity dependence of in vivo normal knee kinematics. *J Orthop Res.* 2008;26(4):428-34.
106. Iwaki H, Pinskerova V, Freeman MA. Tibiofemoral movement 1: the shapes and relative movements of the femur and tibia in the unloaded cadaver knee. *J Bone Joint Surg Br.* 2000;82(8):1189-95.
107. Hallen LG, Lindahl O. The "screw-home" movement in the knee-joint. *Acta Orthop Scand.* 1966;37(1):97-106.
108. Moglo KE, Shirazi-Adl A. Cruciate coupling and screw-home mechanism in passive knee joint during extension--flexion. *J Biomech.* 2005;38(5):1075-83.
109. Johal P, Williams A, Wragg P, Hunt D, Gedroyc W. Tibio-femoral movement in the living knee. A study of weight bearing and non-weight bearing knee kinematics using 'interventional' MRI. *J Biomech.* 2005;38(2):269-76.

110. Hamai S, Moro-oka TA, Dunbar NJ, Miura H, Iwamoto Y, Banks SA. In vivo healthy knee kinematics during dynamic full flexion. *Biomed Res Int.* 2013;2013:717546.
111. Schatka I, Weiler A, Jung TM, Walter TC, Gwinner C. High tibial slope correlates with increased posterior tibial translation in healthy knees. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26(9):2697-703.
112. Yamaguchi KT, Cheung E, Mathew J, Boguszewski DV, Markolf K, McAllister DR, Petrigliano FA. ACL Force and Knee Kinematics After Posterior Tibial Slope-Reducing Osteotomy. Poster presented at: AOSSM 2017 July 20-23rd; Toronto, Canada.
113. Gwinner C, Weiler A, Roider M, Schaefer FM, Jung TM. Tibial Slope Strongly Influences Knee Stability After Posterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Prospective 5- to 15-Year Follow-up. *Am J Sports Med.* 2017;45(2):355-61.
114. Kizilgoz V, Sivrioglu AK, Aydin H, Ulusoy GR, Cetin T, Tuncer K. The Combined Effect of Body Mass Index and Tibial Slope Angles on Anterior Cruciate Ligament Injury Risk in Male Knees: A Case-Control Study. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2019;12:1179544119867922.
115. Webb JM, Salmon LJ, Leclerc E, Pinczewski LA, Roe JP. Posterior tibial slope and further anterior cruciate ligament injuries in the anterior cruciate ligament-reconstructed patient. *Am J Sports Med.* 2013;41(12):2800-4.
116. Lee CC, Youm YS, Cho SD, Jung SH, Bae MH, Park SJ, Kim HW. Does Posterior Tibial Slope Affect Graft Rupture Following Anterior Cruciate Ligament Reconstruction? *Arthroscopy.* 2018;34(7):2152-5.
117. Napier RJ, Garcia E, Devitt BM, Feller JA, Webster KE. Increased Radiographic Posterior Tibial Slope Is Associated With Subsequent Injury Following Revision Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Orthop J Sports Med.* 2019;7(11):2325967119879373.
118. Li Y, Hong L, Feng H, Wang Q, Zhang H, Song G. Are failures of anterior cruciate ligament reconstruction associated with steep posterior tibial slopes? A case control study. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(14):2649-53.

