

Aus der Anatomischen Anstalt der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. R. Putz

Vergleichende rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen des vorderen Kreuzbandes im Normalzustand und bei Gonarthrose des Menschen

**Dissertation**  
**zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin**  
**an der Medizinischen Fakultät der**  
**Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

Vorgelegt von:

Björn Thorsten Stumpfenhausen

aus

Rendsburg

2006

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Putz

---

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Stock

---

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. J. Haus

---

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

---

Tag der mündlichen Prüfung: 13.07.2006

---

<b>1. Einleitung</b>	1
1.1. <b>Allgemeine Literaturübersicht</b>	2
1.1.1. <i>Der anatomische Aufbau des LCA</i>	2
1.1.2. <i>Die Funktion des vorderen Kreuzbandes</i>	3
1.1.3. <i>Definition der Arthrose</i>	4
1.2. <b>Spezielle Literaturübersicht</b>	5
1.2.1. <i>Veränderungen von Binde- und Stützgeweben bei Arthrose</i>	5
1.2.2. <i>Veränderungen des vorderen Kreuzbandes bei pathologischen Prozessen</i>	6
1.2.3. <i>Die Rasterelektronenmikroskopie (REM) als Untersuchungsmethode straffer Bindegewebe</i>	6
1.3. <b>Fragestellungen</b>	7
<b>2. Material und Methode</b>	8
2.1. <b>Material</b>	8
2.2. <b>Methode</b>	11
2.2.1. <i>Fixation und Zerteilung</i>	11
2.2.2. <i>Spülung, Pufferung, Entwässerung für die REM</i>	11
2.2.3. <i>„Critical point“ Trocknung (CPT)</i>	12
2.2.4. <i>„Befestigung, Besputterung, Rasterverfahren“</i>	12

<b>3. Ergebnisse</b>	14
3.1. <b>OP-Situs und Makroskopie des LCA bei Gonarthrose</b>	14
3.2. <b>Die Ultrastruktur kniegesunder LCA</b>	15
3.3. <b>Die pathologisch veränderte Ultrastruktur</b>	19
3.3.1. <i>mukoide und zystische Degeneration</i>	19
3.3.2. <i>Ganglien</i>	26
3.3.3. <i>chondroide Metaplasie</i>	28
3.3.4. <i>Verkalkungen - Kalziumpyrophosphatligamentopathie</i>	30
3.3.5. <i>Interfaszikuläre Bindegewebsvermehrung</i>	33
3.3.6. <i>Hyperplasie und Hypervaskularisation der Synovialis mit Gefäßwandverdickung</i>	35
3.4. <b>Verteilung der Veränderungen in den LCA bei Gonarthrose</b>	38
<b>4. Diskussion</b>	40
4.1. <b>Kritische Betrachtung von Material und Methode</b>	40
4.2. <b>Diskussion der Ergebnisse im Literaturvergleich</b>	44
4.2.1. <i>Das LCA in gesunden Kniegelenken</i>	44
4.2.2. <i>Diskussion der Veränderungen des LCA im Literaturvergleich</i>	45
4.2.2.1. <b>Mukoide und zystische Degeneration</b>	46
4.2.2.2. <b>Ganglien</b>	47

4.2.2.3.	<b>Chondroide Metaplasie</b>	48
4.2.2.4.	<b>Verkalkungen - Kalziumpyrophosphatligamentopathie</b>	51
4.2.2.5.	<b>Hyperplasie des interfaszikulären Bindegewebes</b>	52
4.2.2.6.	<b>Hyperplasie und Hypervaskularisation der Synovialis mit Gefäßwandverdickung</b>	53
4.3.	<b>Diskussion der möglichen Pathogenese der Veränderungen</b>	54
4.4.	<b>Interpretation der Befunde</b>	56
4.4.1.	<i>Rückschlüsse auf die Eigenschaften des LCA</i>	56
4.4.2.	<i>Einfluß und Wechselwirkungen der Gonarthrose auf die LCA-Veränderungen und des LCA-Verlusts auf ein normales Kniegelenk</i>	57
4.5.	<b>Schlussfolgerungen zur Beantwortung der einleitenden Fragen aus 1.3.</b>	60
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	61
<b>6.</b>	<b>Literatur</b>	62
<b>7.</b>	<b>Lebenslauf</b>	68
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	69

# 1 Einleitung

Galen (ca. 170 A.D.) beschrieb Ligamenta als unterstützende Strukturen von und in Diarthrosen. Er betonte ihre Rolle sowohl für die Gelenkstabilität als auch zur Verhinderung abnormaler Bewegungen. Beim Studium der Anatomie des Knies beschrieb er die Kreuzbänder, ohne jedoch ihre Funktion zu erläutern (SNOOK, 1982).

Aus den folgenden Jahrhunderten ist wenig über diese Strukturen berichtet worden. Die Auseinandersetzungen mit lebensbedrohlichen Seuchen standen im Mittelpunkt medizinischen Denkens. Etwaige chirurgische Eingriffe hingen in ihrem Erfolg sehr von der individuellen Konstitution des Patienten und zufälliger „Sauberkeit“ der verwendeten Instrumente und der OP-Umgebung ab. Erst im Verlauf des 19. Jahrhunderts, mit der Entwicklung aseptischer Operationsverfahren und der Anästhesie, sowie der zunehmenden Spezialisierung der ärztlichen Wirkfelder rückten Knie-traumata mit Beteiligung des vorderen Kreuzbandes (LCA) und deren Behandlung wieder in den Fokus medizinischer Wissenschaft. Lonyer-Villermay, 1835, und Stark, 1850, (HÖNIGSCHMIED, 1893) gelten als Erstbeschreiber von Rupturen des LCA. HÖNIGSCHMIED selbst nahm „Leichenexperimente über die Zerreissungen der Bänder im Kniegelenk“ vor und zeigte damit den ersten, gezielt biomechanischen Denkansatz für die Funktion und die Bedeutung des vorderen Kreuzbandes.

Battle, Mayo Robson, Goetjes, Hey-Groves und Alwyn Smith berichteten in den ersten 20 Jahren des 20. Jahrhunderts als erste über die operative Versorgung von Kreuzbandverletzten und erste Ergebnisse (SNOOK, 1982; HEY-GROVES, 1920, Literaturhinweise). Seitdem sind einige grundlegende Arbeiten zur Anatomie und Funktion des LCA erschienen: (KENNEDY et al., 1974; GIRGIS et al., 1975; DANYLCHUK et al., 1978; ARNOCZKY, 1983; BUTLER et al., 1980, 1984) Die operative Versorgung des Kreuzbandschadens wurde in mehreren hundert Veröffentlichungen beschrieben. Mit der rasanten Entwicklung der technischen Möglichkeiten wuchs die Anzahl der Operationsverfahren und die der Meinungen über die „optimale“ Behandlung der Ruptur des LCA.

„Gründe für die intensive Beschäftigung mit diesem kleinen, aber offenbar wichtigen Band sind zum einen seine Verletzungshäufigkeit. Waren früher Rupturen des LCA selten, so ist mit der Zunahme sportlicher Aktivitäten das LCA eine neue Schwachstelle unseres Bewegungssystems geworden. Zum anderen ließen erst die neuen diagnostischen Methoden (Arthroskopie und Kernspintomographie) die tatsächliche Häufigkeit dieser Verletzung erkennen.“(HAUS, 1996)

Die Einleitung wird nachfolgend eine Übersicht über die Anatomie, Funktion und die Bedeutung des vorderen Kreuzbandes liefern. Zum Einblick in die Thematik werden pathologische Veränderungen des LCA den Veränderungen anderer kollagener Weichteilgewebe gegenübergestellt. Die Verwendung der Rasterelektronenmikroskopie für die Beurteilung straffer Bindegewebe wird exemplarisch dargestellt. Eine Definition der Arthrosis deformans soll den zu betrachtenden Rahmen abstecken.

## 1.1 Allgemeine Literaturübersicht

### 1.1.1 *Der anatomische Aufbau des LCA*

Das vordere Kreuzband des Menschen entspringt hinten innen am lateralen Femurkondylus und setzt, eine leichte Rotation beschreibend, ventromedial der eminentia intercondylaris tibiae an (GIRGIS et al., 1975; ARNOCZKY, 1983; HAUS et al., 1988; KENNEDY et al., 1974; APPEL et al., 1989b; DETENBECK, 1974). GIRGIS et al. hat 1975 mit seiner Arbeit einen wesentlichen und vielzitierten Beitrag für die Erforschung der Ursprungs- und Ansatzflächen geliefert: (NEURATH et al., 1992a, bestätigte die ermittelten Werte mit geringen Abweichungen).

Die Länge des vorderen Kreuzbandes wurde von den meisten Autoren zwischen 3,8 und 4 cm angegeben (GIRGIS et al., 1975; KENNEDY et al., 1974; ELLISON et al., 1985). Die Dicke im mittleren Abschnitt entspricht etwa 10-11 mm.

Das LCA ist in seinem gesamten Verlauf von der Gelenksynovialis eingeschleitet (O'DONOGHUE, 1963) in einer „synovialen Umschlagfalte“ (ARNOCZKY, 1983; ELLISON et al., 1985).

Es liegt damit interkondylär, extrasynovial und somit eigentlich extraartikulär (HAUS et al., 1988). CASTOR, 1960, klassifizierte die Kniegelenkssynovialis mit den jeweiligen Übergängen in fibrös, areolär und adipös. YAHIA et al., 1989b, gelangt bei seinen Untersuchungen von Hundekreuzbändern zu sehr ähnlichen Ergebnissen. HAUS (1987, 1996) modifizierte diese Einteilung in Bezug auf das LCA des Menschen:

Die dünne fibröse Synovialis liegt ventral mit wenigen Gefäßen und Nerven. Medial und dorsal schließt sich die breitere areoläre Synovialis an, die viele Gefäße und Nerven enthält. In laterodorsalen Bandabschnitten verbindet die fettzellreiche areolär-adipöse Synovialis das dorsale Bindegewebe des LCA mit dem Kapselgewebe des Kniegelenkes.

In der areolär-adipösen Synovialis erreicht das Gefäßbündel aus der A. genu media das LCA (KENNEDY et al., 1974; ARNOCZKY, 1983; HAUS et al., 1988, 1996; ELLISON et al., 1985; NEURATH et al., 1992a) und verzweigt sich dort im weiteren Verlauf nach distal und ventral. Über diesen Teil der Synovialis erreichen auch Äste des N. articularis posterior das LCA (HAUS, 1987, 1988, 1996) und versorgen das Gewebe vasomotorisch (KENNEDY et al., 1974), mechanorezeptorisch (SCHULTZ et al., 1984; HAUS, 1996) und mit freien Nervenendungen (ZIMNY et al.; 1986; HALATA et al., 1989).

Das LCA ist in kompakte kollagene Faszikel unterteilt. Sie messen 20-400µm (synonym verwendet: µ) im Querschnitt (DANYLCHUK et al., 1978; ARNOCZKY, 1983; CLARK et al., 1990; HAUS, 1986, 1987, 1988, 1996). Diese Faszikel sind von ein- bis mehrlagigem interfaszikulärem Bindegewebe umgeben (DANYLCHUK et al., 1978; YAHIA et al., 1989b; CLARK et al., 1990; HAUS et al., 1986-96).

Diese lasttragenden kollagenen Faszikel werden von kollagenen Faserbündeln gebildet (DANYLCHUK et al., 1978; ARNO CZKY, 1983; CLARK et al., 1990; NEURATH et al., 1992a, b). Viele Autoren beschrieben die überwiegende Ausrichtung der Fasern in Längsrichtung des Bandes (DANYLCHUK et al., 1978; ARNO CZKY, 1983; NEURATH et al., 1992a).

### **1.1.2 Die Funktion des vorderen Kreuzbandes**

Als wesentliche Stabilisierungsfunktion des LCA gilt die Verhinderung der Ventraldislokation der Tibia zum Femur sowie die Hyperextension des Kniegelenkes (HEY-GROVES, 1920; DETENBECK, 1974; GIRGIS et al., 1975; BUTLER et al., 1980). Dies wird in klinischen Tests zur Stabilitätsprüfung genutzt (Lachman, vordere Schublade).

Im Zusammenspiel mit dem hinteren Kreuzband wurde eine Führung des Kniegelenkes in einer sogenannten Vierergelenkkette beschrieben (MENSCHIK, 1974; MÜLLER, 1982).

FICK, 1904, und DETENBECK, 1974, beschrieben bei ihren umfassenden Untersuchungen zur Biomechanik des Kniegelenkes mit dem Anspannen beider Kreuzbänder in Streckung (LCA>LCP) einen „screw-home“ Schlussrotationsmechanismus zur vollständigen Stabilisierung.

Die Bedeutung dieser Funktionen bei Überbeanspruchung des LCA für einen Verletzungsmechanismus wurde experimentell bewiesen (HÖNIGSCHMIED, 1893; HEY-GROVES, 1920; ROBICHON et al., 1968; BENEDETTO, 1985).

Funktionell unterteilen einige Autoren das LCA in ein anteromediales und posterolaterales Bündel. Dabei spanne sich das posterolaterale Bündel besonders in Streckung des Kniegelenkes an. Das anteromediale Bündel straffe sich nach vorübergehender Lockerung in verstärkter Beugung wieder (GIRGIS et al., 1975; ARNO CZKY, 1983; ELLISON et al., 1985; BENEDETTO, 1985). Innen- und Außenrotation des Unterschenkels in Beugung des Kniegelenkes werden durch das LCA ebenfalls limitiert. Durch diese Bewegungen wurden auch Verletzungsmechanismen (HEY-GROVES, 1920; GIRGIS et al., 1975; ROBICHON et al., 1968; KENNEDY et al., 1974; BENEDETTO, 1985) beschrieben.

Meßbare Instabilitäten des Kniegelenkes im Sinne oben genannter Funktionen nach Rupturen bzw. experimentellen Durchtrennungen des LCA konnten durch viele Autoren bestätigt werden (GIRGIS et al., 1975; ARNO CZKY et al., 1977; BUTLER et al., 1980; SHELBOURNE et al., 1997; VILENSKY et al., 1997; WEXLER et al., 1998).



### **1.1.3 Definition der Arthrose**

„Die Arthrosis deformans ist eine degenerative Erkrankung der Diarthrosen; sie geht mit reaktiven Veränderungen an Knochen (Pseudozysten, Hyperostosen, Exostosen) und Gelenkkapselgewebe (Synovitis, Fibrose) einher“ (MOHR, 1984). Der Autor gab die Häufigkeit der Arthrose mit über 90% in Kniegelenken bei über 60jährigen an. CASSCELLS, 1978, hingegen ermittelte Werte von 23-38 % im Alter von 70 Jahren.

FICAT, 1977, betonte den Untergang des Gelenkknorpels als wesentliches Merkmal des Beginns der Arthrose. Dabei wurden folgende Merkmale der Degeneration beschrieben: Nach initialer Hyperplasie der Chondrozyten folgt eine Desorganisation der Matrix, substrukturell eine Häufung elektronendichten Materials, eine granulomatöse Homogenisierung der Mikrofibrillen und amorpher Bestandteile, Veränderungen des Chromatingerüsts, erhöhte Kernmembrandurchlässigkeit mit konsekutiver Schädigung und Untergang der Knorpelzellen.

Diese Veränderungen kennzeichnen den Knorpelschaden vom initialen Ödem über Fissuren und Abrasionen hin zu Ulzerationen und Freilegung des subchondralen Knochens als letztem Schritt. Zusätzlich sind enzymatische Prozesse als Folge oder Auslöser o. g. Faktoren von Bedeutung (FLORIDI et al., 1981; AMIEL et al., 1989).

ADLER, 1992, ergänzte noch geläufige Begriffe der Pathogenese der Arthrosis deformans wie: „albuminoidkörnige Degeneration des Gelenkknorpels mit Demaskierung der Fibrillen, Asbestfaserung und Zystenbildung“.

Alle genannten Autoren beschrieben als häufigsten Auslöser der Arthrosis deformans die mechanische Fehlbelastung des Gelenkes mit Überbeanspruchung des hyalinen Knorpels: Angeborene Fehlstellungen, wiederholte unphysiologische Belastungen z. B. bei Kunstturnern und Bergarbeitern, Traumata (Meniskusschaden, Gelenkfrakturen) und muskuläre Dysbalancen (Kontrakturen, Muskelschwächen und -lähmungen) sind als wesentliche ätiologische Faktoren zu nennen.

Röntgenologisch zeigen sich bei fortschreitender Arthrose die Verschmälerung des Gelenkspaltes, eine verstärkte subchondrale Sklerosierung, Randosteophyten und später Geröllzysten (SCHINZ et al., 1979; ADLER, 1992; MOHR, 1984).

Eine Beteiligung des vorderen Kreuzbandes bei Arthrosis deformans wurde bisher in den gängigen Lehrbüchern wenig berücksichtigt. Daher soll diese Arbeit einen Beitrag zu diesem Thema liefern.

## 1.2 Spezielle Literaturübersicht

### 1.2.1 Veränderungen von Binde- und Stützgeweben bei Arthrose

YAHIA et al., 1989a, beschrieb die Degeneration spinaler Ligamenta bei Erkrankungen der Wirbelsäule. Die Metaplasie einiger Fibroblasten zu Chondrozyten unter Bildung von Faserknorpel war eine der Beobachtungen. Zudem wies die Arbeitsgruppe auf die zunehmende Desorganisation extrazellulärer Matrix in den Proben hin. Mit dem Hinweis auf die Arbeiten UHTHOFFs, 1974, wurde die Bedeutung dieser Veränderungen für kalzifizierende Prozesse betont. UHTHOFF untersuchte verkalkte Supraspinatussehnen und konnte mit seinen Ergebnissen einen Pathomechanismus für die zelluläre Beteiligung, insbesondere von metaplastischen Chondrozyten, für die kalzifizierende Tendinitis beschreiben.

MINE et al., 1995, konnte mit seinen ultrastrukturellen Untersuchungen diese Verkalkungen auch im Ligamentum supraspinale eindrucksvoll zeigen. Dabei ging er auch auf die Bedeutung der metaplastisch entstandenen Chondrozyten für diesen Prozeß ein. Die Entdeckung von Osteozyten in der verkalkten Matrix deutete die Entstehung von Knochengewebe an.

Die Anreicherung von Hydroxylapatitkristallen in gelenkumkleidenden Weichteilen verschiedener Gelenke wurde durch ALI, 1980, beschrieben. Dabei wurde als Grunderkrankung eine Osteoarthrose genannt. Die Extrazellulärmatrix und die alkalische Phosphatase seien für den Pathomechanismus bedeutsam.

MOHR et al., 1981, lieferte mit der Fallbeschreibung einer schweren Omarthrose und ergänzenden Untersuchungen eine Grundlage für seine Definition einer Detritussynovitis. Die Zusammenfassungen über Gelenkkrankheiten und der Pathogenese veröffentlichte MOHR 1984 und 1987. Diese Standardwerke lieferten wesentliche Erkenntnisse für die Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit.

Die Beteiligung synovialer Gelenkkapselanteile bei der Arthrosis deformans war Schwerpunkt der Arbeit DETTMERs et al., 1977. Die Autoren diskutierten die Frage, inwieweit Substrate des Knorpelstoffwechsels direkt oder indirekt einen Einfluß auf das interstitielle Bindegewebe ausüben. Die große Variabilität ihrer Ergebnisse ließ die Autoren Zweifel an bisher angenommenen Kausalzusammenhängen formulieren.

Das hintere Kreuzband (LCP) wurde von einigen Autoren bei Gonarthrose durch Lichtmikroskopie bereits untersucht. ALEXIADES et al., 1989, und KLEINBART et al., 1996, konnten Auflockerungen der Kollagenfaszikel, sowie mukoide und zystische Degenerationen nachweisen. In einigen Präparaten ließen sich Verkalkungen bzw. Ossifikationen nachweisen. AKISUE et al., 2002, konnte die degenerativen Veränderungen in seinen Untersuchungen des LCP bei Gonarthrose bestätigen und wies zudem transmissionselektronenmikroskopisch eine Abnahme der Kollagenfibrillendicke in den geschädigten LCP nach.

### **1.2.2 Veränderungen des vorderen Kreuzbandes bei pathologischen Prozessen**

Die Veränderungen des vorderen Kreuzbandes bei rheumatoider Arthritis beschrieb NEURATH et al., 1989-93. Dabei konnten wesentliche strukturelle Umbauvorgänge (Verkalkungen, Störung der extrazellulären Matrix, Kollagendysplasien) mit Auswirkungen auf die mechanische Stabilität des LCA dargestellt werden. Die Untersuchungen ließen auch Rückschlüsse auf pathophysiologische Zusammenhänge des Krankheitsverlaufes zu.

Die Untersuchungen HAGENAs et al., 1989, zum LCA bei Gonarthrose und rheumatoider Arthritis hatten einen biomechanischen Schwerpunkt mit der histologischen Beobachtung chondroider Metaplasie im LCA bei Gonarthrose. GAY et al., 1983, wies elektronenmikroskopisch bei traumatisierten Kniegelenken Destruktionen in makroskopisch intakten Kreuzbändern nach.

In der Dissertation ZAHMs, 1964. wurde neben den makroskopisch und lichtmikroskopisch nachweisbaren Veränderungen der Kreuzbänder auf die Wechselwirkung von Arthrose und Kreuzbanddegeneration bei Hunden eingegangen. Mit zunehmendem Alter des Tieres komme es im vorderen Kreuzband zu Zelluntergang und Zellmetamorphosen, Hyalinisierung der Fasern sowie Ablagerungen von Fett und Kalk. In einem „circulus vitiosus“ entwickle sich über eine entstehende Arthrosis deformans wiederum ein fortschreitender Untergang des LCA.

HACKENBRUCH et al., 1984, beschrieben licht- und elektronenmikroskopisch degenerative Veränderungen bei der Nachuntersuchung von LCA-Transplantaten nach bone-tendon-bone Ersatzplastik beim Menschen.

Die Arbeiten WOLFs, 2003, und CUSHNERS et al., 2003, wiesen lichtmikroskopisch degenerative Veränderungen des LCA bei Gonarthrose des Menschen nach. Dabei wurden Auflockerungen der Kollagenfasern, mukoide und zystische Degenerationen, sowie chondroide Metaplasie und Verkalkungen dargestellt.

### **1.2.3. Die Rasterelektronenmikroskopie (REM) als Untersuchungsmethode straffer Bindegewebe**

YAHIA et al., 1989a, und MINE et al., 1995, gewannen wesentliche Erkenntnisse über spinale Ligamente durch die Verwendung der Rasterelektronenmikroskopie. KÜSSWETTER et al., 1985, verglich die Ergebnisse der REM bei knöchernen Bandinsertionen mit der LM. Die experimentelle Heilung des medialen Seitenbandes erläuterte KORKALA et al., 1984, durch die REM am Beispiel des Rattenknies.

Bei der Untersuchung von gesunden oder experimentell durchtrennten LCA von Menschen und Tieren u. a. durch DANYLCHUK et al., 1978; HAUS, 1986; & 1996, YAHIA et al., 1989b; CLARK et al., 1990, NEURATH et al., 1992, und WOO et al., 1992, gewannen die Autoren mit dem Verfahren der REM zusätzliche Erkenntnisse über die Ultrastruktur des LCA, ergänzend zum bewährten Verfahren der Lichtmikroskopie (u. a. ZAHM, 1964; HAUS, 1987; NEURATH, 1989-92; CUSHNER, 2003; WOLF, 2003).

## **1.3 Fragestellungen**

Dieser Arbeit liegen Untersuchungen zugrunde, die sich mit der rasterelektronenmikroskopisch darstellbaren Struktur des LCA befassen. Die gewonnenen Ergebnisse sollen einen Beitrag zur Beantwortung folgender Fragen liefern:

1. Zeigten die vorderen Kreuzbänder in der REM erkennbar strukturelle Veränderungen bei Gonarthrose?
2. Was fiel in der REM am deutlichsten auf und war möglicherweise in Bezug auf die Lage im proximalen, mittleren und distalen Drittel des LCA zuzuordnen?
3. Welche möglichen Folgen für die Eigenschaften des LCA ergäben sich daraus?
4. Bestätigten sich die bisher beschriebenen Kenntnisse des anatomischen Aufbaus und der Ultrastruktur des vorderen Kreuzbandes in der kniegesunden Vergleichsgruppe?

## 2 Material und Methode

### 2.1 Material

Durch den endoprothetischen Oberflächenersatz bei Gonarthrose konnten 20 vordere Kreuzbänder inklusive ihrer knöchernen Ansätze gewonnen werden. Wegen des Prothesendesigns waren diese LCA (soweit noch vorhanden) operationsbedingt zu resezieren. Die Patienten wurden in der Staatlich Orthopädischen Klinik Harlaching oder der orthopädischen Universitätsklinik München-Grosshadern operiert. Die Entnahme der Präparate erfolgte durch den jeweiligen Operateur, der vorher über die Studie informiert worden war. Die erstellten OP-Protokolle lieferten wichtige Informationen über den makroskopischen Aspekt und die Konsistenz des Bandes vor dem eigentlichen Präparationsgang.

Die Schwere der Arthrose und damit die OP-Indikation ergab sich dabei aus den subjektiven Beschwerden der Patienten, dem klinischen Befund sowie den Röntgenaufnahmen. Die Kniegelenke zeigten in jedem Fall schwere Knorpelschäden III. und IV. Grades n. Outerbridge (subtotaler bis totaler Knorpelverlust). Dabei konnten die Gelenkspaltverschmälerung, die subchondrale Sklerose, eine Deformität der Gelenkflächen und häufig subchondrale Geröllzysten dargestellt werden (FICAT, 1977; MOHR, 1984, ADLER, 1992). Anamnestiche Angaben der Patienten und die klinische Untersuchung wurden aus den Krankenakten soweit vorhanden dokumentiert. Bei zwei der 20 Patienten ließen sich nicht mehr alle Angaben zur Vorgeschichte rekonstruieren.

Die Röntgenbilder der arthrotisch deformierten Kniegelenke, der OP-Situs und die entnommenen LCA wurden photographisch dokumentiert. Ein Mitglied der Arbeitsgruppe klassifizierte die operierten Kniegelenke nach histologischen und radiologischen Kriterien entsprechend dem Score nach MANKIN et al., 1971.

Kein Patient hatte an bakteriellen Entzündungen oder rheumatischen Gelenkerkrankungen gelitten. Vier Patienten waren bei Beschwerden Steroidpräparate in das Gelenk injiziert worden. 11 Gelenke wiesen eine Varusfehlstellung auf, eines eine Valgusstellung. Die Seitenbandstabilität war bei 8 Kniegelenken gut, bei 7 definitiv insuffizient. Ein deutlicher seröser Erguß zeigte sich intraoperativ bei 6 Patienten. Ein Trauma war 4 Patienten erinnerlich, 7 waren vor der prothetischen Versorgung wegen eines Meniskusschadens arthroskopisch teilmenisektomiert worden, drei hatten eine Umstellungsosteotomie erhalten.

In 20 % der ursprünglich ausgesuchten Gelenke war intraoperativ kein LCA mehr vorhanden. Sie wurden daher nach dem Untersuchungsprotokoll von dieser Untersuchung ausgeschlossen.

Zusammenfassend gelangten 20 LCA aus primären oder posttraumatisch sekundären Gonarthrosen zu dieser Untersuchung (genannte Kriterien nach FICAT, 1977; MOHR, 1984, und ADLER, 1992, S. 4).

Die rasterelektronenmikroskopisch untersuchten LCA stammten von 13 Frauen und 7 Männern. Das Durchschnittsalter betrug 71,4 Jahre in einem Intervall von 61 bis 85 Jahren.

