

Institut für Pathologie  
an den Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil - Universitätsklinik -  
der Ruhr-Universität Bochum  
Direktor: Prof. Dr. med. K. M. Müller

---

**Zyklops-“Tumor“:  
Morphologische und  
immunhistochemische Befunde**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
einer  
Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von  
Jila Maki  
aus Teheran, Iran  
2002

Dekan: Prof. Dr. med. G. Muhr  
Referent: Prof. Dr. A. Fisseler - Eckhoff  
Korreferent: Prof. Dr. J. Krämer

Tag der Mündlichen Prüfung: 07. Januar 2003

<b>I. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>I.1. Vorderes Kreuzband</b> .....	<b>3</b>
I.1.1. Entwicklungsgeschichte .....	3
I.1.2. Anatomie .....	4
I.1.3. Innervation .....	5
I.1.4. Vaskularisation.....	6
I.1.5. Kinematik .....	8
<b>I.2. Vordere Kreuzbandruptur (VKB-Ruptur)</b> .....	<b>10</b>
I.2.1. Verletzungsmechanismen und dessen Folgen .....	10
I.2.2. Symptomatik .....	11
I.2.3. Klinische Diagnostik .....	12
I.2.4. Therapiemöglichkeiten.....	13
I.2.5. Operative Therapie.....	14
I.2.6. Operationstechnik beim autologen Patellarsehnentransplantat .....	15
I.2.7. Postoperative Komplikationen .....	16
<b>I.3. Fragestellung</b> .....	<b>18</b>
<b>II. Material und Methoden</b> .....	<b>19</b>
<b>II.1. Untersuchungsgut</b> .....	<b>19</b>
II.1.1. Patientendatei .....	19
II.1.2. Vergleichsmaterial: VKB und Patellarsehnenproben aus menschlichen Kniegelenken. 20	
II.1.3. Autoptische Gewinnung des vorderen Kreuzbandes und der Patellarsehne.....	20
<b>II.2. Aufbereitung der Proben</b> .....	<b>21</b>
<b>II.3. Immunhistochemische Färbung nach APAAP- Methode</b> .....	<b>22</b>
II.3.1. Aufbereitung der Autopsiepräparate .....	24
<b>II.4. Morphologische Beurteilungskriterien</b> .....	<b>25</b>
II.4.1. Autopsiegut .....	25
II.4.2. Operationspräparate .....	25
<b>III. Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
III.1.1. Geschlechts- und Altersverteilung des Kollektivs.....	26
III.1.2. Ursachen der vorderen Kreuzbandruptur (VKB-Ruptur) .....	26
III.1.3. Häufigkeit des Zyklops-“Tumors“ .....	30
III.1.4. Lokalisation des Zyklops-“Tumors“ .....	31
III.1.5. Durchschnittliche Größe der Präparate .....	31

III.1.6.	Durchschnittlicher zeitlicher Abstand zwischen der VKB-Ruptur und der VKB-Ersatzplastik .....	33
III.1.7.	Durchschnittlicher zeitlicher Abstand zwischen der VKB-Ersatzplastik und dem Nachweis des Zyklops-“Tumors“ .....	34
III.1.8.	Begleitende Erkrankung und Einschränkung des Kniegelenks .....	34
<b>III.2.</b>	<b>Bedeutung anderer Untersuchungsverfahren .....</b>	<b>36</b>
<b>III.3.</b>	<b>Makroskopischer Befund des Zyklops-“Tumors“ .....</b>	<b>38</b>
III.3.1.	Mikroskopischer Befund des Zyklops-“Tumors“ .....	42
III.3.2.	Immunhistochemische Charakterisierung des Zyklops-“Tumors“ .....	48
<b>III.4.</b>	<b>Vergleichskollektiv: Vorderes Kreuzband und Patellarsehne .....</b>	<b>53</b>
III.4.1.	Lichtmikroskopische Befunde des vorderen Kreuzbandes (VKB) und der Patellarsehne im Vergleich zum Zyklops-“Tumor“ .....	54
III.4.2.	Immunhistochemische Untersuchungen des vorderen Kreuzbandes und der Patellarsehne .....	55
III.4.3.	Vordere Kreuzbandruptur.....	56
III.4.4.	Histomorphologische Befunde in der reparativen Phase - Fallbeispiel .....	56
III.4.5.	Immunhistochemische Untersuchungen der VKB-Ruptur .....	57
<b>III.5.</b>	<b>Fallbeispiele.....</b>	<b>58</b>
<b>IV.</b>	<b><i>Diskussion</i> .....</b>	<b>63</b>
<b>IV.1.</b>	<b>Ziel und zugrundeliegende Hypothesen der Studie .....</b>	<b>63</b>
<b>IV.2.</b>	<b>Histomorphologie und Pathogenese des vorderen Kreuzbandes und der Patellarsehne .....</b>	<b>65</b>
IV.2.1.	Histomorphologische Unterschiede zwischen Patellarsehne, vorderem Kreuzband und Zyklops-“Tumor“ .....	65
IV.2.2.	Vergleichende Analyse der Kollagenfibrillen des vorderen Kreuzbandes und der Patellarsehne .....	67
<b>IV.3.</b>	<b>Gewebeveränderungen nach vorderer Kreuzbandruptur (VKB-Ruptur).....</b>	<b>71</b>
<b>IV.4.</b>	<b>Histomorphologie und Pathogenese des Zyklops-“Tumors“.....</b>	<b>74</b>
IV.4.1.	Untersuchung der Kollagenfibrillen bei verschiedenen Zyklops- „Tumoren“ .....	74
IV.4.2.	Differenzierung zwischen lokalisierter und generalisierter Arthrofibrose .....	77
IV.4.3.	Pathogenetische Aspekte bei der Entstehung des Zyklops“Tumors“ .....	80
IV.4.4.	Prävention des Zyklops-“Tumors“ .....	85
<b>V.</b>	<b><i>Zusammenfassung</i>.....</b>	<b>86</b>
<b>VI.</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i>.....</b>	<b>87</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

**Abb.**     **Abbildung**

**Alc**     **Alcianblau**

**APAAP**   **Alkalische Phosphatase-Antialkalische Phosphatase**

**ET**     **Embryonaltag**

**H-Alc**     **Hyaluronidase-Alcianblau**

**LCA**     **Ligamentum Cruciatum Anterius**

**LP**     **Ligamentum patellae**

**LT**     **Lebenstag**

**Tab.**     **Tabelle**

**VKB**     **Vorderes Kreuzband**

**HKB**     **Hinteres Kreuzband**

## I. Einleitung

Durch die steigenden Anforderungen im Leistungssport und die immer noch ansteigende Zahl der Personen, die Breiten- und Freizeitsport betreiben, haben Häufigkeit und Schweregrad der Kniegelenksverletzungen in den letzten Jahren ständig zugenommen. Eine größere Anzahl dieser Verletzungen betrifft das vordere Kreuzband (VKB), dessen Ruptur nach wie vor im Behandlungsergebnis als besonders problematisch gilt.

Seit Einführung der ersten plastischen Kreuzbandchirurgie durch F. LANGE (1907) sind über 90 Jahre vergangen, in denen eine Vielzahl von Versuchen mit unterschiedlichen Operationsmethoden und Ersatzmaterialien durchgeführt worden sind. Als Therapiemaßnahmen bei der VKB-Ruptur bieten sich die VKB-Naht oder die VKB-Plastik an, wobei sich die autogene Ersatzplastik durch Anteile des Ligamentum patellae durchgesetzt hat.

Der Erfolg dieser plastischen Versorgung wird maßgeblich von dem Operationszeitpunkt, den chirurgischen Methoden und der Technik sowie dem Transplantat und der Rehabilitation bestimmt.

Nach autologer Patellarsehnen-Transplantation können Komplikationen wie zum Beispiel Ruptur der Patellarsehne, anschließende Infekte und der Zyklops-“Tumor“ entstehen.

### **Zyklops-“Tumor“: Begriffsbestimmung**

Beim Zyklops-“Tumor“ handelt es sich um einen keulenartigen Pseudotumor, der nach einer Kreuzbandersatzoperation mit autologen Patellarsehnen am tibialen Ansatz der Kreuzbandplastik auftreten kann. 1986 beobachtete ERIKSSON erstmalig nach der VKB-Ersatzplastik eine Transplantathyperplasie mit Streckausfall, die durch physikalische Therapie nicht aufgehoben werden konnte. JACKSON u. SCHAEFER (1990) bezeichneten diese Erscheinung als „**Cyclops Syndrom**“. Damit wollten sie die große Ähnlichkeit dieses Pseudotumors mit einer besonderen Spezies kleiner Flusskrebse, den sogenannten Hüpfertlingen bzw. Cyclops, erläutern (Abb. 12b, S. 36).

Der Zyklops-“Tumor“ führt zu einer persistierenden Bewegungseinschränkung im Kniegelenk, einer Verringerung der Patellamobilität, Patellaschmerzen, einem Beuge- und/ oder Streckdefizit mit hartem Schlag und schließlich, als

Spätfolge, zu einer Patella baja mit Retropatellararthrose. Typisch für den Zyklops-„Tumor“ ist die fehlende oder geringe Schmerzhaftigkeit, da nur wenige nervale Strukturen ausgebildet sind.

Seit der ersten Veröffentlichung der Studie über das Zyklops-Syndrom von JACKSON u. SCHAEFER (1990) haben sich nur wenige Wissenschaftler mit diesem Thema befaßt. Deshalb sind noch viele Fragen zur Morphologie und Entwicklung des Zyklops-„Tumors“ offen.

Die vorliegenden Untersuchungen haben das Ziel, das morphologische Bild dieses „Tumors“ einschließlich seiner Entwicklung zu erklären. Dazu sollen hier zuerst die Grundkenntnisse über das VKB und die Patellarsehne repetiert werden.

## **I.1. Vorderes Kreuzband**

### **I.1.1. Entwicklungsgeschichte**

Embryologische Untersuchungen haben gezeigt, daß die Entwicklung des Kniegelenks in der Wirbeltierreihe grundsätzlich gleichartig verläuft, so daß experimentelle Befunde an Amphibien und Vögeln auch Aussagen über Entwicklungsvorgänge beim Säuger, einschließlich des Menschen, erlauben. Verschieden sind jedoch die zeitlichen Entwicklungsabläufe. Beim Menschen können die Gelenke bereits in der 6. Embryonalwoche nachgewiesen werden (GARDNER u. O'RAHILLY, 1968). Der Gelenkspalt erscheint am Ende des 2. Lebensmonats.

WASSILEV (1960) untersuchte die Kniegelenksentwicklung bei Wistarratten vom 14. Embryonaltag (ET) bis zum 21. Lebenstag (LT).

Er fand heraus, daß bis zum 14. ET die Anlagen der hinteren Extremitäten nur von undifferenziertem Mesenchym gebildet werden. Am Ende des 14. ET können Verdichtungen des Mesenchyms im Bereich der späteren Knochenanlage nachgewiesen werden. Es deutet sich ebenfalls eine Gelenkzwischenzone an (WASSILEV, 1960).

Am 16. ET kommt es in der Mitte der Gelenkzwischenzone zu einer Mesenchymverdichtung. Die abgeflachten Zellen orientieren sich senkrecht zur Extremitätenachse. Elektronenmikroskopisch zeichnen sie sich durch einen länglich ovalen Kern mit schmalem, organellenarmem Zytoplasma aus.

Am 17. ET können an den entsprechenden Stellen in der Gelenkzwischenzone die Anlagen der Kreuzbänder und Menisken nachgewiesen werden. Lichtmikroskopisch sind im Bereich der Meniskusanlage die Zellen sehr organellenreich.

Gelegentlich kommt es zu einer polaren Anhäufung des reichlich vorhandenen rauhen endoplasmatischen Retikulums sowie von Golgischläuchen und Vesikeln. Im Interzellularraum befinden sich zahlreiche Kollagenfasern.

Am 18. Embryonaltag (ET) werden elektronenmikroskopisch schmale Spalträume sichtbar. Man findet Zellveränderungen verschiedenen Ausmaßes. Die Kerne der betroffenen Zellen können geschrumpft erscheinen und verdichtet sein. Die von den geschilderten Veränderungen nicht betroffenen

Abschnitte der mittleren Gelenkzwischenzone werden im Laufe der weiteren Entwicklung zum Aufbau der Gelenkfläche der benachbarten Skelettanlagen benutzt.

Am 20. und 21. ET. haben sich die Interzellularspalten in der Gelenkzwischenzone weiter vergrößert. Sie bilden die Anlage der Gelenkhöhle. Diese ist zunächst schmal und wird von locker gebautem Synovialmesenchym umgeben.

Am Ende der 3. Lebenswoche ist die Entwicklung von Gelenkflächen, Menisken und Kreuzbändern weitgehend abgeschlossen.

Ab der 4. Lebenswoche verhält sich das Kniegelenk der Ratte wie das eines erwachsenen Tieres.

In der Literatur wird die Herkunft des Mesenchyms der Gelenkzwischenzone wiederholt diskutiert. Das Gelenkmesenchym entstammt dem umliegenden, z.B. subkutanen Mesenchym und wandert von dort in das Gebiet zwischen den Knochenanlagen ein (HAGEN-TORN, 1882).

Das Mesenchym der Gelenkzwischenzone am Kniegelenk der Ratte ist ortsbeständig und durchläuft eine von der Umgebung unabhängige eigene Entwicklung. Dabei kommt es in früheren Stadien (16.-17. ET) zu einer Gliederung in eine mehr zentral gelegene, zunächst dichtere und eine periphere, locker aufgebaute Zone. Die zentrale Zone stellt eine Besonderheit bei der Bildung der Gelenkhöhle und der Gelenkflächen der angrenzenden Skeletteile dar, die periphere Zone ist für die Entstehung der Synovialmembran zuständig (WASSILEV, 1960).

### **I.1.2. Anatomie**

Die intraartikulären Kreuzbänder sind das zentrale Führungselement des Kniegelenks. Sie sorgen für die Kontrolle des Bewegungsablaufes.

Das vordere Kreuzband (VKB) läuft von anteromedial tibial in der Fossa interkondylaris nach posterolateral zur Innenseite des lateralen Femurkondylus. Es verhindert die Luxation des Kniegelenks nach vorne sowie die übermäßige Kniegelenksrotation.

Das kräftigere hintere Kreuzband zieht vom medialen Femurkondylus vorne zur Area interkondylaris posterior tibiae zwischen den beiden Meniskusansätzen.

Es blockiert die Luxation des Tibiaplateaus nach dorsal und es wirkt synergistisch mit dem Streckapparat.

Sowohl das vordere als auch das hintere Kreuzband sind, da entwicklungsgeschichtlich von dorsal in das Kniegelenk einwandernd, nur ventral zu 2/3 von der Membrana synovialis bedeckt (JÄGER, 1973).

Die Gelenkinnenhaut legt sich in der Fossa interkondylaris ventral um die Kreuzbänder. Die Eminentia interkondylaris schließt beide Gebilde vom eigentlichen Gelenkbinnenraum aus.

Die fibröse Kapsel zieht flächenhaft von der Rückseite der Oberschenkelrollen zur hinteren Begrenzung des Schienbeinkopfes. Dadurch liegen die Kreuzbänder und die Eminentia interkondylaris zwischen synovialer und fibröser Kapselschicht.

Das VKB ist posterolateral von zottenreichem Gewebe umgeben und vom hinteren Kreuzband getrennt (HAGEN-TORN 1882).

Die durchschnittliche Länge der längsten Fasern beträgt 36,34 mm, die der kürzesten 17,75 mm. Im intermediären Teil des Bandes wurde eine durchschnittliche Dicke (dorsoventral) von 3,84 mm und eine entsprechende Breite (mediolateral) von 9,14 mm ermittelt (KUMMER u. YAMAMOTO 1988).

### **I.1.3. Innervation**

Die aktuelle Stabilisierung und Führung eines Gelenks ist abhängig von den einwirkenden Kräften und entsprechenden Muskelreflexen. Neben den Muskel- und Sehnenspindeln sind hierfür Hautrezeptoren und ganz wesentlich Rezeptoren in Kapseln und Bändern verantwortlich. Diese Rezeptoren haben reflexogene, perzeptive und nozizeptive Funktionen ((MÜLLER 1982).

Das VKB erhält vom Nervus tibialis Nervenfasern, die mit periligamentären und synovialen Blutgefäßen verlaufen. Es wurde den meisten Fasern, da sie mit den Blutgefäßen verlaufen, eine vasomotorische Funktion, den wenigen isoliert verlaufenden eine propriozeptive Funktion zugeschrieben (ARNOCZKY 1983).

Die Mechanorezeptoren werden wirksam, wenn Gelenkbewegungen über das Normale hinausgehen bzw. so stark sind, daß Verletzungen der Kapsel-Band-Strukturen drohen.

Es gelang GRÜBER u. Mitarbeitern (1986), elektrophysiologisch einen Reflexbogen zwischen dem vorderen Kreuzband und der ischiokuralen Muskulatur nachzuweisen.

Der Ausfall dieses, als LCA-Reflex (Ligamentum Cruciatum Anterius-Reflex) bezeichneten Fremdre reflexes, ist eine der Ursachen der zum Teil unzureichenden Ergebnisse nach plastischer Versorgung einer vorderen Kreuzbandruptur (GRÜBER u. Mitarbeiter 1986).

#### **I.1.4. Vaskularisation**

Die Durchblutung des vorderen Kreuzbandes erfolgt im wesentlichen von dorsal her aus der Arteria genus media, die aus der Arteria poplitea am hinteren Femur entspringt und sich nach vorne durch die Gelenkkapsel in den interkondylären Graben zieht (SCAPINELLI 1968) .

Das hintere Kreuzband wird von 4 Ästen versorgt, die sich regelmäßig über seine gesamte Länge verteilen. Jeweils ein Hauptast geht auf Höhe der Kreuzungsstelle beider Kreuzbänder, wo sie untereinander auch verbunden sind, ins VKB über.