119. Jaecker V, Drouven S, Naendrup JH, Kanakamedala AC, Pfeiffer T, Shafizadeh S. Increased medial and lateral tibial posterior slopes are independent risk factors for graft failure following ACL reconstruction. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2018;138(10):1423-31.
120. Grassi A, Macchiarola L, Urrizola Barrientos F, Zicaro JP, Costa Paz M, Adravanti P, Dini F, Zaffagnini S. Steep Posterior Tibial Slope, Anterior Tibial Subluxation, Deep Posterior Lateral Femoral Condyle, and Meniscal Deficiency Are Common Findings in Multiple Anterior Cruciate Ligament Failures: An MRI Case-Control Study. *Am J Sports Med.* 2019;47(2):285-95.
121. Christensen JJ, Krych AJ, Engasser WM, Vanhees MK, Collins MS, Dahm DL. Lateral Tibial Posterior Slope Is Increased in Patients With Early Graft Failure After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Am J Sports Med.* 2015;43(10):2510-4.
122. Cooper JD, Wang W, Prentice HA, Funahashi TT, Maletis GB. The Association Between Tibial Slope and Revision Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in Patients ≤ 21 Years Old: A Matched Case-Control Study Including 317 Revisions. *Am J Sports Med.* 2019;47(14):3330-8.
123. Sauer S, English R, Clatworthy M. The Ratio of Tibial Slope and Meniscal Bone Angle for the Prediction of ACL Reconstruction Failure Risk. *Surg J (N Y).* 2018;4(3):e152-e9.
124. Yamaguchi KT, Cheung EC, Markolf KL, Boguszewski DV, Mathew J, Lama CJ, McAllister DR, Petrigliano FA. Effects of Anterior Closing Wedge Tibial Osteotomy on Anterior Cruciate Ligament Force and Knee Kinematics. *Am J Sports Med.* 2018;46(2):370-7.
125. DePhillipo NN, Kennedy MI, Dekker TJ, Aman ZS, Grantham WJ, LaPrade RF. Anterior Closing Wedge Proximal Tibial Osteotomy for Slope Correction in Failed ACL Reconstructions. *Arthrosc Tech.* 2019;8(5):e451-e7.
126. Hees T, Petersen W. Anterior Closing-Wedge Osteotomy for Posterior Slope Correction. *Arthrosc Tech.* 2018;7(11):e1079-e87.
127. Queiros CM, Abreu FG, Moura JL, de Abreu GV, Vieira TD, Helfer L, Sonnery-Cottet B. Anterior Closing-Wedge Osteotomy for Posterior Slope Correction With Tibial Tubercle Preservation. *Arthrosc Tech.* 2019;8(10):e1105-e9.

128. Bernhardson AS, Aman ZS, DePhillipo NN, Dornan GJ, Storaci HW, Brady AW, Nakama G, LaPrade RF. Tibial Slope and Its Effect on Graft Force in Posterior Cruciate Ligament Reconstructions. *Am J Sports Med.* 2019;47(5):1168-74.
129. Robin JG, Neyret P. High tibial osteotomy in knee laxities: Concepts review and results. *EFORT Open Rev.* 2016;1(1):3-11.
130. Dejour D, Saffarini M, Demey G, Baverel L. Tibial slope correction combined with second revision ACL produces good knee stability and prevents graft rupture. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23(10):2846-52.
131. Sonnery-Cottet B, Mogos S, Thaunat M, Archbold P, Fayard JM, Freychet B, Clechet J, Chambat P. Proximal Tibial Anterior Closing Wedge Osteotomy in Repeat Revision of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Am J Sports Med.* 2014;42(8):1873-80.
132. Gupta A, Tejpal T, Shanmugaraj A, Horner NS, Simunovic N, Duong A, Ayeni OR. Surgical Techniques, Outcomes, Indications, and Complications of Simultaneous High Tibial Osteotomy and Anterior Cruciate Ligament Revision Surgery: A Systematic Review. *HSS J.* 2019;15(2):176-84.
133. Pietsch M, Hofmann S. [Value of radiographic examination of the knee joint for the orthopedic surgeon]. *Radiologe.* 2006;46(1):55-64.
134. Wright JG, Swiontkowski MF, Heckman JD. Introducing levels of evidence to the journal. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85(1):1-3.
135. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.
136. Cohen J. Statistical Power Analysis. *Curr Dir Psychol Sci.* 2016;1(3):98-101.
137. Grassi A, Pizza N, Zambon Bertoja J, Macchiarola L, Lucidi GA, Dal Fabbro G, Zaffagnini S. Higher risk of contralateral anterior cruciate ligament (ACL) injury within 2 years after ACL reconstruction in under-18-year-old patients with steep tibial plateau slope. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2021;29(6):1690-700.