Nummer	Name	Alter	Geschlecht
1	R. M.	71	f
2	M. A.	85	f
3	K. S.	79	f
4	H. I.	78	f
5	G. M.	75	f
6	S. M.	71	f
7	G. F.	61	f
8	K. H.	71	m
9	W. E.	64	f
10	G. A.	64	f
11	H. A.	76	m
12	S. J.	76	m
13	S. M.	72	f
14	K. A.	74	m
15	S. B.	61	f
16	L. K.	76	f
17	L. H-J.	66	m
18	O. L.	70	f
19	E. H.	64	m
20	S. F.	72	m

Tab. 1: Patientendaten zu den operierten Kniegelenken mit Arthrosis deformans.

Zum Vergleich wurden 10 autoptisch gewonnene LCA aus gesunden Kniegelenken untersucht. 6 dieser Präparate stammten aus dem pathologischen Institut der medizinischen Hochschule Hannover, die 4 weiteren aus der Pathologie des Krankenhauses Harlaching. Die Vergleichspräparate wurden bei einem mittlerem Sterbealter von 63,5 Jahren 6 Männern und 4 Frauen entnommen. 7 lagen im gleichen Altersintervall wie die operierten Patienten (61-85 Jahre). Die jüngeren (17, 44 und 55 Jahre) wurden zu Kontrollzwecken mituntersucht.

Makroskopisch waren keine Kniebinnenschäden oder Narben, die auf Traumata oder Operationen hinweisen, erkennbar. In der Untersuchung der Arbeitsgruppe nach dem MANKIN-Score zeigten diese „gesunden“ Kniegelenke maximal 3 von 14 möglichen Punkten.

Nummer	ID	Alter	Geschlecht	Autolysezeit
1	407	85	f	21 h
2	408	74	m	26 h
3	409	68	m	9,5 h
4	410	55	m	3 h
5	400	62	m	19 h
6	401	44	m	25 h
7	402	17	f	27 h
8	108	79	f	30 h
9	116	75	f	43 h
10	117	76	m	7 h

Tab. 2: Daten zu den autoptisch gewonnenen gesunden vorderen Kreuzbändern.

## **2.2 Methode**

### ***2.2.1 Fixation und Zerteilung***

Die LCA wurden sofort nach der Entnahme aus dem OP-Situs in einer KARNOVSKY-Lösung (1965) für 48 bis 120 Stunden fixiert. Das Gewebe verfestigte sich und konnte für die weitere Verarbeitung gut geschnitten werden.

Die anschließende Zerteilung der VKB erfolgte nach folgendem Schema und wurde mit einer jeweils frischen Rasierklinge senkrecht zur Bandverlaufsrichtung vorgenommen:

Jedes Präparat wurde zuerst in drei gleich lange Teile, ein femorales, mittleres und tibiales Drittel quer geteilt. Diese Abschnitte erfuhren wiederum eine weitere Querdrittelung für die Verwendung in der REM sowie der Licht- und Transmissionselektronenmikroskopie (Grundlage weiterer Arbeiten). Dabei war zu beachten, daß die Anteile für die REM einen senkrechten Schnittverlauf zur Hauptfaserrichtung behielten. Einige der Querschnitte wurden noch längs geteilt.

Es ließen sich durch diese Präparation je nach Bandbeschaffenheit viele Quer- und einige Längsschnitte der LCA gewinnen. Diesen Abschnitten wurden nach einem Schnittprotokoll Bezeichnungen zugeordnet, um eine genaue Lokalisation der Ergebnisse zu gewährleisten. Die Untersuchung der selben Kreuzbanddrittel durch jeweils drei verschiedene Verfahren gestattete zudem eine optimale Vergleichbarkeit der strukturellen Veränderungen.

13 femorale, 13 mittlere und 15 tibiiale Blöcke konnten für die REM ausgewertet werden. Für die vorliegende Arbeit wurden diese Präparate wie nachfolgend beschrieben behandelt:

### ***2.2.2 Spülung, Pufferung, Entwässerung für die REM***

Die vorübergehende Aufbewahrung erfolgte in einem gepufferten Fixationsgemisch nach KARNOVSKY, 1965.

Zur Reinigung der Präparate von Aldehyden wurden diese in einer isotonischen Lösung 5 x 10 Minuten mit 0,22 M Saccaroselösung und 0,1 M Natriumcacodylatpuffer gespült. Der biologische pH-Wert von 7,4 wurde durch die anschließende Postfixierung mit Phosphatpuffer nach Sörensen eingestellt. (ROBINSON et al, 1985).



Die Entwässerung des Materials gelang durch Eintauchen der Proben nach folgendem Schema:

*30% Aceton 4x5 Minuten*

*50% Aceton 4x5 Minuten*

*75% Aceton 4x5 Minuten*

*90% Aceton 4x5 Minuten*

*100% Aceton 4x10 Minuten*

Das verwendete Aceton verband dabei die Eigenschaften von geringer Oberflächenspannung, gutem Penetrationsvermögen ins Gewebe sowie guter Mischbarkeit mit Wasser und Kohlendioxid.

Direkt im Anschluß folgte die „Critical Point“-Trocknung.

### **2.2.3 „Critical Point“-Trocknung (CPT)**

Grundlage dieses Verfahrens ist die Trocknung der Präparate zur Weiterverarbeitung. Das verwendete Gerät stammte von dem Hersteller Bal-Tec aus Balzers, FL, mit der Bezeichnung CPD-030.

Das Verfahren der „Critical Point“-Trocknung verhindert bei der Trocknung Oberflächenspannungen in den Geweben, indem unter hohem Druck das wasserfreie Lösungsmittel (hier Aceton) durch flüssiges Kohlendioxid ersetzt wird. Das Kohlendioxid hat danach im „kritischen Punkt“ keine Phasengrenze mehr von flüssig zu gasförmig, so dass die Trocknung der Gewebeproben ohne Spannungen erfolgt. Somit soll das Auftreten eventueller morphologischer Artefakte vermieden werden. Sieben vorsichtig durchgeführte Trocknungsvorgänge ersetzen dabei das Lösungsmittel Aceton. Die LCA-Abschnitte waren daraufhin wasser- und lösungsmittelfrei (HERT).

### **2.2.4 „Befestigung, Besputterung, Rasterverfahren“**

Die in dieser Weise getrockneten Präparate wurden daraufhin mit Leitsilberlösung auf Aluminiumstempeln fixiert. Dadurch konnte eine optimale Leitfähigkeit und die feste Verankerung der Präparate für die anschließende Weiterverarbeitung und Untersuchung gewährleistet werden. Da im Wesentlichen nur die nach oben weisende Präparatfläche der uneingeschränkten Betrachtung zugänglich war, wurde die Positionierung der Gewebestücke unter einem Lupenglas oder einem Auflichtmikroskop vorgenommen.

Die Leitfähigkeit der Präparatoberfläche konnte durch ein besonderes Verfahren der Kathodenzerstäubung von Gold in einem Hochvacuum erzeugt werden (Besputterung). Die hierbei benötigte Dicke der Schicht betrug 30 Ängström. Es wurde das „Sputtergerät“ E 5000 der Firma Polaron Equipment Ltd., Watford, Herts, GB verwendet.

Das anschließende Verfahren der Rasterelektronenmikroskopie geht von der Beobachtung aus, daß in einem Hochvacuum durch einen Elektronenstrahl „beschossene“ leitfähige Materialien charakteristische Streuungen entstehen lassen. Diese werden durch entsprechende Sensoren aufgefangen, mittels eines Computers verrechnet und als „Abbild“ auf einem Bildschirm wiedergegeben (REIMER et al., 1977).

Die angelegte Spannung von 15 kV gewährleistete eine gute Abbildung der Strukturen für die überwiegend verwendeten Vergrößerungen zwischen 20- und 10000fach. Für diese Untersuchungen wurde ein Gerät der Firma JEOL Ltd. Tokyo, Japan mit der Bezeichnung ISM - 35CF benutzt.

Zur Dokumentation wichtiger Befunde wurde mit Filmen der Firma Ilford, FP 4, 125 ASA photographiert. Der Film konnte direkt in einer Vorrichtung am Gerät eingelegt werden.

Die Präparate wurden anschließend in entlüfteten Exsikkatoren gelagert. Zum Schutz vor Feuchtigkeit waren diese mit einem Granulat aus wasserfreiem Kupfersulfat bestückt, welches durch seine hygroskopischen Eigenschaften die empfindlichen Präparate vor Feuchtigkeit bewahrte.

Nach diesen Prinzipien vorbereitete und gelagerte LCA-Anschnitte ließen sich ohne Schwierigkeiten nach mehrjähriger Aufbewahrungszeit nochmals untersuchen und zeigten in Bildvergleichen nur minimale Qualitätseinbußen in der Erhaltung und Abbildung der Strukturen.

Das Bewertungskriterium des Verfahrens war im Wesentlichen, qualitative Veränderungen des LCA bei Gonarthrose zu erkennen und dokumentieren. Die Präparate aus der „kniegesunden“ Vergleichsgruppe dienten dabei als Kontrolle.

Durch das Studiendesign und Erstellung von Präparaten aus den gleichen LCA für die lichtmikroskopische Arbeit WOLFs, 2003, konnten die Befunde und Ergebnisse verglichen werden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 OP-Situs und Makroskopie des LCA bei Gonarthrose

Die ausführlichen Operationsprotokolle bestätigten den starken Knorpelschaden IV° (n. Outerbridge) mit sogenannter „Knochenglatze“ in 8 Fällen als Pangoarthrose. Mit medialer oder lateraler Betonung trat dieser in 9 bzw. 3 Kniegelenken auf. Die Synovialis war in 11 Fällen wegen einer aktivierten Arthrose entzündlich injiziert und wirkte zum Teil stark verfettet und hyperplastisch. Freie Gelenkkörper konnten zweimal mit entfernt werden. Die Fossa intercondylaris, die sogenannte „Notch“, wurde in vielen Fällen durch Osteophyten verengt. Diese kamen bei Streckung der Kniegelenke in engem Kontakt zu den LCA („Notchimpingement“).

Die Menisci waren je nach Achsvariante der Gonarthrose stark abgenutzt oder verschwunden. Es konnte nicht mehr erkannt werden, ob ein Zustand nach Teilresektion vorlag und damit der Meniskusschaden als eine Ursache der Arthrose anzusehen war oder der Knorpelabrieb den Faserknorpel der Menisken sekundär schädigte. Zwei der degenerativ veränderten Menisken zeigten als Nebenbefund eine ausgeprägte Chondrocalcinose.

Bei 20% aller operierter Kniegelenke fehlte das LCA, bei den hier untersuchten studienbedingt nicht. Das vordere Kreuzband wirkte in fünf Fällen verbreitert und teilweise aufgespleißt/ zerfasert (9). Eine Verminderung der tragenden Kollagenfasern im Sinne der Elongation/ Verschmälerung war in vier anderen Fällen zu erkennen. Die hyperämische Synovialis überwucherte das LCA dreimal, die ventralen Anteile zweier weiterer Bänder waren nicht synovialisiert.

Bei der Präparation der Bänder imponierte viermal eine bröckelige Konsistenz. Zweimal fielen Kalkstippchen in den LCA auf (ein Fall bei Chondrocalcinose). Als weitere Befunde sind ein Ganglion und ein anderes Mal eine knorpelartige Substanz bei der Zerschneidung der Kreuzbänder zu nennen.

### 3.2 Die Ultrastruktur kniegesunder LCA

Die 10 untersuchten LCA von Verstorbenen mit gesunden Kniegelenken zeigten eine normale Struktur. Diese wurde bereits in der Einleitung unter Berücksichtigung zahlreicher Quellen beschrieben. Exemplarisch werden in den folgenden Abbildungen einige Befunde dargestellt und erläutert:

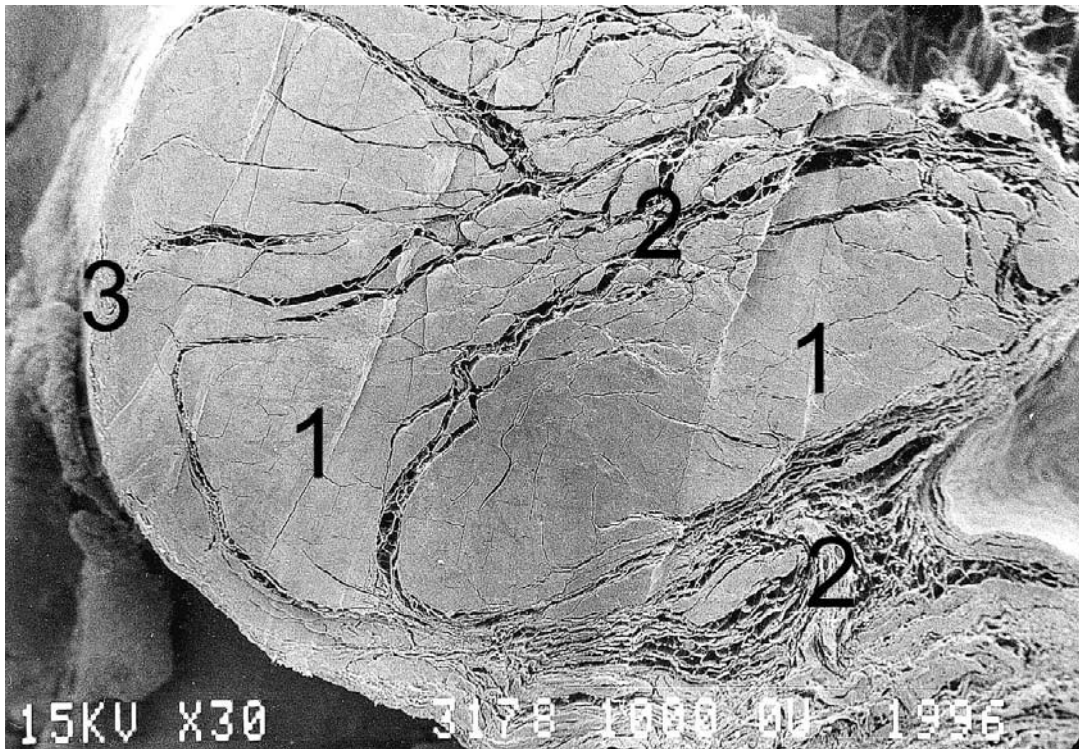


Abb. 1, 76jähriger Mann, kniegesund, femoraler LCA-Ausschnitt. Vergrößerung ca. 30x.

1 Kollagenfaszikel; 2 interfaszikuläres Bindegewebe; 3 fibröse Synovialis

Diese Abbildung zeigt überwiegend ventrale Abschnitte des LCA. Die kompakte Faszikelstruktur ist hier gut erkennbar. Fast alle Faszikel sind quer zu ihrer Hauptfaserverlaufsrichtung angeschnitten. Es sind keine pathologischen Veränderungen oder Hinweise auf Degenerationen vorhanden. Das interfaszikuläre Bindegewebe zeigt sich zart mit wenigen Lagen von Kollagenfasern und ohne Fettzellen. Blutgefäße oder Nerven waren in diesen Abschnitten nur sehr selten erkennbar. Die fibröse Synovialis ließ sich in einem Durchmesser bis 100µm darstellen (linker oberer Bildabschnitt). Sie ist an ihrer Oberfläche von einer dünnen Schicht Synoviozyten überzogen, darunter liegen parallele Kollagenfasersepte. Diese bilden das schmale subsynoviale Bindegewebe. In Richtung auf zentrale Bandanteile geht dieses dann direkt in das zarte IFB über (zwischen 2 und 3). Im unteren Anteil der Abb. (an der Nummerierung 3178) läßt sich der Übergang zur areolären Synovialis (bis 300µm Durchmesser) nachvollziehen. Dort sind deutlich mehr Lagen von Kollagenfasern erkennbar. Dies und die zunehmende Einlagerung von Fettzellen in diesem Bereich sind typisch für die areoläre Synovialis, die rechts unten angeschnitten ist.

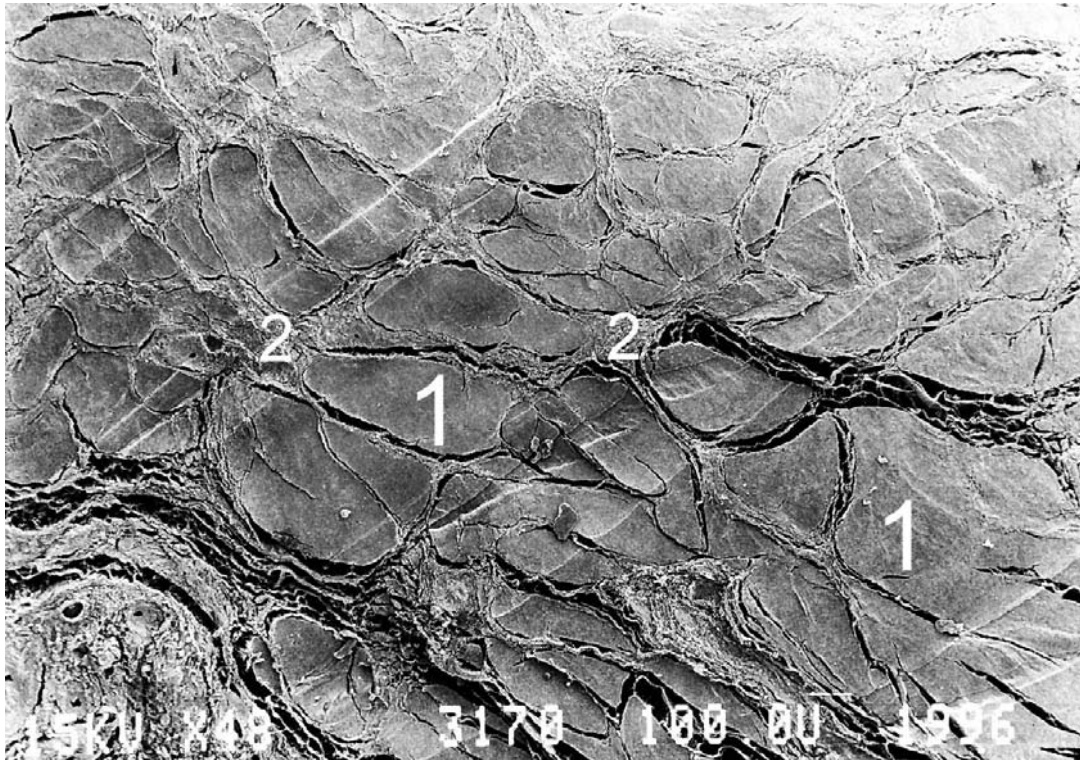


Abb. 2, 17 jährige Frau, kniegesund, tibialer LCA-Querschnitt. Vergrößerung ca. 48x..

1 Kollagenfaszikel; 2 interfaszikuläres Bindegewebe

Das interfaszikuläre Bindegewebe imponiert als zartes Gebilde mit, je nach Lage, einem bis zu etwa 10 Septen. Im Bereich der in ventralen Bandabschnitten gelegenen fibrösen Synovialis (oberer Bildabschnitt) zeigt sich dieses IFB tendenziell dünner. Bei schräger oder seitlicher Betrachtung der Faszikel und des IFB können zarte kommunizierende Fasern zwischen diesen dargestellt werden. Sie haben zuweilen eine wellige Verlaufsform. Ist das IFB in mehrere Septen unterteilt, werden diese ebenso durch diese quasi trabekelförmigen Fasern verbunden.

Die Kompartimentierung der Faszikel durch das IFB wird deutlich. Dabei fanden sich überwiegend ovaläre mittlere Faszikeldurchmesser von durchschnittlich 200 bis 400µm bei transversalem Schnittverlauf.

Die hellen Striche im diagonalen Verlauf von links unten nach rechts oben sind Schnittartefakte.

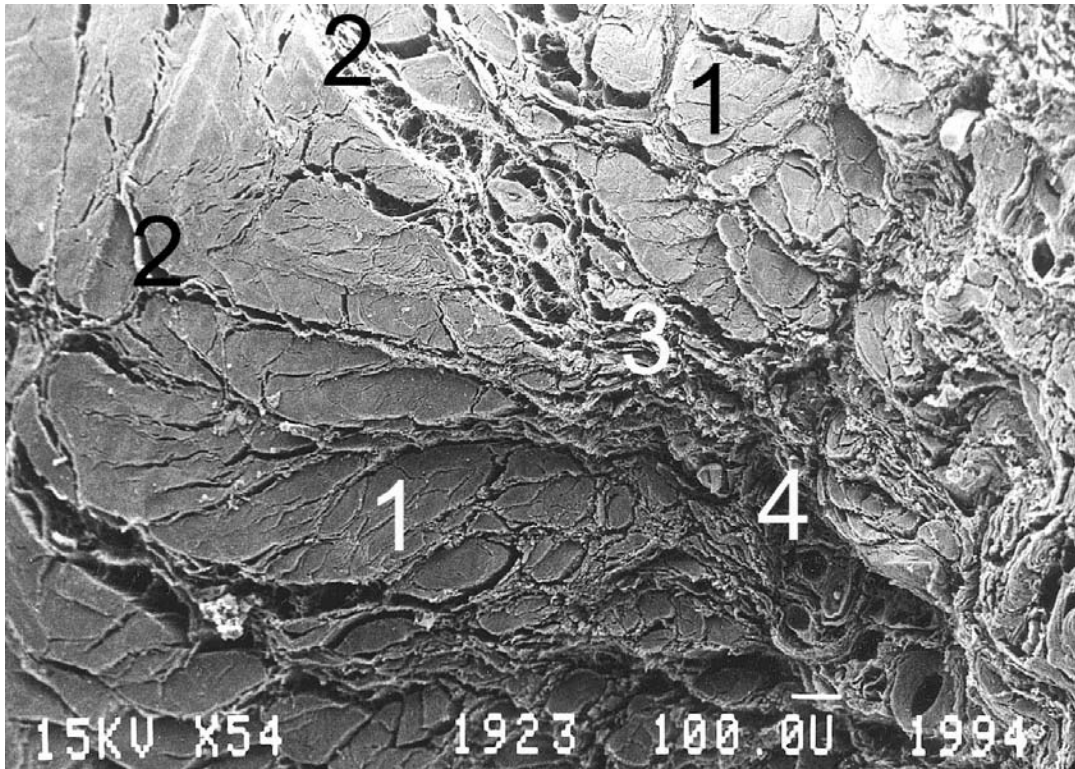


Abb. 3, 68 jähriger Mann, kniegesund, mittlerer LCA-Querschnitt. Vergrößerung ca. 54x.

1 Kollagenfaszikel; 2 schmales IFB; 3 breiteres IFB; 4 Gefäße im IFB

Dieses Präparat zeigt ein Beispiel, wie von der areolär-adipösen dorsalen Synovialis (rechter Bildrand) das interfaszikuläre Gewebe für die Nerven- und Gefäßversorgung (4) in das kompakte lasttragende Faszikelgewebe einstrahlt und damit die Faszikel kompartimentiert. Dabei verjüngen sich die dorsal physiologisch verbreiterten IFB-Züge nach ventral hin, wo nur zarte Septen zu erkennen sind (2). Das interfaszikuläre Bindegewebe zweigt sich quasi zu den ventralen Faszikeln auf. Die unterschiedliche Dicke des IFB ist damit abhängig von der Lokalisation im LCA. Ventrale Kollagenfaszikel sind dabei durch dünnes IFB geteilt. Dorsale erfahren eine Separierung durch sehr kräftiges gefäßreiches Bindegewebe. Größere Abstände zwischen den interfaszikulären Septen bzw. den Faszikeln mit „leeren“ Räumen sind durch geringe Schrumpfungsartefakte zu erklären.

Im verbreiterten IFB können gehäuft Blutgefäße dargestellt werden (unten rechts, 4). Dies verbreiterte und zunehmend substanzreichere IFB geht in dorsalen Bandabschnitten in den Bereich der areolär adipösen Synovialis über (Dort sprossen Äste der A. genu media zur Versorgung des LCA ein).

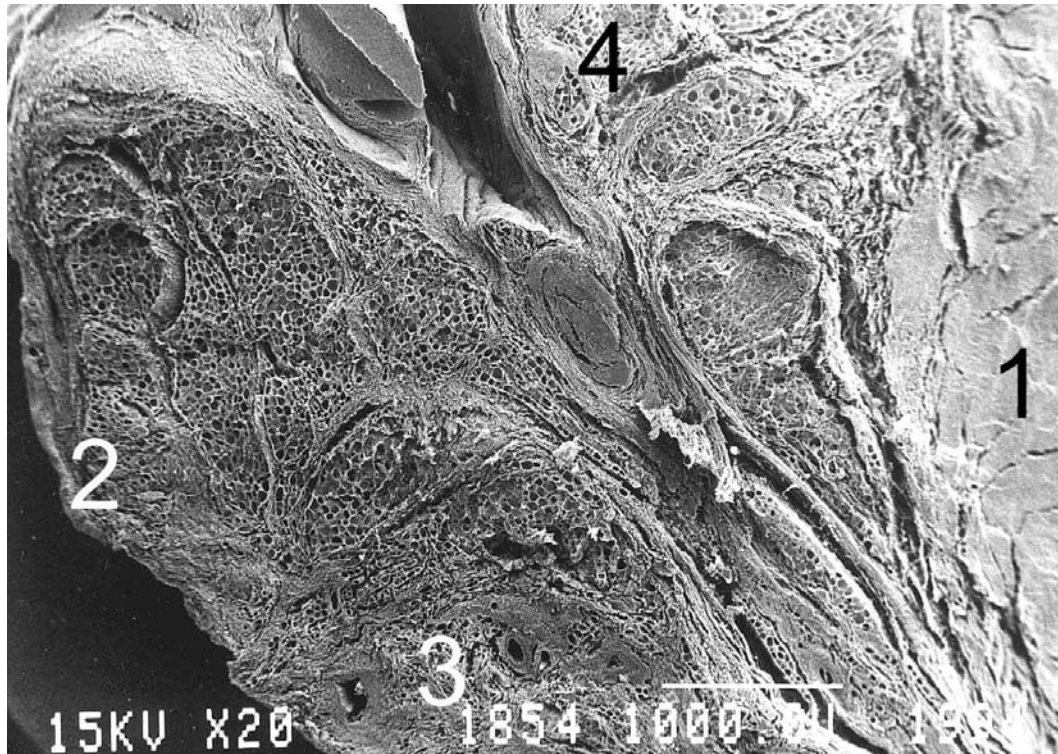


Abb. 4, 85jährige Frau, kniegesund, mittlerer LCA-Anschnitt. Vergrößerung ca. 20x.

1 Kollagenfaszikel; 2 areolär-adipöse Synovialis; 3 Gefäße; 4 Nerv

Im dorsalen Bereich des LCA ließ sich schließlich eine mehrere Millimeter dicke areolär-adipöse Synovialis darstellen. Dort fanden sich analog zum dorsalen IFB vermehrt Blutgefäße (unterer Bildausschnitt). Synoviale Villi kamen ebenso zur Darstellung, die in ventralen Abschnitten der fibrösen Synovialis nicht zu finden waren. Vereinzelt war in diesen Abschnitten der Anschnitt von Nervenfasern gelungen (4). Diese Zone stellt den Übergang des LCA mit seiner areolär-adipösen Synovialis zum Kapselbandgewebe dar.



### 3.3 Die pathologisch veränderte Ultrastruktur

#### 3.3.1 mukoide und zystische Degeneration

Die Untersuchung der Präparate im REM ergab bei vielen eine mukoide Degeneration der Kollagenfaszikel.

Diese inselartigen Degenerationsherde zeigten im Querschnitt eine Größe von etwa 50 bis über 1000  $\mu\text{m}$  mit Werten von 100-300  $\mu\text{m}$  im mittleren Durchmesser. Ihre Form wirkte rund oder oval bis zu einem Längen- zu Querdurchmesserverhältnis von 3:1. Damit entsprachen sie im Größenverhältnis den kompakten Kollagenfaszikeln der „kniegesunden“ Vergleichsgruppe.

Diese Veränderungen traten zuweilen gehäuft (Abb. 5, links unten) auf und betrafen einen großen Teil des Bandquerschnitts.