An den Ansatz- und Ursprungspunkten der Kreuzbänder gibt es Anastomosen der Kreuzbandgefäße von geringem Durchmesser mit dem dicht unter der Knochenoberfläche liegenden subkortikalen Gefäßverteilungsnetz von Femur und Tibia. Da diese Anastomosen klein sind, erlauben sie nicht die Versorgung eines abgerissenen Ligaments, das seine Hauptarterie verloren hat. Trotzdem sind diese kleinen Gefäße außerordentlich wichtig, weil sie bei der Reinsertion an der Nahtstelle präsent sind und die für die Heilung notwendige Mikrozirkulation gewährleisten. Durch Anschluß dieser kleinen Gefäße an synoviale Gefäße kommt es zur Anastomosenbildung und Revaskularisation, und zwar nicht nur bei abgerissenen Ligamenten, sondern auch bei Transplantaten, wie z. B. aus der Patellarsehne (ALM u. STRÖMBERG 1974) Endverzweigungen der Arteria genus media verlaufen entlang der Dorsalseite des vorderen Kreuzbandes und geben Gefäße an den synovialen Plexus ab (DYE u. CANNON 1988).

Die synoviale Bedeckung weist eine sehr gute Vaskularisation auf. Die Gefäße der Synovialmembran münden rechtwinklig perpendikulär in das Band und

anastomosieren mit den längs verlaufenden endoligamentären Gefäßen (ARNOCZKY u. Mitarbeiter 1982).

Aus den endoligamentären Gefäßen verzweigen sich die Kapillaren, die von Kollagenfibrillen umgeben sind.

Der venöse Abfluß erfolgt über die in den vorderen und hinteren Teilen der Kreuzbänder verlaufenden Venen. Sie stammen aus dem dorsalen Anteil des Hoffaschen Fettkörpers sowie aus den zentralen Teilen der Femur- und Tibiaepiphysen. Diffusionsvorgänge, wie sie bei anderen Säugetieren nachgewiesen wurden, dürften bei den vorliegenden Größenverhältnissen eine untergeordnete Rolle spielen (ARNOCZKY u. Mitarbeiter 1979).

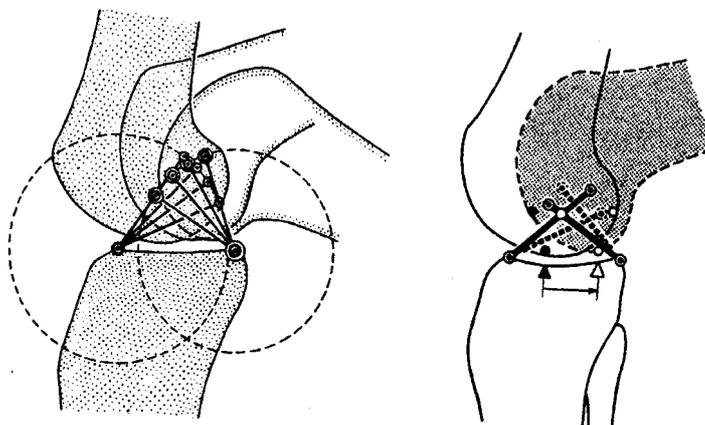
### 1.1.5. Kinematik

Der Bewegungsablauf im Kniegelenk wird als Roll-Gleit-Mechanismus beschrieben.

Die Bänder, die das Kniegelenk führen, wären sehr hohen Belastungen ausgesetzt, wenn sie nicht an dem Punkt ihre Ansatzstelle hätten, bei dem alle möglichen Bewegungen eine gleich lange Bandlänge erlauben.

Das VKB ist bei allen diesen Belastungen zu etwa 4-6 % seiner Länge dehnbar, was bei einer Gesamtlänge von 3 cm etwa 1,5 mm entspricht.

Die Insertionspunkte des vorderen und hinteren Kreuzbandes bilden bei Beugung des Kniegelenks eine Kreuzbandviergelenkskette (Abb. 1 und 2).



**Abb. 1- 2 Bewegungsablauf im Kniegelenk.**

**Abb. 1** Die beiden Kreuzbänder bewegen sich während der Extension/Flexion nach dem Prinzip des überschlagenen Gelenkvierecks auf Kreisbahnen, wenn man schematisch auf eine Ebene reduziert (aus MÜLLER, 1982).

**Abb. 2** Mit den sich auf Kreisbahnen bewegenden Kreuzbandinsertionspunkten gekoppelt, kommt es physiologischerweise zur automatischen Rückverlagerung des femoralen Auflagepunktes auf dem Tibiaplateau (aus MÜLLER, 1982).

Die Gesetze dieser Kreuzbandvieregelungskette, welche als Getriebe den Zwangslauf der Gelenkfläche mit der Rückverlagerung des Auflagepunktes bestimmen, sind allein für diesen Funktionsablauf und den Bewegungsausschlag verantwortlich.

Soll die normale Kniebeweglichkeit von  $5^{\circ}$ - $0^{\circ}$ - $145^{\circ}$  ermöglicht werden, müssen die femoralen Ursprungspunkte der Kreuzbänder auf einer Geraden liegen, welche mit der Femurlängsachse einen Winkel von  $40^{\circ}$  bildet.

Das Dach der Fossa intercondylaris bildet mit der Längsachse einen Winkel von  $40^{\circ}$ . Damit gibt es allein schon durch die beiden Kreuzbänder eine Limitierung der Extensionsbewegung mit Verhinderung der Hyperextension. Wenn die Extension bzw. Hyperextension erzwungen wird, kommt es zu einer akuten Läsion. Die Untersuchungen der Kniegelenke mit chronischer Insuffizienz des vorderen Kreuzbandes bestätigen, daß in diesen Fällen immer eine pathologische Überstreckbarkeit vorliegt. Auch das hintere Kreuzband hat in maximaler Flexionsstellung einen Anschlag am knöchernen Dach zwischen den Kondylenrollen. Dieser Anschlag in der Endstellung ist hingegen nicht so verletzungsgefährdend für das hintere Kreuzband, wie es der Hyperextensionsanschlag für das vordere ist (MÜLLER 1982).

Das VKB als gesamte Struktur wird zwischen 40 und 65 Grad Beugung am wenigsten, bei voller Extension zwischen 70 und 90 Grad Beugung am meisten belastet.

Die Vorstellung, daß das VKB aus 2 Faserbündeln aufgebaut ist (antero-medial, posterolateral), vereinfacht die Ansicht auf den komplizierten Aufbau und die Torsion der einzelnen Fasern im Bandverlauf.

Betrachtet man die beiden Faserbündel isoliert, ergibt sich für das posteriolaterale, neben der hohen Grundspannung, die zunehmende Belastung bei der Extension. Die anterioren Faserzüge, die als primäre Stabilisatoren für die ventrale Translation des Schienbeinkopfes bei der vorderen Schublade dienen, unterliegen bei einer maximalen Beugung der intensivsten Belastung.

Neben der Verhinderung der ventralen Subluxation des Schienbeinkopfes bei einer Beugung zwischen 0 und 35 Grad wird eine Überstreckung durch die zunehmende Faseranspannung vermieden. Der gleiche Mechanismus schützt vor Innenrotation und maximaler Außenrotation bei Beugung.

Bei einem Ausfall des tibialen oder fibularen Seitenbandes und/oder der seitlichen Kapselbandstrukturen kann das VKB als sekundärer Stabilisator die mediale und laterale Stabilität unterstützen ((MÜLLER 1982).

## **I.2. Vordere Kreuzbandruptur (VKB-Ruptur)**

### **I.2.1. Verletzungsmechanismen und dessen Folgen**

Die Verletzung des vorderen Kreuzbandes wird meistens bei aktiven Sportlern angetroffen, was durch die ausgeprägte Wettkampfsituation bedingt ist. Der überwiegende Anteil der Verletzungen entsteht beim Fußballspiel und Skifahren. Das direkte Kniegelenkstrauma liegt äußerst selten vor.

Der Unfallmechanismus lässt sich grundsätzlich in 4 verschiedene Arten unterteilen. Am häufigsten findet sich die Valgus-Flexion-Außenrotationsverletzung, gefolgt von dem Varus-Flexion-Innenrotationstrauma und dem Hyperextensionstrauma.

Am seltensten ereignet sich die direkte traumatische Gewalteinwirkung in anterior-posteriorer Richtung (PALMER 1938).

Bei der Kreuzbandruptur werden als Lokalisationen der tibiale und femorale Ansatz (mit und ohne Knochenausriß) und der mittlere Bandabschnitt unterschieden.

Beide Kreuzbänder ergänzen sich in der Zügelung der Rotationsbewegung bei Beugung und Streckung sowie in der anteiligen Stabilisierung gegen seitliche Verschiebung. Die wesentliche Aufgabe des vorderen Kreuzbandes ist die Kontrolle der Vorwärtsgleit- und Außenrotationsbewegung der Tibia gegen den Femur. Das VKB ist in Extension am stärksten gespannt. Entsprechend ist eine vordere Kreuzbandläsion am ehesten bei Gewalteinwirkung auf die Patella- oder Femurrolle am hyperextendierten Bein oder bei forcierter Außenrotation anzutreffen. Neben der Läsion der hinteren Kapsel ist die Meniskusschädigung eine häufige Begleitverletzung (MÜLLER 1982).

Die mechanische Zugfestigkeit des vorderen Kreuzbandes beträgt bei einem durchschnittlichen Bandquerschnitt ungefähr 1,750N. Der zur Ruptur führende Mechanismus ist geschwindigkeitsabhängig. Die meisten Rupturen finden sich am Übergang vom Band zum Knochen. Es werden aber auch Zerreißen im

gesamten Verlauf des Bandes gefunden, die nicht nur allein auf die Rupturstelle lokalisiert sind (NOYES u. Mitarbeiter 1984).

Nach ARTMANN und WIRTH (1974) führt die VKB-Ruptur zu einer Desintegration der Roll-Gleit-Bewegung. Es resultiert ein partielles Rollen mit Nachholung des Gleitens. Der Femur rollt bei zerissenem vorderem Kreuzband auf dem Meniskus und dessen Hinterhorn hinauf und gleitet auf ihm zurück. Daraus entwickelt sich der bekannte und auch von CHALANDRE (1977) beschriebene, zwangsläufig negative Ablauf einer Krankengeschichte. Diese fängt auf einer Seite mit einer Meniskussymptomatologie mit späterem Riß an. Nach der erfolgten Meniskektomie auf dieser Seite kommt es häufig in der nächsten Phase zur Ausbildung einer Meniskussymptomatologie mit Riß auf der anderen Seite. Schließlich wird auch dieser zweite Meniskus reseziert.

Es resultiert daraus ein sich progredient entwickelnder Knorpelschaden. In der nächsten Phase kommt es zu bandplastischen Ersatzoperationen.

Der Zerfall der funktionellen Kongruenz bei VKB-Ruptur führt später auch zur Bildung von reaktiv-degenerativen Osteophyten. So führt dieser Circulus vitiosus weiter über die Instabilität und die Spätschäden zur Arthrose (OLSSON u. Mitarbeiter 1972). Einige Autoren berichten von einem Zyklops-“Tumor“ nach einer frischen VKB-Ruptur (JACKSON u. SCHAEFER 1990).

### **1.2.2. Symptomatik**

Bei der VKB-Ruptur ist meist ein Geräusch im Kniegelenk zum Verletzungszeitpunkt hörbar. Die Patienten klagen häufig über massive Schmerzen im Kniegelenk. Die aktive Bewegung ist erschwert.

In den meisten Fällen ist ein Kniegelenkserguß nachweisbar, obwohl dieser bei der VKB-Ruptur nicht obligat ist.

Häufig berichten die Patienten über einen Richtungswechsel zum Zeitpunkt der Verletzung (FOWLER u. REGAN 1987).

### 1.2.3. Klinische Diagnostik

Isolierte Kreuzbandrisse sind selten. Meist werden sie in Verbindung mit Einrissen der dorsalen Kniegelenkscapsel oder des lateralen Bandsystems diagnostiziert.

Der wichtigste Test bei der klinischen Untersuchung ist der Lachman-Test. Hierbei wird der Oberschenkel des Patienten auf dem Oberschenkel des Untersuchers gelagert. Der Untersucher drückt den Patientenoberschenkel mit der Hand gegen den eigenen Oberschenkel und löst gleichzeitig die anteriore Tibiaverschiebung durch Umgreifen des proximalen Unterschenkels aus. Ein weiterer Test ist der Pivot-Shift-Test, der aber keinen Vorteil gegenüber dem Lachman-Test aufweist. (DEXEL u. Mitarbeiter 1982).

Röntgenuntersuchungen, die zum Ausschluß von knöchernen Verletzungen benutzt werden, können ebenfalls auf eine VKB-Ruptur hinweisen.

Eine weitere diagnostische Methode ist die Magnetresonanztomographie (MRT), welche eher bei einer primär versorgungspflichtigen Verletzung angebracht ist. Hierunter sind Verletzungen zu verstehen, die eine primäre operative Therapie benötigen. Der Nachteil dieser Methode ist, daß nur der morphologische Zustand dokumentiert wird. Eine funktionelle Einstufung der Befunde ist nicht möglich. Die ab 1970 eingeführte Arthroskopie, die gleichzeitig auch eine therapeutische Bedeutung hat, gehört zu den wichtigsten diagnostischen Methoden. Einige Autoren wie SHELBOURNE u. Mitarbeiter (1991) sind der Meinung, daß eine akut durchgeführte Arthroskopie bei einer Kreuzbandruptur innerhalb der ersten Woche nach der Verletzung zu einer höheren Inzidenz von Arthrofibrosen führt als eine arthroskopische Versorgung zu einem späteren Zeitpunkt.

#### **I.2.4. Therapiemöglichkeiten**

Die Meinungen über die Möglichkeiten einer konservativen oder operativen Behandlung von Kreuzbandrupturen sind uneinheitlich. Die resultierende Instabilität und insbesondere die sportlichen Ambitionen der Betroffenen bestimmen in der Regel das individuelle therapeutische Vorgehen.

Indikationen zur konservativen Behandlung der vorderen Kreuzbandruptur sind:

1. Ablehnung der Operation durch den Patienten
2. Weitere lebensbedrohliche Verletzungen
3. Kontaminierte oder infizierte Wunden im Kniebereich
4. Fehlende Kooperationsbereitschaft des Patienten für ein postoperatives Rehabilitationsprogramm
5. Die Instabilität ist muskulär kompensierbar

Obwohl durch die konservative Behandlung eine massiv bestehende Instabilität nicht beseitigt werden kann, eignet sich diese Methode besonders für ältere und wenig aktive Patienten.

Indikationen zu einer operativen Behandlung der vorderen Kreuzbandruptur sind:

1. Sportler oder aktive Patienten jünger als 40 Jahre
2. Verletzung beider Kniegelenke
3. Komplexe Kapselbandverletzungen
4. Eine zusätzliche osteochondrale Fraktur
5. Lachman-Test und Pivot-Shift-Zeichen positiv
6. Das VKB erscheint suffizient rekonstruierbar
7. Zusätzlicher nährbarer Meniskusschaden
8. Knöcherner dislozierter Ausriß des vorderen Kreuzbandes
9. Teil-Ruptur des vorderen Kreuzbandes
10. Keine muskuläre Kompensation nach 6 Monaten konservativer Therapie

### 1.2.5. Operative Therapie

Die Bandbreite der **möglichen Alternativen** bei der operativen Therapie einer Ruptur des vorderen Kreuzbandes reicht von der **direkten Naht** über die **augmentierte Naht** bis zur **primären Plastik** oder dem **alloplastischen Ersatz**.

Aufgrund der makroskopischen und mikroskopischen Ähnlichkeit von Sehnen und Ligamenten sowie der im wesentlichen vergleichbaren biomechanischen Eigenschaften hat sich in der letzten Zeit die Transplantation der zentralen Patellarsehnen als Methode der Wahl erwiesen (NOYES u. Mitarbeiter 1990).

Trotz aller Verbesserungen ist der VKB-Ersatz mit Patellarsehnentransplantat mit Nachteilen behaftet. Neben sehr seltenen Komplikationen, wie Rupturen der Patellarsehne und Infekten, zeigen einige Studien, daß ein gewisser Teil der Patienten an persistierenden Bewegungseinschränkungen im Bereich der Patella leidet. Diese Beschwerden treten sogar bei vollarthroskopischen Techniken und sofortiger Bewegungstherapie auf.

Diese Beschwerden können auf Veränderungen in den mechanischen Eigenschaften der Retropatellarsehne, dem Entnahmetrauma an der Patella und Durchblutungsstörungen des Hoffa-Fettkörpers zurückgeführt werden (MARZO u. Mitarbeiter 1992).

Die **Pes anserinus-Plastik** ist eine Alternative, wenn eine Transplantatentnahme aus der Patellarsehne nicht möglich oder erwünscht ist, zum Beispiel bei Sprungsportlern, bei Patienten mit Zustand nach einer Marknagelung und bei schweren Chondropathien. Unter einem Pes anserinus superficialis versteht man den gemeinsamen Ansatz der Sehnen von Muskulus Semimembranosus und Semitendinosus. Bei einer Pes-anserinus-Plastik wird durch Verwendung von 2 bis 4 Sehnensträngen, insbesondere des Muskulus Semitendinosus, eine dem VKB entsprechende Zugfestigkeit erzielt. Für die Semitendinosus-Sehne als Transplantat sprechen die geringeren Retropatellar-Beschwerden, die die Patellarsehne als Ersatzplastik zur Folge haben kann, gegen die Semitendinosus-Sehne als Transplantat spricht die Kraftverminderung der Ischiokuralmuskulatur.

Die Stabilitätsergebnisse sind etwas ungünstiger, als nach der Verwendung der Patellarsehne, aber akzeptabel, insbesondere, wenn die Methode bei frischen

Instabilitäten mit intakten Sekundärstabilisatoren verwendet wird (OTERO, HUTCHESON 1993).