138. Morrison JB. The mechanics of the knee joint in relation to normal walking. *J Biomech.* 1970;3(1):51-61.
139. Zhang Y, Wang J, Xiao J, Zhao L, Li ZH, Yan G, Shi ZJ. Measurement and comparison of tibial posterior slope angle in different methods based on three-dimensional reconstruction. *Knee.* 2014;21(3):694-8.
140. Gwinner C, Fuchs M, Sentuerk U, Perka CF, Walter TC, Schatka I, Rogasch JMM. Assessment of the tibial slope is highly dependent on the type and accuracy of the preceding acquisition. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019;139(12):1691-7.
141. Kacmaz IE, Topkaya Y, Basa CD, Zhamilov V, Er A, Reisoglu A, Ekizoglu O. Posterior tibial slope of the knee measured on X-rays in a Turkish population. *Surg Radiol Anat.* 2020;42(6):673-9.
142. Simon RA, Everhart JS, Nagaraja HN, Chaudhari AM. A case-control study of anterior cruciate ligament volume, tibial plateau slopes and intercondylar notch dimensions in ACL-injured knees. *J Biomech.* 2010;43(9):1702-7.
143. Stijak L, Herzog RF, Schai P. Is there an influence of the tibial slope of the lateral condyle on the ACL lesion? A case-control study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2008;16(2):112-7.
144. Nicholls M, Aspelund T, Ingvarsson T, Briem K. Nationwide study highlights a second peak in ACL tears for women in their early forties. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26(2):648-54.
145. Kaeding CC, Aros B, Pedroza A, Pifel E, Amendola A, Andrish JT, Dunn WR, Marx RG, McCarty EC, Parker RD, Wright RW, Spindler KP. Allograft Versus Autograft Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Predictors of Failure From a MOON Prospective Longitudinal Cohort. *Sports Health.* 2011;3(1):73-81.
146. Shelbourne KD, Gray T, Haro M. Incidence of subsequent injury to either knee within 5 years after anterior cruciate ligament reconstruction with patellar tendon autograft. *Am J Sports Med.* 2009;37(2):246-51.

147. Wiggins AJ, Grandhi RK, Schneider DK, Stanfield D, Webster KE, Myer GD. Risk of Secondary Injury in Younger Athletes After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med.* 2016;44(7):1861-76.
148. Nawasreh Z, Adams G, Pryzbylkowski O, Logerstedt D. Influence of Patient Demographics and Graft Types on Acl Second Injury Rates in Ipsilateral Versus Contralateral Knees: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Sports Phys Ther.* 2018;13(4):561-74.
149. Abram SGF, Judge A, Beard DJ, Price AJ. Rates of Adverse Outcomes and Revision Surgery After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Study of 104,255 Procedures Using the National Hospital Episode Statistics Database for England, UK. *Am J Sports Med.* 2019;47(11):2533-42.
150. Ardern CL, Taylor NF, Feller JA, Webster KE. Fifty-five per cent return to competitive sport following anterior cruciate ligament reconstruction surgery: an updated systematic review and meta-analysis including aspects of physical functioning and contextual factors. *Br J Sports Med.* 2014;48(21):1543-52.
151. Roos H, Ornell M, Gardsell P, Lohmander LS, Lindstrand A. Soccer after anterior cruciate ligament injury--an incompatible combination? A national survey of incidence and risk factors and a 7-year follow-up of 310 players. *Acta Orthop Scand.* 1995;66(2):107-12.
152. Prodromos CC, Han Y, Rogowski J, Joyce B, Shi K. A meta-analysis of the incidence of anterior cruciate ligament tears as a function of gender, sport, and a knee injury-reduction regimen. *Arthroscopy.* 2007;23(12):1320-5 e6.
153. Pangaud C, Laumonerie P, Dagneaux L, LiArno S, Wellings P, Faizan A, Sharma A, Ollivier M. Measurement of the Posterior Tibial Slope Depends on Ethnicity, Sex, and Lower Limb Alignment: A Computed Tomography Analysis of 378 Healthy Participants. *Orthop J Sports Med.* 2020;8(1):2325967119895258.
154. Bisicchia S, Scordo GM, Prins J, Tudisco C. Do ethnicity and gender influence posterior tibial slope? *J Orthop Traumatol.* 2017;18(4):319-24.