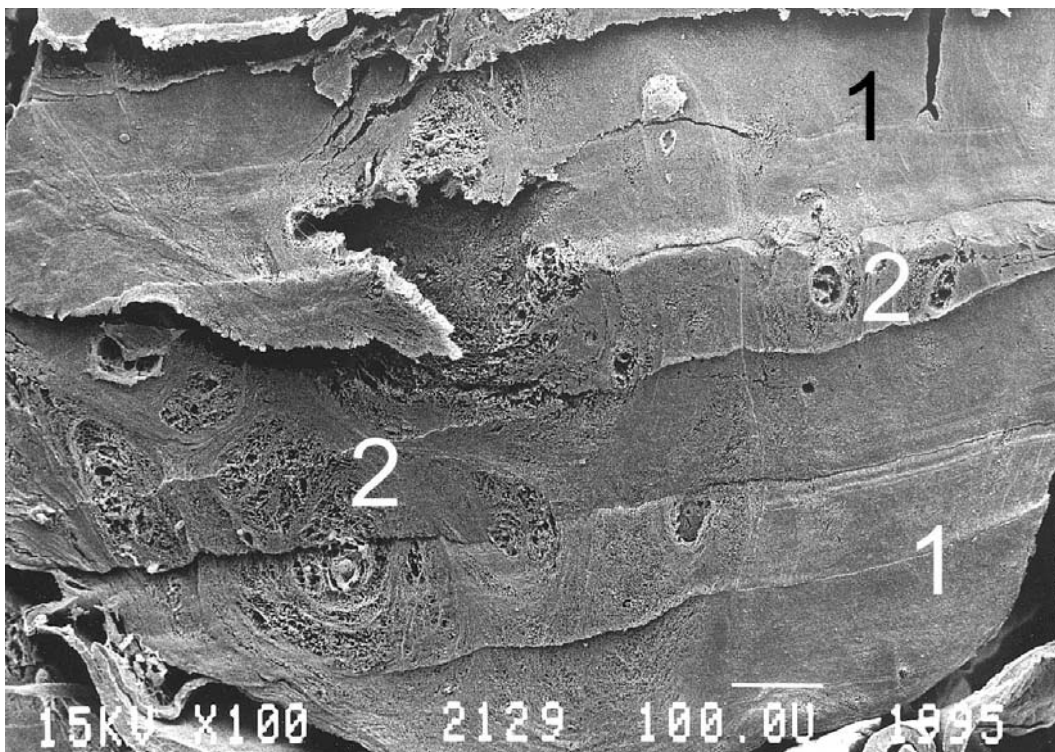


Abb. 5: 71jährige Frau, Gonarthrose, tibialer LCA-Querschnitt. Vergrößerung ca. 100x.

1 kompakte Faszikel; 2 mukoide Degeneration.

Mehrere Herde mukoider Degeneration verschiedener Größe werden innerhalb kompakter Faszikelstruktur sichtbar.



Bei stärkerer Vergrößerung waren deutliche Auflockerungen des Kollagenfaserverlaufs in den mukoiden Degenerationsherden darzustellen. Die sonst überwiegend längs zum vorderen Kreuzbandverlauf angeordneten Fasern waren deutlich unregelmäßiger angeordnet. Es ist zudem eine Abnahme der Faseranteile im Querschnitt erkennbar.

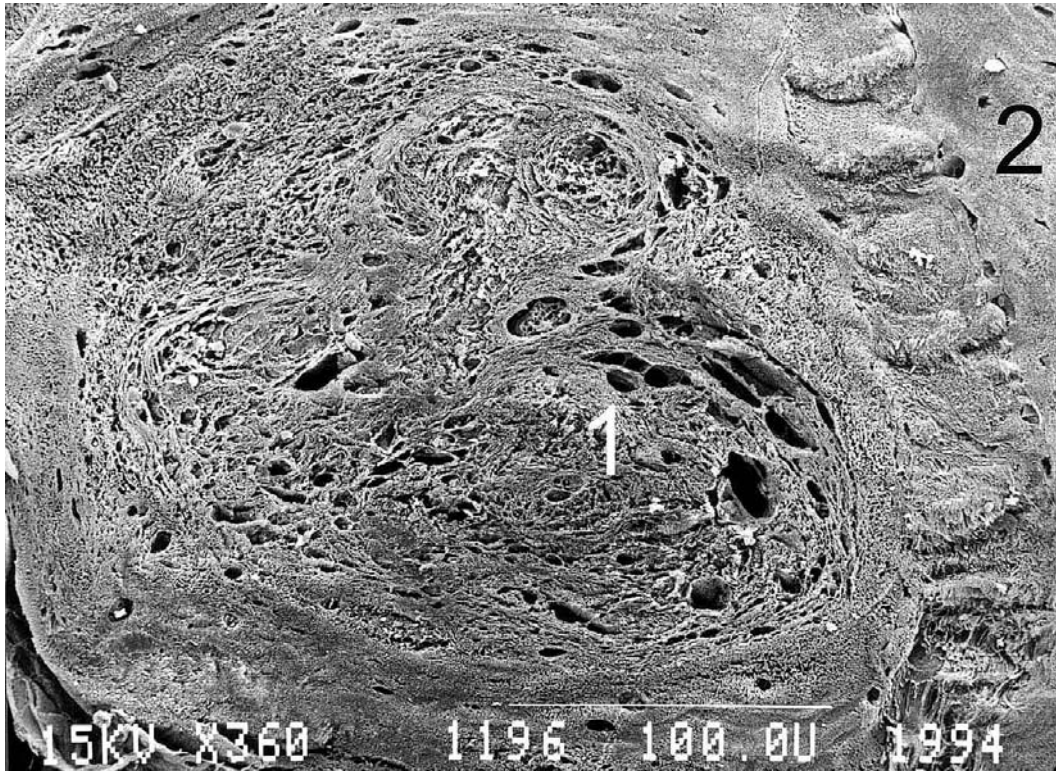


Abb. 6: 74-jähriger Mann, Gonarthrose, tibialer LCA-Ausschnitt. Vergrößerung ca. 360x.

1 aufgelockerter, verwirbelter Faserverlauf; 2 kompakter Kollagenfaszikel.

Die Desorganisation des Faserverlaufs bei mukoider Degeneration. Kleinere „Hohlräume“ erscheinen in dieser Struktur (Abnahme der Kollagenfaseranteile).

Bei stärkerer Vergrößerung der Degenerationsherde zeigten sich kleinere „Hohlräume“ mit einer Größe von etwa 10-20  $\mu\text{m}$ . Sie enthielten keine gerichteten Kollagenfasern und waren von wenigen Faserlamellen eingeschichtet. Die herausgelösten Bestandteile dieser „Zellnester“ stammten wahrscheinlich aus Zellen, die muzinhaltige Grundsubstanz herstellten. Durch den Präparationsgang waren die überwiegend wasserlöslichen Zellen und ihre -anteile ausgewaschen worden. Ganz selten gelang die Fixierung von Resten des Zytoskelettes dieser vollständig bzw. überwiegend herausgelösten Zellen (Abb. 7 und 8).

Waren derartige „Hohlräume“ in der Größenordnung von Bindegewebszellen (10-20  $\mu\text{m}$ ) nicht rund oder oval, hatten keine Einscheidung mit wenigen Faserlamellen und ragten ungegerichtete plumpe Kollagenfasern in das Lumen, waren dies keine Zellnester, sondern kleine mukoiden Degenerationsherde (Abb. 7, rechts oben).

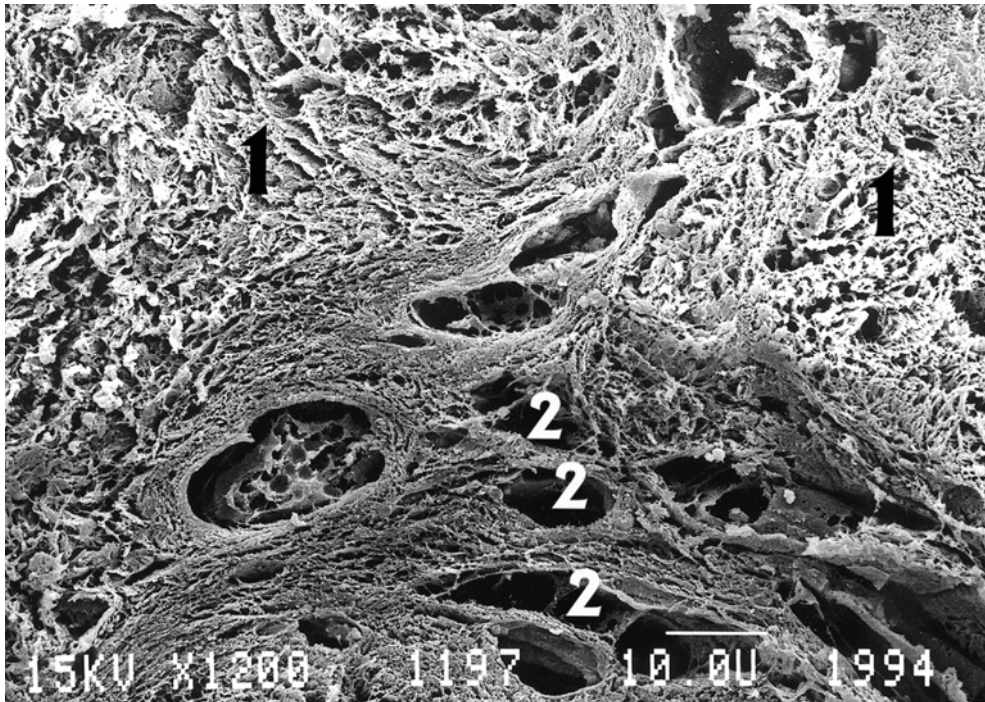


Abb. 7: 74 jähriger Mann, Gonarthrose, tibiales LCA-Drittel. Vergrößerung ca. 1200x.

1 aufgelockerte unregelmäßige Kollagenfasern, 2 Zellnester

Vergrößerter Ausschnitt aus Abb. 6: In einem Bereich mukoider Degeneration sind leere Zellnester zu erkennen. Mitte und links unten: teilweise fixiertes Zytoskelett (vgl. Abb. 8).

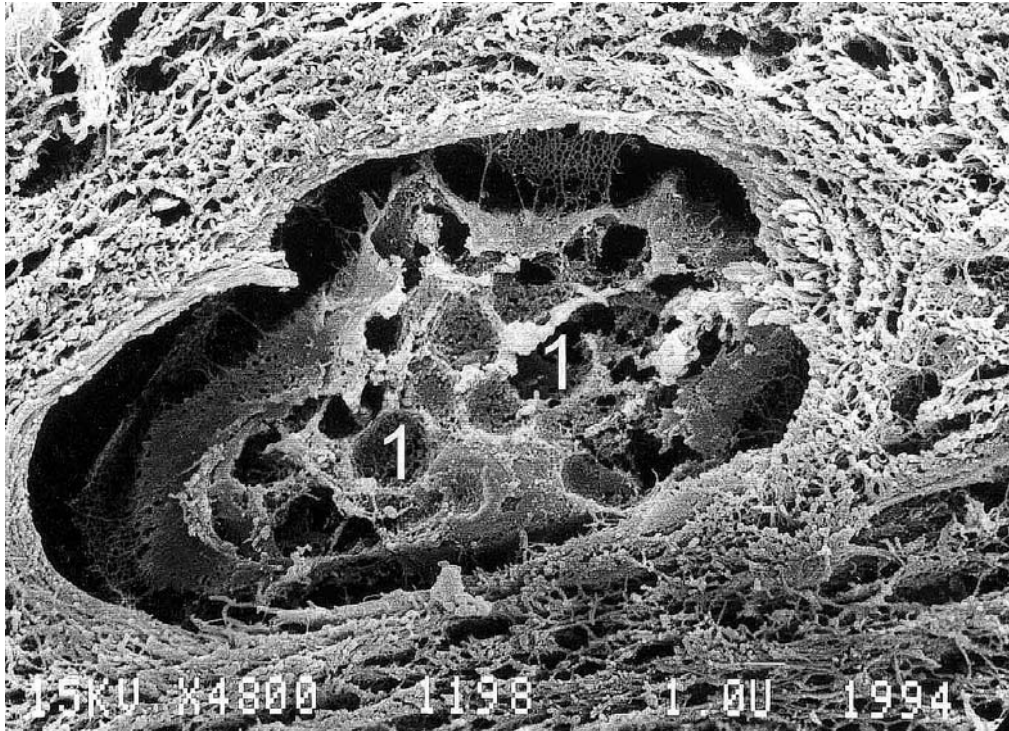


Abb. 8, 74 jähriger Mann, Gonarthrose, tibiales LCA-Drittel. Vergrößerung 5760x.

1 Zytoskelett. In einem Zellnest wurde ein Teil des Zytoskeletts fixiert.

Die meisten Bereiche mukoider Degeneration ließen neben ihrer charakteristischen Größe (s. o.) eine Umscheidung bzw. Einkleidung dieser Faszikelveränderungen mit zirkulär angeordneten Kollagenfasern erkennen, welche lamellenähnlich geschichtet erschienen (Abb. 9, 10, 11). Eine Differenzierung dieser Umscheidungen vom interfaszikulären Bindegewebe gelang nicht.

Waren einzelne Faszikelstränge von diesen Degenerationen betroffen, konnten in diesen mehrfach größere Areale mit wenigen fixierten, völlig ungeordneten Kollagenfasern dargestellt werden. Der überwiegende Gehalt an amorpher Substanz dieser mukoiden Degenerationsherde war durch den Präparationsgang herausgelöst worden (Abb. 10, 11).

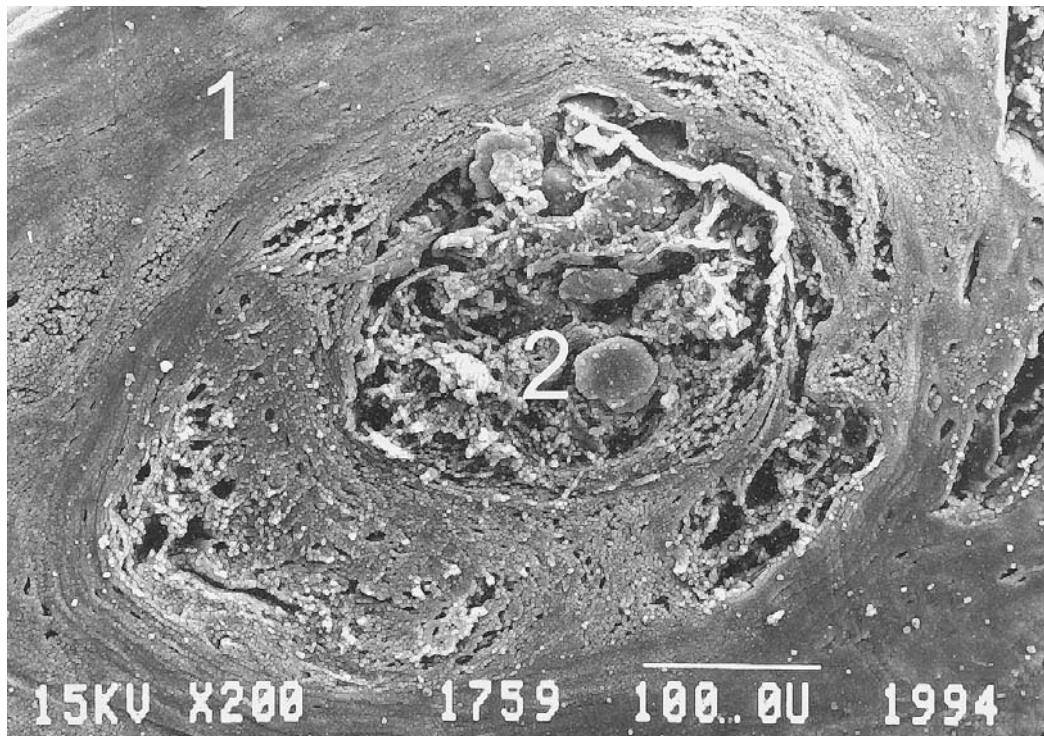


Abb. 9: 70 jährige Frau, Gonarthrose, femorales LCA-Drittel. Vergrößerung ca. 240x.

1 kompakter Kollagenfaszikel; 2 mukoide Degeneration.

Hier ist ein mukoider Degenerationsherd in Faszikelgröße (~250µm) dargestellt mit aufgelockertem ungeordnetem Faserverlauf.

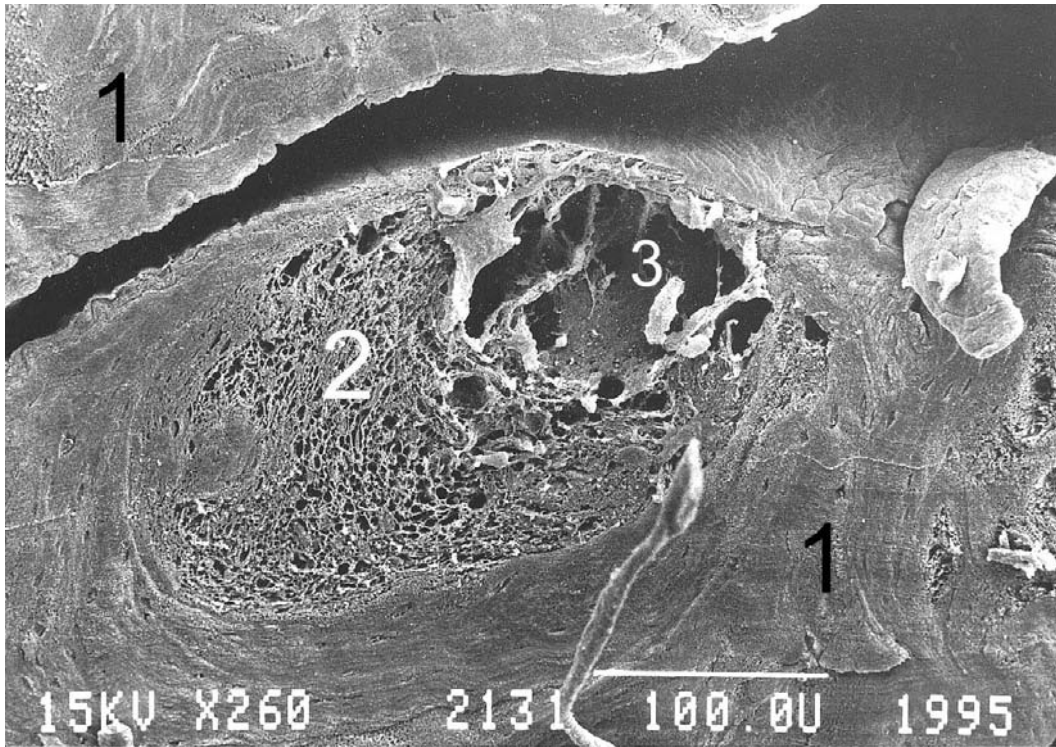


Abb. 10: 71 jährige Frau, Gonarthrose, tibiales LCA-Drittel. Vergrößerung ca. 260x.

1 kompakte Kollagenfaszikel; 2 mukoide Degeneration; 3 Hohlraum durch herausgelöste amorphe Substanz

In dieser Aufnahme ist die mukoide Degeneration mit Auflockerungen der kollagenen Fasern neben einem Bereich weniger ungeordneter Fasern dargestellt.

Diese Bereiche ließen eine dreidimensionale Tiefenwirkung durch die REM erkennen. Die häufige Ausdehnung der mukoiden Degenerationen analog des überwiegenden Faszikelverlaufs in Längsrichtung der LCA bei Gonarthrose wird plastisch deutlich.



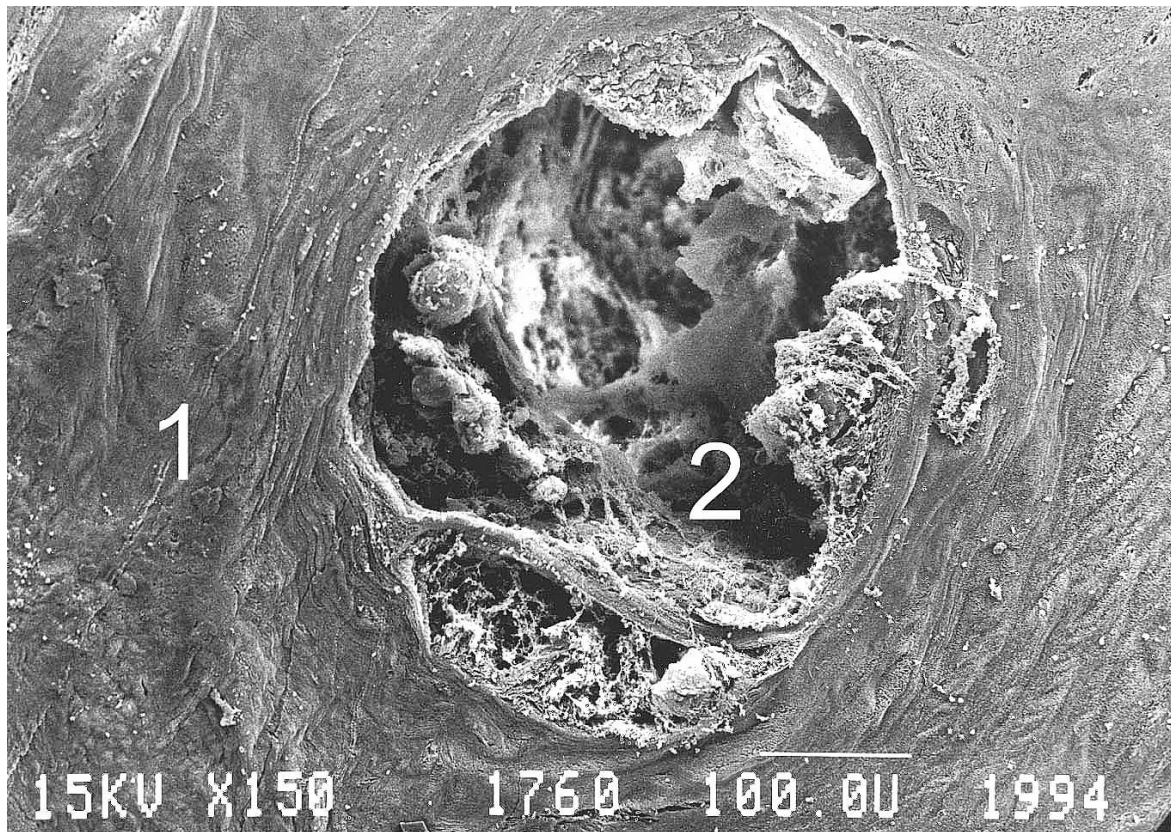


Abb. 11: 70 jährige Frau, Gonarthrose, femoraler LCA-Querschnitt. Vergrößerung ca. 150x.

1 Kollagenfaszikel; 2 mukoider Degeneration mit ungeordneten aufgelockerten Fasern

Wegen der Tiefe der mukoiden Degeneration werden die ungeordneten Fasern nur unscharf abgebildet. Die dreidimensionale Ausdehnung wird deutlich.

Die in oben gezeigten Abbildungen (9-11) schon herausgelöste amorphe Substanz in mukoiden Degenerationsherden kann durch Lichtmikroskopie gut dargestellt werden. Der Inhalt der hier dargestellten Hohlräume blieb präparationsbedingt in der REM meistens nicht darstellbar. Nur ein Beispiel fixierten Inhalts aus einem mukoiden Degenerationherd war zu dokumentieren:

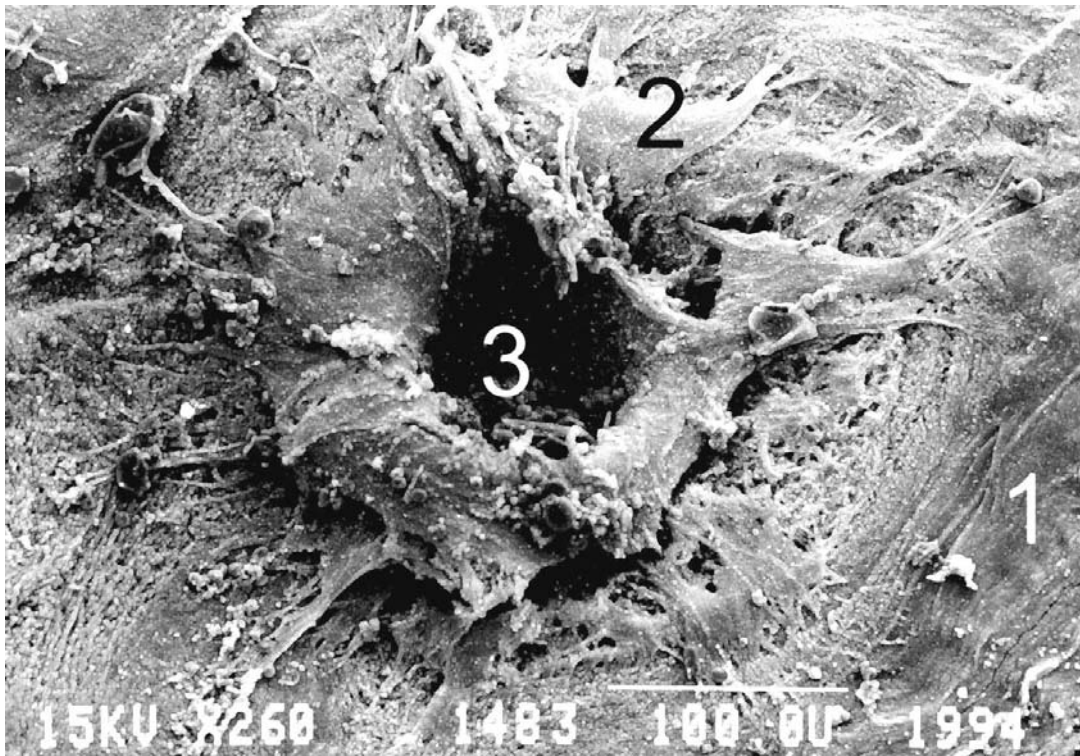


Abb. 12: 76 jähriger Mann, Gonarthrose, femoraler LCA-Ausschnitt. Vergrößerung ca. 312x.

1 lamellenartig verlaufende Kollagenfasern; 2 fixierte amorphe Substanz; 3 Hohlraum der mukoiden Degeneration („geplatzte Zyste“).

Darstellung von fixiertem amorphem Material aus einem mukoiden Degenerationsherd von etwa 200-300 µm Querdurchmesser (vgl. Größenverhältnisse Abb. 10 & 11). Die lamellenartige Einscheidung mit kompakten Kollagenfasern (1) ist typisch. Mit hoher Wahrscheinlichkeit kam es in der Phase der Fixierung durch Quellungsneigung zu einem Platzen des vorher abgekapselten Degenerationsherdes. Der zunächst flüssig-gelartige Inhalt wurde sternförmig zentrifugal auseinandergetrieben. Nach Fixierung durch die Aldehyde der KARNOVSKY-Lösung stellt sich eine z. T. fadenförmig ausgezogene Substanz dar, die keine Faserstruktur aufweist.

Die unterschiedliche Ausdehnung und Morphologie der dargestellten mukoiden Degenerationen (Abb. 5-12) lassen eine große Variabilität in der Ausprägung erkennen. Sofern die Degenerationsherde ohne wesentliche Faseranteile eine Größe von etwa 100 µm erreichen und in der REM kein Inhalt (bzw. selten fixierter amorpher Inhalt) mehr darstellbar ist, sollte der Begriff der mukoid-zystischen Degeneration Verwendung finden. (WOLF hat trotz ähnlich variabler Morphologie der mukoiden Degenerationen mit Nachweis amorpher Grundsubstanz bei seinen lichtmikroskopischen Ergebnissen keine weitere Differenzierung vorgenommen.)