#### **I.2.6. Operationstechnik beim autologen Patellarsehnentransplantat**

Der VKB-Ersatz wird heute meist vollarthroskopisch durchgeführt.

Das **autologe Patellarsehnentransplantat** von 10 mm Breite hat eine dem vorderen Kreuzband vergleichbare Reißfestigkeit bei höherer Steife und größerer Länge. Der VKB-Ersatz wird mit 2 Bohrkanälen in Tibia und Femur durchgeführt. Es wird zunächst der tibiale Bohrkanal angelegt, der in einem Winkel von 45-50° in das Knie mündet und 9-10 mm im Durchmesser mißt. Durch den tibialen Kanal werden spezielle Instrumente mit schlanken Schäften eingebracht, die im Tibiakanal anguliert werden können. So gelingt es am flektierten Knie, die dorsokraniale Ursprungszone des vorderen Kreuzbandes zu erreichen und einen femoralen "Halbkanal" von innen her anzulegen.

Spezielle Zielgeräte ermöglichen, die femorale Position des Bohrkanals an der dorsalen Begrenzung der Interkondylärgrube auszurichten. Das Transplantat wird mit einem Durchzugsdraht, der durch die Bohrkanäle lateral transkutan ausgeleitet wird, von tibial nach femoral durch die Kanäle gezogen. Ein Patellarsehnentransplantat wird femoral mit einer intraartikulär eingebrachten Interferenzschraube fixiert.

Der femorale Bohrkanal eines Kreuzbandtransplantates ist für die Isometrie entscheidend. Der tibiale Bohrkanal entscheidet vor allem über den anatomischen Bezug des Bandes zur Begrenzung der Interkondylärgrube (BRADLEY u. Mitarbeiter 1988).

Die **Vorteile einer arthroskopischen VKB-Ersatzplastik** sind eine Verminderung des postoperativen Infektionsrisikos, eine Verminderung der postoperativen Schmerzhaftigkeit sowie eine verkürzte Rehabilitationsphase aufgrund der Schonung der mechano- und propriozeptiven Faktoren. Ein weiterer Vorteil liegt in der arthroskopischen Beurteilbarkeit begleitender Knorpel- und Meniskusverletzungen in derselben Sitzung unter arthroskopischen Bedingungen mit minimaler Traumatisierung des Gelenkes.

**Nachteil einer arthroskopischen VKB-Ersatzplastik** ist die schwierige Technik, die viel arthroskopische Erfahrung voraussetzt (FRIEDERICH 1993).

Als **weitere Operationstechnik** kann die halboffene Technik, auch *alico loco* genannt, erwähnt werden. Hier erfolgt eine Mini-Arthrotomie von etwa 3 cm Länge dicht medial der Patellarsehne. Diese Öffnung dient gleichzeitig als Zugang zur Entnahme des lig. patellae, das als Ersatzmaterial benötigt wird. Der Zugang erlaubt eine gute Übersicht über die Interkondylär-Region. Ein weiterer, etwa 5 cm langer Hautschnitt lateral am distalen Femur über dem Tractus iliotibialis dient als dorsokranieller Kreuzbandursprung. Hier wird zunächst mit Hilfe eines Durchziehers ein schräg verlaufender Kanal, der der Richtung des vorderen Kreuzbandes entspricht, eingeführt. Nach Isometrieprüfung mit einem Nylonfaden, der einen Kreuzbandersatz simuliert, werden die Kanäle über Spickdrähte aufgebohrt und die Patellarsehne als Ersatzmaterial eingebracht (LOBENHOFFER u. Mitarbeiter 1991). Vorteile dieser Methode sind die Möglichkeit, die Operation in sitzender Position durchzuführen, und im Vergleich zu vollständig arthroskopischen Verfahren geringere technische Probleme. Außerdem ist der Verbrauch an Spüllösung deutlich geringer (FRIEDRICH 1993).

#### 1.2.7. Postoperative Komplikationen

Neben seltenen postoperativen Komplikationen wie Schmerz, Infektion, Transplantatinsuffizienz und Bewegungseinschränkung, zeigen einige Studien bei einem Teil der Patienten eine persistierende Bewegungseinschränkung im Bereich des Kniegelenks. Die Beschwerden können auf Veränderungen in den mechanischen Eigenschaften der Retropatellarsehne, dem Entnahmetrauma an der Patella und auf Durchblutungsstörungen des Hoffa-Fettkörpers zurückgeführt werden. Diese Symptome wurden von LOBENHOFFER u. Mitarbeitern 1993 unter dem Begriff Arthrofibrose zusammengefaßt.

Die **Arthrofibrose** ist eine häufige und ernsthafte Komplikation nach autologem vorderen Kreuzbandersatz der Patellarsehne. LOBENHOFFER (1998) erweitert diesen Begriff durch Einteilung in **lokalisierte** und **generalisierte Arthrofibrose**.

Die **lokalisierte Arthrofibrose** wird durch mechanisch verursachte Bewegungsstörungen erzeugt, die bei Beseitigung des mechanischen Problems relativ leicht behandelt werden können.

Typische Beispiele für **mechanische Ursachen** sind Zyklops-“Tumor“, Notch-Impingement, Bridenbildungen im Gelenk, intraartikulär platzierte Implantate oder lokale heterotope Ossifikationen.

Der Zyklops-“Tumor“ ist durch eine pathologische tumorartige Kollagenfaserproliferation des Transplantates im Bereich der Einmündung des tibialen Bohrkanals in der Area interkondylaris anterior charakterisiert. In deren Folge kommt es zu einer irreversiblen Bewegungseinschränkung des Kniegelenks, einer Verringerung der Patellamobilität und zu einem Beuge- und/oder Streckdefizit. Patienten mit einem Zyklops-“Tumor“ geben meistens keine oder nur eine geringe Schmerzhaftigkeit im Femoropatellarbereich an.

Unter **Notchimpingement** ist das Mißverhältnis zwischen der Größe der Interkondylärgrube und der Größe eines Kreuzbandtransplantates zu verstehen. Besonders die Lage des tibialen Bohrkanals bei der VKB-Plastik ist hier von Bedeutung: Ein zu weit ventral platzierter Kanal führt zu einem „Impingement“ des Transplantates gegen das Notchdach. Ein lateral platzierter Bohrkanal bedingt einen Kontakt des Bandes mit der seitlichen Begrenzung der Notch.

Gemeinsam ist diesen mechanischen Ursachen, daß sie relativ früh postoperativ auftreten. Die unbeteiligten Strukturen wie die parapatellaren Retinakula, der Hoffasche Fettkörper und die Recessi bleiben unauffällig und schmerzfrei, die Entzündungsreaktion ist meistens nur auf den Ort des Geschehens begrenzt und selten übergreifend. Die Arthrofibrose ist hier eigentlich eine sekundäre Folge der mechanischen Ursachen.

Bei der **generalisierten Arthrofibrose** handelt es sich um eine chronisch entzündlich-fibrotische Reaktion des gesamten Gelenks. Ursachen sind Infektionen, chronische Fremdkörperreaktionen wie z.B. Kunststoffbänder oder lang anhaltende lokale arthrofibrotische Gelenksirritationen aus der oben genannten lokalisierten Gruppe. Die Patienten haben typischerweise einen monate- bis jahrelangen Verlauf der Komplikationen hinter sich.

Das Gelenk ist teigig geschwollen und/oder generalisiert fibrosiert. Die Patella ist im Sinne einer Patella baja disloziert. Es liegt meist ein kombiniertes Streck- und Beugedefizit mit hartem Anschlag vor. Die Gelenkbewegung ist meist schmerzhaft (LOBENHOFFER 1998).

### 1.3. Fragestellung

Ätiologie und Pathogenese des Zyklops-“Tumors“ sind bisher nur unzureichend bekannt. Es fehlen Studien über Häufigkeitsangaben von Zyklops-“Tumoren“ nach vorderer Kreuzbandersatzplastik, Lokalisation des Zyklops-“Tumors“ im Kniegelenk sowie morphologische Studien zur Frage des makroskopischen und mikroskopischen Bildes des Zyklops-“Tumors“.

In der vorliegenden Studie wurden folgende Fragen überprüft:

1. Wie unterscheidet sich ein Zyklops-“Tumor“ histologisch von einem normalen Gewebe (Patellarsehne und vorderes Kreuzband)?
2. Aus welchen Gewebekomponenten besteht der Zyklops-“Tumor“?
3. Zeigen alle Zyklops-“Tumoren“ eine einheitliche Struktur? Wenn nicht, wie unterscheiden sie sich?
4. Welche Kollagenfasertypen kommen bei den normalen vorderen Kreuzbändern, Patellarsehnen und bei den Zyklops-“Tumoren“ vor?

## **II. Material und Methoden**

### **II.1. Untersuchungsgut**

#### **II.1.1. Patientendatei**

Aus dem bioptischen Untersuchungsgut des Instituts für Pathologie der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken „Bergmannsheil Bochum“ wurden 350 Zyklops-“Tumor“-Schnittpräparate von 25 Patienten (15 Männer, 10 Frauen) im Zeitraum Juli 1994 bis Januar 1998 untersucht. Das Patientengut setzte sich überwiegend aus sporttreibenden Frauen und Männern im jüngeren Erwachsenenalter zusammen. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Auftretens des Zyklops-“Tumors“ lag bei 28,6 Jahren. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Operation 17, der älteste 42 Jahre alt (siehe S. 26).

Die Proben wurden im Rahmen arthroskopischer Eingriffe auf Grund von Gelenkbeschwerden entnommen. Bei allen Patienten lag ein Zustand nach vorderer Kreuzbandruptur sowie ein Zustand nach operativem Eingriff mit autologem Kreuzband-Ersatz vor. Die Seitenverteilung war linksbetont. In 60% der Fälle war das linke, in 40% das rechte Kniegelenk betroffen. Bei 24 Fällen stammt die vordere Kreuzband-Ersatzplastik aus dem mittleren Patellarsehnendrittel. Nur ein Patient unterzog sich einem vorderen Kreuzband-Ersatz mit Semitendinosus-Technik. Bei 12 Patienten wurde die vordere Kreuzband-Operation in der halboffenen Patellarsehnentechnik (*alico loco*) durchgeführt. Weitere 13 Patienten unterzogen sich einem vordere Kreuzband-Ersatz mit mittlerem Patellarsehnendrittel in der sogenannten „Ein-Schnitt-Technik.“

Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen dem vorderen Kreuzband-Ersatz und dem Nachweis des Zyklops-“Tumors“ lag bei 10,2 Monaten (6 Wochen bis 4 Jahre).

Bei der letzten Abfrage am Institut für Pathologie an den Berufsgenossenschaftlichen Kliniken „Bergmannsheil Bochum“ vom August 2001 war kein Rezidiv Zyklops-“Tumor“ gemeldet.

### **II.1.2. Vergleichsmaterial: VKB und Patellarsehnenproben aus menschlichen Kniegelenken**

Für die Studie wurden als Vergleichsmaterial die rechte und linke Patellarsehne und die vorderen Kreuzbänder aus den Kniegelenken von 5 männlichen Verstorbenen entnommen. Das durchschnittliche Alter der Probanden lag bei 65,8 Jahren. Aus der Frühanamnese ergab sich bei keiner der Autopsien ein Anhaltspunkt für irgendeine Erkrankung oder Operation im Bereich des Kniegelenks.

### **II.1.3. Autoptische Gewinnung des vorderen Kreuzbandes und der Patellarsehne**

Über einen medialen Hautschnitt wird die Innenseite des Kniegelenks eröffnet. Der Schnitt wird bogenförmig vom mittleren Drittel des Oberschenkels über beide Kondylen in das mittlere Drittel des Unterschenkels geführt. Anschließend wird im subkutanen Fett- und Bindegewebespalte die Haut nach lateral abpräpariert. Mit einem transversalen Schnitt wird das Ligamentum patellae zwischen Patella und Tibiakopf durchtrennt und unter Mitnahme der Patella nach kranial abpräpariert. Weiterhin werden die äußeren und inneren Seitenbänder des Knies durchtrennt. Danach wird das Knie in Beugstellung gebracht. Nun werden vorderes und hinteres Kreuzband sichtbar. Nach vollständiger Durchtrennung der Kreuzbänder erreicht man den sogenannten „Schubladeneffekt“, wobei der Gelenkspalt in seiner vollen Ausdehnung einsehbar wird. Abschließend wird das Bein in Streckstellung gebracht und der Hautschnitt vernäht (SOMMER A., THEILE A., 1996). Aus allen Kniegelenken wurden standardisiert 2cm lange Patellarsehnen und das gesamte vordere Kreuzband entnommen.

## II.2. Aufbereitung der Proben

Die Präparate wurden makroskopisch dokumentiert, in 10% Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Von den im Durchmesser 1 bis 2 cm großen Proben wurden 5 µm dicke Stufenschnitte angefertigt, die mittels Hämatoxylin-Eosin-, Elastica-van-Gieson- und Eisen-Färbung angefärbt wurden.

Die Alcianblau-Färbung (Alc) wurde zur selektiven Färbung von Mukosubstanzen eingesetzt. Die undifferenzierte Methode ermöglicht nur den Nachweis saurer Mukosubstanzen ohne Unterscheidung von Karboxyl- und Sulfatgruppen. Saure Mukosubstanzen erscheinen lichtmikroskopisch leuchtend blau, die Kerne wurden mit Kernecht-rot gegengefärbt. Die Hyaluronidase-Alcianblau-Färbung (H-Alc) beinhaltet das Enzym Hyaluronidase. Hyaluronsäurebeinhaltendes Gewebe wird durch Hyaluronidase hellrosa bis blaß angefärbt. Diese Methode wird eingesetzt um zu prüfen, inwieweit es sich bei den mit Alcianblau angefärbten Mukosubstanzen um Hyaluronsäure handelt.

Zur immunhistochemischen Subtypisierung der extrazellulären Matrixkomponenten wurden Untersuchungen mit monoklonalen Antikörpern gegen Kollagen Typ I, III und IV durchgeführt. Nervale Strukturen wurden mit Antikörpern gegen S100 markiert. Zur Klärung der Proliferationsaktivität der Zellen wurden immunhistochemische Untersuchungen mit einem monoklonalen Antikörper MIB1, der das nukleäre zellproliferationsassoziierte Antigen Ki-67 nachweist, durchgeführt. Bei standardisierter 100facher Vergrößerung (10faches Objektiv, 10faches Okular) wurde der prozentuale flächenmäßige Anteil der immunhistochemisch faßbaren Kollagenfasertypen an der Gesamtfläche der Schnittpräparate ermittelt.

Diese Bewertung erfolgte subjektiv anhand der Farbtintensität und dem Anteil der jeweils auszuwertenden Kollagenfasertypen.

Die immunhistochemischen Färbungen wurden nach APAAP-Methode (Alkalische Phosphatase-Antialkalische Phosphatase) durchgeführt, welche nachfolgend ausführlich beschrieben wird.

### II.3. Immunhistochemische Färbung nach APAAP- Methode

Die APAAP-Methode wird in 11 Schritten durchgeführt:

1. 3-4  $\mu\text{m}$  dicke formalinfixierte und in Paraffin eingebettete Schnittpräparate des „Tumorgewebes“ werden auf einem mit Poly-L-Lysin-Silankleber beschichteten Objektträger (Firma Dako) aufgezogen. Anschließend werden die Präparate für 24 Stunden bei 37 C° getrocknet.
2. Die Schnittpräparate werden in Xylol entparaffiniert und in einer absteigenden Alkoholreihe rehydriert, anschließend in Trispuffer mit einem PH von 7,6 gespült.
3. Die Vorbehandlung der Schnittpräparate erfolgt in Abhängigkeit vom verwendeten Primärantikörper:
  - a: Mikrowelle: Die Schnitte werden in Antigen Retrieval Puffer (Firma Dako) 4 x 5 Minuten in der Mikrowelle bei 600 Watt vorbehandelt. Diese Methode dient der Darstellung von MIB1 und S100.
  - b: TUF- Lösung: Die Schnitte werden für 20 Minuten in zuvor in der Mikrowelle aufgekochter TUF (target-unmasking-fluid)-Lösung (Firma Dianova, Hamburg) inkubiert.
  - c: Enzymatische Andauung mit Proteinase IX (Firma Dako) zur Darstellung des Kollagen Typ IV.
  - d: Enzymatische Andauung mit Pepsin (Firma Sigma), zur Darstellung des Kollagen Typ I.
4. Der Primärantikörper (von der Firma Bio Genex aus den USA) wird in der jeweiligen Gebrauchsverdünnung aufgetragen. Anschließend werden die Schnittpräparate über 25 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert (Tech mate, Dako). Die Chargen Nr. der jeweiligen Antikörper lautet: Kollagen Typ I: 031510101, Kollagen Typ III: Mu 167-UC, Kollagen Typ IV: 031510502. S100: MU 0580200, MIB1: DIA 505.

5. Die Schnittpräparate werden in Pufferlösung (Firma Dako) gespült. Bei polyklonalen Antikörpern wird anschließend "mausifiziert", d.h. es wird MAR (mouse-anti-rabbit)-Serum (Firma Dako, Hamburg, 1:150 in Diluent verdünnt) für 25 Minuten bei Raumtemperatur zugegeben. Bei monoklonalen Antikörpern entfällt dieser Schritt. Er dient zur Darstellung des Kollagen Typ I und S 100.
6. Die Schnittpräparate werden in Pufferlösung gespült. Anschließend wird RAM (rabbit-anti-mouse)-Serum (Firma Dako, Hamburg, APAAP kit K 5000 gebrauchsfertig) für 25 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert.
7. Nach Spülung mit einer Pufferlösung wird der APAAP-Komplex (Firma Dako, Hamburg, gebrauchsfertig) für 25 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert.
8. Zur Verstärkung der Reaktion werden nach Spülung mit einer Pufferlösung wiederholt RAM-Serum und APAAP-Komplex für jeweils 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert.
9. Nach Spülung mit Pufferlösung wird mit Chromogen (APAAP Kit, Dako, K 5000) für 4x5 Minuten inkubiert. Die endogene alkalische Phosphatase wird mit Levamisol (Firma Dako) geblockt. Der Farbstoff ist Fast Red.
10. Die Kernfärbung erfolgt in Mayers-Hämatoxylin für 1 Minute. Anschließend werden die Schnittpräparate in Pufferlösung gebläut.
11. Die Schnittpräparate werden in aufsteigender Alkoholreihe dehydriert und aus Xylol mit Eukitt eingedeckt.