155. Schneider A, Arias C, Bankhead C, Gaillard R, Lustig S, Servien E. Greater medial tibial slope is associated with increased anterior tibial translation in females with an ACL-deficient knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020;28(6):1901-8.
156. Hohmann E, Bryant A, Reaburn P, Tetsworth K. Is there a correlation between posterior tibial slope and non-contact anterior cruciate ligament injuries? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;19(Suppl 1):S109-14.
157. Todd MS, Lalliss S, Garcia E, DeBerardino TM, Cameron KL. The relationship between posterior tibial slope and anterior cruciate ligament injuries. *Am J Sports Med.* 2010;38(1):63-7.
158. Liu W, Maitland ME. Influence of anthropometric and mechanical variations on functional instability in the ACL-deficient knee. *Ann Biomed Eng.* 2003;31(10):1153-61.
159. Wright RW, Magnussen RA, Dunn WR, Spindler KP. Ipsilateral graft and contralateral ACL rupture at five years or more following ACL reconstruction: a systematic review. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(12):1159-65.
160. Smith HC, Vacek P, Johnson RJ, Slauterbeck JR, Hashemi J, Shultz S, Beynon BD. Risk factors for anterior cruciate ligament injury: a review of the literature - part 1: neuromuscular and anatomic risk. *Sports Health.* 2012;4(1):69-78.
161. Ernst GP, Saliba E, Diduch DR, Hurwitz SR, Ball DW. Lower extremity compensations following anterior cruciate ligament reconstruction. *Phys Ther.* 2000;80(3):251-60.
162. Schmitt LC, Paterno MV, Hewett TE. The impact of quadriceps femoris strength asymmetry on functional performance at return to sport following anterior cruciate ligament reconstruction. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2012;42(9):750-9.
163. Hendrix ST, Barrett AM, Chrea B, Replogle WH, Hydrick JM, Barrett GR. Relationship Between Posterior-Inferior Tibial Slope and Bilateral Noncontact ACL Injury. *Orthopedics.* 2017;40(1):e136-e40.
164. Grassi A, Macchiarola L, Lucidi GA, Stefanelli F, Neri M, Silvestri A, Della Villa F, Zaffagnini S. More Than a 2-Fold Risk of Contralateral Anterior Cruciate Ligament Injuries

Compared With Ipsilateral Graft Failure 10 Years After Primary Reconstruction. *Am J Sports Med.* 2020;48(2):310-7.

165. Engler ID, Salzler MJ, Wall AJ, Johnson WR, Makani A, Shields MV, Gill TJ. Patient-Reported Outcomes After Multiple-Revision ACL Reconstruction: Good but Not Great. *Arthrosc Sports Med Rehabil.* 2020;2(5):e539-e46.

166. Mistry H, Metcalfe A, Colquitt J, Loveman E, Smith NA, Royle P, Waugh N. Autograft or allograft for reconstruction of anterior cruciate ligament: a health economics perspective. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019;27(6):1782-90.

167. Hulet C, Sonnery-Cottet B, Stevenson C, Samuelsson K, Laver L, Zdanowicz U, Stufkens S, Curado J, Verdonk P, Spalding T. The use of allograft tendons in primary ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019;27(6):1754-70.

168. Hamner DL, Brown CH, Jr., Steiner ME, Hecker AT, Hayes WC. Hamstring tendon grafts for reconstruction of the anterior cruciate ligament: biomechanical evaluation of the use of multiple strands and tensioning techniques. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81(4):549-57.

169. Mohtadi NG, Chan DS, Dainty KN, Whelan DB. Patellar tendon versus hamstring tendon autograft for anterior cruciate ligament rupture in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(9):CD005960.