In 18 der untersuchten 20 LCA bei Gonarthrose konnten mukoide Degenerationen unterschiedlicher Ausprägung und Morphologie nachgewiesen werden. 4 LCA wiesen dabei ein massives Auftreten dieser Veränderung von über 50% des Faszikelquerschnitts auf. Ein signifikanter Zusammenhang zum Alter oder Geschlecht der Patienten, aus denen die LCA-Abschnitte stammten, ließ sich nicht erkennen.

### 3.3.2 Ganglien

In dieser Untersuchung konnte man für einige degenerative Veränderungen der Größenordnung über 400 µm einen „Hohlraum“ und eine Auskleidung erkennen. Diese Auskleidung ist Voraussetzung für eine Definition als Ganglion. Diese Ganglien waren nur in einigen Präparaten nachzuweisen.

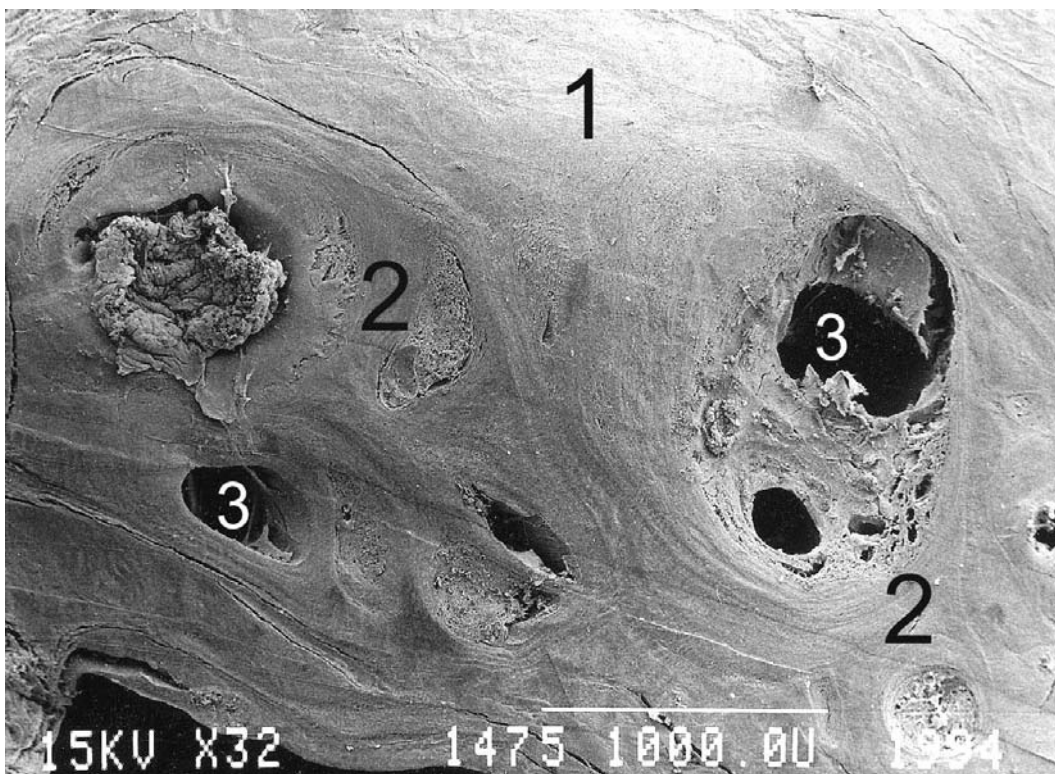


Abb. 13: 76 jähriger Mann, Gonarthrose, femoraler LCA-Querschnitt. Vergrößerung ca. 38x.

1 Kollagenfaszikel; 2 mukoide Degenerationsherde; 3 Ganglien.

Man erkennt neben der völligen Leere der Ganglien an deren Rand zarte Septen als Einscheidung, die zum Teil von ihrer Unterlage gelöst sind. Amorphes Material oder Kollagenfasern fehlen völlig.



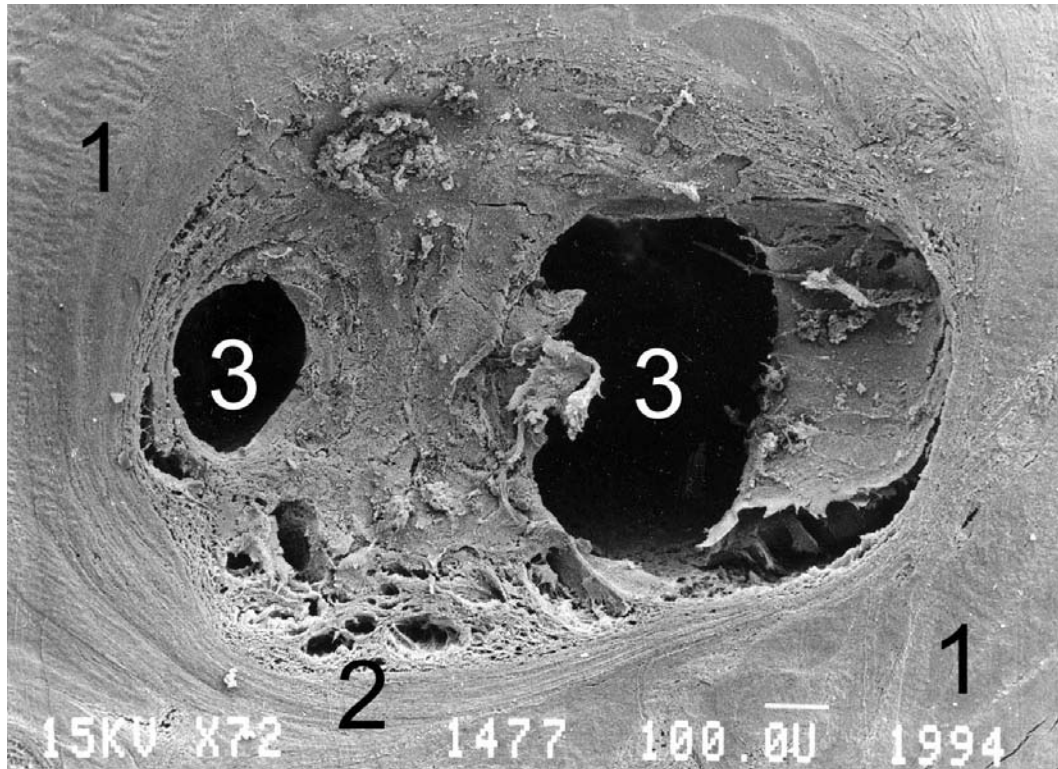


Abb. 14: vergrößerter Ausschnitt von Abb. 13. Vergrößerung ca. 72x.

1 Kollagenfaszikel; 2 mukoide Degeneration; 3 Ganglien.

In einer lamellenartigen straffen kollagenfaserigen Einscheidung liegen mukoide Degenerationen und Ganglien eng nebeneinander.

Die dargestellten mukoiden, mukoid-zystischen und ganglienartigen Veränderungen der kollagenen Faszikel konnten in einigen Präparaten nebeneinander dargestellt werden. Zum Teil waren sie aufgrund ihrer morphologischen Ausprägung (Abb. 6-14) schwierig voneinander abzugrenzen. In einigen Fällen war die kollagene Faserauflockerung bei der mukoiden Degeneration als morphologisch geringste Veränderung direkt neben ganglienartigen Erweiterungen bis über 500 µm im Durchmesser zu finden (Abb. 14). Die mukoid-zystische Form der Degeneration und die Ganglien traten nur bei LCA auf, die einen größeren Anteil an Veränderungen des Bandquerschnitts zeigten. Sie sind damit als ein Kennzeichen einer fortgeschrittenen Form der degenerativen LCA-Veränderungen anzusehen. Insgesamt waren 6 Bänder von Ganglien betroffen.

### 3.3.3 chondroide Metaplasie

Eine weitere Beobachtung in den Bereichen mukoider und zystischer Degeneration war das Vorhandensein von Zellgruppen in einer bestimmten Anordnung. Sie hatten einen Durchmesser von 7-20  $\mu\text{m}$ . Deren Größe, die dünnen Lamellen dazwischen, sowie ihre rundlich-ovale Form ließen diese als „Knorpelzellnester“ erscheinen. Die Anordnung solcher Zellgruppen in einer gleichförmigen Kollagenfasermatrix ist typisch für Knorpelgewebe. WOLF wies in denselben Anteilen der LCA lichtmikroskopisch Knorpelzellen nach (s. Diskussion).

Die Abb. 15 und 16 zeigen Beispiele o. g. „Knorpelzellnester“ zwischen aufgelockerten Kollagenfasern:

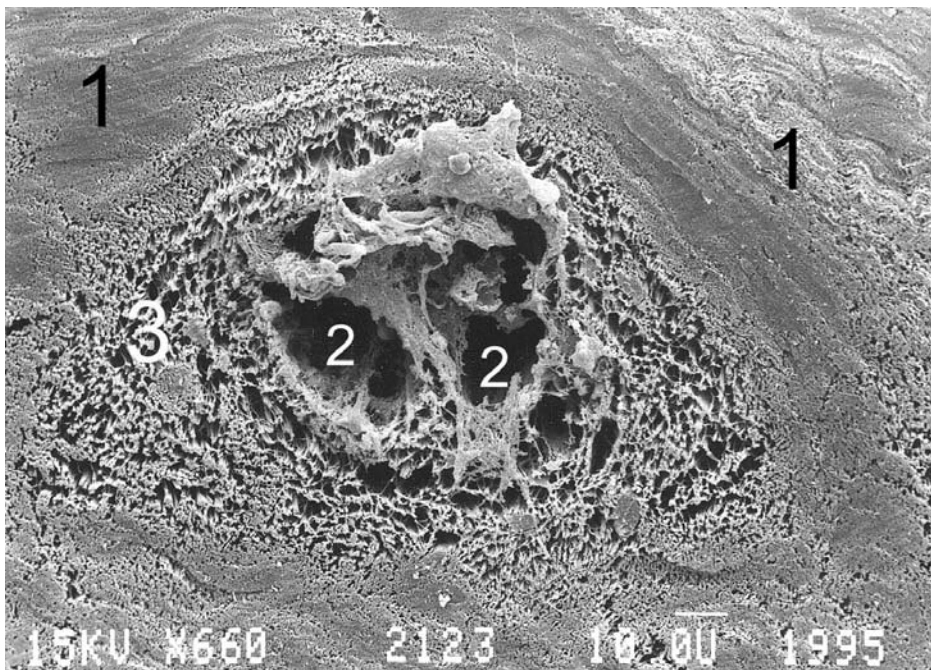


Abb. 15: 71 jährige Frau, Varusgonarthrose, mittleres LCA-Drittel. Vergrößerung ca. 790x.

1 kompakter Kollagenfaszikel; 2 „Knorpelzellnest“; 3 aufgelockerte Kollagenfasern.

Zwei (herausgewaschene) Knorpelzellen sind in aufgelockerter Faszikelstruktur abgebildet. Ein Septum spannt sich dazwischen auf. Die Größe der „Zellnester“ liegt bei typischen 20  $\mu\text{m}$  im Durchmesser. Eine derartig dichte Lage zweier oder mehrerer Knorpelzellen wird auch als „Brutkapsel“ bezeichnet. Sie ist typisch für degenerativ verändertes Bindegewebe.

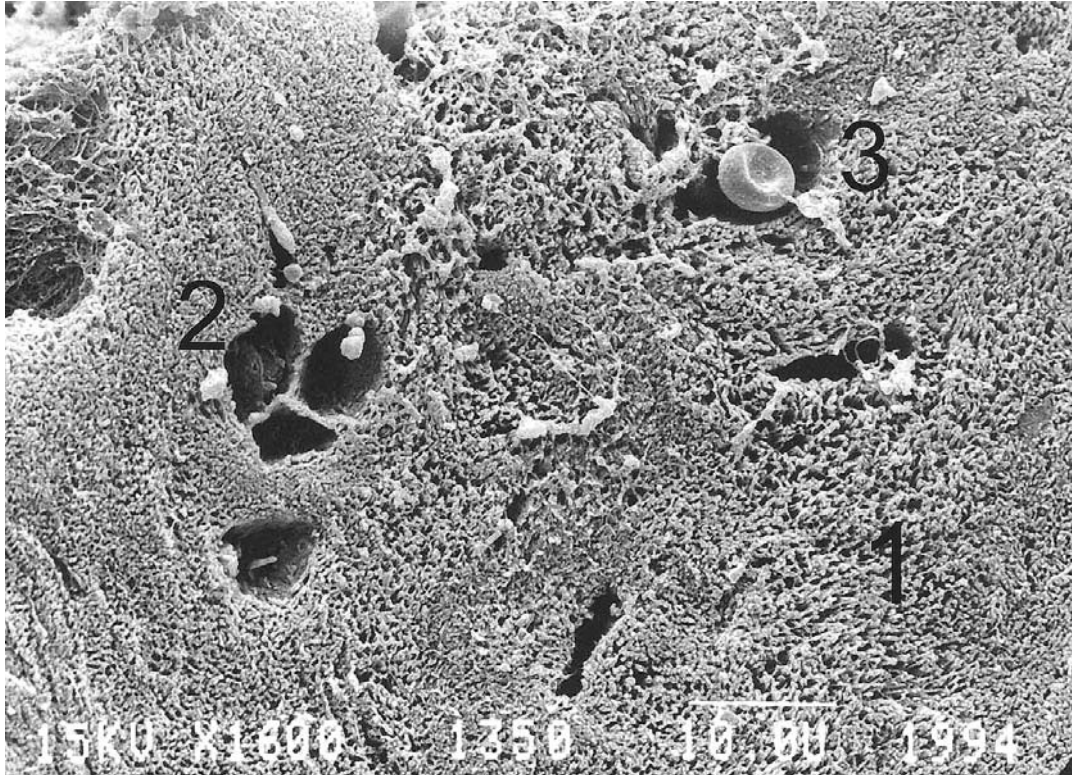


Abb. 16: 76 jähriger Mann, Gonarthrose, mittlerer LCA-Anschnitt. Vergrößerung ca. 1920x.

1 aufgelockerte Kollagenfasern; 2 „Knorpelzellnest“; 3 Erythrozyt (Größenvergleich!).

Man erkennt ein typisches (leeres) „Knorpelzellnest“ in aufgelockerten Kollagenfasern. Der Größenvergleich ist aufgrund des abgebildeten Erythrozyten sehr gut möglich. Der Hohlraum hinter diesem wird jedoch nicht als Gefäß interpretiert, da eine Intimalage/Gefäßwand fehlt. Vielmehr ist davon auszugehen, dass ebenfalls ein ausgewaschener Knorpelzell- bzw. Fibroblastenstandort dargestellt ist. Typische Zeichen fehlen aber, so dass keine Festlegung erfolgte.

Somit war als ein weiteres Charakteristikum degenerativer LCA-Veränderungen in einigen Fällen die chondroide Metaplasie anzutreffen. Sie war in der REM in 12 Bändern nachzuweisen und erschien in dieser Untersuchung ausschließlich in Bereichen faszikulärer Auflockerungen mit mukoider Degeneration.

### 3.3.4 Verkalkungen - Kalziumpyrophosphatligamentopathie

Einen eindrucksvollen Befund konnte man bei weiterer Auswertung der Präparate erheben. In drei der 20 untersuchten ACL fanden sich im Bereich faszikulärer Auflockerungen von Kollagenfasern kristalline Strukturen.

Diese kristallinen Strukturen waren von straffem Kollagenfasergewebe zirkulär eingeschidet. Deren Durchmesser betrug etwa 70-400  $\mu\text{m}$  und entsprach damit in der Ausdehnung etwa der mukoiden und zystischen Degeneration. Die darin enthaltenen Kristalle waren zwischen 1 und 10  $\mu\text{m}$  lang und quaderartig geformt. Diese Strukturen entsprachen in Form und Oberflächenbeschaffenheit der kalziumpyrophosphathaltigen Materials. Spongiöser, Lamellen- oder Faserknochen ließ sich in diesen kristallinen Strukturen nicht erkennen.

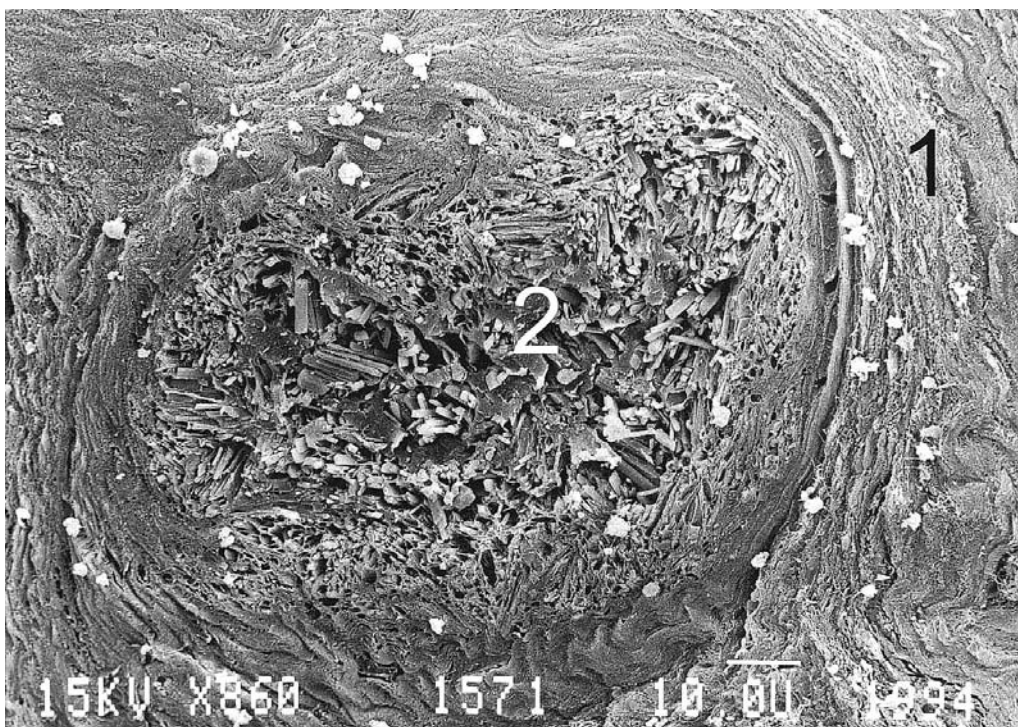


Abb. 17: 64 jähriger Mann, Gonarthrose, mittleres LCA-Drittel. Vergrößerung ca. 1030x.

1 lamelläre Kollagenfasereinscheidung; 2 Kalziumpyrophosphatkristalle.

Ein kleinerer „Verkalkungsherd“ kommt in einem mittleren LCA-Querschnitt zur Darstellung. In diesem Präparat sind unregelmäßig angeordnete Kollagenfasern teilweise zwischen den Kristallen verwoben.

Diese Ablagerungen von Kalziumpyrophosphatkristallen konnten nur in einigen LCA-Anschnitten nachgewiesen werden. Aufgrund der vergleichbaren Größe zu mukoiden Degenerationsherden, der lamellären Einscheidung und der eindeutigen Kristallbeschaffenheit stellten die dargestellten „Verkalkungen“ eine weitere Form der Faszikeldegeneration von LCA bei Gonarthrose des Menschen dar. Die Abb. 18-22 zeigen die Lokalisation, die Anordnung und die dreidimensionale kristalline Grundstruktur der degenerativen „Verkalkungen“:

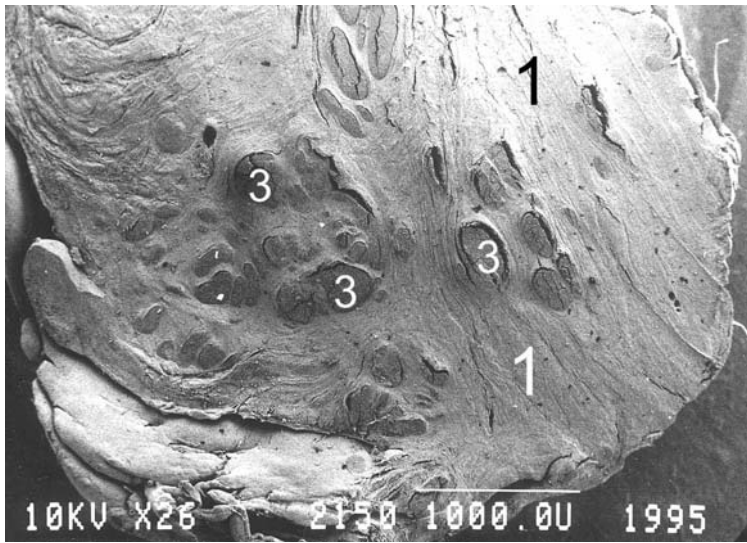


Abb. 18, Vergrößerung ca. 23x.

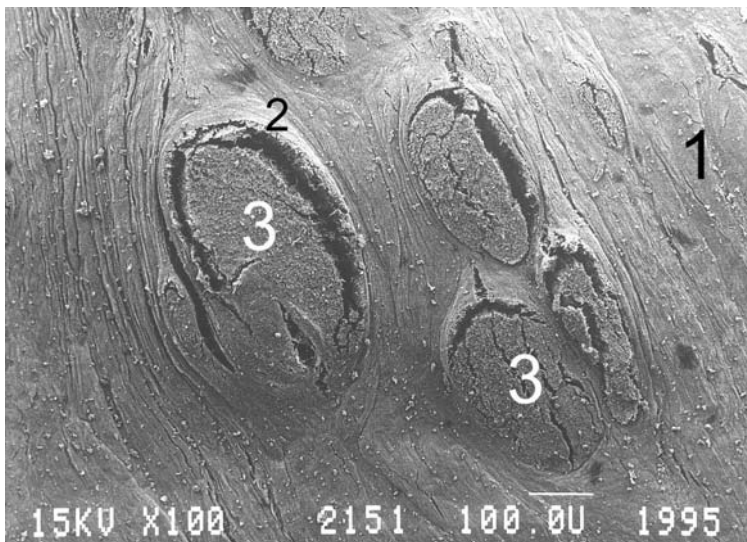


Abb. 19: Vergrößerung ca. 90x

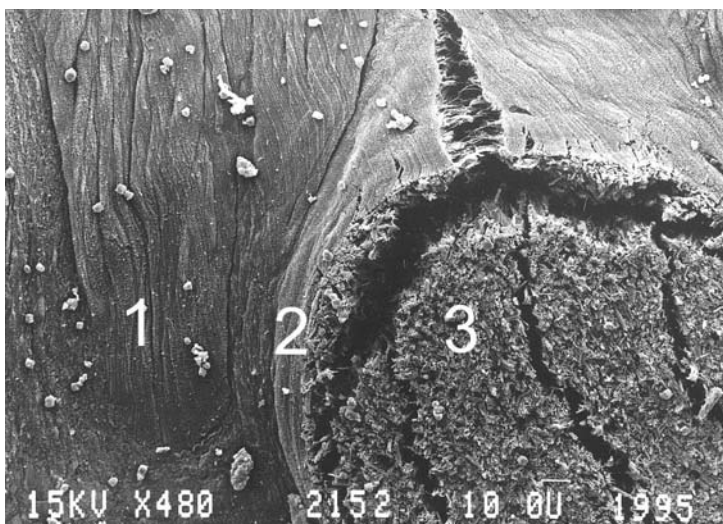


Abb. 20: Vergrößerung ca. 400x.



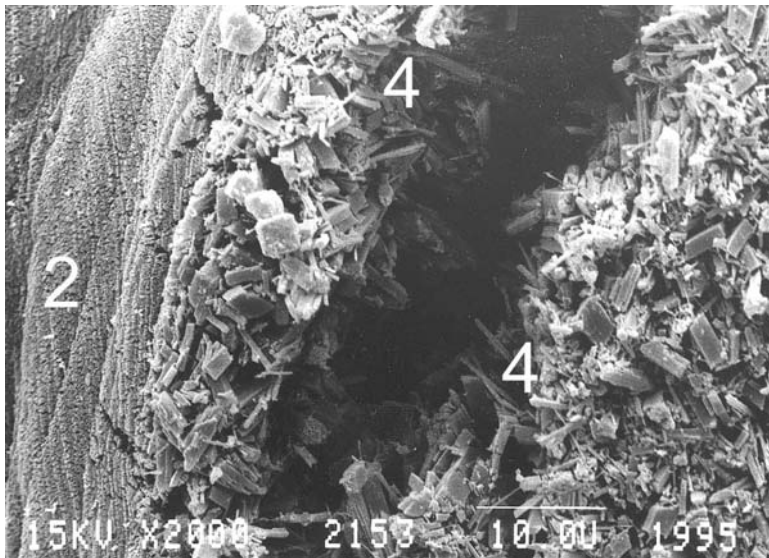


Abb. 21: Vergrößerung ca. 1800x

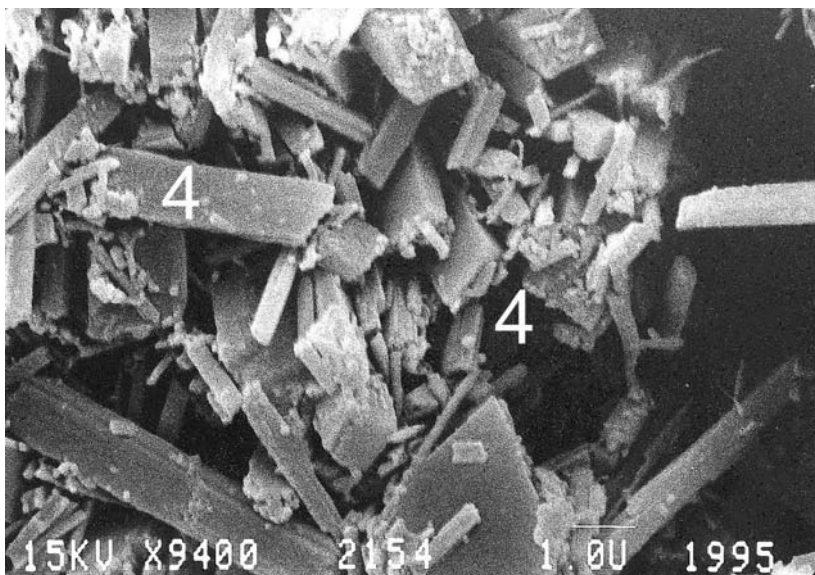


Abb. 22: 78 jährige Frau, Gonarthrose, tibiales LCA-Drittel. Vergrößerung ca. 9400x.

1 Kollagenfaszikel; 2 lamellenartige Einscheidung durch straffe Kollagenfasern; 3 „Verkalkungsherde“; 4 Darstellung der Struktur der Kalziumpyrophosphatkristalle.

Neben den „Verkalkungen“ durch Kalziumpyrophosphatkristalle waren in allen drei beteiligten LCA mukoide Degenerationen zu erkennen. In einem Fall war eine Chondroalcinose makroskopisch auffällig. Zweimal konnte eine Synovialitis mit klarem serösem Erguß bei der Entnahme beschrieben werden. Beim Zerschneiden der LCA im Rahmen des Präparationsganges konnten bei einem Band ca. 1 mm große Kalkstippchen mit durchtrennt werden.

### 3.3.5 Interfaszikuläre Bindegewebsvermehrung

Auch im interfaszikulären Bindegewebe (IFB) konnten bei dieser Versuchsreihe degenerative Veränderungen dargestellt werden.

Die gleichmäßige Faszikelkompartimentierung im gesunden vorderen Kreuzband (Abb. 2) durch zartes IFB war verändert: Mittlere Durchmesser des IFB von 10-40  $\mu\text{m}$  standen Werte meist über 100  $\mu\text{m}$  bei einigen LCA arthrotischer Kniegelenke gegenüber. Es wurde darauf geachtet, diesen Vergleich immer in derselben Zone (ventrale, intermediäre, dorsale Bandanteile) für die jeweiligen Befunde zu ziehen. Dabei fiel insbesondere in ventralen LCA-Anteilen die Verbreiterung des IFB in 14 der 20 untersuchten Bänder bei Gonarthrose auf.