### II.3.1. **Aufbereitung der Autopsiepräparate**

Bei den Autopsiepräparaten handelte es sich um die Patellarsehnen und vorderen Kreuzbänder von 5 Verstorbenen, die als reguläre Gewebe im Vergleich zum Zyklops-“Tumor“ herangezogen wurden. Bei den Autopsiepräparaten wurden dieselben Farb- und Nachweismethoden wie bei den Operationspräparaten durchgeführt, d.h. Hämatoxilin-Eosin-, Elastica-van-Gieson- und Eisen-Färbung, Alcianblau und Hyaluronidase-Alcianblau-Färbung und anschließend die immunhistochemischen Färbungen. Der Unterschied lag in der Vorbereitung der Präparate. Zum Zweck der besseren Schnitt- und Farbqualität wurden die Autopsiepräparate entkalkt.

Die Entkalkung wurde in 7 Schritten durchgeführt:

1. Die Gewebe werden in Formalin 5% fixiert. Die formalinfixierten Präparate werden in Entkalker (Ossa-Fixona, von Firma Waldeck, Zusammensetzung: Trichloressigsäure, Zinkchlorid, Formaldehyd) entkalkt, bis die Gewebe weich sind.
2. Wässerung der Gewebe.
3. Zur Entwässerung werden die Gewebe in einer aufsteigenden Alkoholreihe 50%-100% entwässert.
4. Die Gewebe werden in Xylol 5% gehärtet.
5. Die gehärteten Gewebe werden mit flüssigem Paraffin bei 60° durchtränkt.
6. Das Paraffin verfestigt sich bei Raumtemperatur. Die Gewebe werden geschnitten und entparaffiniert.

## **II.4. Morphologische Beurteilungskriterien**

### **II.4.1. Autopsiegut**

Die histologische Untersuchung der Obduktionspräparate berücksichtigte die Strukturform (Kollagenfibrillen und Zellkernbeschaffenheit) des Ligamentum patellae im Vergleich zum vorderen Kreuzband und die morphologisch-histologischen Unterschiede zwischen den beiden genannten Geweben im Vergleich zum Zyklops-“Tumor“.

Es wurden vergleichende immunhistochemische Untersuchungen an Patellarsehnen, vorderen Kreuzbändern und Zyklops-“Tumoren“ durchgeführt. Bei den Antikörpern handelte es sich um Kollagen Typ I, III, IV, MIB1 und S100. Alcianblau und Hyaluronidase-Alcianblau wurden zur Darstellung der sauren Glykosaminoglykane und Hyaluronsäure eingesetzt.

### **II.4.2. Operationspräparate**

Die makroskopische und histologische Beurteilung aller arthroskopisch entnommenen Zyklops-“Tumor“-Biopsien berücksichtigte folgende Parameter:

- Größe und Anzahl der jeweils entnommenen Gewebe
- Reparative Veränderungen wie Mesenchymzellproliferation, Fibrosierung, Vernarbung (Granulationsgewebe)
- Regressive Veränderungen wie mukoide Verquellung kollagener Faserstruktur sowie pseudozystische Degeneration
- Frische und alte Blutungen
- Reste von degenerativ verändertem Bandgewebe
- Reste von Knochen und Knorpelgewebe aus dem Bohrkanal

### **III. Ergebnisse**

#### **III.1.1. Geschlechts- und Altersverteilung des Kollektivs**

Das Patientengut bestand aus 25 Patienten, davon 15 männliche und 10 weibliche Patienten (Abb. 3). Das Durchschnittsalter betrug 28,6 Jahre. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der vorderen Kreuzbandverletzung 18 Jahre, der älteste Patient war 42 Jahre alt (Abb. 4). 15 Patienten (60%) verletzten sich das linke und 10 (40%) das rechte Knie (Abb. 5).

#### **III.1.2. Ursachen der vorderen Kreuzbandruptur (VKB-Ruptur)**

Bei 17 Fällen (68%) war die vordere Kreuzband-Ruptur im Rahmen einer sportlichen Aktivität aufgetreten. In 8 Fällen (32%) lagen Kniegelenktraumata nach Fußballspiel, in 5 Fällen (20%) nach Skiunfällen vor. Bei weiteren 4 Fällen (16%) wurden andere sportliche Aktivitäten als Verletzungsursachen dokumentiert.

Bei 8 Fällen (32%) kam die VKB-Ruptur infolge eines Unfalls im privaten oder beruflichen Tätigkeitsbereich (Arbeitsunfall) zustande (Abb. 6).

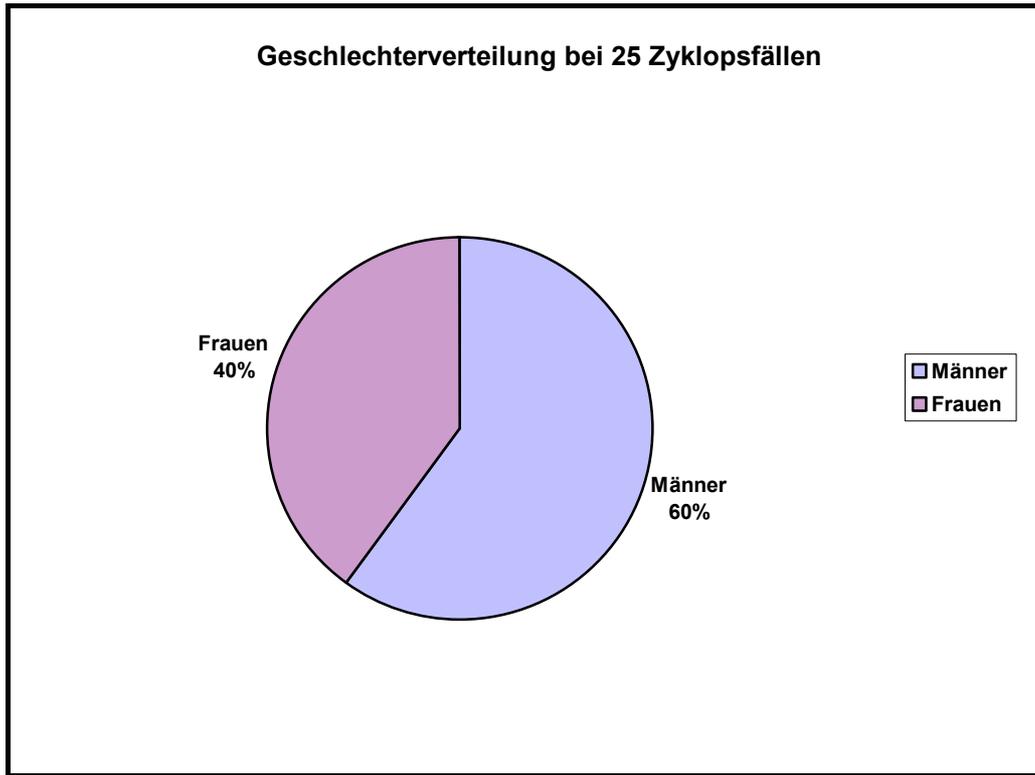


Abb. 3

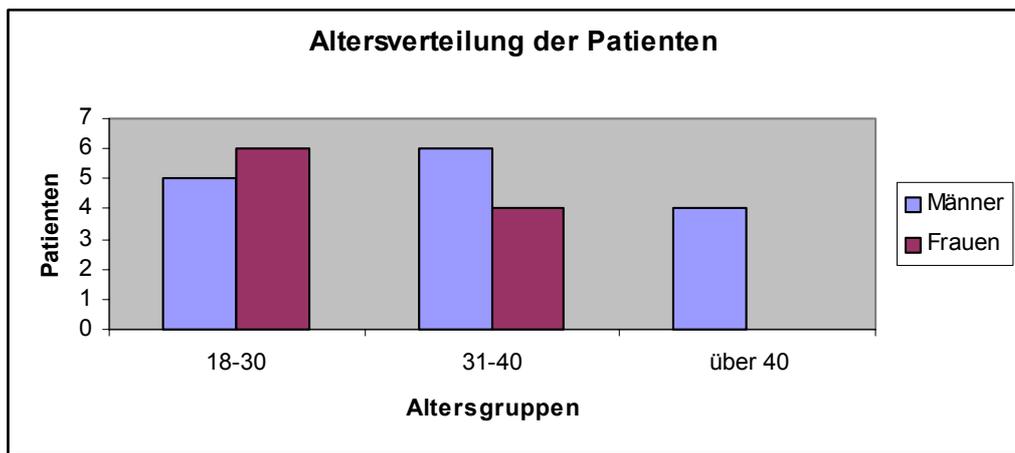


Abb. 4

**Abb. 3-4 Geschlechts- und Altersverteilung des Kollektives.****Abb. 3:**

Von den insgesamt 25 Patienten mit Zyklops-„Tumor“ handelt es bei 15 (60%) um männliche und 10 (40%) um weibliche Patienten.

**Abb. 4:**

Das durchschnittliche Alter der Patienten zur Zeit der Diagnose einer VKB-Ruptur betrug 28,6 Jahre. Der jüngste Patient war 18 und der älteste 42 Jahre alt.



Abb. 5

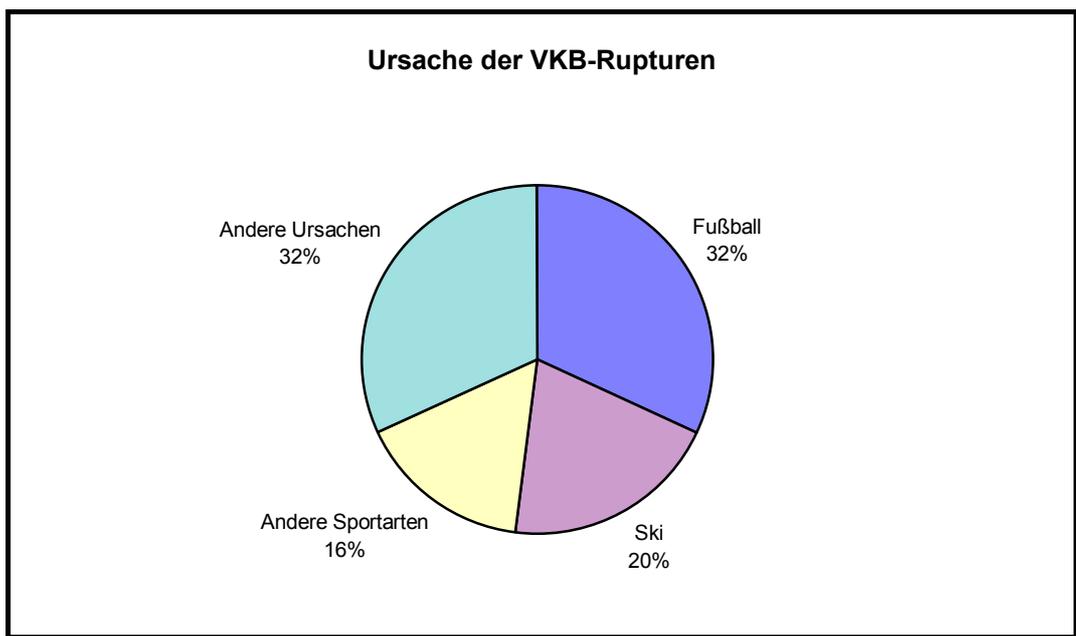


Abb. 6

**Abb. 5-6: Seitenverteilung und Ursache der Knieverletzung.****Abb. 5:**

15 Patienten (60%) verletzten sich das linke und 10 (40%) das rechte Knie.

**Abb. 6:**

17 von insgesamt 25 Patienten verletzten sich das vordere Kreuzband durch sportliche Aktivitäten.

8 verletzten sich durch einen Unfall während einer beruflichen oder privaten Tätigkeit.

### **III.1.3. Häufigkeit des Zyklops-“Tumors“**

Die Auswertung der Abteilung „Medizinische Dokumentationen“ an den Berufsgenossenschaftlichen Kliniken „Bergmannsheil Bochum“ von 1994 bis einschließlich Oktober 1998 zeigte insgesamt 377 VKB-Ersatzplastiken, davon 199 Bandplastiken mit autologen Patellarsehnen. Die übrigen Fälle wurden mit alloplastischem Material oder kombinierter Bandplastik operativ versorgt.

Von diesen 377 Patienten mit VKB-Ersatzplastik war bei 62 Patienten (16,4%) ein operativer Zweiteingriff aufgrund weiter bestehender Beschwerden erforderlich. In den Gewebeproben dieser 62 Patienten konnten bei 9 Patienten (ca. 3%) morphologische Veränderungen im Sinne einer Arthrofibrose (Zyklops-“Tumor“) nachgewiesen werden (Abb. 7).

Von weiteren 16 Patienten, die in auswärtigen Krankenhäusern ebenfalls wegen eines Zyklops-“Tumors“ nach VKB-Ersatzplastik operiert worden waren, wurde das Untersuchungsgut in die Studie einbezogen (15 Proben aus der Praxis Dr. Alexander Rosenthal und eine Probe aus dem St. Elisabeth-Krankenhaus in Hattingen).

### **III.1.4. Lokalisation des Zyklops-“Tumors“**

Die arthroskopischen Untersuchungen von insgesamt 25 Fällen ergaben, daß 12 (48%) der Zyklops-“Tumore“ ventral des vorderen Kreuzbandersatzgewebes, 5 (20%) im medialen Kompartiment und 4 (16%) am Dach der Fossa interkondylaris nachweisbar waren. Bei den restlichen 4 Fällen (16%) nahm der Zyklops-“Tumor“ den gesamten vorderen Kniegelenksraum ein (Abb. 8).

### **III.1.5. Durchschnittliche Größe der Präparate**

Die Größe der entnommenen Zyklops-“Tumoren“ variierte zwischen 0,4 cm und 2,5 cm im Durchmesser. Daraus resultierte eine durchschnittliche Größe von 1,56 cm.

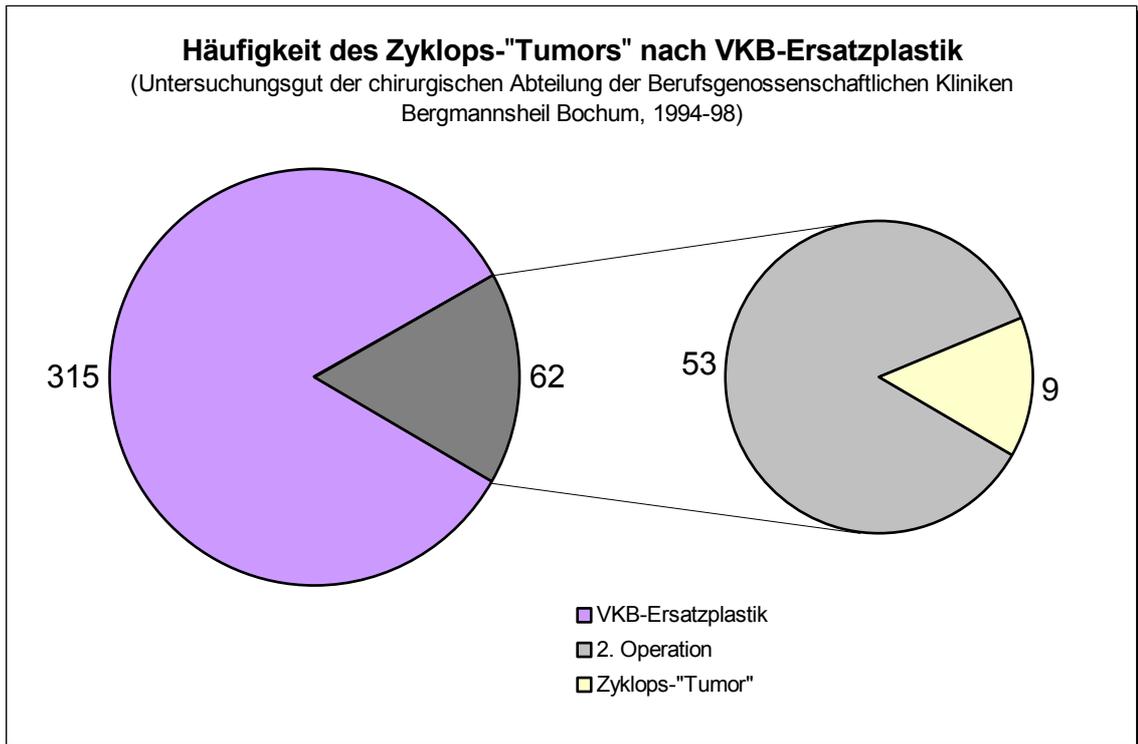


Abb. 7

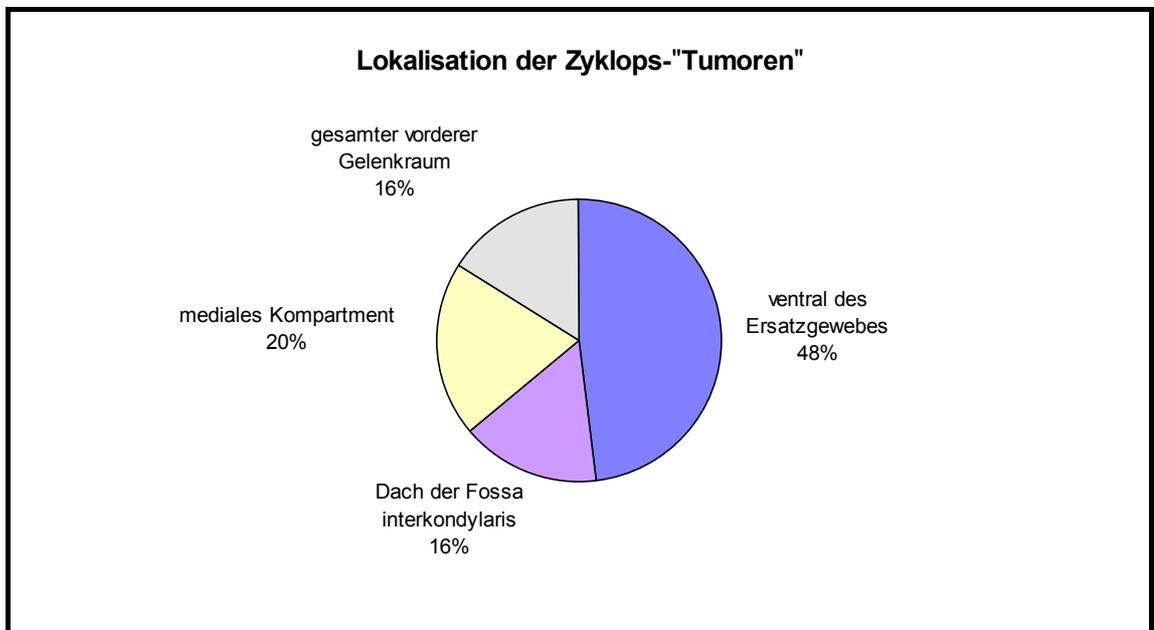


Abb. 8

**Abb. 7-8: Häufigkeit und Lokalisation der Zyklops-,Tumoren.“****Abb. 7:**

Von 1994-1998 wurden insgesamt 377 Patienten an den Berufsgenossenschaftlichen Kliniken „Bergmannsheil Bochum“ mit vorderer VKB-Ruptur und -Ersatzplastik untersucht. Bei 62 Patienten (16,4%) wurde ein Zweiteingriff wegen bestehender Beschwerden durchgeführt. Bei 9 dieser Patienten (ca. 3 %) wurde später ein Zyklops-,Tumor“ nachgewiesen.