170. Samuelsen BT, Webster KE, Johnson NR, Hewett TE, Krych AJ. Hamstring Autograft versus Patellar Tendon Autograft for ACL Reconstruction: Is There a Difference in Graft Failure Rate? A Meta-analysis of 47,613 Patients. *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475(10):2459-68.

171. Mouarbes D, Menetrey J, Marot V, Courtot L, Berard E, Cavaignac E. Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review and Meta-analysis of Outcomes for Quadriceps Tendon Autograft Versus Bone-Patellar Tendon-Bone and Hamstring-Tendon Autografts. *Am J Sports Med.* 2019;47(14):3531-40.

172. Herbst E, Albers MBV, Kopka M, Shaikh HS, Fu F. Biology of Graft Incorporation. *Asian J Arthrosc.* 2016;1(1):20-4.

173. Lind M, Menhert F, Pedersen AB. Incidence and outcome after revision anterior cruciate ligament reconstruction: results from the Danish registry for knee ligament reconstructions. *Am J Sports Med.* 2012;40(7):1551-7.
174. Sonnery-Cottet B, Archbold P, Cucurulo T, Fayard JM, Bortolletto J, Thauinat M, Prost T, Chambat P. The influence of the tibial slope and the size of the intercondylar notch on rupture of the anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93(11):1475-8.
175. Wilson PL, Wyatt CW, Wagner KJ, 3rd, Boes N, Sabatino MJ, Ellis HB, Jr. Combined Transphyseal and Lateral Extra-articular Pediatric Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Novel Technique to Reduce ACL Reinjury While Allowing for Growth. *Am J Sports Med.* 2019;47(14):3356-64.

7 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Milan Janosec, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Bedeutung des tibialen Slopes in der Revisionschirurgie des vorderen Kreuzbandes / The role of the tibial slope in revision surgery of the anterior cruciate ligament“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8 LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 KOMPLETTE PUBLIKATIONSLISTE

Gwinner C, **Janosec M**, Wierer G, Wagner M, Weiler A. Graft Survivorship After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Based on Tibial Slope. Am J Sports Med. Accepted.

Tosevska A, Moelzer C, Wallner M, **Janosec M**, Schwarz U, Kern C, Marculescu R, Doberer D, Weckwerth W, Wagner K-H. Longer telomeres in chronic, moderate, unconjugated hyperbilirubinaemia: insights from a human study on Gilbert's Syndrome. Sci Rep. 2016;6(1):22300.

10 DANKSAGUNG

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn **Prof. Dr. med. Andreas Weiler** für sein Vertrauen und die Überlassung des Themas bedanken.

Ein besonderer Dank geht an **Dr. med. Clemens Gwinner** und **PD Dr. med. univ. Guido Wierer** für die fachliche Betreuung - ich weiß eure investierte Zeit wirklich zu schätzen.

Weiterhin möchte ich mich bei **meinen Eltern** für die Unterstützung meines Lebensweges bedanken. Ferner sind auch **meine Freunde und Kollegen** aus der Wissenschaft, dem olympischen Gewichtheben, Kraftdreikampf und Bodybuilding zu nennen, welche durch Vermittlung von Durchhaltevermögen und Konsequenz die Fertigstellung dieser Arbeit indirekt ermöglicht haben.

11 BESCHEINIGUNG DES STATISTIKERS



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Janosec, Milan
Emailadresse: milan.janosec@charite.de
Matrikelnummer: 222617
Promotionsbetreuer: Andreas Weiler
Promotionsinstitution/ Klinik: Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr *Milan Janosec* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 21.02.2019
- Termin 2: 16.11.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Multiples Testen bei der Interpretation der Ergebnisse (p-Werte) berücksichtigen

Diese Bescheinigung garantiert weder die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren noch die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 16.11.2020

Name des Beraters: Claus Nowak



Unterschrift Berater, Institutsstempel

CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und
Klinische Epidemiologie
Campus-Charité-Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
Sitz: Reinhardtstr. 58

Claus Peter
Nowak

Digital unterschrieben
von Claus Peter Nowak
Datum: 2020.11.16
09:38:50 +01'00'