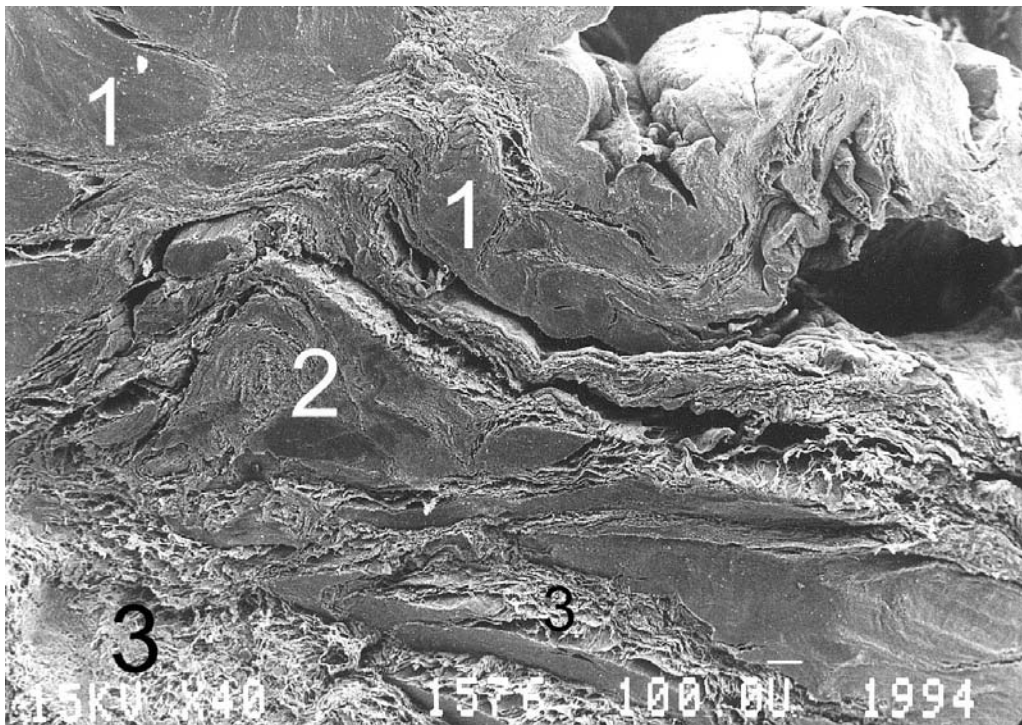


Abb. 23: 64 jähriger Mann, Gonarthrose, mittleres LCA-Drittel. Vergrößerung ca. 40x.

1 Kollagenfaszikel (größtenteils kompakt); 2 mukoide Degeneration; 3 verbreitertes, verwirbeltes und vermehrtes (hyperplastisches) IFB.

Die unregelmäßig angeordneten Kollagenfaszikel (KF) und das stark verwirbelte interfaszikuläre Bindegewebe sind deutlich zu erkennen. Die KF sind teils wellig, teils spindelförmig angeordnet. Eine regelhafte Kompartimentierung der Faszikel ist nicht mehr vorhanden. Eine Zone mukoider Degeneration verdeutlicht die Zugehörigkeit dieses Präparates zur degenerativ veränderten LCA-Gruppe.

In diesem veränderten IFB zeigte sich zumeist eine starke Kollagenfaservermehrung. Diese Fasern schichteten sich teils in vielschichtigen Lamellen um Faszikel und Gefäße und verliefen ungeordnet und ungerichtet im interfaszikulären Bindegewebe. Das IFB war dabei sehr unregelmäßig angeordnet, die Faszikel zueinander verschoben und die ursprünglich runde bis ovale Struktur verzerrt (Abb. 23). Es kam in diesen Fällen zu einem Verlust des in 3.2. beschriebenen regelmäßigen LCA-Aufbaus (auf den rechtwinkligen Schnitt zur Verlaufsrichtung des Bandes wurde jeweils geachtet). Vermehrte Gefäßanschnitte im verbreiterten IFB fanden sich nur selten. Insgesamt waren 14 Bänder von dieser Veränderung betroffen.

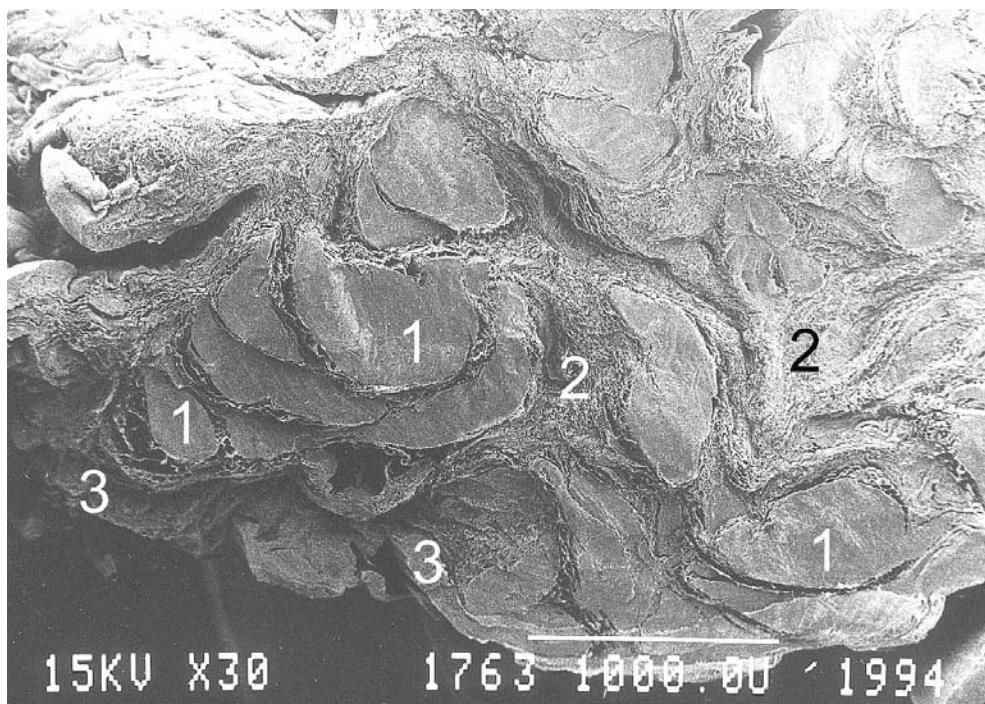


Abb. 24: 64 jähriger Mann, Gonarthrose, femoraler LCA-Querschnitt. Vergrößerung ca. 30x.

1 Kollagenfaszikel; 2 interfaszikuläres Bindegewebe; 3 fibröse Synovialis.

Diese Abb. zeigt einen ventral gelegenen Bandabschnitt, da hier der Anschnitt der (noch unveränderten) fibrösen Synovialis gelang (unterer Bildausschnitt, an der Zahlenreihe). Im Vergleich mit der Abb. 1 wird ein vermehrtes und verwirbeltes IFB deutlich. In unregelmäßiger Verteilung stellt sich die starke Zunahme der interfaszikulären Kollagenfasern dar. Eine regelmäßige Septierung dieser ist nicht mehr vorhanden. (Die kompakt wirkenden Kollagenfaszikel sind an anderer Stelle dieses LCA von mukoider Degeneration und Verkalkungen durchsetzt.)



### 3.3.6 Hyperplasie und Hypervaskularisation der Synovialis mit Gefäßwandverdickung

Einige LCA zeigten eine veränderte Synovialis mit massiver Vermehrung (Hyperplasie) der Kollagenfasern des subsynovialen Bindegewebes. In einigen Fällen war diese (eigentlich zarte) fibröse oder areoläre (keine Fettzellen!) Synovialis einen Millimeter dick (Abb. 25 & 26). Eine massive Vermehrung der Kollagenfasern war in diesen Regionen erkennbar. Sie waren überwiegend in unregelmäßig-geschwungen verwirbeltem Verlauf zueinander angeordnet. In gesunden LCA erschienen Synovialisdurchmesser von einem Millimeter nur in der areolär-adipösen Form durch starke Fettzellanreicherungen („Baufett“). Die normalen Durchmesser der fibrösen und areolären Synovialis liegen bei 100-300 µm (vgl. 3.2.). Die Zuordnung der synovialen Abschnitte (fibrös, areolär und adipös) gelang vor der REM im Auflichtmikroskop oder bei geringer Vergrößerung. Vermehrtes Vorkommen synovialer Villi war meist typisch für diese Veränderung.

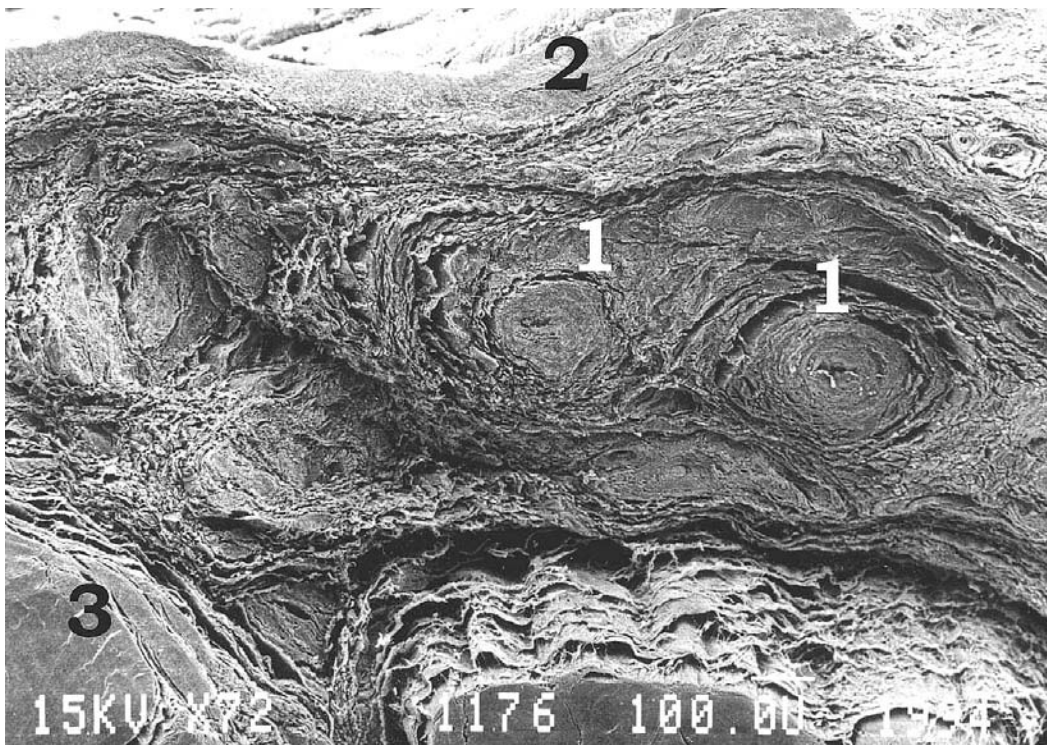


Abb. 25: Vergrößerung ca. 72x.

1 hyperplastische Subsynovialis und Gefäße mit verdickten Gefäßwänden; 2 synoviale Oberfläche; 3 kompakter Kollagenfaszikel

Abb. 25-27: 61 jährige Frau, Gonarthrose, tibialer Bandausschnitt.

In den Abbildungen 25-27 kommt die massive Vermehrung des subsynovialen Bindegewebes ohne Fettzelleinlagerung mit verdickten Gefäßwänden zur Darstellung.

Die meisten dieser LCA wiesen zusätzlich eine große Zahl von Gefäßanschnitten auf. Diese Hypervaskularisation ging bei den größeren Gefäßen mit einer starken Wandverdickung einher. Sie erreichten eine Wand-Lumen Relation bis 5:1. Die Gefäßwände waren dabei sehr dicht und kompakt ohne Entrundung dargestellt. Fettzellen oder Kristalle (Plaques) ließen sich in diesen Wänden nicht darstellen. Damit fehlten typische Zeichen von Arteriosklerose. Die intraluminal häufig dargestellten Erythrozyten zeigten die bekannte Größe und Form. Anamnestisch waren keine Gefäßerkrankungen bei den Patienten mit Gonarthrose dokumentiert.

8 der 20 untersuchten LCA bei Gonarthrose waren von der hyperplastischen und gefäßreichen (hyperämischen) Synovialis betroffen. Häufig bestand ein begleitendes Auftreten mit Vermehrung des IFB.

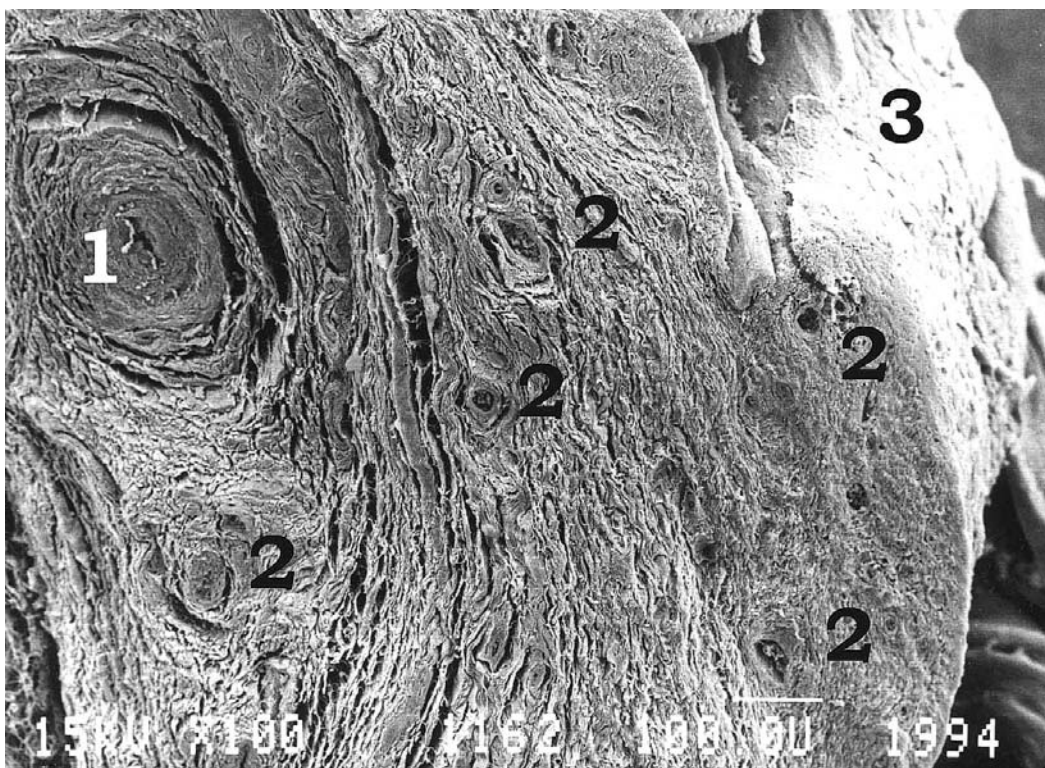


Abb. 26: Vergrößerung ca. 100x.

1 verdickte Gefäßwand; 2 weitere Gefäßanschnitte; 3 synoviale Oberfläche.

Das hyperplastische kollagenfaserreiche Bindegewebe mit vielen Gefäßanschnitten ist gut erkennbar. Nur im mittleren Bildteil wird eine Septierung deutlich. Sonst ist das subsynoviale Bindegewebe verwirbelt und sehr dicht. Eine artifizielle Verbreiterung durch Dehnungsrisse ist damit ausgeschlossen.

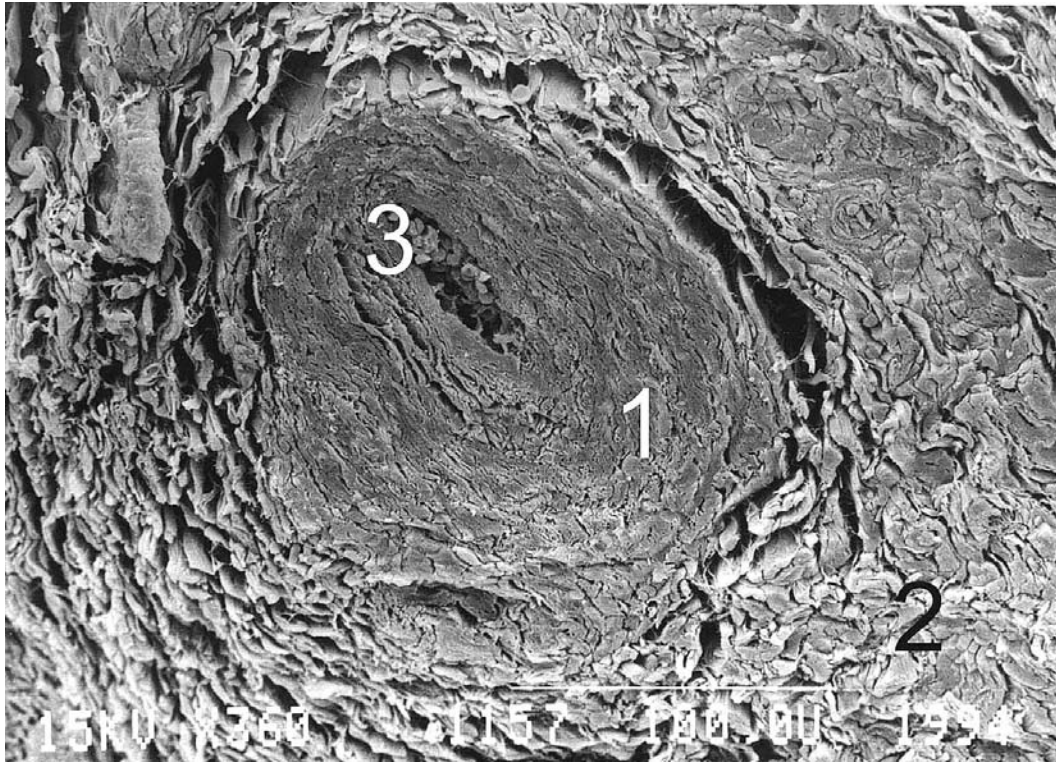


Abb. 27: Vergrößerung ca. 360x.

1 Gefäßwand; 2 hyperplastisches Bindegewebe; 3 Gefäßlumen mit Erythrozyten

Dieser Ausschnitt zeigt eine stark verdickte Gefäßwand. Die Fasern dieser erscheinen noch dichter als die des subsynovialen Bindegewebes. Bei leicht exzentrischer Lage des Lumens (etwas kollabiert/gedrückt) beträgt die Wand-Lumenrelation ca. 3:1.

### 3.4 Verteilung der Veränderungen in den LCA bei Gonarthrose

LCA-Nr.	Mukoide Deg.	Ganglien	Chondroide Metapl.	Verkalkungen	vermehrtes IFB	Hyperplasie Synovialis
1	XX	X	X			
2	X		X		X	X
3	X				X	X
4	X		X	XX	X	
5	XX	X			X	
6	XX		X		X	
7	X	X	X			
8	X				X	
9						
10	X					
11	XX	XX	X	X	X	X
12	X					X
13			X		X	X
14	X		X		X	
15	X		X		X	X
16					X	X
17	X	X	X		X	X
18	X	X	X			
19	X			X	X	
20	X		X		X	X
<b>gesamt</b>	<b>18</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>3</b>	<b>14</b>	<b>8</b>

Tab. 3. Verteilung der degenerativen Veränderungen der LCA bei Gonarthrose

Zur Verdeutlichung der Häufigkeit und der Verteilung der verschiedenen beschriebenen Veränderungen des LCA bei Gonarthrose wurden den 20 Bändern ein „X“ bei nachgewiesener Degeneration zugeordnet. Falls ein Kästchen mit zwei „X“ gekennzeichnet wurde, wies dies auf eine starke Ausprägung dieser Veränderung in den LCA bei Gonarthrose hin.

Als Schlussfolgerung aus der tabellarischen Aufstellung ließ sich ableiten, dass das Band Nr. 11 von allen dargestellten degenerativen Veränderungen betroffen war. Zudem war es von der mukoiden Degeneration und den Ganglien besonders schwer geschädigt (femoraler Abschnitt). Durch Gewinnung und gut mögliche Auswertung aller drei LCA-Anteile (femoral, mittleres und tibiales Drittel) vereinten sich in diesem Beispiel mehrere Einzelbefunde zu einer starken „Gesamtbeteiligung“ des Bandes. Das tibiale Drittel allein war z.B. nur im Bereich einiger Faszikel von mukoider Degeneration betroffen. Insgesamt wirkte das LCA nur mäßiggradig degenerativ verändert, obwohl alle 6 degenerativen Parameter in mindestens einem Abschnitt dargestellt werden konnten.

In den drei weiteren LCA mit femoralen, mittleren und tibialen untersuchten Bandabschnitten konnten jeweils 5 (LCA 17), 4 (LCA 2) und drei (LCA 3) degenerative Veränderungen beschrieben werden.

Bei 13 der vorderen Kreuzbänder der Arthrosegruppe konnten (nur) zwei Abschnitte für diese Untersuchung nach Entnahme, Zerteilung und dem Präparationsgang beurteilt werden. 10 LCA davon wiesen drei bis 4 degenerative Veränderungen auf. Beim LCA Nr.9 konnte als einzigem untersuchten Band keine Veränderung zur Normalstruktur dargestellt werden.

Leider gelang es in drei Fällen, nur einen Präparatblock für die REM zu gewinnen. Die Zahl der Degenerationen betrug in diesen Bändern 2-3. Es lässt sich daraus die Tendenz ableiten, dass in LCA mit mehr (2 oder 3) untersuchten Bandabschnitten eine größere Anzahl degenerativer Veränderungen nachgewiesen werden konnte.

Insgesamt konnten in 19 untersuchten LCA degenerative Veränderungen bei Gonarthrose nachgewiesen werden. Alle 10 untersuchten Kontrollpräparate zeigten keine Degenerationen. Eine fortgeschrittene Gonarthrose bedingt daher mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit die Entwicklung oben dargestellter Strukturveränderungen in den beteiligten vorderen Kreuzbändern.

## 4 Diskussion

### 4.1 Kritische Betrachtung von Material und Methode

Die zu untersuchenden LCA wurden von 20 Patienten gewonnen, die eine Knieendoprothese aufgrund einer schweren Gonarthrose erhielten. Bei dem Operationsverfahren des verwendeten Prothesentyps mußte ein eventuell noch vorhandenes vorderes Kreuzband in jedem Falle – studienunabhängig – reseziert werden. Daher fand keine zusätzliche, möglicherweise ethisch relevante, Verletzung der Patienten statt. Die Sorgfalt bei der intakten Ablösung des Synoviaschlauches gewährleistete die Integrität des LCA.

Das Alter der Patienten lag indikationsbedingt zumeist über 60 Jahren. Für die Indikation zur TEP-Versorgung wurden die Kriterien starker Leidensdruck (Schmerz), Bewegungseinschränkung, Fehlstellung, deutliche Einschränkung der Gehstrecke und entsprechende röntgenologisch dokumentierte degenerative Kniegelenksveränderungen gefordert. Dies wurde in jedem Fall erreicht. Als Voraussetzung für die Aufnahme zu dieser Untersuchung wurde in jedem Fall eine rheumatische oder bakteriell-entzündliche Genese der Gonarthrose ausgeschlossen.

Bei der Auswahl einer „kniegesunden“ Vergleichsgruppe war die Schwierigkeit gegeben, ein vergleichbares Alters- und Geschlechtskollektiv ohne Kniegelenksbeschwerden bzw. –erkrankung zu untersuchen. Da sich weder in der Gruppe der untersuchten LCA bei Gonarthrose noch in der „kniegesunden“ Vergleichsgruppe geschlechtsspezifische Unterschiede in den Ergebnissen fanden, war dieses Merkmal von untergeordneter Bedeutung.

Die Altersverteilung der kniegesunden Vergleichsgruppe ging über die Gruppe der Patienten mit Gonarthrose hinaus (drei jüngere). Da sich keine degenerativen Veränderungen in den Präparaten älterer Menschen der Vergleichsgruppe zeigten, war diese leichte Abweichung in der Altersverteilung nicht relevant. CASSCELLS, 1978, beschrieb in 300 untersuchten Kniegelenken älterer Verstorbener einen hohen Prozentsatz degenerativer Veränderungen (z. B. bis zu 80% an Kniescheiben bei 50-60jährigen). Dieser Hinweis auf diese relativ hohe Inzidenz im Kollektiv der älteren Normalbevölkerung (viele haben eine Gonarthrose) macht die Schwierigkeiten bei der Auswahl der kniegesunden Vergleichsgruppe deutlich. In jedem Fall der Vergleichsgruppe konnten jedoch die Bedingungen dieser Studie berücksichtigt werden.

Die „Kniegesundheit“ der Vergleichsgruppe konnte im Wesentlichen durch die makroskopische Kontrolle der Unversehrtheit und Druckfestigkeit der Knorpelflächen sowie fehlende Hinweise auf Kniegelenkserkrankungen (Exophyten, Synovialitis, Narben, freie Gelenkkörper, Gelenkstufen) gewährleistet werden. Zudem fanden sich in den Angaben zur Todesart keine Hinweise auf Kniegelenkserkrankungen. Histologisch erfolgte die Untersuchung der Intaktheit der Knorpelflächen nach dem Score nach MANKIN, 1971 (Arbeit nicht fertiggestellt).

Andere Studien mit „kniegesunden“ Vergleichsgruppen (CUSHNER et al., 2003; KLEINBART et al., 1996) verwendeten zum Teil LCA und LCP aus Oberschenkelamputaten. Die Indikation musste in jedem Fall eine schwere lokale Erkrankung des Beines darstellen (Infektion, pAVK IV°, extremes Quetschtrauma). Da diese Studien bis zu 55% degenerative Bandveränderungen in der Kontrollgruppe zeigten, ist zu vermuten, dass dies durch weniger strenge Selektion der „Kniegesundheits“ bedingt war. Schwere Infektionen bieten immer die Gefahr (auto)lytischer Prozesse. Eine pAVK IV° hat eine schwere Perfusionstörung im gesamten Bein zur Folge, welche mit großer Wahrscheinlichkeit Veränderungen in allen Geweben auslöst. Auch akut traumatisierte Beine/ Gelenke machen Veränderungen der Kreuzbandstrukturen wahrscheinlich (GAY et al., 1983; KORKALA et al., 1984; NEURATH et al., 1992b). Diese Probleme bestanden in der vorliegenden Untersuchung nicht.

Mögliche Veränderungen durch Autolyse wurden durch Korrelation des Todeszeitpunktes zum Entnahmezeitpunkt und Fixierung kontrolliert. Maximal 43 Stunden lagen zwischen Sterbezeit und Entnahme der LCA (Autolysezeit) bei einem Mittelwert von 21 h. Das von KÜSSWETTER et al., 1985, geforderte Intervall von höchstens 36 Stunden wurde nur von einem Präparat überschritten.

Nach HAUS, 1996, waren bis zu 48 Stunden nach Todeseintritt keine wesentlichen autolytischen Prozesse bei LCA zu erkennen. Auch im vorliegenden Untersuchungsmaterial waren nur selten Hinweise auf Schrumpfung und Risse der Kollagenfaszikel, Erweiterung der interfazikulären Bindegewebsräume oder Auflösung und Vakuolisierung von Substrukturen zu finden (HAUS, 1996). Diese konnten wegen ihres typischen Ausprägungsgrades zudem sicher von pathologischen Veränderungen differenziert werden.

Bei den untersuchten Präparaten aus arthrotisch veränderten Gelenken konnten autolytische Prozesse durch die sehr kurze Zeit (max. 15 min) zwischen Entnahme und Fixierung ausgeschlossen werden. Möglichen Artefakten durch Trocknung (Risse, Schrumpfung) konnte dadurch ebenso entgegengewirkt werden.