**Abb. 8:**

Von insgesamt 25 Zyklops-,Tumoren“ befanden sich 12 Fälle (48%) ventral des VKB-Ersatzgewebes, 5 (20%) im medialen Kompartiment und 4 am Dach der Fossa interkodylaris. Bei den restlichen 4 Fällen (16%) hatte sich der Zyklops-,Tumor“ im gesamten vorderen Kniegelenksraum ausgebreitet.

### **III.1.6. Durchschnittlicher zeitlicher Abstand zwischen der VKB-Ruptur und der VKB-Ersatzplastik**

Das mittlere Zeitintervall zwischen der vorderen Kreuzbandruptur und der vorderen Kreuzbandersatzplastik lag im Durchschnitt bei 20 Wochen.

Das kürzeste Zeitintervall zwischen einer VKB-Ruptur und einer VKB-Ersatzplastik betrug 1 Woche, das längste 48 Wochen (Abb. 9).

Ein Patient konnte auf Grund mangelhafter Anamnese nicht einbezogen werden.

### **III.1.7. Durchschnittlicher zeitlicher Abstand zwischen der VKB-Ersatzplastik und dem Nachweis des Zyklops-“Tumors“**

Das mittlere Zeitintervall zwischen der vorderen Kreuzbandersatzplastik und dem Nachweis des Zyklops-“Tumors“ lag im Durchschnitt bei 10,2 Monaten.

Das kürzeste Zeitintervall zwischen einer VKB-Ersatzplastik und dem Nachweis des Zyklops-“Tumors“ betrug 6 Wochen, das längste Zeitintervall 4 Jahre. Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen VKB-Ersatzplastik und Nachweis des Zyklops-“Tumors“ lag bei weiblichen Probanden bei 8,9 Monaten, bei männlichen Probanden bei 11,13 Monaten (Abb. 10).

### **III.1.8. Begleitende Erkrankung und Einschränkung des Kniegelenks**

Die klinischen Untersuchungen aller 25 Patienten mit Zyklops-“Tumor“ zeigten, daß alle Personen an einem Streckdefizit mit einem durchschnittlichen Wert von 20° litten.

Bei allen 25 Fällen fand man arthroskopisch eine narbige Verengung der Fossa interkondylaris mit zusätzlicher Anschlagsymptomatik und Reibephänomen im medialen und lateralen Kondylus.

15 Fälle zeigten zusätzlich zum Zyklops-“Tumor“ noch eine Chondromalazie I°-II°, die sich meist im Bereich der vorderen Gelenkflächenanteile des medialen und lateralen Kondylus lokalisierte.

Bei 3 von 25 Fällen wurde zusätzlich ein Schubladen-Phänomen festgestellt. In 2 Fällen wurde ein inkompletter Innenmeniskus dokumentiert.

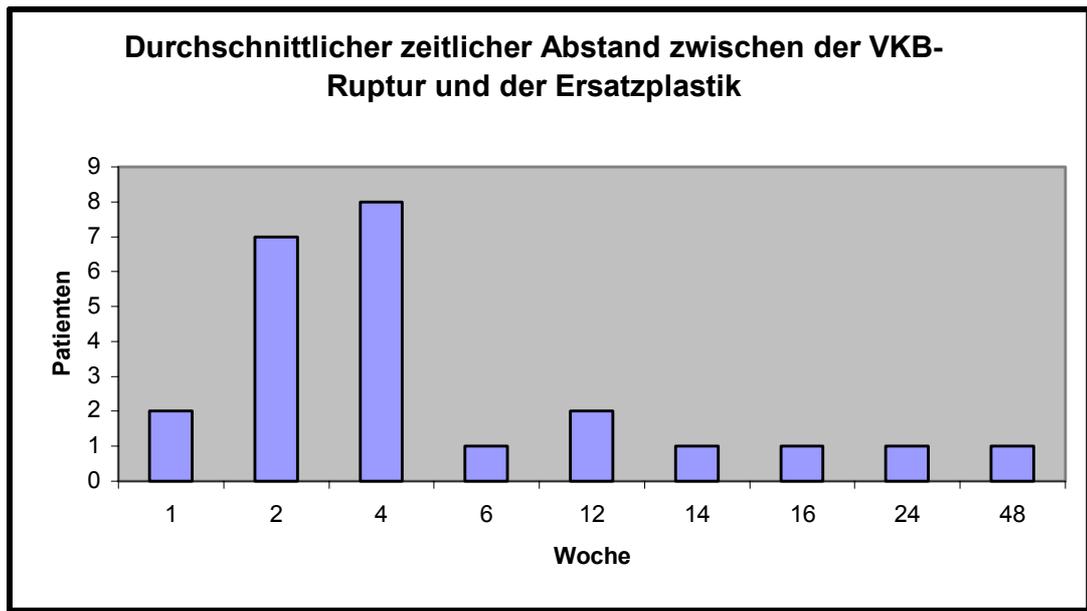


Abb. 9

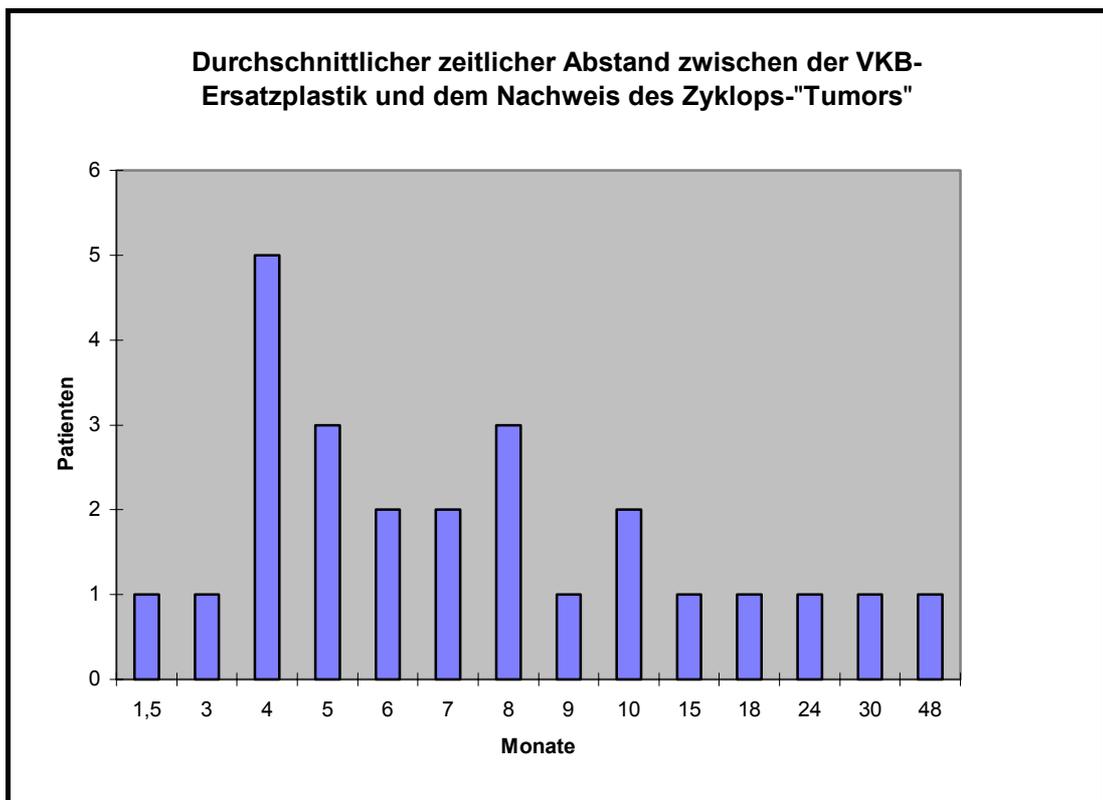


Abb. 10

**Abb. 9-10: Darstellung des durchschnittlichen zeitlichen Abstands zwischen der VKB-Ruptur und VKB-Ersatzplastik bzw. der VKB-Ersatzplastik und dem Nachweis des Zylops-„Tumors“.**

**Abb.9:**

Das mittlere Zeitintervall zwischen der VKB-Ruptur und der VKB-Ersatzplastik lag bei 20 Wochen.

Das kürzeste bei einer Woche und das längste bei 48 Wochen.

**Abb. 10:**

Das mittlere Zeitintervall zwischen der VKB-Ersatzplastik und dem Nachweis des Zylops-„Tumors“ lag bei 10,2 Monaten. Das kürzeste betrug 6 Wochen und das längste 4 Jahre.

### III.2. Bedeutung anderer Untersuchungsverfahren

Richtungsweisend für die Diagnose eines Zyklops-“Tumors“ ist die typische klinische Symptomatik des Patienten in Verbindung mit dem Arthroskopiebefund.

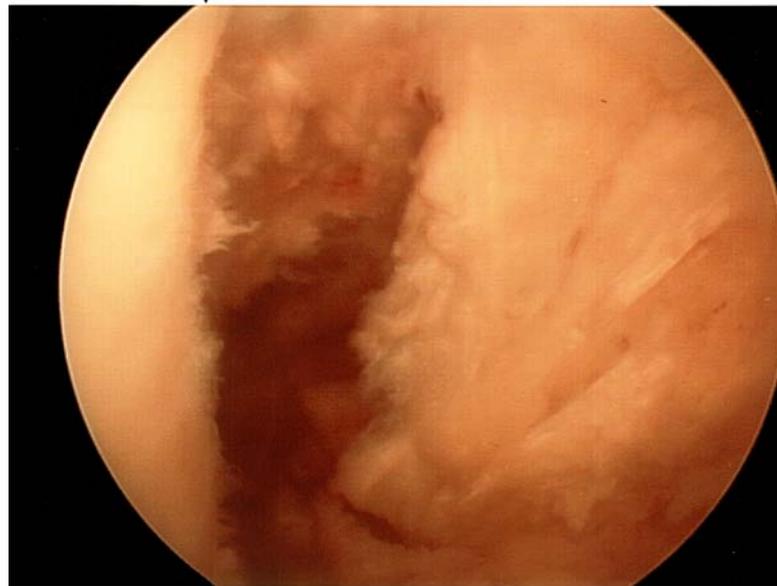
Die Patienten leiden an einem erheblichen Streckdefizit und einer Bewegungseinschränkung bzw. an Einklemmungserscheinungen im Kniegelenk, die durch die physikalische Therapie nicht aufgehoben werden können. Diese Beschwerden sind meist schmerzarm bis schmerzlos.

Arthroskopisch kann man einen keulenartigen Pseudotumor sehen, der an seiner Oberfläche eine große Anzahl von Gefäßproliferationen aufweist. Häufig ist der Zyklops-“Tumor“ als eine homogene, plumpe Vernarbung im Bereich der Eminentia interkondylaris nachweisbar. Er kann den Interkondylenraum nahezu komplett ausfüllen. In einigen Fällen ist der „Tumor“ pigmentiert und in mehrere Kolben zerfallen. Manchmal sind bläuliche oder rötlich-livide Areale zu erkennen, die aus Einblutungen resultieren. Diese sind wiederum durch die intermittierenden Einklemmungen hervorgerufen. Die Oberfläche kann glatt oder zottig imponieren (Abb. 11a und b).

Neben dem konventionellen Arthrogramm ermöglicht die **Magnet-Resonanz-Tomographie** eine weitere diagnostische Möglichkeit für die Erkennung des Zyklops-“Tumors“.

**Ultraschall** ist im Vergleich zu den oben genannten diagnostischen Möglichkeiten keine optimale Methode bei der Diagnostik des Zyklops-“Tumors“. Die verschiedenen Gebilde sind in der Region der Fossa interkondylaris nicht einfach zu unterscheiden, da die Strukturen ähnliche Dichtewerte aufweisen (SACHS u. Mitarbeiter 1989).

lat. FC Kreuzbandtunnel HKB o. B.



re Knie nach Abpräparation des VKB-stumpfes

Abb. 11a



Abb. 11b

**Abb. 11a-b Arthroskopische Befunde im Rahmen der Versorgung eines Kreuzbandrisses durch Patellarsehnenplastik.**

**Abb. 11a:**

Arthroskopische Darstellung des Kniegelenkes nach der Entfernung des vorderen Kreuzbandstumpfes.

**Abb. 11b:**

Arthroskopische Darstellung des Zyklus-„Tumors“. Der Pseudotumor trat ca. 8 Wochen nach der Ersatzplastik auf (W632/01).

### III.3. Makroskopischer Befund des Zyklops-“Tumors“

Das Wort Cyclops stammt aus dem Griechischen und bedeutet Rundauge. JACKSON u. SCHAEFER (1990) gaben aufgrund der großen Ähnlichkeit dieses Pseudotumors mit einer besonderen Spezies kleiner Flusskrebse – den sogenannten Hüpfertlingen den Namen Cyclops (Abb. 12b ).

Makroskopisch weisen die Zyklops-“Tumoren“ eine durchschnittliche Größe von ca. 1,5-2,5 cm auf. Kleine „Tumoren“ haben einen Durchmesser von etwa 5 mm, größere können einen Durchmesser von 2-4 cm aufweisen. Das Weichgewebe ist von fester, homogener Konsistenz. Zum Teil können Knorpel oder kleine Knochenpartikel eingelagert sein. Meist sind diese Partikel von einer knorpeligen Hülle umgeben (Abb. 12a).

Im Gegensatz zum Zyklops-“Tumor“ als lokalisierte Arthrofibrose breitet sich die generalisierte Arthrofibrose im gesamten Knieinnenraum aus. Die generalisierte Arthrofibrose ist durch Bindegewebsproliferate gekennzeichnet, die sich meist im Bereich des Hoffaschen Fettkörpers, der Retinakula und im hinteren Bereich der Patellarsehne finden. Makroskopisch besteht diese Arthrofibroseform aus ungeordnet verlaufenden Bindegewebsfasern mit derber Konsistenz; daher ist eine Entfernung als Ganzes meist nicht möglich.

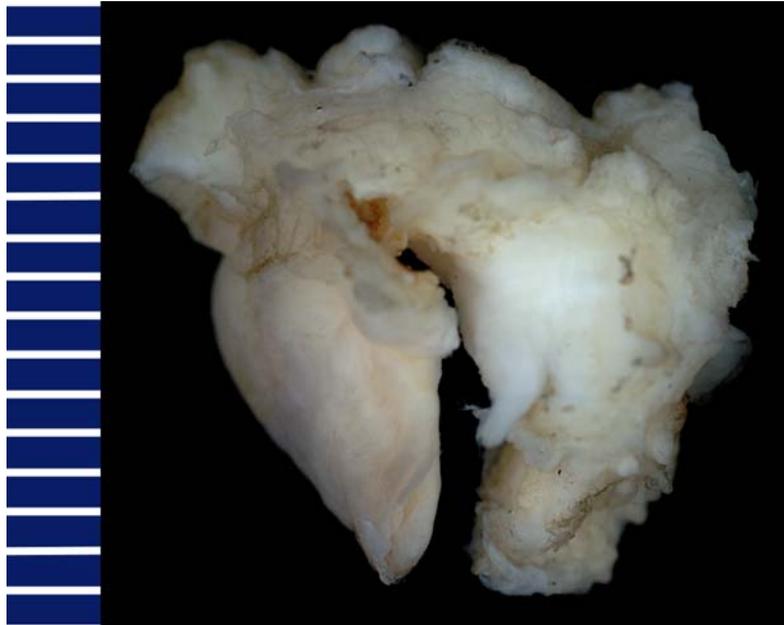


Abb. 12a



Abb. 12b

**Abb. 12a-b: Makroskopische Darstellung der Ähnlichkeit eines Zyklops-„Tumors“ mit einer besonderen Spezies kleiner Flusskrebse namens Cyclops.**

**Abb. 12a:**

Ca. 1,4 cm großer Zyklops-„Tumor“ mit teilreseziertem Synovialisgewebe. (W 632/01)

**Abb. 12b:**

Abbildung einer besonderen Spezies kleiner Flusskrebse, den sogenannten Hüpferlingen bzw. Cyclops (GRZIMEKS 1971).

### III.3.1. Mikroskopischer Befund des Zyklops-“Tumors“

Lichtmikroskopisch können bei arthroskopisch entnommenen Zyklops-“Tumor“-Gewebeproben degenerative, regressive und reparative Veränderungen des kollagenen Fasergewebes unterschieden werden.

Unter **degenerativen** Veränderungen versteht man morphologisch sichtbare Zerstörungseffekte nach ischämisch-nutritiven Stoffwechselstörungen.

Als **reparative** Veränderungen bezeichnet man Mesenchymzellproliferationen, Kapillarproliferationen und Fibroblastenproliferate bis hin zur Entwicklung eines narbenartigen zellarmen Bindegewebes.

19 der 25 untersuchten Zyklops-“Tumoren“ weisen in oberflächlichen Abschnitten angiomartige Gefäßkonvolute auf. Alle 25 Proben wiesen Kollagenfaserproliferationen auf.

Typische Befunde im Rahmen der mukoiden Degeneration der kollagenen Faserstrukturen sind pseudozystische Hohlräume, Nekrosen, Vernarbungen und chondroiden Metaplasien mit knorpelzellartigen Tendozyten.

Bei 23 Fällen sind Anteile ehemaligen Bandersatzmaterials sowie der Synovialis vorhanden.

Knorpelgewebe und durch das Bohren verursachte Knochenfragmente sind in über der Hälfte der Fälle nachweisbar. Extravasale Erythrozyten als Zeichen rezidivierender Einklemmungen und daraus erfolgender Blutungen sind bei insgesamt 17 Zyklops-“Tumoren“ nachweisbar.

Tab. 1 zeigt die Untersuchungsergebnisse der 25 Zyklops-“Tumoren“.

Abb. Nr. 13a-13l zeigen lichtmikroskopisch faßbare Veränderungen in den verschiedenen Arealen eines Zyklops-“Tumors“.

**Tab. 1** Histomorphologische Untersuchungsergebnisse der 25 Zyklops-“Tumoren“ bezogen auf die Verteilung zellulärer und mesenchymaler Komponenten.

<b>Anzahl der Fälle</b>	<b>Besonderheiten</b>
25	Kollagenfaserreiches Bindegewebe + Mesenchymzellen
23	Reste ehemaligen Bandersatzmaterials
22	Reste des Synovialisgewebes
22	Fibrin + Mukoide Degeneration
21	Nekrosen
19	Gefäßproliferationen
17	Erythrozyten
16	Vernarbung
13	Chondroide Metaplasie
11	Ossäre Metaplasie
5	Pseudozysten + Leukozyten
4	Granulationsgewebe

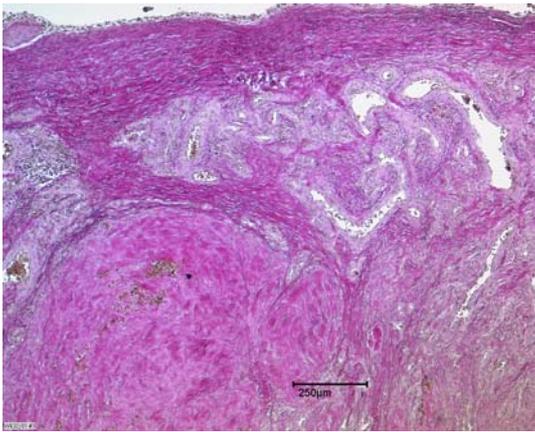


Abb. 13a

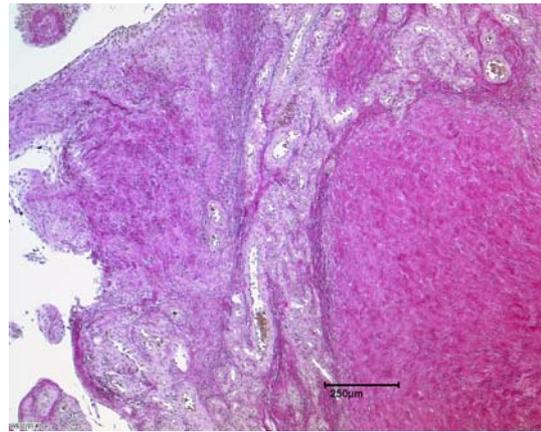


Abb. 13b

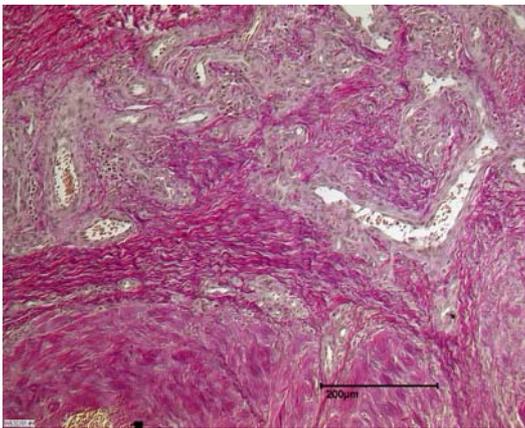


Abb. 13c

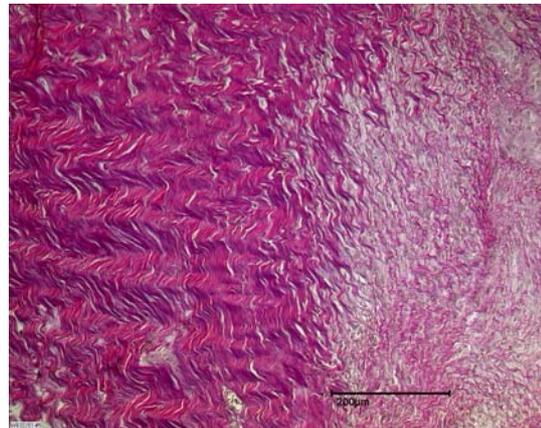


Abb. 13d

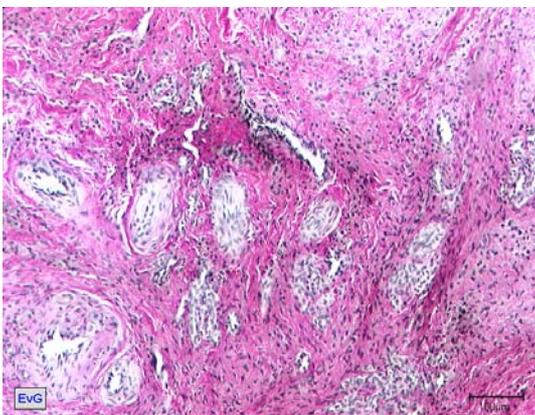


Abb. 13e

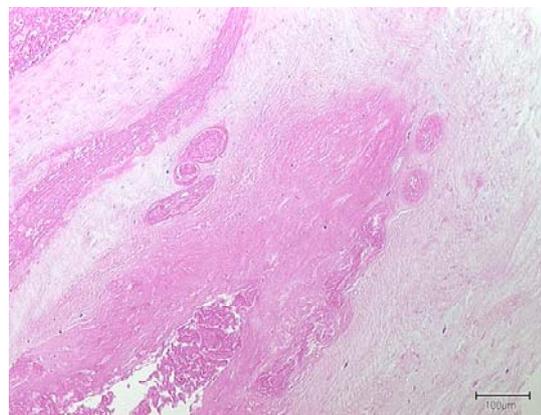


Abb. 13f

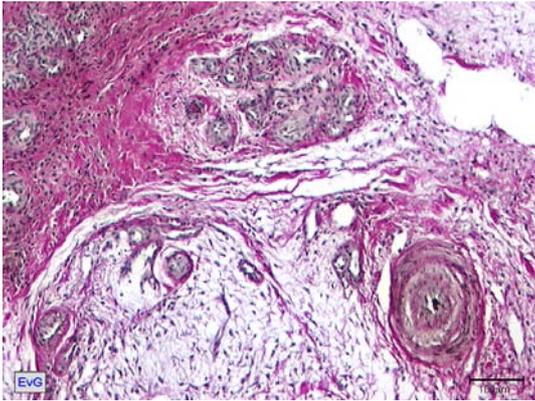


Abb. 13g

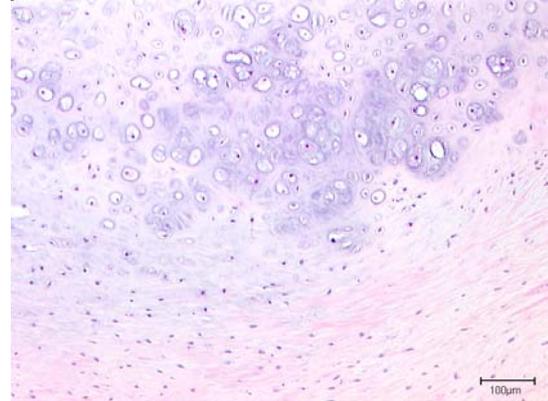


Abb. 13h

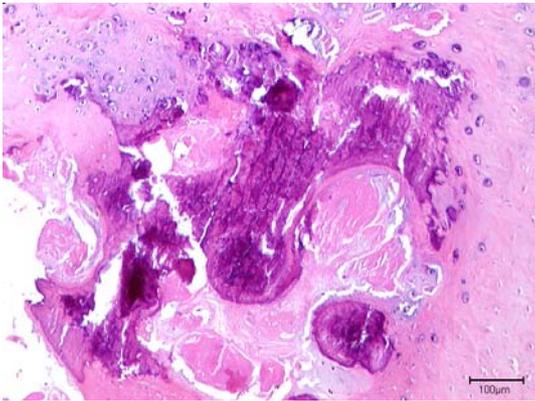


Abb. 13i

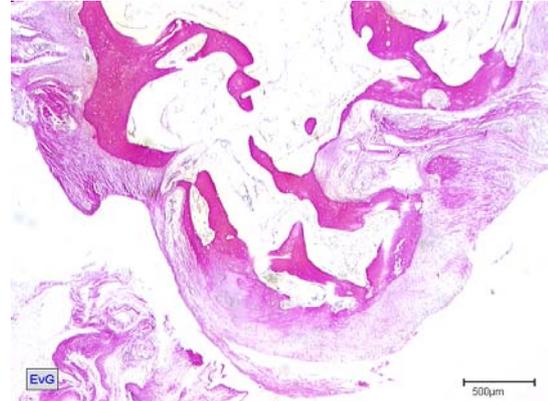


Abb. 13j

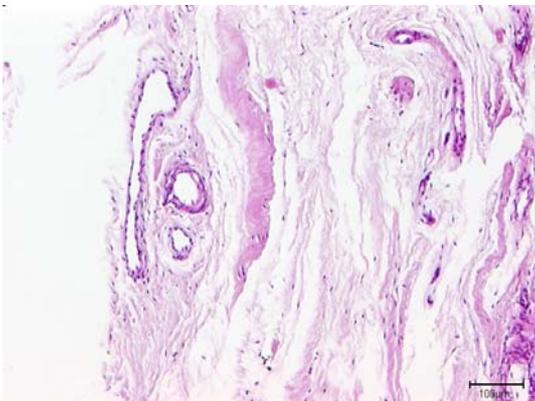


Abb. 13k

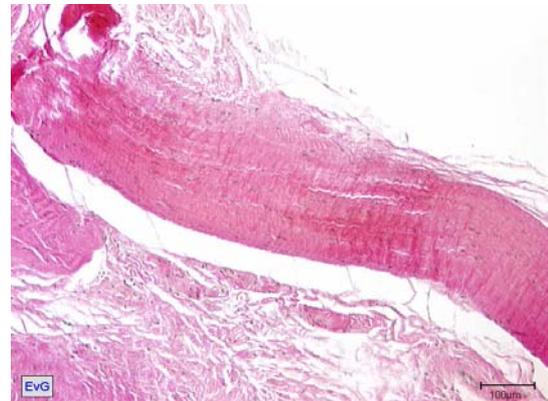


Abb. 13l

**Abb. 13a-l: Morphologische Aspekte aus Zyklops-, „Tumoren“.****Abb. 13a-c:**

Angiomartige Gefäßkonvolute in den oberflächlichen Abschnitten über knotig formierten Kollagen-Faserproliferaten.

Elastica-Van-Gieson-Färbung (W632/01).

**Abb. 13d:**

Reste des organischen Sehngewebes mit gewelltem Faserverlauf und jüngerem fibrillärem Reparaturgewebe am Rande.

Elastica-Van-Gieson-Färbung (W632/01).

**Abb. 13e:**

Gefäß- und Mesenchymzellproliferationen.

Elastica-Van-Gieson-Färbung (E30719/96).

**Abb. 13f:**

Frische Fasernekrosen, unten links Reste der Synovialis.

Hämatoxilin-Eosin-Färbung (E30715/96).

**Abb. 13g-h:**

Mukoide Degeneration, Gefäß- und Mesenchymzellproliferation.

13g: Elastica-Van-Gieson-Färbung, 13h: Hämatoxilin-Eosin-Färbung (E30715/96).

**Abb. 13i:**

Beim Bohrvorgang herausgelöste Knochenfragmente mit Inkorporation von Knochen- und Knorpelgewebe im kollagenfaserreichen Bindegewebe des Zyklops-, „Tumors“.

Hämatoxilin-Eosin-Färbung (E5366/96).

**Abb. 13j:**

Chondroide Metaplasie des kollagenen Fasergewebes.

Hämatoxilin-Eosin-Färbung (E5366/96).

**Abb. 13k:**

Reste des Synovialgewebes mit vermehrten Gefäßproliferationen.

Hämatoxilin-Eosin-Färbung (E10150/01).

**Abb. 13l:**

Reste organischen Sehngewebes der Patellasehne.

Elastica-Van-Gieson-Färbung (E5366/96)

### III.3.2. Immunhistochemische Charakterisierung des Zyklops-“Tumors“

Zur Charakterisierung und Subtypisierung der kollagenen Faserstruktur wurden immunhistochemische Untersuchungen mit Antikörpern gegen Kollagen Typ I, III und IV durchgeführt (Tab. 2). Nervale Strukturen wurden mit Antikörpern gegen S100 markiert. Zur Feststellung der Proliferationsaktivität der mesenchymalen Zellen wurden immunhistochemische Untersuchungen mit dem Antikörper MIB1 durchgeführt.

#### **Kollagenfasern vom Typ I-IV:**

An den 0,4 - 2,5 cm großen Schnittpräparaten wurde der prozentuale flächenmäßige Anteil der Kollagenfasern bezogen auf die Gesamtfläche des Präparates untersucht.

Die Untersuchungen zeigen, daß das kollagenfaserreiche Bindegewebe der Zyklops-“Tumoren“ zu ca. 65-70% aus Kollagenfasern vom Typ I besteht. Kollagen Typ III Fasern konnten in variabler Ausprägung bei 16 der untersuchten Fälle zu 75-80% nachgewiesen werden.

In den übrigen 9 Fällen konnten Kollagenfasern vom Typ III in sehr geringer Menge nachgewiesen werden.

Die unterschiedliche prozentuale Verteilung von Kollagenfasern vom Typ I und vom Typ III in den untersuchten Gewebeproben ist mit dem Zeitintervall nach vorderer Kreuzbandersatzplastik und dem Nachweis bzw. der operativen Entfernung des Zyklops-“Tumors“ korrelierbar.

So weisen jüngere Zyklops-“Tumoren“ (3-6 Monate) einen höheren Anteil an Kollagen Typ III Fasern auf als ältere Zyklops-“Tumoren“, während bei größeren zeitlichen Abständen zwischen der vorderen Kreuzbandersatzplastik und dem Nachweis des Zyklops-“Tumors“ (über 1 Jahr und länger) eine prozentuale Verschiebung der Kollagenfasern vom Typ III zugunsten des Typs I nachgewiesen werden konnte.

Kollagenfasern vom Typ IV sind im Bereich der Basalmembranen proliferierender Blutgefäße feststellbar. Unsere Untersuchung an 25 Zyklops-“Tumoren“ zeigen, daß der Anteil an Kollagenfasern von Typ IV nicht mit dem Alter der Zyklops-“Tumoren“ korreliert. Durchschnittlich wurde Kollagen Typ IV bei 13 Fällen in bis zu 10% der gesamten Präparate festgestellt.

**Mukopolysaccharide:**

Die Alcianblau-Färbung (Alc) wurde zur selektiven Färbung von Mukosubstanzen eingesetzt. Saure Mukosubstanzen erscheinen lichtmikroskopisch leuchtend blau. Kerne werden von Alcianblau nicht angefärbt. Die Hyaluronidase-Alcianblau-Färbung (H-Alc) beinhaltet das Enzym Hyaluronidase. Hyaluronsäurebeinhaltendes Gewebe wird durch Hyaluronidase rosa angefärbt.

Saure Glykosaminoglykane sind in allen untersuchten Gewebeproben zu 45-50%, Hyaluronsäure zu ca. 10-15% des jeweils ausgewerteten bis 2,5 cm im Durchmesser großen Schnittpräparates zu belegen.

**S100 und MiB1:**

Mit Antikörpern gegen das S100-Protein können keine vermehrten nervalen Strukturen in den Zyklops-„Tumoren“ nachgewiesen werden. Alle 25 Zyklops-Proben zeigten unabhängig vom Alter des „Tumors“ eine durchschnittliche Menge nervaler Strukturen von unter 5%, so daß die keulenförmige Faserproliferation nicht im Sinne eines Narbennuroms gewertet werden kann. Ebenfalls ist eine schwache Proliferationsaktivität in einzelnen überwiegend perivaskulär angeordneten fibrovaskulären Zellen nachweisbar.

Die weiteren Befunde sind zusammenfassend in Tab. 2 dargestellt.

Die Abb. 14 a-d stellen die immunhistochemischen Färbungen durch Kollagen Typ I, III, IV, und Alcianblau-Färbung (Alc) dar. S100, MIB1 und Hyaluronidase-Alcianblau-Färbung (H-Alc) wurden wegen der schwachen Anfärbbarkeit nicht dargestellt.