Die vorübergehende Aufbewahrung bis zu 5 Tagen konnte in einem gepufferten Fixationsgemisch nach KARNOVSKY, 1965, erfolgen. Der regelmäßige Austausch der Lösung beugte Artefakten vor und unterband das Wachstum von Mikroorganismen (ROBINSON et al., 1985; ROMEIS, 1989).

Die verwendete Lösung nach KARNOVSKY, 1965, enthielt Formaldehyd, welches die proteinhaltigen Strukturen der Präparate schnell fixierte, und Glutaraldehyd, das eine dauerhafte stabile Fixation gewährleistete (ROMEIS, 1989). KIRKEBY et al., 1986, konnte nachweisen, daß die beiden verwendeten Aldehyde zusammen synergistische Effekte auf die Fixierung von Geweben entfalten (auch HAUS 1986-96). Dies konnte in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden.

Die derart vorbereiteten und verfestigten LCA ließen sich meistens ohne Schwierigkeiten mit einer Rasierklinge nach oben beschriebenen Schema zerteilen. Dadurch erhielt man artefizielle Oberflächen, die die Beurteilung von Faszikeln und interfaszikulärem Bindegewebe möglich machten. Diese Methode bewährte sich bereits bei HAUS et al., 1986, 1987, 1996 und wurde ständig weiterentwickelt.

Der gesamte Präparationsgang ließ mechanisch bedingte Veränderungen der Präparate vermuten. Durch Bildung der Kontrollgruppe ist die Relevanz von wahrscheinlichen Artefakten verringert. Präparationsbedingt gelangten 13 femorale, 13 mittlere und 15 tibiale Blöcke von 20 LCA zur REM bei Gonarthrose. Der Verlust einiger Präparate ist durch den vielschrittigen Präparationsgang zu erklären. Dies ist sicherlich ein Nachteil dieser Methode.

Es bestand die Möglichkeit, dass durch die Untersuchung nur eines oder zweier Abschnitte der LCA eine geringere Anzahl von Veränderungen dargestellt werden konnte. Eventuell vorhandene Degenerationen in nicht untersuchten Bandanteilen hätten nicht nachgewiesen werden können (s. 3.4).

Daher wurde auf eine weitere statistische Auswertung der degenerativen Veränderungen der LCA bei Gonarthrose verzichtet.

Auch nach Jahren korrekter Aufbewahrung im Exsikkator waren Gewebeproben aus dem pathologischen Institut der MHH ohne wesentliche Artefaktbildung auswertbar und mit den frischen Präparaten gut zu vergleichen. Mögliche „Aufladungsartefakte“ wurden durch erneute „Bespinnerung“ und durch zusätzliche Leitsilberfixierung behoben (REIMER et al., 1977; ROSENBAUER et al., 1978; ROBINSON et al., 1985).

Die Quellungen und Schrumpfungen, welche die Gewebeproben während des Präparationsganges möglicherweise durchliefen, sind hinreichend beschrieben (REIMER et al., 1977; ROSENBAUER et al., 1978; ROBINSON, 1985; ROMEIS, 1989; HAUS, 1996) worden. Insgesamt blieben die Gewebeveränderungen tolerabel. Reißartefakte im Faszikel waren aufgrund des scharfkantigen Verlaufs der Ränder sicher zu identifizieren. Die quasi dreidimensionale Abbildung der REM war bei der Abgrenzung dieser Artefakte von Vorteil.

Das dreidimensionale Erfassen räumlicher Strukturen beim rasterelektronenmikroskopischen Betrachten ist eine wesentliche Stärke dieses Verfahrens. So gelang u. a. die Beurteilung von Kristallen, der Dichte der Kollagenstruktur sowie die räumliche Darstellung der Tiefe von Ganglien, die sich bei anderen Verfahren (z. B. der Lichtmikroskopie) der Darstellung entziehen. Das ausgedehnte stufenlose Vergrößerungsspektrum (20-~15000-fach) ließ die dreidimensionale Struktur der Objekte sicher identifizieren und bis in Details entschlüsseln (z.B. die Vergrößerungsreihe Abb. 18-22).

MINE et al., 1995, konnte durch die REM im supraspinalen Ligament sehr eindrucksvoll Ossifikationen und Kalksalzeinlagerungen nachweisen. Die gute plastische Darstellung von Calciumpyrophosphatkristallen ließ sich analog für LCA in dieser Untersuchung belegen.



Die gute Darstellbarkeit von Kollagenfaszikeln konnten auch frühere Untersucher nutzen (DANYLCHUK et al., 1978; KORKALA et al., 1984; HAUS, 1984-1996 YAHIA et al., 1989b; NEURATH et al., 1992b; WOO et al., 1992). Die exakte Differenzierung zum interfaszikulären Bindegewebe und dessen strukturelle Deutung ist von einigen Autoren und in dieser Untersuchung gezeigt worden.

Synoviale Villi ließen sich mit ihrer räumlichen Orientierung an der Bandoberfläche gut erkennen. HAUS, 1992, kam zu ähnlichen Ergebnissen. Dies ist ein weiterer Vorteil der REM.

KÜSSWETTER et al., 1985 (Knorpelzellen), CLARK et al., 1990 (ohne Differenzierung), und MINE et al., 1995 (Chondrozyten ähnliche Zellen, Osteozyten), gelang es zudem, Zellen durch die REM zu erkennen. Schrumpfungartefakte waren anzunehmen (HAUS, 1996; MINE et al., 1995) und sind beschrieben. Im Anschnitt war die Intrazellulärsubstanz meist herausgelöst (MINE et al., 1995; KÜSSWETTER et al., 1985; eigene Ergebnisse). In dieser Untersuchung konnten ähnliche Befunde mit fehlender Intrazellulärsubstanz und Fixation des leicht geschrumpften Zytoskelettes gezeigt werden (Abb. 8). Derartige Anschnitte waren selten und gestatteten daher keine systematische quantitative Auswertung der Befunde. Die o. g. Autoren räumten Schwierigkeiten bei der Identifikation von Zellen durch REM ein und verwendeten teilweise die LM als Referenzuntersuchung (analog zu WOLF, 2003).

Die fehlende Farbgebung bei der REM ist ein weiterer Nachteil für die Differenzierung von Strukturen. Zellbestandteile können durch verschiedene Färbetechniken in der LM besser unterschieden werden. Die Unterscheidung verschiedener Fasern und eventuell vorhandener Zwischenzellsubstanz gelingt durch die Graustufen nur eingeschränkt. Die Fixierbarkeit der (vorher flüssigen) Zwischenzellsubstanz gelang nur in Ausnahmefällen (Abb. 12).

Daher waren Zellen und die Interzellulärsubstanzen bei dieser Untersuchung REM-technisch bedingt nur eingeschränkt identifizierbar. Dennoch konnte deren typische Anordnung z. B. in Form der Brutkapseln bei der chondroiden Metaplasie wertvolle Hinweise liefern (Abb. 16).

Insgesamt stellen diese Aspekte sicher eine Schwäche der REM dar. Der Vergleich mit der Untersuchung WOLFs, 2003, und CUSHNERS et al., 2003, gab in diesen Fällen wertvolle Hinweise und Interpretationshilfen für die Auswertung der Befunde.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die oben beschriebenen Stärken die REM als gute Methode zur Beurteilung der artifiziellen und natürlichen Oberflächen im LCA charakterisieren. Die Schwächen dieser Methode können in vielen Fällen durch die Untersuchung der gleichen Präparate mit der Lichtmikroskopie ausgeglichen werden.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse im Literaturvergleich

### 4.2.1 Das LCA in gesunden Kniegelenken

Die überwiegende Ausrichtung der lasttragenden Kollagenfaszikel in Längsrichtung des Bandes konnte in dieser Untersuchung durch REM gut nachvollzogen werden (analog: DANYLCHUK et al., 1978; ARNOCZKY, 1983; NEURATH et al., 1992a; CLARK et al., 1990; HAUS et al., 1987). Durch die quasi dreidimensionale Darstellung in der REM waren der Faszikelverlauf und die räumliche Anordnung dieser zum IFB gut zu erkennen. Der Durchmesser der Faszikel wurde von den meisten Autoren in einem Bereich von 20-400 µm angegeben (ARNOCZKY, 1983; CLARK et al., 1990; DANYLCHUK et al., 1978; HAUS et al., 1986, 1987, 1988, 1996). Dies bestätigte sich bei der vorliegenden Untersuchung. Der Mittelwert lag übereinstimmend bei etwa 250 µm. Wirkten die Faszikel bei kleiner Vergrößerung sehr dicht gepackt, konnte man den Eindruck gewinnen, dass diese Durchmesser von bis zu 3 mm aufwiesen (HAUS, 1987). Bei mittlerer Vergrößerung (200-1000x) war jedoch die weitere Unterteilung der ca. 250 µm messenden Faszikel durch schmales IFB erkennbar.

KENNEDY et al., 1974, erkannte einen eher unregelmäßigen Verlauf der Kollagenfaszikel im LCA. APPEL et al., 1989a, kam zu der Erkenntnis, daß es bei der Ausrichtung der Hauptfaserzüge in Längsrichtung zu einem spiralig ineinanderverflochtenen Verlauf in Form eines „Scherengitters“ kommt. Diese Autoren haben die LCA durch Separieren der Faszikel in Längsrichtung untersucht. Diese Methode wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht benutzt, so daß genauere Betrachtungen dazu nicht möglich waren.

Die kollagenen Faszikel setzen sich aus Untereinheiten von Faserbündeln unterschiedlicher Dicke zusammen. CLARK et al., 1990; ARNOCZKY, 1983, und DANYLCHUK et al., 1978, nannten 1-20 µm als Durchmesser. Diese „fiber bundles“ setzten sich wiederum aus Untereinheiten von Kollagenfibrillen zusammen, die von den drei Autoren mit einem Durchmesser von 150-250 nm angegeben wurden. NEURATH et al., 1992a, b, gelangte bei seinen Untersuchungen auf einen Mittelwert von 72 nm bei einer Breite von 20-155 nm für den Fibrillendurchmesser des ACL. Diese Fibrillen konnten durch die Rasterelektronenmikroskopie nicht eindeutig differenziert werden und wurden daher nicht vermessen.

CASTOR, 1960, entwickelte eine Einteilung der Synovialis mit Abstufungen von fibrös bis adipös. HAUS et al., 1987 und 1996 modifizierte diese für das ACL. In den vorliegenden Präparaten bestätigte sich diese Einteilung.

Die überwiegend dorsal gelegenen synovialen Villi (HAUS et al., 1987, 1996; CASTOR, 1960) ließen sich gut darstellen. Diese Schleimhautzotten wurden von areolärer und areolär-adipöser Synovialis gebildet. Tubuläre Strukturen der Synovialis, wie sie CLARK et al., 1990, beschrieb, waren nicht zu erkennen. Eine Faltung der Synovialis war dagegen typisch.

Eine Einteilung des IFB in „Endo-, Meso- und Epitenon“ (ALM et al., 1974; DANYLCHUK et al., 1978; ARNOCZKY, 1983; YAHIA et al., 1989b) konnte in dieser Untersuchung nicht nachvollzogen werden. Vielmehr ist ein fließender Übergang der gefäß- und nervenreichen Synovialis, bzw. des subsynovialen Bindegewebes (HAUS, 1987) in das interfaszikuläre Bindegewebe (IFB) festzustellen. Dabei konnte nach CLARK et al., 1990; und HAUS et al., 1986, 1987, 1996, das IFB aus einem bis zu etwa 10 Septen mit trabekulären Verspannungen bestehen. Physiologisch ist das dünne IFB in ventralen Abschnitten mit Trabekeln, maximal einem Septum und selten Gefäßen und Nerven (Typ A und B nach HAUS, 1996) zusammengesetzt. In dorsalen Abschnitten der LCA geht es in dickeres IFB mit mehreren Septen (Typ C) und teilweise fettigem Bindegewebe mit Gefäßen und Nerven über (Typ D nach HAUS, 1996).

Gefäßanschnitte waren zum Teil durch Erythrozyten gut zu identifizieren. Sie waren überwiegend in dorsalen IFB- und areolär-adipösen Synovialisanteilen zu finden. Diese Beobachtungen decken sich mit denen vieler Autoren (CASTOR, 1960; ALM et al., 1974; NEURATH et al., 1992a; HAUS, 1986-96). Kleinere Gefäße konnten wegen der schwierigen morphologischen Abgrenzung in locker kollagenfaserigem IFB durch die REM nicht immer zuverlässig erkannt werden.

Vereinzelt ließen sich neben den Gefäßanschnitten auch Nervenfasern finden. Sie waren im REM schwerer zu identifizieren und wesentlich kleiner als die Gefäße. Daher wurden systematische Aussagen wie bei KENNEDY et al., 1974; ARNOCZKY, 1983; SCHULTZ et al., 1984 und HAUS, 1996, nicht formuliert.

#### **4.2.2 *Diskussion der Veränderungen des LCA im Literaturvergleich***

Durch die alleinige Verwendung der REM bei der vorliegenden Untersuchung mit den o.g. methodisch bedingten Einschränkungen der Beurteilbarkeit z. B. zellulärer Strukturen musste ein intensiver Vergleich mit den Befunden der parallelen Arbeit WOLFs, 2003, mit den gleichen LCA gezogen werden.

#### 4.2.2.1 Mukoide und zystische Degeneration

WOLF, 2003, konnte bei 14 der untersuchten LCA bei Gonarthrose mukoide Degenerationen nachweisen. Es fiel dabei analog zu dieser Arbeit auf, dass es dabei je nach Ausprägungsgrad zu einer zunehmenden Aufhebung der Faszikelstruktur kommt. Die unregelmäßigen Spalt-räume zwischen den Kollagenfasern waren in der Lichtmikroskopie (LM) durch inhomogene Massen ausgefüllt mit muzinhaltiger Grundsubstanz und sauren Mukopolysacchariden. Dies ließ den Schluß zu, dass diese Substanzen in der REM durch den Präparationsgang herausgelöst wurden. Die geringe Auflockerung der Faserstruktur war dabei als initiale Veränderung zu bezeichnen. (Diese Auflösung der typischen Faserstruktur konnte durch ZAHM, 1964, für Hundekreuzbänder bei Arthrose bestätigt werden.) In diesem Stadium der mukoiden Generation ist die extrazelluläre Substanz nur in geringen Teilen vorhanden und hat die Kollagenfaszikel noch nicht so stark verdrängt. CUSHNER et al., 2003, hat dieses Stadium als „lockeres Fasergewebe“ bezeichnet und als häufigste Veränderung von LCA bei Gonarthrose beschrieben. In der vorliegenden Untersuchung wurde keine systematische Unterscheidung zur mukoiden und zystischen Degeneration durchgeführt, da analog zu WOLF, 2003, fließende Übergänge der mukoiden Degeneration mit zunehmendem Anteil der extrazellulären muzinhaltigen Substanz zur zystischen Veränderung beobachtet wurden. Diese zystischen Veränderungen konnte CUSHNER et al. in 5% der Querschnittsfläche der untersuchten LCA bei Gonarthrose nachweisen. Bei Untersuchungen des LCP durch LM bei Gonarthrose (ALEXIADES et al., 1989; KLEINBART et al., 1996; AKISUE et al., 2002) wurden ebenfalls in 80-90 % der Fälle diese faszikulären Auflockerungen mit Übergängen zu mukoider und zystischer Degeneration beschrieben. Eine willkürliche Einteilung der Schweregrade wurde unternommen, aber nicht weiter im Ausprägungsgrad erläutert. Die Schwierigkeiten der quantitativen Erfassung der degenerativen Veränderungen dieser Arbeit (u. a. nur ein beurteilbarer Querschnitt pro Block) ließen keine differenzierte Wichtung zu. Eine deutliche Abhängigkeit der Degenerationen vom Alter der Gonarthrose- (diese Untersuchung) und Kontrollgruppe (KLEINBART) ließ sich nicht erkennen.

NEURATH et al., 1988-1992, konnte in LCA bei rheumatoider Arthritis dysplastisches Kollagen nachweisen. Es traten dabei Rupturen der Fasern, unterschiedliche Faserdicken und Desorganisation der Bündelung auf. Für einige Präparate mit Arthrosis deformans beschrieb NEURATH ähnliche degenerative Veränderungen, ohne den Nachweis von Loose-bodies, spiralled collagen oder intrazellulärem Kollagen (typische Zeichen bei rheumatoider Arthritis). GAY et al., 1983; und NEURATH et al., 1992b, untersuchten Fibrillenveränderungen der LCA in verletzten Kniegelenken. Die initiale Faserverminderung der LCA bei Gonarthrose könnte also analog mit Veränderungen der fibrillären Ultrastruktur zusammenhängen. AKISUE et al., 2002, konnte eine Verminderung der Fibrillendicke für LCP-Fasern bei Gonarthrose zeigen. Dies konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht beurteilt werden, wäre aber als Auslöser oder Folge der Veränderungen zu diskutieren, da sich bei HAUS, 1996, Hinweise darauf finden lassen.

Es ist zu folgern, daß bei der mukoiden Degeneration Fibroblasten (NEURATH, 1990, beschrieb bei rheumatoider Arthritis vermehrt auftretende Fibroblasten) metaplastisch verändert werden und sich nicht weiter zu Fibrozyten differenzieren, bzw. Fibrozyten sich metaplastisch zu sezernierenden Zellen „zurückentwickeln“ (Abb. 8). Diese produzieren vermehrt extrazelluläre muzinartige Substanzen (Abb. 12, bei LM regelhaft). MOHR, 1987, machte im Literaturvergleich unter der Verwendung des Begriffes „Myxomatose“ diesen Pathomechanismus für die exzessive extrazelluläre Anreicherung von Glykosaminoglykanen wie Hyaluronsäure in straffen Bindegeweben (Sehnen) verantwortlich. MINE et al., 1995, beschrieb bei dem Nachweis von Verkalkungen im Ligamentum supraspinale als Nebenbefund eine gelartige Grundsubstanz, die Zellen einhüllt. ZAHM, 1964, erkannte den Abbau von Kollagenfasern und deren Ersatz durch saure Mukopolysaccharide in LCA alter Hunde mit Kniegelenksveränderungen. Dieser häufig beobachtete Prozess der zunehmenden Bildung mukoider Extrazellulärschubstanz bei degenerativen Bindegewebserkrankungen führt beim LCA des Menschen bis hin zur zystischen Erweiterung dieser Herde (WOLF, CUSHNER, eigene Ergebnisse).

#### 4.2.2.2 Ganglien

WOLF, 2003, konnte in der Hälfte der untersuchten LCA Ganglien nachweisen. Deren Umscheidung mit straffen Lagen von Kollagenfasern zeigte sich auch in dieser Arbeit (Abb. 13, 14). Die Auskleidung mit einer epitheloidartigen Zelllage ließ sich nicht immer nachvollziehen. Zum Vergleich der morphologischen Darstellung wird mit freundlicher Genehmigung von WOLF ein Befund demonstriert:

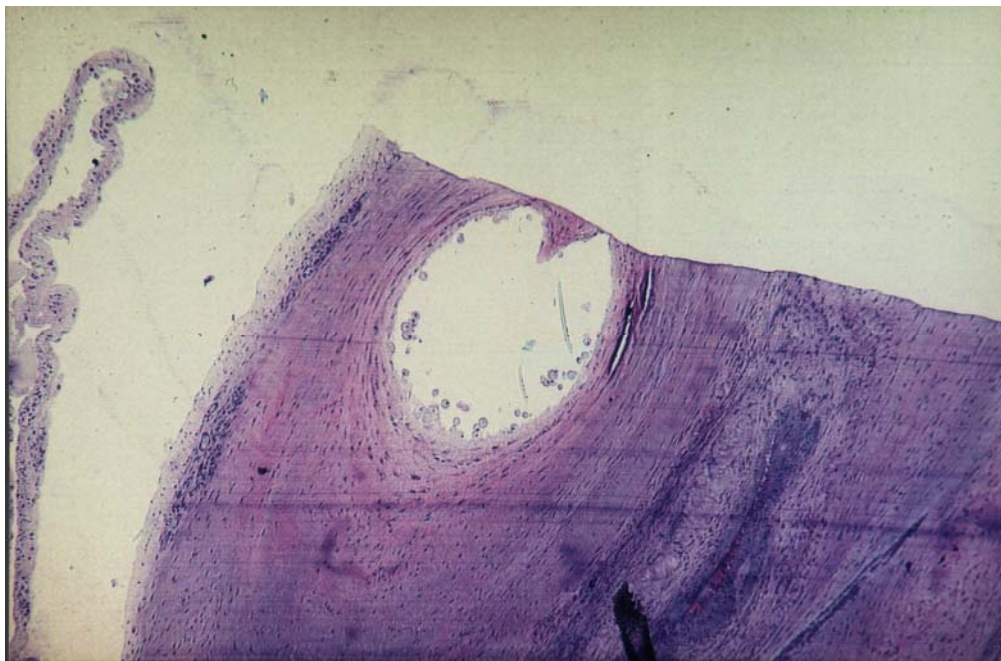


Abb. 28. Ausschnitt aus mittlerem Banddrittel. Vergrößerung ca. 40x. Ganglion. Aus WOLF.

Im Gegensatz zu WOLF ließen sich durch die REM häufig mukoide Degenerationen neben Ganglien nachweisen. Es ist also entgegen seiner Auffassung zu erörtern, ob Ganglien nicht ein „Endzustand“ der mukoiden Degeneration darstellen. Dazu passt die Abbildung (MOHR, 1984) eines „mukoiden Degenerationsherdes“ in der fibrösen Wand eines Ganglions. Diese Wand wurde von fibrösen Strukturen ohne durchgehende Zellagen gebildet. Der Inhalt bestand aus einem wäßrigen hyaluronsäurehaltigen Medium. Diese Darstellung erklärt den schon beschriebenen Befund von „Löchern“ ohne Auskleidung im LCA als Ganglien (herausgelöster Inhalt, häufig bei REM für wasserlösliche Stoffe). ADLER, 1992, beschrieb ebenfalls das Entstehen von Ganglien auf dem Boden einer mukoiden Degeneration. Wahrscheinlich entstehen verschiedene morphologische Ausprägungen von Ganglien nebeneinander.

Durch die vielen Parallelen zu degenerativen Bindegewebserkrankungen im Literaturvergleich und den Übereinstimmungen mit den Untersuchungen MOHRs, NEURATHs und WOLFs konnten die faszikulären Veränderungen durch mukoide, zystische und ganglienartige Degenerationen von LCA bei Arthrosis deformans aus der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Diese Zeichen der Degeneration scheinen für viele Bindegewebe und für das LCA bei Gonarthrose die grundlegenden morphologischen Veränderungen zu sein.

#### **4.2.2.3 Chondroide Metaplasie**

WOLF, 2003, wies chondroide Metaplasie in seiner Versuchsreihe bei 17 der untersuchten Kreuzbänder nach. Dank bestimmter Färbetechniken konnte knorpeltypische Grundsubstanz neben diesen Zellen aufgezeigt werden.



Abb. 29. Distales LCA-Abschnitt bei Gonarthrose, ca. 40x Vergrößerung

(mit freundlicher Genehmigung von WOLF), Es zeigen sich chondroid metaplastische Zellen in neuem Knorpelgewebe (Mitte, rechts oben). Begleitend ist IFB dargestellt. Die Form und Anordnung dieser Zellen ist typisch für metaplastisches Knorpelgewebe.

HAGENA et al., 1989, beschrieb als histologischen Nebenbefund degenerative knorpelähnliche Veränderungen bei seinen morphologisch-biomechanischen Untersuchungen des LCA bei Gonarthrose. NEURATH, 1990, erwähnte einen Fall von chondroider Metaplasie im LCA bei rheumatoider Arthritis. In einer aktuelleren Studie konnte CUSHNER et al., 2003, diese Veränderung des vorderen Kreuzbandes bei Arthrose des menschlichen Kniegelenkes bestätigen. Bei seiner lichtmikroskopischen Auszählungstechnik (120 Felder pro LCA) waren nur 1% der Felder betroffen. ALEXIADES et al., 1989, wies in 2 von 20 LCP bei Gonarthrose chondroide Metaplasie nach, KLEINBART et al., 1996, und AKISUE et al., 2002, haben diese Veränderung in ihren Studien nicht beschrieben.

Die chondroide Metaplasie ist daher nicht in jedem Fall häufig bzw. gut nachzuweisen. Es bedarf auch analog zu den Erfahrungen bei der vorliegenden Untersuchung des (zufälligen) Anschnittes eines typischen Zellnestes bzw. einer „Brutkapsel“. Wahrscheinlich bestehen auch signifikante Unterschiede in der Häufigkeit der chondroiden Metaplasie zwischen LCA und LCP bei Gonarthrose.

Wichtig ist die Abgrenzung der chondroiden Metaplasie von natürlich vorkommenden Knorpelzellen im Bereich der osteoligamentären Übergänge. KÜSSWETTER et al., 1985, und CLARK et al., 1990, konnten in gesunden fibrocartilaginären Übergängen knorpelähnliche bzw. Knorpelzellen nachweisen. In dieser Studie wurden daher bewusst mittlere Abschnitte zur Demonstration der Befunde benutzt. Die femoralen und tibialen Blöcke konnten auch außerhalb des unmittelbaren Knochen-Bandüberganges untersucht werden.



Das Vorkommen von Knorpelzellen in der Synovialis ist von einer intraligamentären chondroiden Metaplasie sicherheitshalber abzugrenzen. Nach MOHR, 1984, ist durch eine häufig begleitende Detritussynovitis bei Arthrose der Nachweis von Knorpel- und Knochengewebe in der Synovialis gelungen. Diese synovialen Detritusgewebsanteile sollten daher von intra- und interfazikulären metaplastischen Veränderungen abgegrenzt werden.

ZAHM, 1964, beschrieb in der Nähe von Exophyten in arthrotischen Hundekniegelenken knorpelähnliche Zellen, die von einer Kapsel umschlossen wurden. Bei schweren Arthrosen konnte MOHR, 1984, histologisch eine chondroide Metaplasie in den osteophytären Randwülsten nachweisen. Diese Form der Degeneration trat jedoch an Stellen auf, die eine enge Verbindung zu ehemals hyalinem Knorpel aufwiesen. Es muß daher kritisch diskutiert werden, ob diese Knorpelzellen nicht möglicherweise von ehemals intaktem hyalinem Knorpel abgesprengt wurden. Dies scheint für die Entwicklung einer chondroiden Metaplasie im LCA von geringer Bedeutung.

UHTHOFF, 1974, beschrieb in degenerativ veränderten Supraspinatussehnen den Übergang von Tendocysten zu knorpelähnlichen Zellen. Analog MOHR, 1987, nahm er dabei eine verstärkte Druckbelastung der untersuchten Sehnen an, die eine chondroide Metaplasie förderte. Osteophyten in der Fossa intercondylaris bei Gonarthrose mit einer Einklemmung des LCA bei Streckung des Kniegelenkes („Notchimpingement“) könnten unphysiologische Druckbelastungen mit konsekutiver Entwicklung chondroider Metaplasie für die LCA bedingen.

YAHIA et al., 1989a, zeigte an einigen Präparaten spinaler Bänder die Metaplasie von Fibroblasten zu Chondrozyten.. Bei MINE et al., 1995, traten chondrozytenartige Zellen mit entsprechender kartilaginärer Grundsubstanz im Ligamentum supraspinale auf.

In vielen Untersuchungen lassen sich daher, analog der gezeigten chondroiden Metaplasie in geschädigten LCA, weitere Hinweise für das Vorkommen von Knorpelzellen bzw. deren Metaplasie in degenerativ vorgeschädigtem Bindegewebe finden. Auch die chondroide Metaplasie ist ein Charakteristikum der morphologischen Bandveränderungen bei einer Arthrose. Im Gegensatz zu WOLF, 2003, ließ sich diese Veränderung überwiegend in Bereichen ehemals kompakter Faszikel darstellen. Mukoide Degenerationen waren häufig direkt daneben nachzuweisen. Daher ist eine Beteiligung dieser bei der Entstehung der chondroiden Metaplasie wahrscheinlich. Zu beweisen ist dies in der vorliegenden Untersuchung nicht.