**Tab. 2** Immunhistochemische Untersuchungsergebnisse der 25 Zyklops-“Tumoren“.

<b>Färbung</b>	<b>25 Zyklops-“Tumoren“</b>
Koll. I	65-70%
Koll. III	75-80%
Koll. IV	10%
MIB1	1%
S100	1%
Alc	45-50%
H-Alc	10-15%

\* alle Prozentzahlen sind bezogen auf das ausgewertete 0,4 - 2,5 cm große Schnittpräparat

\* alle Antikörper stammen von der Firma Bio Genex, USA

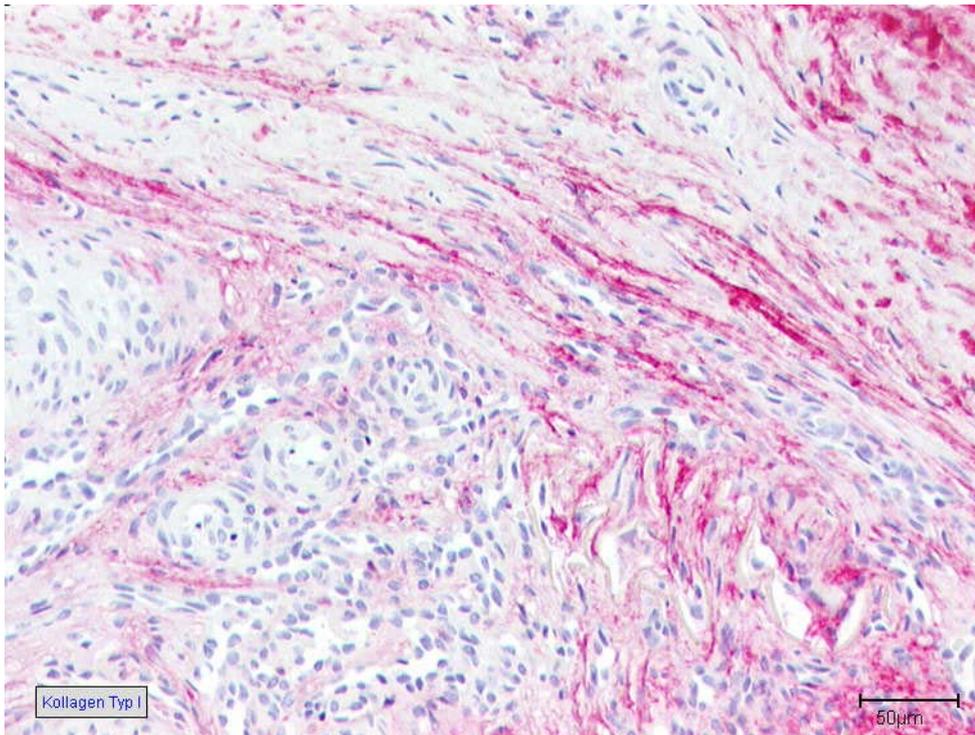


Abb. 14a

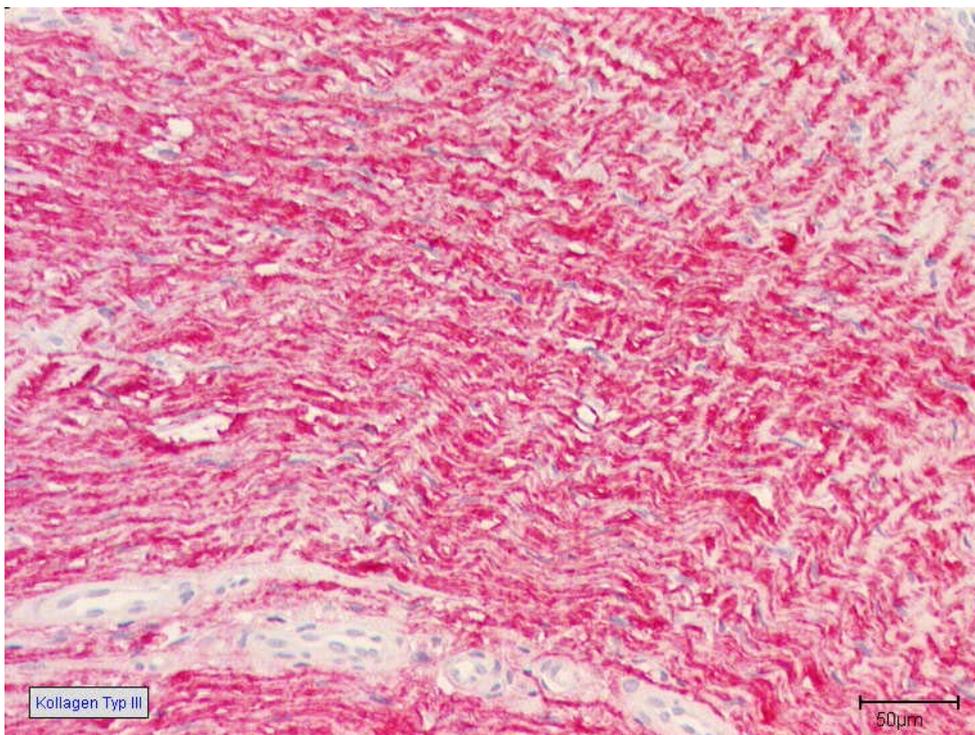


Abb. 14b

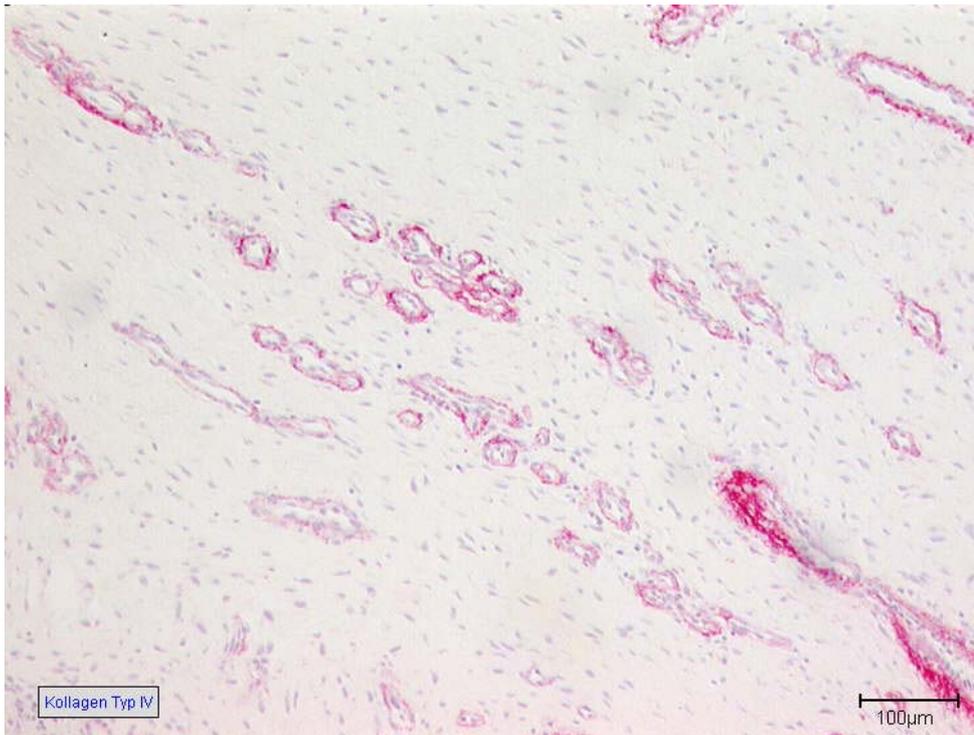


Abb. 14c

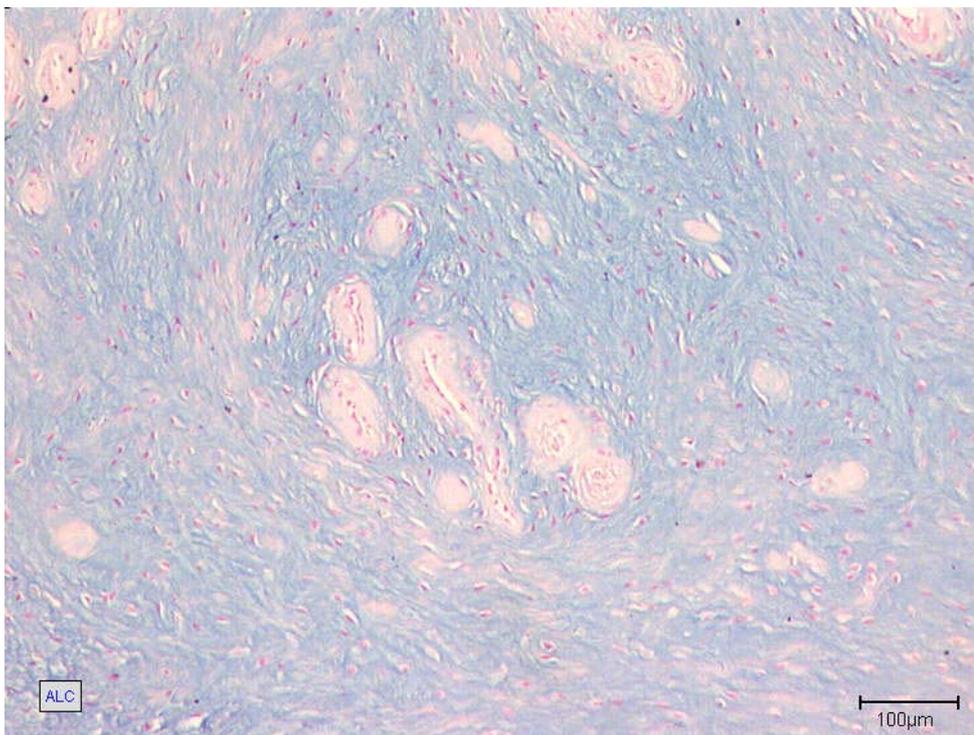


Abb. 14d

**Abb. 14 a-d: Immunhistochemische Färbung der verschiedenen Kollagenfaserntypen in einem Zyklops-„Tumor“, der ca. 8 Wochen nach der VKB-Ersatzplastik aufgetreten war (junger Zyklops-„Tumor“).**

**Abb. 14a:**

Darstellung der Kollagenfasern vom Typ I. Hier sind nur einzelne dickfaserige Kollagenfasern vom Typ I nachweisbar (W632/01).

**Abb. 14b:**

Darstellung der Kollagenfasern vom Typ III. Diese neugebildeten, dünnfaserigen, jungen Kollagenfasern sind in über 90% des Schnittpräparates vorhanden (W632/01).

**Abb. 14c:**

Kollagenfasern vom Typ IV sind im Bereich der Basalmembranen proliferierender Blutgefäße feststellbar (W632/01).

**Abb. 14d:**

Darstellung der blau angefärbten sauren Mukopolysaccharide in einer Alcianblau-Färbung (Alc) (W632/01).

### **III.4. Vergleichskollektiv: Vorderes Kreuzband und Patellarsehne**

Im Rahmen dieser Studie wurden jeweils Patellarsehne und vordere Kreuzbänder der Kniegelenke den 5 zur Obduktion gestellten Verstorbenen entnommen, entkalkt und angefärbt. Die histologischen Untersuchungen der jeweils 120 Schnittpräparate erbrachten nachfolgend beschriebene Ergebnisse.

#### **III.4.1. Lichtmikroskopische Befunde des vorderen Kreuzbandes (VKB) und der Patellarsehne im Vergleich zum Zyklus-“Tumor“.**

Die lichtmikroskopischen Untersuchungen aller 120 Schnittpräparate der Patellarsehne zeigen, daß es sich um ein zellarmes Gewebe handelt. Die Zellkerne sind lang und spindelförmig. Sie liegen dicht zusammengedrängt zwischen kompakten Kollagenfasern. Die Patellarsehne zeigt einen faszikulären Aufbau mit paralleler Anordnung der Faszikel und gut differenzierbaren interfaszikulären Septen. In diesen Septen verlaufen Blutgefäße, Nerven und Fettgewebe.

Die vorderen Kreuzbänder zeigen dagegen ein „Crimping“-Muster mit gefaltetem und wellenförmigem Verlauf der kollagenen Fasern. Das VKB verfügt über eine höhere Anzahl von Gefäßanschnitten und eine geringfügig erhöhte Konzentration von nekrotischen Zellen. Die Faszikel des vorderen Kreuzbandes sind zellreicher als die der Patellarsehne. Die interfaszikulären Septen sind wesentlich schmäler. Innerhalb der Septen befinden sich kaum Fettzellen. Die ovoiden bis runden Zellen weisen kleinere und dunklere Zellkerne auf.

Weitere Unterschiede zwischen Patellarsehne und vorderem Kreuzband findet man bezüglich der Grundsubstanz. Das VKB zeigt gegenüber der Patellarsehne einen deutlich höheren Anteil an Glykosaminoglykanen.

Im Gegensatz zum VKB und zu den Patellarsehnen bestehen die Zyklus-“Tumoren“ aus Narbengewebe mit ungeordneten Kollagenfasern Typ I und III sowie vermehrt angiomartigen Gefäßkonvoluten. Kollagenfasernstrukturen weisen mukoide Degenerationen, Nekrosen, pseudozystische Hohlräume sowie chondroide Metaplasien auf.

### III.4.2. Immunhistochemische Untersuchungen des vorderen Kreuzbandes und der Patellarsehne

Die immunhistochemischen Untersuchungen der Autopsiepräparate (Tab. 3) erbrachte folgende Ergebnisse:

- Die vorderen Kreuzbänder sind zu 80-85% aus Kollagenfasern vom Typ I aufgebaut. Ca. 20% sind Kollagenfasern vom Typ III. Kollagen Typ IV ist in Basalmembranen, perivaskulär, perineural und um Fettzellen angeordnet. In ca. 20% sind saure Glykosaminoglykane, in ca. 10% Hyaluronsäure zu belegen
- Die Patellarsehnen bestehen zu 90-95% aus Kollagenfasern vom Typ I und zu ca. 5-8% aus Kollagenfasern vom Typ III. Kollagen Typ IV ist wie bei den vorderen Kreuzbändern in Basalmembranen, perivaskulär und perineural nachweisbar. In ca. 10-15% sind saure Glykosaminoglykane und in ca. 5% Hyaluronsäure nachweisbar. In 1% sind S100-positive nervale Strukturen vorhanden. Die Proliferationsaktivitäten in den vorderen Kreuzbändern als auch in den Patellarsehnenproben liegen unter 1%.

**Tab. 3** Immunhistochemische Untersuchungsergebnisse der normalen vorderen Kreuzbänder (VKB) und des Ligamentum patellae (LP).

Färbung	VKB	LP
Koll. I	80-85%	90-95%
Koll. III	20%	10%
Koll. IV	5%	10%
MIB1	1%	1%
S100	1%	1%
Alc	20%	10%
H-Alc	10%	5%

\* alle Prozentzahlen bezogen auf das ausgewertete von 1bis 2 cm große Schnittpräparat.

\* alle Antikörper stammen von der Firma Bio Genex, USA

### III.4.3. Vordere Kreuzbandruptur

#### III.4.4. Histomorphologische Befunde in der reparativen Phase - Fallbeispiel

Im folgenden Beispiel handelt es sich um 24 Schnitt-Präparate eines Patienten, dessen Fall auf Seite 58 ausführlich beschrieben wird.

Der Patient verletzte sein vorderes Kreuzband erstmalig beim Sport. Die Untersuchungen zeigten eine Teil-Ruptur des Kreuzbandes. Eine Woche später erfolgte die Teilresektion des verletzten vorderen Kreuzbandes. Erst nach 3 Monaten, als die Beschwerden zunahmen, wurde das VKB komplett entfernt.

Gemäß dem zeitlichen Ablauf wurde das frisch rupturierte VKB als Probe A und der Rest des rupturierten vorderen Kreuzbands als Probe B benannt.

#### **Probe A:**

Bei der frischen vorderen Kreuzbandruptur in der Reparaturphase sind Blutungen, Fibrin, Risse, Nekrosen, beginnende Gefäßproliferationen und Anteile von Bandgewebe mit unregelmäßigen Rißrändern zu sehen.

#### **Probe B:**

Die histologische Untersuchung des älteren verletzten vorderen Kreuzbandes zeigt ein vernarbtes Gewebe mit ausgedehnter Fibrosierung und Gefäßproliferation. Zahlreiche Mesenchymzellen sind an den abgerundeten Rißrändern zu finden. Einige Abschnitte mit Blutauflagerung sprechen für eine rezidivierende Traumatisierung.

### III.4.5. Immunhistochemische Untersuchungen der VKB-Ruptur

Die immunhistochemischen Untersuchungen der beiden Proben A und B erfolgten mit den gleichen Nachweismethoden, die bei den Zyklops-“Tumoren“ sowie den normalen vorderen Kreuzbändern und Patellarsehnen verwendet wurden.

Die Untersuchungen der beiden Proben zeigen, daß Kollagenfasern vom Typ I bis zu 5% vorhanden sind. Die Farbintensität dieses Kollagenfasertyps ist bei den beiden Proben sehr schwach (Tab. 4a). Im Gegensatz dazu wurden bei beiden Proben Kollagenfasern vom Typ III bis zu einem Prozentsatz von 85-90% nachgewiesen. Der Durchmesser der Schnittpräparate betrug jeweils ca. 2,5 cm.

Die Probe B zeigt eine deutliche Vermehrung dieses Kollagenfasertyps gegenüber der Probe A. Beide Proben zeigen eine schwache Anfärbung mit Kollagen-Typ IV- Antikörpern. Diese Kollagenfasertypen sind nur perivaskulär unter 10% im gesamten Präparat nachweisbar. Probe B zeigt einen größeren Anteil an Kollagenfasern vom Typ IV. S100 und MIB1 sind bei beiden Proben sehr schwach nachweisbar. Die Probe B zeigt zu etwa 20% des Präparates eine Färbung mit Alcianblau. Diese Färbung wurde in Probe A nur zu etwa 10% des Schnittpräparates nachgewiesen.