#### 4.2.2.4 Verkalkungen - Kalziumpyrophosphatligamentopathie

Die „Chondrocalcinose“ ist eine häufige klinische Beobachtung in menschlichen Kniegelenken (Pseudogicht) bei Beschwerden. Dabei lagern sich Kalziumpyrophosphatkristalle in Nestern von 100 µm bis einigen Millimetern in hyalinem oder Faserknorpelgewebe (Menisken) ab. MOHR, 1984, fasste die Erkenntnisse aus vielen Quellen zusammen und entwickelte Überlegungen zur Pathogenese dieser degenerativen Veränderung. Wegen vereinzelter familiärer Häufung wird eine hereditäre Komponente angenommen. Sporadische (idiopathische) Formen und sekundär metabolische Formen existieren ebenfalls. Die Beteiligung von Bändern im Kniegelenk wurde noch nicht genannt. Auch ADLER, 1992, beschrieb die Kalziumpyrophosphatarthropathie mit Schwerpunkt auf der Meniskus- und Knorpelverkalkung im Kniegelenk. Für eines der 3 Bänder dieser Untersuchung mit Nachweis von Verkalkungen wurde makroskopisch eine Chondrocalcinose beschrieben.

Ähnlich den Ergebnissen weiterer Arbeiten mit Nachweis von Kalziumpyrophosphatkristallen in Kreuzbändern bei Gonarthrose (ALEXIADES et al., 1989; CUSHNER et al., 2003, und WOLF, 2003) muß eine Beteiligung der (vorderen) Kreuzbänder bei der Kalziumpyrophosphatarthropathie eingeräumt werden. Diese Veränderung scheint offenbar sekundärer Natur als Folge der Gonarthrose zu sein. In der Vergleichsgruppe ließen sich keine (primären) chondrocalcinotischen Herde finden. Dies wäre als idiopathische bzw. metabolische Form des Auftretens (ohne Vorschäden des Gelenkes) definitionsgemäß möglich (MOHR, 1984). Vermutlich tritt diese „Kalziumpyrophosphatarthropathie der LCA“ nur bei Individuen mit entsprechender Veranlagung auf. Das erklärte auch deren geringes Vorkommen im Vergleich zu anderen degenerativen Veränderungen der LCA bei Gonarthrose.

Morphologisch erschien die „Kalziumpyrophosphatarthropathie der LCA“ in dieser Arbeit ähnlich der Befunde bei MOHR, 1984 (Abb. 17-22). Im Gegensatz zu WOLF, 2003, konnten die nachgewiesenen „Verkalkungen“ bei dieser Untersuchung nur im Bereich der kollagenen Faszikel dargestellt werden.

Zusammenfassend müssen daher in den dargestellten Fällen von Kalziumpyrophosphatkristallen in LCA bei Gonarthrose diese als Kalziumpyrophosphatligamentopathie beschrieben werden.

ZAHM, 1964, wies vielfach kalkhaltige Einlagerungen im gesamten Querschnitt von Hundekreuzbändern nach. Zwei Fälle von „Ossifikationszentren“ stellte NEURATH, 1990, in seiner Arbeit über rheumatoide Arthritis vor. UHTHOFF, 1974, beschrieb Verkalkungen der Supraspinatussehne auf dem Boden einer Tendinitis. Die Untersuchungen MINEs et al., 1995, an der Wirbelsäule deuteten auf das Vorkommen regelrechter Osteozyten in ovalären, lamellenartig eingescheideten Kalkherden. Osteozyten konnten in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden. Kollagene Einscheidungen der Kalziumpyrophosphatkristalle waren jedoch typisch.

MOHR diskutierte 1987 unter Berücksichtigung zahlreicher Quellen die kalzifizierende Tendopathie. Er konnte dabei rasterelektronenmikroskopisch hauptsächlich amorphe globuläre Kalkstrukturen nachweisen, die in ihrer Struktur nicht den oben dargestellten Kristallen vergleichbar waren. Er betonte, daß die uneinheitliche Terminologie und vielfältigen Überlegungen zur Pathogenese extraartikulärer Verkalkungen Probleme für die Interpretation eigener Befunde darstellten. Insgesamt verdeutlichen diese Quellen die Häufigkeit und unterschiedliche Ausprägung von Kalksalzansammlungen bei degenerativen Veränderungen in Bindegewebe. Sie sind jedoch analog der Erkenntnisse MOHRs, 1987, von den Kalziumpyrophosphatkristallen in den veränderten LCA dieser Untersuchung morphologisch und wahrscheinlich ätiologisch abzugrenzen.

ALI, 1980, wies Hydroxylapatit-Kristalle in synovialen und knorpeligen Gelenkanteilen nach und folgerte einen beschleunigenden Mechanismus für die Entwicklung und Progredienz der Arthrosis deformans. MOHR et al., 1981, unterstützte diese Thesen, sah die Detritus-Synovitis jedoch als Folge des Knochen- und Knorpelabriebs an und nicht als eigenständiges Krankheitsbild. Er begründete dies mit dem Nachweis von Sequestern in der Synovialis, die histologisch hyalinem Knorpel bzw. spongiösem Knochen entsprächen. Damit sind derartige degenerative Zeichen bei Arthrose eindeutig nicht metaplastischer Natur sondern vielmehr Ausdruck der (teils frustranen) Phagozytose von abgesprengten Knochen- und Knorpelfragmenten.

Diese Art von Verkalkungsherden in der Synovialis, wie auch bei der Kristallsynovitis beschrieben (MOHR et al., 1981, 1984; ALI, 1980), konnten bei der vorliegenden Untersuchung nicht gefunden werden. Sie wären zudem aufgrund ihrer synovialen Lokalisation auch eindeutig von intrafaszikulären metaplastischen Kalziumpyrophosphatkristallen abzugrenzen.

#### **4.2.2.5 Hyperplasie des interfazikulären Bindegewebes**

CUSHNER et al., 2003, konnte seine häufigste Beobachtung lockeren Bindegewebes in LCA bei Gonarthrose nicht eindeutig ultrastrukturell lokalisieren. Auch AKISUE et al., 2002; KLEINBART et al., 1996, und ALEXIADES et al., 1989, hatten ihre Beobachtungen von Auflockerungen anatomisch nicht klar zugeordnet. Man gewann jedoch den Eindruck, dass sie überwiegend faszikuläre Veränderungen beschrieben hatten.

Bei HAUS, 1996, fanden sich erste Hinweise, dass in LCA bei Gonarthrose das IFB hyperplastisch erschiene und es zu einer Desorganisation des Faszikelverlaufs komme.

MOHR, 1984, beschrieb bei Arthrosis deformans unter anderem eine Kollagenvermehrung in der Synovialmembran. Durch die enge anatomische Verbindung ließe sich eine Beteiligung des IFB bei dieser folgern. Insgesamt stellten wenig Arbeiten diese quantitative Veränderung des interfaszikulären Bindegewebes bei Arthrose heraus. Weitere Schlussfolgerungen wurden daher in dieser Arbeit nur vorsichtig gezogen. Die synoviale Kollagenfaservermehrung trat häufig begleitend auf. Daher wurden diese Veränderungen im Literaturvergleich zusammenfassend diskutiert.

#### **4.2.2.6 Hyperplasie und Hypervaskularisation der Synovialis und Gefäßwandverdickung**

Analog zu den vorliegenden Untersuchungen entdeckte ZAHM, 1964, eine hyperplastische Synovialitis in den Kniegelenken von Hunden mit Arthrosis deformans. Dies bestätigte MOHR, 1984, als initiale Veränderungen der Arthrose bei menschlichen Gelenken. Dabei träten jedoch nur selten schwere Fälle wie bei der rheumatischen Synovialitis auf. NEURATH, 1990, wies diese starken Veränderungen durch seine Untersuchungen der Knieinnenstrukturen bei rheumatoider Arthritis nach. Dabei wurde die Veränderung der Zellpopulation (Vermehrung von Lymphozyten, Makrophagen und Granulozyten) und der Fasermatrix (Desorganisation der Fasern, ultrastrukturelle Kollagenveränderungen) als pathognomonisch beschrieben. Die starke Synovialitis wäre bei Arthrosis deformans nicht regelhaft vorhanden, da die primär autoimmunologische Komponente der Erkrankung fehlte. Daher war auch nach DETTMER et al., 1977, die fehlende Vermehrung der phagozytierenden Zellen (Granulozyten, A-Zellen der synovialen Deckzellen) bei degenerativer Arthrose typisch. In einigen Fällen stärkerer Synovialitis (ZAHM, 1964; ALEXIADES et al., 1989; vorliegende Ergebnisse) war eine begleitende Detritussynovialitis (s. MOHR, 1981, 1984) auch ohne Nachweis von Sequestern anzunehmen.

Als typische Veränderung der Synovialis bei Arthrosis deformans ist die Proliferation des kollagenen subsynovialen Bindegewebes zu nennen (eigene Ergebnisse, DETTMER et al., 1977).

ELMORE et al., 1963, untersuchten 110 verschiedene Gelenke und beschrieb eine Zunahme synovialer Gefäßsklerose im Alter ohne Bezug zu einer Grundkrankheit. Die Veränderungen begannen in einem Alter von 4 Jahren und wiesen keinen Zusammenhang zu einer Grundkrankheit (incl. Arthrose) auf. Der Autor diskutierte als Pathogenese die starke mechanische Beanspruchung der Gefäße in der Gelenkkapsel. Den fehlenden Nachweis von Gammaglobulinen deutete er als Ausschluß einer entzündlichen Genese. Wegen des Fehlens synovialer Gefäßsklerose in der kniegesunden Kontrollgruppe konnten die Ergebnisse ELMOREs in dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

Die Untersuchungen DETTMERS et al., 1977, beschrieben eine Gefäßwandhyperplasie bei der Arthrose. Sie maßen dieser eine Bedeutung für den Pathomechanismus zu. Es handele sich um eine Vermehrung von Perizyten zu einem konzentrischen Randwall um die Gefäße. Dieser Prozeß könne bis zur vollständigen Obliteration der Gefäße führen. Zudem würde die exzessive synoviale Faservermehrung bei Arthrose zusätzlich die Gefäße einengen.

DETTMER wies in arthrotisch veränderten Hüftgelenkscapseln zusätzlich eine Vermehrung von Gefäßen neben der o. g. Wandverdickung nach. Diese Gefäßvermehrung und – wandhyperplasie konnten in den hier untersuchten LCA ebenfalls nachgewiesen werden. Daher kann eine reaktive synoviale Gefäßneubildung bei zunehmender Obliteration einiger Gefäße (Diffusionsstrecke) analog der Überlegungen DETTMERS bei Arthrosis deformans angenommen werden.

Die exzessive Gefäßvermehrung bei rheumatoider Arthritis als primär entzündlichem Pathomechanismus (NEURATH, 1990) ist davon abzugrenzen.

#### **4.3. Diskussion der möglichen Pathogenese der Veränderungen**

KÜSSWETTER et al., 1985, deuteten das Vorkommen der Chondrozyten in gesunden knöchernen Bandansätzen als Überträger von Scherkräften. MOHR, 1987, bezeichnete die „chondroide Metaplasie als charakteristische Reaktion des Sehngewebes auf Druckbelastung“. Die häufig nachgewiesenen Osteophyten der Fossa intercondylaris (Notchverknöcherungen) bei dieser Untersuchung könnten wegen möglicherweise ausgeübter Drücke auf das LCA einen Grund für die chondroide Metaplasie darstellen.

Zusätzliche Mikrotraumata durch unphysiologische Scherkräfte an Osteophyten könnten die Kollagenfasern schädigen und damit ein auslösendes Moment für Faszikelveränderungen darstellen (analog GAY et al., 1983; KORKALA et al., 1984; NEURATH et al., 1992b; CUSHNER et al., 2003).

UHTHOFF, 1974; YAHIA et al., 1989a, und MINE et al., 1995, erkannten Chondrozyten bzw. deren Produktion von alkalischer Phosphatase als Schrittmacher für nachfolgende Verkalkungen in straffen Bindegeweben.

MOHR, 1987, sah im Gegensatz dazu keinen zwingenden Pathomechanismus von der chondroiden Metaplasie zur Verkalkung. Er stellte als Synopsis der Pathogenese die druckbedingte chondroide Metaplasie der Tenozyten nach Quellung intratendinöser Kalkablagerungen vor. Diese gegensätzlichen Auffassungen deuten auf Wechselwirkungen der degenerativen Veränderungen von Bindegeweben hin.

Viele Autoren, die eine chondroide Metaplasie von Bindegewebe beschrieben (ZAHM, 1964; MOHR, 1984; YAHIA et al., 1989a; NEURATH et al., 1988-92; MINE et al., 1995), betonten immer das parallele Auftreten von Desorganisation des Fibrillen- und Faserverlaufs. Nach FLORIDI et al., 1981; MOHR, 1987; NEURATH et al., 1988-92, und MINE et al., 1995, waren als Auslöser besonders die metabolischen Veränderungen der Fibroblasten mit Proliferation und gesteigerter Synthese von Kollagen und Mukopolysacchariden anzusehen.

Diese exzessiv gesteigerte Synthese von Extrazellulärmatrix ist als charakteristisch für die mukoide Degeneration (MOHR, 1987) beschrieben worden. Daraufhin entstünden über die Desorganisation und ultrastrukturelle Veränderung der Kollagenfasern als Schrittmacher und Ausdruck weitere intraligamentäre Veränderungen (zystische Degeneration, Ganglien). Durch ihre Pathomechanismen (metabolische Milieuveränderungen, Quellungsdruk der Extrazellulärsbstanzten) induzierten diese wiederum die nächsten strukturellen Veränderungen (chondroide Metaplasie, Verkalkungen) im vorderen Kreuzband. Dieser „circulus vitiosus“ konnte zur vollständigen Zerstörung des Bandes führen. Für LCA bei Gonarthrose ist dieser Pathomechanismus sehr wahrscheinlich.

ELMORE et al., 1963, beschrieben eine physiologische Wandverdickung synovialer Gefäße und führte diese auf die hohe mechanische Belastung mit Druckspitzen bei extremen Bewegungen zurück. Die exzessive Wandverdickung der Gefäße konnte daher als Reaktion auf den durch Reizerguss chronisch erhöhten Gelenkbinnendruk bei Arthrosis deformans diskutiert werden.

DETTMER et al., 1977, sahen diese starke Wandverdickung als Schrittmacher für bindegewebige Schrumpfungen der fibrösen Synovialis, gleichsam als Narbenbildung. Dies führte verstärkend wiederum zu einer Einengung der Gefäßlumina. Begleitend beschrieb er eine Veränderung des Kollagentyps (vergl. NEURATH) mit stärkerer Schrumpfungstendenz als ergänzenden Faktor.

Bekanntermaßen ist die Deckzellschicht der Synovialis wesentlich für die Bildung der Gelenkflüssigkeit und damit für die Ernährung des Knorpels verantwortlich (MOHR, SCHINZ et al., 1979). Durch Gefäßwandverdickung und Fibrose der Synovialis käme es zu einer wesentlichen Verlängerung der Diffusionsstrecke von den ernährenden Gefäßen zur Deckzellschicht. Nach DETTMER et al., 1977, könnte die erwartete Hypoxie (starker Reiz) und der Glukosemangel durch Gefäßneubildung (s. eigene Ergebnisse) abgefangen werden. Erfolgte diese Gefäßneubildung nicht in ausreichendem Maße, würde die Syntheseleistung der Synovialis sinken. Der konsekutive Mangel an chondroprotektiven und –ernährenden Substanzen in der Synovia könnte dann zur Unterversorgung des Knorpels und damit zur Verstärkung der Arthrose führen.

Bei einer ungenügenden Perfusion faszikulärer Anteile könnte es analog zu den Erkenntnissen UHTHOFFs, 1974, zu eine chondroiden Metaplasie oder Verkalkung dieser Abschnitte führen. Die These einer Hypoxie-induzierten chondroiden Metaplasie wurde auch von MOHR, 1987, diskutiert.

Einige Gefäße aus den tibialen und femoralen Insertionsarealen tragen zur Ernährung des vorderen Kreuzbandes bei (ARNOCZKY, 1983; NEURATH et al., 1992a). Wenige Äste aus dem infrapatellaren Fettkörper anastomosieren mit dem vorderen Teil des „Synovialschlauches“ (ARNOCZKY, 1983; ELLISON et al., 1985; BENEDETTO, 1985). Dabei konnte von NEURATH et al., 1992a, nachgewiesen werden, daß der tibiale Ansatz gewissermaßen die „letzte Wiese“ der arteriellen Versorgung darstellt. ALM et al., 1974, wies diese Erkenntnisse analog bei Hunden nach. Aufgrund des zarter ausgebildeten subsynovialen und interfaszikulären Bindegewebes in ventralen Bandabschnitten sind Perfusionsengpässe für fibrös-synovial bedeckte Anteile des LCA zu erwarten (NEURATH et al., 1992a). Eine primäre Ursache für die Degenerationen in ventralen (und tibialen) Bandabschnitten könnte daher die potentiell schlechtere Gefäßversorgung sein.

Die beobachteten Veränderungen der Synovialis und des interfaszikulären Bindegewebes führten über oben genannte Pathomechanismen zu einer Verstärkung der Grunderkrankung Arthrose. Durch mögliche Perfusions- und Diffusionsengpässe würde der beschriebene „circulus vitiosus“ erweitert und verstärkt.

#### **4.4. Interpretation der Befunde**

##### ***4.4.1. Rückschlüsse auf die Eigenschaften des LCA***

Bei den rasterelektronenmikroskopisch dokumentierten Veränderungen des vorderen Kreuzbandes bei Gonarthrose des Menschen ließen sich insbesondere die mukoide und zystische Degeneration, Ganglien, chondroide Metaplasie und Verkalkungen der kollagenfaserigen Faszikel gut darstellen. Diese Ergebnisse würden über eine Abnahme der kompakten Kollagenfaszikel in angenommener Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen zu straffen Bindegeweben (MINNS et al., 1973; VIIDIK et al., 1980; WOO et al., 1982, 1992; BUTLER et al., 1984; HUKINS et al., 1990) schlechtere biomechanische Eigenschaften der LCA bedingen. KLEINBART et al., 1996; ALEXIADES et al., 1989, und CUSHNER et al., 2003 folgerten dies ebenso bei ihren Kreuzbanduntersuchungen bei Gonarthrose.

Deshalb ist anzunehmen, daß die mechanische Belastbarkeit des LCA bei Gonarthrose rapide abnimmt. HAGENA et al., 1989, konnten dies mit seinen Messungen beweisen. In einem Spätstadium der Verschleißerkrankung wäre damit ein kompletter Verlust des LCA zu erwarten: 20% der für diese Untersuchung operierten Kniegelenke hatten kein LCA mehr bei Implantation einer Totalendoprothese, 39% bei CUSHNER.

HAUS, 1996, führte für die sukzessive Zerstörung des zunächst intakten LCA bei Gonarthrose den Begriff der „Opferrolle“ ein.

Für die mögliche Entwicklung LCA erhaltender Knieendoprothesen könnten sich aus diesen Erkenntnissen Konsequenzen ergeben. Zu erwartende Insuffizienzen des vorderen Kreuzbandes in einigen Fällen von Gonarthrose bedingten bei Implantation einer solchen Totalendoprothese möglicherweise frühzeitige Lockerungen. CUSHNER et al., 2003, diskutierte dies mit Verweis auf eigene Befunde (39% insuffiziente LCA bei Gonarthrose). Für unikompartimentelle Knieendoprothesen wird für die Implantation häufig ein suffizientes vorderes Kreuzband verlangt (Schlittenprothese).

Für LCA erhaltende Endoprothesen könnte zur Beurteilung des Bandes vor der Implantation durch Arthroskopie oder MRT die individuelle Beschaffenheit des LCA eingeschätzt werden. Die (vergrößerte) makroskopische Beurteilbarkeit und Testung der mechanischen Eigenschaften mit Tasthaken durch Arthroskopie und die Beurteilung möglicher intraligamentärer Veränderungen durch MRT (mukoide Degenerationen/Ganglien) könnten nach vorliegenden Ergebnissen und im Literaturvergleich Rückschlüsse auf die individuellen Schädigungen bzw. Eigenschaften der LCA bei Gonarthrose liefern. Daraus könnten sich Kriterien zur Indikationsstellung für die Implantation eines Prothesentypes ergeben.

#### ***4.4.2. Einfluß und Wechselwirkungen der Gonarthrose auf die LCA-Veränderungen und des LCA-Verlusts auf ein normales Kniegelenk***

Die Verstärkung der Arthrose durch Mangelernährung des Knorpels aufgrund der beschriebenen Veränderungen der Synovialis wurde oben bereits diskutiert. Der polyfaktoriell geschädigten Synovialis muß als metabolischem Motor der Gelenke eine nicht zu unterschätzende Bedeutung für den Pathomechanismus der Arthrose eingeräumt werden. CAMERON et al., 1997, konnten eine Veränderung der Zusammensetzung der Synovialflüssigkeit für Kniegelenke nach vorderer Kreuzbandruptur nachweisen und folgerte einen Zusammenhang für die Entwicklung einer Gonarthrose.

Nach GAY et al., 1983, und AMIEL et al., 1989, unterläge das traumatisch geschädigte LCA einem schnellen Prozeß der Faserdegeneration bis zum völligen Auflösen des Ligaments. GAY et al., 1983, wies beginnende ultrastrukturelle Veränderungen bereits bei makroskopisch intakten LCA nach.

NEYRET et al., 1993, und FRIEDERICH et al., 1993, stellten in Langzeit-Nachuntersuchungen den Zusammenhang zwischen einer Verletzung des LCA und der Entwicklung einer Gonarthrose her. Die frühe Rekonstruktion des VKB bedinge dabei eine Verlangsamung des degenerativen Prozesses. FINK et al., 1994, kam zu ähnlichen Erkenntnissen. SEITZ et al., 1994, konnte für die Rekonstruktion eines gerissenen vorderen Kreuzbandes mittels mittlerem Patellarsehndrittel eine signifikant geringere Entwicklung einer Gonarthrose und eine bessere Stabilität des Kniegelenkes im Vergleich zu konservativ versorgten Rupturen nachweisen. HOLZMÜLLER et al., 1994, bestätigte diese Ergebnisse für Experimente mit Schafen.

O`CONNOR et al., 1985, und DEDRICK et al., 1993, zeigten die beginnende Degeneration von Knorpel bei Hunden, denen das LCA experimentell durchtrennt worden war. YOSHIOKA et al., 1996; SAH et al., 1997, und CHANG et al., 1997, konnten diese Erkenntnisse bei Kaninchen nachweisen.

WEXLER et al., 1998, beschrieb die veränderte Biomechanik des Gangbildes bei Menschen, denen das LCA fehlte, und sah darin einen Grund für die Entwicklung einer Gonarthrose. Auf der Grundlage eigener Untersuchungen bestätigte VILENSKY et al., 1997, die Erkenntnisse O`CONNORS et al., 1985, und WEXLERS et al., 1998.

Zusammenfassend entwickelt das Kniegelenk bei Insuffizienz des vorderen Kreuzbandes (Verletzung/Durchtrennung) eine Gonarthrose, wenn das vordere Kreuzband nicht durch Rekonstruktionsplastik wiederhergestellt wurde. HAUS, 1996, beschrieb diesen Zusammenhang als „Täterrolle“ des LCA für die Entwicklung einer Arthrose. Dies ist durch oben genannte Quellen hinreichend belegt.

Für den umgekehrten Fall der Schädigung des zunächst noch intakten vorderen Kreuzbandes durch eine Gonarthrose vermutete HAUS, 1996, bereits eine „Opferrolle“:

Die von ihm gemachten Beobachtungen einer sekundären Veränderung des LCA bei degenerativ vorgeschädigten Kniegelenken konnten in dieser Untersuchungsreihe herausgearbeitet werden (s. Ergebnisse). Weitere Studien bestätigten die Schädigung des LCA (CUSHNER, WOLF) und des LCP (ALEXIADES, KLEINBART, AKISUE) bei Gonarthrose des Menschen. In einigen Fällen wurde ein völliges Fehlen des vorderen Kreuzbandes beschrieben ohne ein Knie Trauma in der Anamnese. Im extremen Fall kommt es daher zu einem kompletten LCA-Verlust bei Gonarthrose (CUSHNER, Voruntersuchungen zu dieser Studie). Zusammenfassend ist bei den dargestellten Veränderungen des LCA bei Gonarthrose von einer „Opferrolle“ des vorderen Kreuzbandes auszugehen. Diese Schädigung führt in einigen Fällen bis zum vollständigen Verlust der kollagenen Faszikel und damit der mechanischen Eigenschaften.



ZAHM, 1964, bestätigte diese „Opferrolle“ des vorderen Kreuzbandes für die Kniegelenksarthrose des Hundes. Bei totaler Zerstörung des LCA wurde wiederum eine Förderung der Arthroseentwicklung durch Veränderung der Gelenkkinematik (anteriore Instabilität) im Sinne eines „Circulus vitiosus“ gefolgert.

Dies ist möglicherweise bei komplettem Verlust des LCA durch Gonarthrose des Menschen ebenfalls zu erwarten. Dieser Folgerung entgegen steht die klinische Beobachtung einer sekundären „Stabilität“ bei Gonarthrose durch die zunehmende Einsteifung des Kniegelenkes (Kapselfibrose, Osteophyten, synoviale Veränderungen!). Sollte durch langjährige Arthrose das LCA jeweils so stark geschädigt sein, dass es seine mechanischen Eigenschaften nicht mehr erfüllen könne, ist zu vermuten, dass diese postulierte Instabilität nicht apparent würde. Eine beginnende Einsteifung der Kniegelenke bei Arthrose wirkte dem entgegen (meist Lachman-Test/ Schubladen negativ). Die Folgerungen ZAHMs sind daher nur mit Einschränkungen auf den Menschen übertragbar.

Mögliche Veränderungen der LCA allein durch Inaktivitätsatrophie bei reduziert belasteter Extremität (Schmerzen) sind unwahrscheinlich. Die Kontrollgruppe wurde durch einige Verstorbene gebildet, die teilweise einen längeren Krankheitsverlauf mit Inaktivität/ Immobilität hatten. CASSCELLS, 1978, beschrieb zudem in 300 untersuchten Kniegelenken älterer verstorbener Menschen (Freiwillige für anatomische Institute) in 96% normale Kreuzbänder. Daher sind die beschriebenen LCA-Veränderungen mit großer Wahrscheinlichkeit allein auf die Gonarthrose zurückzuführen.

#### **4.5. Schlussfolgerungen zur Beantwortung der einleitenden Fragen aus 1.3.**

1. Die untersuchten LCA bei Gonarthrose zeigten vielfältige Veränderungen ihrer Struktur.

Häufig war die mukoide und zystische Veränderung von ursprünglich kompakten Kollagenfaszikeln darzustellen. Diese erweiterten sich in einigen Fällen zu Ganglien. In den Bereichen mukoider Degenerationen traten in enger anatomischer Nähe Herde chondroider Metaplasie auf. Auf die möglichen Wechselwirkungen der Genese dieser chondroiden Metaplasie mit der ebenfalls nachweisbaren Kalziumpyrophosphatligamentopathie wurde in der Diskussion eingegangen. Hyperplasie des interfaszikulären und synovialen Bindegewebes war häufig mit einer Gefäßwandverdickung und Hyperämie der Synovialis verbunden.

2. Die eindrucksvollsten Darstellungen der beschriebenen Veränderungen der Ultrastruktur von LCA bei Gonarthrose des Menschen ließen sich bei der Kalziumpyrophosphatligamentopathie erzielen. Am häufigsten konnte die mukoide und zystische Degeneration nachgewiesen werden. Die quasi räumliche Abbildung zystischer Degenerationen und Ganglien ist ein weiterer Vorteil der REM.

In Bezug auf die Lage der beschriebenen Veränderungen im proximalen, mittleren und distalen Drittel der LCA ließ sich keine relevante Zuordnung ableiten. Zudem waren präparationsbedingt nur 41 von 60 möglichen Drittelungsabschnitten der LCA im REM untersuchbar. Auf eine systematische statistische Auswertung wurde daher verzichtet.

3. Aufgrund vielfältig dargestellter Veränderungen der kollagenen Faszikel der LCA bei Gonarthrose sind in Übereinstimmung mit vielen Quellen individuelle Veränderungen der biomechanischen Eigenschaften der LCA möglich. Dies kann bis zu einer kompletten Zerstörung des Bandes führen. Eine stabilisierende Funktion für das Kniegelenk würde daraufhin fehlen. Mögliche Konsequenzen für die Implantation von Endoprothesen wurden diskutiert.
4. Die bekannte Ultrastruktur des LCA für die kniegesunde Vergleichsgruppe konnte bestätigt werden. Die Einteilung der Synovialis in fibrös, areolär und areolär-adipös wurde plastisch dargestellt. Die Lokalisation der verschiedenen IFB-Typen nach HAUS im Bandquerschnitt konnte bestätigt werden.

## 5. Zusammenfassung

20 Patienten wurde während der Implantation einer Kniegelenksendoprothese bei Arthrosis deformans – operationstechnisch vorgegeben - das vordere Kreuzband komplett reseziert. Die Anamnesen und Operationssitus wurden dokumentiert. Nicht primär degenerative Veränderungen wie rheumatoide Arthritis, Z. n. Knieinfekt etc. waren die Ausschlusskriterien. Als Vergleichsgruppe gleichen Alters dienten die LCA 10 Verstorbener mit makroskopisch intakten Kniegelenken.

Nach Drittelung der LCA senkrecht zur Verlaufsrichtung erfuhren die Bänder eine weitere Drittelung für die Untersuchung im Rasterelektronenmikroskop, Lichtmikroskop und Transmissionselektronenmikroskop. Für diese Arbeit wurden die jeweiligen Abschnitte nach Fixierung in KARNOVSKY-Lösung, „critical-point“-Trocknung und Kathodenbestäubung im Hochvacuum rasterelektronenmikroskopisch untersucht und photographisch dokumentiert.

Die bekannte anatomische Struktur des LCA konnte durch die REM für gesunde Kniegelenke bestätigt werden. Kompakte parallelfaserige Kollagenfaszikel wurden von zartem subsynovialem und interfaszikulärem Bindegewebe eingeschleiert. Die Einteilung der IFB-Gruppen nach HAUS konnte verschiedenen Regionen des LCA-Querschnitts zugeordnet werden. Fibröse, areoläre und areolär-adipöse Synovialis bildeten an der gesamten Zirkumferenz des LCA die Grenze zum Gelenkkavum.

Die Kreuzbänder der Arthrose-Gruppe zeigten vielfältige Veränderungen, die als degenerativ bedingt zu klassifizieren sind: Mukoide und zystische Degeneration, Ganglien, chondroide Metaplasie, Verkalkungen/ Kalziumpyrophosphatligamentopathie, interfaszikuläre und subsynoviale Bindegewebsvermehrung, Gefäßvermehrung und –verdickung in der Synovialis.

Als häufigste Form war die mukoide und zystische Degeneration bis zur Entwicklung von Ganglien darzustellen. Diese ließen sich in ihrer quasi dreidimensionalen Tiefenwirkung durch die REM sehr gut zeigen. Neben Bereichen mukoider Degenerationen fanden sich Zonen mit chondroider Metaplasie des Bandgewebes. Eine der Stärken der REM ist die Abbildung der Kalziumpyrophosphatkristalle in degenerativen „Verkalkungsherden“ der LCA. Die subsynoviale und interfaszikuläre Bindegewebsvermehrung sowie Gefäßvermehrung und -wandverdickung in der Synovialis waren als weitere Folgen der Gonarthrose zu bezeichnen.

Die beschriebenen strukturellen Veränderungen der kompakten Kollagenfaszikel bedingen sicherlich eine Schwächung der mechanischen Eigenschaften des LCA. Die diskutierten Wechselwirkungen der Pathogenese genannter Degenerationen (z.B. Chondroide Metaplasie > <Verkalkungen) führen über einen sich kontinuierlich aufschaukelnden „circulus vitiosus“ zunehmender morphologischer Veränderungen bei der Gonarthrose letztlich bis zur Zerstörung des LCA mit Verlust seiner biomechanischen Eigenschaften. Dieser Prozeß ist als „Opferrolle“ des LCA bei Gonarthrose zu bezeichnen.

Eine relevante Instabilität bei individuellem Verlust des LCA als Verstärkung der Gonarthrose wurde diskutiert. Dies würde eine „Täterrolle“ des LCA im Sinne eines weiteren „circulus vitiosus“ beschreiben. Die zunehmende Einsteifung und Kapselfibrose bei Kniegelenksarthrose würde dieser Entwicklung entgegenwirken.

Die vorgestellte morphologische Untersuchung liefert damit weitere Hinweise zum Entstehen und Verlauf der (Gon-) Arthrosis deformans mit Schädigung bis hin zum Verlust des LCA. Klinische Konsequenzen könnten sich bei Abschätzung der individuellen Schädigung der jeweiligen LCA für die Indikationsstellung zu speziellen Kniegelenksendoprothesen ergeben.

## 6. Literatur

1. ADLER, C.-P. : 1992. Knochen und Gelenke, 8. aus „Grundlagen der klinischen Medizin“. Schattauer, Stuttgart-New York
2. ALEXIADES, M.; SCUDERI, G.; VIGORITA, V.; SCOTT, W. N. :1989. A Histologic Study of the Posterior Cruciate Ligament in the Arthritic Knee. Am J Knee Surg., Vol 2, No 4: 153-9
3. AKISUE, T.; STULBERG, B. N.; BAUER, T. W.; McMAHON, J. T.; WILDE, A. H.; KUROSAKA, M. : 2002. Histologic Evaluation of Posterior Cruciate Ligaments From Osteoarthritic Knees. Clin Orthop., Vol 1 (400).July 2002.165-73
4. ALI, S. Y. : 1980. The occurrence of apatite crystals in osteoarthritic cartilage. Bone and Joint Surg., 62B: 257
5. ALM, A.; STRÖMBERG, B. : 1974. Vascular anatomy of the patellar and cruciate ligaments. A Microangiographic and Histologic Investigation in the dog. Acta chir. Scand., Suppl. 445: 25-35
6. AMIEL, D.; ISHIZUE, K. K.; HARWOOD, F. L.; KITABAYASHI, L.; AKESON, W. H. : 1989. Injury of the Anterior Cruciate Ligament: The Role of Collagenase in Ligament Degeneration. J. Orthop. Res., 7: 486-93
7. APPEL, M.; GRADINGER, R. : 1989a. Die Architektur des Kreuzbandaufbaus. Praktische Sporttraumat. und Sportmedizin 1/89 Vol. 5: 12-6
8. APPEL, M.; HAWE, W.; GRADINGER, R. : 1989b. Topographische Anatomie der Kreuzbandinsertionen unter dem Gesichtspunkt der Kreuzbandplastik. Praktische Sport-Traumatologie und Sportmedizin, 1/89: 19-23
9. ARNOCZKY, S. P. : 1983. Anatomy of the Anterior Cruciate Ligament. Clin Orthop., 172: 19-25
10. ARNOCZKY, S. P.; MARSHALL, J. L. : 1977. The Cruciate Ligaments of the Canine Stifle: An Anatomical and Functional Analysis. Am. J. Vet. Res., 38(11): 1807-14

11. BENEDETTO, K. P. : 1985. Der Ersatz des vorderen Kreuzbandes mit dem vasculär gestielten zentralen Drittel des Ligamentum patellae. Unfallchirurg, 88: 182-188
12. BUTLER, D. L.; GROOD, E. S.; NOYES, F. R.; ZERNICKE, R. F.; BRACKETT, K. : 1984. Effects of structure and strain measurement technique on the material properties of young human tendons and fascia. Biomechanics, 17: 579-96
13. BUTLER, D. L.; NOYES, F. R.; GROOD, E. S. : 1980. Ligamentous Restraints to Anterior-Posterior Drawer in the Human Knee. A Biomechanical Study. J. Bone Joint Surg., 62-A: 259
14. CAMERON, M.; BUCHGRABER, A.; PASSLER, H.; VOGT, M.; THONAR, E.; FU, F.; EVANS, C. H. : 1997. The natural history of the anterior cruciate ligament-deficient knee. Changes in synovial fluid cytokine and keratane sulfate concentrations. Am J Sports Med , Nov; 25(6): 751-4
15. CASSCELLS, S. W. : 1978. Gross Pathological Changes in the Knee Joint of the Aged Individual. a Study of 300 Cases. Clin. Orthop., 132: 225-32
16. CASTOR, C. W. : 1960. The Microscopic Structure of Normal Human Synovial Tissue. Arthritis and Rheumatism, 3: 140-59
17. CHANG, D. G.; IVERSON, E. P.; SCHINAGL, R. M.; SONODA, M.; AMIEL, D.; COUTTS, R. D.; SAH, R. L. : 1997. Quantitation and localization of cartilage degeneration following the introduction of osteoarthritis in the rabbit knee. Osteoarthritis Cartilage , Sep; 5(5): 357-72
18. CLARK, J. M.; SIDLES, J. A. : 1990. The Interrelation of Fiber Bundles in the Anterior Cruciate Ligament. Orthop. Res., 8: 180-8
19. CUSHNER, F. D.; LA ROSA, D. F.; VIGORITA, V. J.; SCUDERI, G. R.; SCOTT, W. N.; INSALL, J.N. : 2003. A Quantitative Histologic Comparison: ACL Degeneration in the Osteoarthritic Knee. J Arthroplasty, Vol.18, No. 6: 687-92
20. DANYLCHUK, K. D.; FINLAY, J. B.; KRCEK, J. P. : 1978. Microstructural Organisation of Human and Bovine Cruciate Ligaments. Clin. Orthop., 131: 294-8
21. DEDRICK, D. K.; GOLDSTEIN, S. A.; BRANDT, K. D.; O'CONNOR, B. L.; GOULET, R. W.; ALBRECHT, M. : 1993. A longitudinal study of subchondral plate and trabecular bone in cruciate deficient dogs with osteoarthritis followed up for 54 months. Arthritis Rheum (US), 36(10): 1460-7
22. DETENBECK, L. C. : 1974. Function of the cruciate ligaments in knee stability. J. Sports Med., 2(4): 217-21
23. DETTMER, N.; BARZ, B. : 1977. Morphologische Veränderungen der synovialen Gelenkkapselanteile bei Arthrosis deformans. Arch. Orthop. Unfallch., 89: 61-79
24. ELLISON, A. E.; BERG, E. E. : 1985. Embryology, Anatomy, and Funktion of the Anterior Cruciate Ligament. Orthop. Clin. North Am., 16: 3-14
25. ELMORE, S. M.; MALMGREN, R. A.; SOKOLOFF, L. : 1963. Sclerosis of Synovial Blood Vessels. Bone and Joint Surg., 45: 318-26
26. FICAT, P. : 1977. Le debut de l'arthrose. Perspectives physio-pathologiques, nosologiques et therapeutiques. Revue de Chirurgie orthop., 63: 323-43

27. FICK, R. . 1904. Handbuch der Anatomie und Mechanik der Gelenke unter Berücksichtigung der bewegenden Muskeln. Erster Teil: Anatomie der Gelenke. Gustav Fischer, Jena
28. FINK, C.; HOSER, C.; BENEDETTO, K. P. : 1994. Arthroseentwicklung nach Ruptur des vorderen Kreuzbandes. Ein Vergleich operativer und konservativer Therapie. Unfallchirurg, 97(7): 357-61
29. FLORIDI, A.; IPPOLITO, E.; POSTACCINI, F.: 1981. Age-related changes in the metabolism of tendon cells. Conn. Tissue Res., 9: 95-7
30. FRIEDERICH, N. F.; O'BRIEN, W. R. : 1993. Gonarthrose nach Verletzung des vorderen Kreuzbandes: Eine Multizenter-, Langzeitstudie. Unfallchir. Versicherungsmed. (Sui), 86(2): 81-9
31. GAY, B.; HEINE, H.; ARBOGAST, R. : 1983. Elektronenmikroskopische Befunde an makroskopisch intakten Kreuzbändern beim Hämarthros. Unfallheilkunde, 86: 170-2
32. GIRGIS, F. G.; MARSHALL, J. L.; AL MONAJEM, A. R. S. : 1975. The Cruciate Ligaments of the Knee Joint. Anatomical, Functional and Experimental Analysis. Clin. Orthop., 106: 216-31
33. HACKENBRUCH, W.; SCHMIEBUSCH, H.; MÜLLER, W.; STAUBESAND, J. : 1984. Arthroscopy and electron microscopy following anterior cruciate reconstruction. Vortrag auf 1. ESKA in Berlin 1984
34. HAGENA, F.-W.; HOFMAN, G. O.; MITTLMEIER, T.; WASMER, G.; BERGMANN, M. : 1989. The cruciate ligaments in knee replacement. Int Orthop , 13: 13-6
35. HALATA, Z.; HAUS, J. : 1989. The ultrastructure of sensory nerve endings in human anterior cruciate ligament. Anatomy and Embryology, 179; 5: 415-21
36. HAUS, J. : 1986. Zur bindegewebigen Struktur des vorderen Kreuzbandes - eine rasterelektronenmikroskopische Studie an artefiziellen Oberflächen. Kolloquium des Arbeitskreises für Elektronenmikroskopische Direktabbildung und Analyse von Oberflächen. 16.-19.09.1986 in Aachen
37. HAUS, J. : 1992. Hämarthros mit Fettaggen bei Rupturen des vorderen Kreuzbandes? Eine klinische und histologische Studie. Arthroskopie, 5: 50-5
38. HAUS, J. : 1996. Zur Innervation des vorderen Kreuzbandes beim Menschen. Habilitationsschrift, LMU München
39. HAUS, J.; REFIOR, H. J. : 1987. A study of the synovial and ligamentous structure of the anterior cruciate ligament. Int. Orthop., 11: 117-24
40. HAUS, J.; REFIOR, H. J. : 1988. Zur Anatomie und Histologie des vorderen Kreuzbandes. Orthop. Praxis, 24: 296-8
41. HERT, W. : Die „Critical Point“-Methode. Aus einer Begleitschrift der Dr. Walter Hert Mikrotechnik KG zum Polaron Mod. 300 „Critical Point“-Apparat.
42. HEY GROVES, E. W. : 1920. The crucial ligaments of the knee joint: Their function, rupture, and the operative treatment of the same. Br. J. Surg., 7: 505-15
43. HÖNIGSCHMIED, J. : 1893. Leichenexperimente über die Zerreibungen der Bänder im Kniegelenk. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 36: 590
44. HOLZMÜLLER, W.; WEHMEYER, M.; REHM, K. E.; PERREN, S. M. : 1994. Histologische Untersuchungen zum Ersatz des vorderen Kreuzbandes mit PDS-augmentierten Patellarsehnentransplantaten. Unfallchirurg, 97(3): 144-50

45. HUKINS, D. W. L.; KIRBY, M. C.; SIKORYN, T. A.; ASPDEN, R. M.; COX, A. J. : 1990. Comparison of Structure, Mechanical Properties, and Functions of Lumbar Spinal Ligaments. *Spine*, 15(8): 787-95
46. KARNOVSKY, M. J. : 1965. A Formaldehyde-Glutaraldehyde Fixative of High Osmolality for Use in Electron Microscopy. *Cell Biology*, 27: 137A-8A
47. KENNEDY, J. C.; WEINBERG, H. W.; WILSON, A. S. : 1974. The Anatomy and Function of the Anterior Cruciate Ligament. *Bone and Joint Surg.*, 56A: 223-35
48. KIRKEBY, S.; MOE, D. : 1986. Studies on the actions of glutaraldehyde, formaldehyde, and mixtures of glutaraldehyde and formaldehyde on tissue proteins. *Acta histochem.*, 79: 115-21
49. KLEINBART, F. A.; BRYK, E.; EVANGELISTA, J.; SCOTT, W. N.; VIGORITA, V. J. : 1996. Histologic comparison of posterior cruciate ligaments from arthritic and age-matched knee specimens. *J Arthroplasty*. Sep;11(6): 726-31
50. KORKALA, O.; RUSANEN, M.; GRÖNBLAD, M. : 1984. Healing of Experimental Ligament Rupture: Findings by Scanning Electron Microscopy. *Arch. Orthop. Trauma. Surg.*, 102: 179-82
51. KÜSSWETTER, W.; REFIOR, H. J. : 1985. Vergleichende licht- und rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen zum Aufbau der knöchernen Bandinsertionen. *Orthop.*, 123: 876-9
52. MANKIN, H. J.; DORFMAN, H.; LIPPIELLO, L.; ZARINS, A. : 1971. Biomechanical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips. *J. Bone Joint Surg* 53-A: 523-37
53. MENSCHIK, A. : 1974. Mechanik des Kniegelenkes, 1. Teil. *Z Orthop* 112: 481-95
54. MINE, T.; KAWAI, S. : 1995. Ultrastructural Observations on the Ossification of the Supraspinous Ligament. *Spine*, 20(3): 297-302
55. MINNS, R. J.; SODEN, P. D.; JACKSON, D. S. : 1973. The role of the fibrous components and ground substance in the mechanical properties of biological tissues: A preliminary investigation. *Biomechanics*, 6: 153-65
56. MOHR, W. : 1984. Gelenkrankheiten. Thieme, Stuttgart-New York
57. MOHR, W. : 1987. Pathologie des Bandapparates. Sehnen, Sehnenscheiden, Faszien, Schleimbeutel. Springer Verlag
58. MOHR, W.; WESSINGHAGE, D. : 1981. Zur Ultrastruktur der Detritus-Synovitis („Hydroxylapatit-Synovitis?“). *Orthopädie*, 119: 463-8
59. MÜLLER, W. : 1982. Das Knie. Springer, Berlin Heidelberg New York
60. NEURATH, M. F.; STOFFT, E.; NEURATH, F.; DAMMSHÄUSER, J. : 1989. Kollagene, elastische und argyrophile Fasersysteme der Ligamenta cruciata bei gesundem und rheumatisch verändertem Kniegelenk. Vortrag bei der 84. Versammlung der anatomischen Gesellschaft in Ulm 19.-22.03.1989
61. NEURATH, M. F. : 1990. Meniskus und Kreuzbandveränderungen bei rheumatoider Arthritis. Dissertation JGU Mainz
62. NEURATH, M. F.; STOFFT, E. : 1992a. Faszikuläre und subfaszikuläre Architektur der Ligamenta cruciata. *Unfallchirurgie*, 18: 125-32

63. NEURATH, M. F.; STOFFT, E.: 1992b. Collagen ultrastructure in ruptured cruciate ligaments. An electron microscopic investigation. *Acta Orthop. Scand.*, 63(5): 507-10
64. NEURATH, M. F. : 1993. Detection of Luse bodies, spiralled collagen, dysplastic collagen, and intracellular collagen in rheumatic connective tissues: an electron microscopic study. *Ann. Rheum. Dis.*, 52: 278-84
65. NEYRET, P.; DONELL, S. T.; DE JOUR, D.; DE JOUR, H. : 1993. Partial menisectomy and anterior cruciate ligament rupture in soccer players. A study with a minimum 20-year follow up. *Am J Sports Med.*, 21(3): 455-60
66. O'DONOGHUE, D. H. : 1963. A Method for Replacement of the Anterior Cruciate Ligament of the Knee. *Bone and Joint Surg.*, 45A: 905-24
67. O'CONNOR, P.; OATES, K.; GARDNER, D. L.; MIDDLETON, J. F. S.; ORFORD, C. R.; BRERETON, J. D. : 1985. Low temperature and conventional scanning electron microscopic observations of dog femoral condylar cartilage surface after anterior cruciate ligament division. *Ann. Rheum. Dis.*, 44: 321-7
68. REIMER, L.; PFEFFERKORN, G. : 1977. *Rasterelektronenmikroskopie*. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg New York, 1-282
69. ROBICHON, J.; ROMERO, C. : 1968. The functional anatomy of the knee joint, with special reference to the medial collateral and anterior cruciate ligaments. *Can. J. Surg.*, 11: 36-40
70. ROBINSON et al : 1985. *Präparationsmethodik in der Elektronenmikroskopie*. Eine Einführung für Biologen und Mediziner. Springer Verlag
71. ROMEIS, B. : 1989. *Mikroskopische Technik*. Urban und Schwarzenberg, 17. Aufl., 87-8
72. ROSENBAUER, K. A.; KEGEL, B. H. : 1978. *Rasterelektronenmikroskopische Technik*. Präparationsverfahren in Medizin und Biologie. Thieme, Stuttgart, 1-241
73. SAH, R. L.; YANG, A. S.; CHEN, A. C.; HANT, J. J.; HALILI, R. B.; YOSHIOKA, M.; AMIEL, D.; COUTTS, R. D. : 1997. Physical properties of rabbit articular cartilage after transection of the anterior cruciate ligament. *J Orthop Res* , Mar; 15(2): 197-203
74. SCHINZ, H. R. et al. : 1979. *Lehrbuch der Röntgendiagnostik in 5 Bänden*. Band II Teil 1, 6. Auflage; Thieme Verlag: 787-816
75. SCHULTZ, R. A.; MILLER, D. C.; KERR, C. S.; MICHELI, L. : 1984. Mechanoreceptors in Human Cruciate Ligaments. *Bone and Joint Surg.*, 66: 1072-76
76. SEITZ, H.; CHRYSOPOULOS, A.; EGKHER, E.; MOUSAVI, M. : 1994. Langzeitergebnisse nach vor-derem Kreuzbandersatz im Vergleich zur konservativen Therapie. *Chirurg*, 65(11): 992-8
77. SHELBOURNE, K. D.; STUBE, K. C. : 1997. Anterior cruciate ligament-deficient knee with degenerative arthrosis: treatment with an isolated autogenous patellar tendon ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* , 5(3): 150-6
78. SNOOK, G. A. : 1983. A Short History of the Anterior Cruciate Ligament and the Treatment of Tears. *Clin. Orthop.*, 172: 11-3
79. UHTHOFF, H. K. : 1974. Calcifying Tendinitis, an Active Cell-Mediated Calcification. *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.*, 366: 51-8



80. VIIDIK, A. : 1980. Interdependence between Structure and Function in Collagenous Tissues. *Biology of Collagen*, Ed: Viidik - Vuust, Academic Press London, 257-80
81. VILENSKY, J. A.; O`CONNOR, B. L.; BRANDT, K. D.; DUNN, E. A.; ROGERS, P. I. : 1997. Serial kinematic analysis of the canine hindlimb joints after deafferentation and anterior cruciate ligament transection. *Osteoarthritis Cartilage* , May; 5(3): 173-82
82. WEXLER, G.; HURWITZ, D. E.; BUSH-JOSEPH, C. A.; ANDRIACCHI, T. P.; BACH, B. R. Jr : 1998. Functional gait adaptations in patients with anterior cruciate ligament deficiency over time. *Clin Orthop* , Mar; 348: 166-75
83. WOLF, H. : 2003. Die lichtmikroskopischen Veränderungen des vorderen Kreuzbandes bei Arthrose des menschlichen Kniegelenkes. *Dissertation LMU München*.
84. WOO, L. Y.; NEWTON, P. O.; MACKENNA, D. A.; LYON, R. M. : 1992. A comparative evaluation of the mechanical properties of the rabbit medial collateral and anterior cruciate ligaments. *J Biomechanics*, 25: 377-86
85. WOO, S. L. Y. : 1982. Mechanical properties of tendons and ligaments. *Biorheology*, 19: 385-96
86. YAHIA, H.; DROUIN, G.; MAURAS, G.; GARZON, S.; RIVARD, Ch.-H. : 1989a. Degeneration of the Human Lumbar Spine Ligaments. An Ultrastructural Study. *Path. Res. Pract.*, 184: 369-75
87. YAHIA, L.-H.; DROUIN, G. : 1989b. Microscopical Investigation of Canine Anterior Cruciate Ligament and Patellar Tendon: Collagen Fascicle Morphology and Architecture. *Orthop. Res.*, 7: 243-51
88. YOSHIOKA, M.; COUTTS, R. D.; AMIEL, D.; HACKER, S. A. : 1996. Characterization of a model of osteoarthritis in the rabbit knee. *Osteoarthritis Cartilage* , Jun; 4(2): 87-98
89. ZAHM, H. : 1964. Die Ligamenta decussata im gesunden und arthrotischen Kniegelenk des Hundes. *Dissertation an der LMU München*, 1964
90. ZIMNY, M. L.; SCHUTTE, M.; DABEZIES, E. : 1986. Mechanoreceptors in the human anterior cruciate ligament. *Anatomical record* , Feb; 214, 2; 204-9

## 7. Lebenslauf

Björn Thorsten Stumpenhausen  
geb.: 07.03.1970 in Rendsburg

Eichendorffstr. 17, 10115 Berlin  
ledig, evangelisch

### Schulbildung:

---

8/76-7/80	<b>Grundschule Schilksee</b>	<i>Kiel</i>
8/80-5/89	<b>Gymnasium Hebbelschule</b>	<i>Kiel</i>

### Grundwehrdienst:

---

6/89-8/89	<b>Marineversorgungsschule</b>	<i>List/Sylt</i>
9/89-9/90	<b>Marinefliegergeschwader 5</b>	<i>Kiel</i>

### Studium:

---

10/90-9/93	<b>Christian-Albrechts-Universität</b> Humanmedizin und Sportmedizin	<i>Kiel</i>
10/93-5/97	<b>Ludwig-Maximilians-Universität</b> Humanmedizin, Staatsexamen (gut)	<i>München</i>
10/93-9/95	<b>Technische Universität</b> Sportmedizin	<i>München</i>

### Klinische Tätigkeit:

---

8/97-2/99	<b>Martin-Luther-Krankenhaus</b> Arzt im Praktikum, Unfallchirurgie	<i>Berlin</i>
2/99-8/99	<b>Dominikus Krankenhaus, Dr. v. Rüdiger</b> Assistenzarzt, Fußchirurgie	<i>Berlin</i>
9/99-5/01	<b>Martin-Luther-Krankenhaus</b> Assistenzarzt, Unfallchirurgie	<i>Berlin</i>
6/01-6/02	<b>St. Joseph-Krankenhaus</b> Assistenzarzt, Visceral- und Gefäßchirurgie	<i>Berlin</i>
seit 7/02	<b>Martin-Luther-Krankenhaus</b> Visceral- und Gefäßchirurgie, z.Zt. Weiterbildung für Unfallchirurgie	<i>Berlin</i>
09.03.04	<b>Facharzt für Chirurgie</b>	

## 8. Danksagung

Ich möchte allen Personen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben, sehr herzlich danken.

PD Dr. Joachim Haus und Dr. F.-J. Stephan danke ich für die Überlassung des Themas und die vielen kritischen Anmerkungen bei Korrekturen.

Frau Anette Gebauer, Frau Weinhard und Herrn Thielke gebührt Dank für die Unterstützung bei dem rasterelektromikroskopischem Präparationsgang.

Ich danke Professor Putz für die Unterstützung am Lehrstuhl I für Anatomie, die geduldige Begleitung des Projektes und die abschließende Realisierbarkeit der Dissertation.

Dank an die Kollegen Dr. Thomas Cierpinski und Dr. Robert Wentrup für die Unterstützung bei der EDV und den Schreifarbeiten.

Diese Arbeit entstand mit der Unterstützung der SANDER-Stiftung.