Eine Hyaluronidase-Alcianblau-Färbung ist in beiden Proben sehr schwach nachweisbar.

**Tab. 4a** Immunhistochemische Untersuchungsergebnisse der 1 Woche alten VKB-Ruptur (Probe A) und 3 Monate alten VKB-Ruptur (Probe B).

Färbung	Probe A	Probe B
Koll. I	5%	5%
Koll. III	80-85%	85-90%
Koll. IV	5%	8-10%
MIB1	1%	1%
S100	1%	1%
Alc	8-10%	20%
H-Alc	5%	5%

\* alle Prozentzahlen bezogen auf das ausgewertete bis 2,5 cm große Schnittpräparat.

\* alle Antikörper stammen von der Firma Bio Genex, USA

### III.5. Fallbeispiele

Exemplarisch wird ein Fall dargestellt, bei dem die Entstehung eines Zyklops-“Tumors“ in verschiedenen Stadien untersucht wurde. Die morphologischen Unterschiede sind bildlich dokumentiert.

Fallbeispiel Nr. 1:

(E30397/95) Probe (A) vom 14.12.95

(E5898/96) Probe (B) vom 07.03.96

(E411/97) Probe (C) vom 09.01.97

Diese 3 Proben stammen von einem 35-jährigen männlichen Patienten, der beim Fußballspielen eine Teil-Ruptur des vorderen linken Kreuzbandes erlitt.

#### 1. Operation: Vordere Kreuzbandresektion

Eine Woche nach dem Unfall entfernte man im Rahmen einer offenen Kniegelenksoperation die geschädigten Teile des vorderen Kreuzbandes.

Die histologische Untersuchung des Präparates ergab eine frische VKB-Ruptur in der Frühphase des Reparaturstadiums (Probe A, 1 Woche alte VKB-Ruptur).

Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung fand man Anteile von synovialen Kapselweichteilgewebe und Bandgewebe mit teils zerfaserten Rißrändern. Die knäuelartig eingelagerten Vaskularisationszonen mit ausgedehnten Einblutungs- und Nekrosezonen von Erythrozyten, Leukozyten und Nekrosezonen sprachen für frische, reparative Veränderungen.

Immunhistochemische Untersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse:

- Kollagenfasern vom Typ I wurden in bis zu 5% der ausgewerteten ca. 2,5 cm Durchmesser großen Schnittpräparate nachgewiesen. Die Farbintensität war schwach.
- Kollagenfasern vom Typ III befanden sich in ca. 80-85% des Schnittpräparates. Die Farbintensität war kräftig.
- Kollagenfasern vom Typ IV waren zu etwa 10% vorhanden.
- Alcianblaupositive Mukopolysaccharide machten ca. 10% des Schnittpräparates aus.

- MIB1, S100, sowie Hyaluronidase-Alcianblau waren sehr schwach vorhanden

## **2. Operation: Entfernung des restlichen vorderen Kreuzbandes und Transplantation einer VKB-Ersatzplastik**

Der Patient wurde einige Tage später nach intensiver krankengymnastischer Übungsbehandlung mit der Auflage zur Fortsetzung derselben entlassen.

Nach etwa 3 Monaten wurde der Patient wegen anhaltender Beschwerden im linken Kniegelenk wieder vorstellig.

Bei der Untersuchung des Kniegelenkes war die Beweglichkeit frei und schmerzlos; die Weichteile im Bereich des Kniegelenks waren unauffällig; es fand sich ein diskreter Kniegelenkserguß. Bei forcierter Beugung bestand ein Druckschmerz über dem medialen Gelenkspalt, sowie ein Schmerz in der Kniekehle.

Der Lachman-Test, die vordere Schublade, sowie der Pivot-Shift waren sämtlich positiv. Sowohl Durchblutung als auch Sensibilität und Motorik im Bereich des linken Beines waren intakt.

Es wurde eine offene Kniegelenksoperation durchgeführt. Die Schnittführung erfolgte von antero-medial auf Höhe der Tuberositas tibiae, mit Darstellung des Ligamentum patellae sowie des medialen Anteils der Kniescheibe.

Während der Operation zeigte sich der Innenmeniskus unauffällig. Das VKB fehlte, es waren nur narbige Reste zu finden.

Außer einem erstgradigen Knorpelschaden an der medialen Femurkondyle waren die übrigen Kniegelenksanteile ohne pathologischen Befund.

Nach der Resektion der Kreuzbandstümpfe wurde eine Ersatz-Plastik durchgeführt. Dazu wurde das mittlere Drittel des Ligamentum patellae mit einem 2 cm langen Knochenblock aus dem Kniescheibenunterpol sowie aus der Tuberositas tibiae entnommen. Nach dem Bohren mit einem Kirschner-Draht vom Schienbeinkopf her auf die Ansatzstelle des ehemaligen vorderen Kreuzbandes zu und weiterhin im ehemaligen Ursprungsbereich des vorderen Kreuzbandes im Femur wurde das Transplantat mit einem Meier-Draht durchzogen. Eine gute Anspannung des Transplantates mit freier Streckung und Beugung ohne Anschläge an der Fossa interkondylaris konnte bei 30° festgestellt werden.

Als Untersuchungsmaterial handelte es sich bei dieser Probe um 3 Gewebestücke von insgesamt 11,3 g und einer Größe von 4,2 x 3 x 2 cm (Probe B, 3 Monate alte VKB-Ruptur).

Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung war ein fibrosiertes und vernarbtes Fettgewebe zu sehen. Oberflächlich ließen sich noch Abschnitte von überkleidender Synovialis erkennen.

Das 1,3 cm im Durchmesser messende vordere Kreuzbandgewebe zeigte stark fibrosiertes und vernarbtes Gewebe mit vermehrter Kapillarproliferation, dem Bild einer reparativen Veränderung entsprechend. Die Oberfläche war abgerundet und beinhaltete zahlreiche Mesenchymzellen.

Kleinherdige Blutauflagerungen sprachen für eine rezidivierende Traumatisierung. Die immunhistochemische Untersuchung dieser Probe erbrachte folgende Ergebnisse (Tab. 4b):

Kollagen Typ I ließ sich nur in 10% erfassen. Im Gegensatz dazu ließen sich Kollagenfasern vom Typ III sehr stark anfärben, wobei ein Anteil von bis zu 85-90% zu finden war.

Kollagenfasern vom Typ IV waren mit einem Gehalt von über 10% im bis zu 1,3 cm im Durchmesser großen Schnittpräparat stärker vorhanden als in der Probe A, was wiederum für eine starke Gefäßproliferation in dieser Phase sprach.

Eine Alcianblau-Färbung als Nachweis saurer Mukosubstanz war mit einem Prozentsatz von etwa 20% in dieser Probe stärker vorhanden als im Fall A.

MIB1 zum Nachweis von Proliferationsaktivität, S100 als Nachweismethode der nervalen Strukturen und Hyaluronidase-Alcianblau zur selektiven Färbung von Hyaluronsäure waren sehr schwach nachweisbar. Der Patient wurde nach 10tägigem stationären Aufenthalt mit begleitenden intensiven krankengymnastischen Übungen in die ambulante Weiterbehandlung entlassen.

### **3. Operation: Resektion eines Zyklops-“Tumors“**

Nach etwa 8 Monaten meldete sich der Patient mit einem persistierenden und therapieresistenten Streckdefizit von ca. 25-30° wieder.

Im Rahmen einer arthroskopischen Untersuchung stellte man eine ausgeprägte Arthrofibrose mit dem klassischen Bild eines Zyklops-“Tumors“ fest.

Der keulenförmige Pseudotumor lag ventral des Ersatzgewebes. Teile des zerfetzten „Tumors“ befanden sich im ventralen Anteil des medialen und lateralen Kompartiments, mit deutlicher Anschlagsymptomatik bei Streckung und mechanischer Behinderung der Streckfähigkeit ab ca. 25-30° Beugstellung. Zusätzlich waren massive Narbenplatten und derbe Bridenstränge im Bereich der gesamten Anteile des ventro-medialen und ventro-lateralen Gelenkraumes zu finden.

Die Hoffa-Fettkörper waren hypertrophiert und fibrosiert. Eine deutliche, narbige Verengung der Fossa interkondylaris mit zusätzlicher Anschlagsymptomatik und Reibephänomen am medialen und lateralen Kondylus wurden festgestellt. Innen- und Außenmeniskus waren intakt. Zusätzlich fand sich noch eine flächige Chondromalazie I°-II°.

Nach der vollständigen Entfernung des Zyklops-„Tumors“ konnte das VKB-Transplantat mit korrekter Platzierung dargestellt werden. Das vordere Kreuzband-Ersatzgewebe war straff gespannt mit normaler Dicke.

Es gab keinen Hinweis auf eine vordere Kreuzbandinstabilität.

Die Kontrolle der Notchplastik zeigte eine deutliche Erweiterung der Fossa interkondylaris mit freiem Lauf des vorderen Kreuzbandtransplantates. Bei der endgradigen Streckung wurden weder Anschlag noch Reibung an den Kondylen nachgewiesen.

Der entfernte Zyklops-„Tumor“ wurde dem Institut für Pathologie an den Berufsgenossenschaftlichen Kliniken „Bergmannsheil Bochum“ zugeschickt (Probe C, mikroskopisches Bild eines 8 Monate alten Zyklops-„Tumors“).

Histomorphologisch fand man mehrere bis 0,9 cm große Gewebeproben mit einer weichen Struktur. Lichtmikroskopische Untersuchungen zeigten gleichzeitig degenerative und reparative Veränderungen. Die degenerativen Veränderungen zeigten sich vor allem durch stärkergradige, mukoide Verquellungen kollagener Faserstrukturen sowie vaskularisierter Narbenfelder. Man fand außerdem frische Fibrinexsudationen und die zum Teil deutlich degenerativ veränderten Reste des ehemaligen Bandapparates. Die Gefäß- und Mesenchymzellproliferationen sprachen für reparative Veränderungen.

Immunhistochemische Untersuchungen ergaben zu ca. 70-75% Kollagenfasern vom Typ I. Die Kollagenfasern vom Typ III zeigten einen Gehalt von ca. 80-85%.

Kollagenfasern vom Typ IV waren mit ca. 20% im bis 0,9 cm im Durchmesser großen Schnittpräparat stärker vertreten als bei den Proben A und B.

Alcianblau war mit einem Prozentsatz von über 50% im Schnittpräparat vertreten. Die Probe C mit Zyklops-“Tumor“ ließ sich durch diese Färbung viel intensiver anfärben als die Proben A und B (frische und alte VKB-Ruptur), was Ausdruck des erhöhten Anteils der Mukopolysaccharide in dieser Probe ist. Dementsprechend betrug der Hyaluronidase-Alcianblau-Gehalt des Präparates ca. 20%. MIB1 und S100 waren schwach vorhanden.

**Tab. 4b** Immunhistochemische Untersuchung einer 7 Tage alten VKB-Ruptur (Probe A), einer 3 Monate alten VKB-Ruptur (Probe B) und eines 9 Monate alten Zyklops-“Tumors“ (Probe C).

<b>Färbung</b>	<b>Probe A</b>	<b>Probe B</b>	<b>Probe C</b>
Koll.I	5%	10%	70-75%
Koll. III	80-85%	85-90%	80-85%
Koll. IV	10%	10%	20%
MIB1	1%	1%	1%
S100	1%	1%	1%
Alc	8-10%	20%	45-50%
H-Alc	5%	5%	15-20%

\* alle Prozentzahlen bezogen auf das ausgewertete bis 2,5 cm große Schnittpräparat.

\* alle Antikörper stammen von der Firma Bio Genex, USA.

## **IV. Diskussion**

Seit Einführung der ersten chirurgischen Ersatzplastiken durch F. LANGE (1907) sind eine Vielzahl von Methoden zur Behandlung der vorderen Kreuzbandruptur etabliert worden. Mit Beginn der 70er Jahre haben arthroskopisch durchgeführte Operationen an Gelenken in den letzten Jahren im Vergleich zur offenen Kniegelenksoperation an Bedeutung gewonnen. Die Untersuchungs-Operationsdauer ist im Vergleich zu konventionellen Operationen kürzer, die möglichen intra- und postoperativen Komplikationen, wie Infektion oder Narbenheilungsstörung sind geringer, der Klinikaufenthalt des Patienten bzw. der Arbeitsausfall ist kürzer.

Bei der VKB-Ersatzplastik mit autologen Ersatzplastiken ist die Patellarsehne das übliche und meist verwendete Ersatzmaterial.

Die Patienten sind postoperativ nach einigen Wochen voll belastungsfähig, sportliche Aktivitäten können nach und nach gesteigert werden.

Als postoperative Komplikation kann sich ein Streckungsdefizit infolge des arthrofibrotisch veränderten Knieinnenraums entwickeln. In Abhängigkeit von dem Schweregrad der arthrofibrotischen Veränderungen wird eine generalisierte Form und eine lokalisierte Form der Arthrofibrose differenziert. Der Zyklops-„Tumor“ stellt eine lokalisierte Form der Arthrofibrose dar. Die generalisierte Form ist häufig mit chronischen Beschwerden verbunden.

Die komplette Heilung ist bei der lokalisierten Arthrofibrose durch eine chirurgische bzw. arthroskopische Entfernung des „Tumors“ und eine postoperative krankengymnastische Therapie gewährleistet. Im Vergleich zur generalisierten Arthrofibrose, die als Rezidiv auftritt, rezidiviert ein Zyklops-„Tumor“ nach der chirurgischen Entfernung nur in ganz seltenen Fällen.

### **IV.1. Ziel und zugrundeliegende Hypothesen der Studie**

Der Zyklops-„Tumor“ stellt eine seltene Komplikation nach VKB-Ersatzplastik dar. In einem Zeitraum von 4 Jahren (1994-1998) wurden an den Berufsgenossenschaftlichen Kliniken „Bergmannsheil Bochum“ 377 VKB-Ersatzplastiken durchgeführt, davon 199 Bandplastiken mit autologen Patellarsehnen. Von diesen 377 Patienten mit VKB-Ersatzplastik war bei 62

Patienten (16,4%) ein operativer Eingriff aufgrund weiter bestehender Beschwerden erforderlich. Die Operationsproben dieser 62 Patienten wurden im Institut für Pathologie an den Berufsgenossenschaftlichen Kliniken „Bergmannsheil Bochum“ untersucht. Bei 9 Patienten (ca. 3%) konnten morphologische Veränderungen im Sinne einer lokalisierten Arthrofibrose (Zyklops-“Tumor“) nachgewiesen werden. Um ein ausreichend großes Untersuchungsgut für die vorliegende Studie zu erhalten, wurden 16 weitere Fälle von den ambulant operierten Patienten in das Kollektiv aufgenommen (Praxis Dr. Alexander Rosenthals, Arzt für Orthopädie, St. Elisabeth-Krankenhaus in Hattingen).

Ätiologie und Pathogenese des Zyklops-“Tumors“ sind bisher nur unzureichend bekannt. Nur wenige Studien haben sich mit der Häufigkeitsverteilung des Zyklops-“Tumors“ nach vorderer Kreuzbandersatzplastik beschäftigt.

Ebenso fehlen genauere pathologisch-anatomische Untersuchungen zum makroskopischen und mikroskopischen Bild sowie zur Lokalisation des Zyklops-“Tumors“ im Kniegelenk.

Anhand vergleichender histomorphologischer und immunhistochemischer Analysen der Zyklops-“Tumoren“ von 25 Patienten (insgesamt waren 350 Schnittpräparate histomorphologisch verfügbar) mit den vorderen Kreuzbändern und Patellarsehnen von 5 kniegesunden Verstorbenen sollten Unterschiede im histomorphologischen Bild sowie in der Verteilung der Kollagensubtypen aufgezeigt werden.

In einem Fall konnten verschiedene Entwicklungsstadien des Zyklops-“Tumors“ nach einer vorderen Kreuzbandruptur und Ersatzplastik erfaßt werden.

Das Kollektiv der 25 Probanden zeigte eine ähnliche Altersverteilung und vergleichbare klinische Verläufe nach operierter vorderer Kreuzbandruptur.

## IV.2. Histomorphologie und Pathogenese des vorderen Kreuzbandes und der Patellarsehne

### IV.2.1. Histomorphologische Unterschiede zwischen Patellarsehne, vorderem Kreuzband und Zyklus-“Tumor“

In der vorliegenden Studie konnten in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von AMIEL u. Mitarbeiter (1984), und DECKER u. Mitarbeiter (1991) histomorphologische Unterschiede im Aufbau der Patellarsehne und des vorderen Kreuzbandes nachgewiesen werden.

Das Ligamentum patellae ist zellärmer, die Zellkerne sind länger und spindelförmig aufgebaut, während das VKB ovale bis runde Zellen mit kleineren und dunkleren Zellkernen besitzt.

Man unterscheidet in einem Bindegewebe druck- und zugbelastete Anteile. Für die zugbelasteten Anteile der Sehne sollen Zellen verantwortlich sein, die mit großen zytoplasmatischen Ausläufern von Kollagenfasern eng umgeben sind.

Die druckbelasteten Anteile sollen aus chondroid erscheinenden Zellen, die von einem Saum aus Mikrofibrillen und Glykosaminoglykanen umgeben sind bestehen. Diese Beobachtungen ließen sich auf Kreuzbändern und Patellarsehnen übertragen, wobei das zytomorphologische Bild der Patellarsehne eher einer Zugbelastung, das des Kreuzbandes dagegen eher einer Druck- und Torsionsbelastung entspricht (SIDLES u. Mitarbeiter 1989).

Sehnen und Ligamente können durch unterschiedliche biomechanische Beanspruchung, wie z.B. Mobilisierung, eine histomorphologische Umwandlung durchlaufen.

Die Kenntnisse über die Grundlagen des Transplantatumbaus sowie der Regulationsmechanismen wurden zuerst von E. SCHWARZ (1922) publiziert.

Man unterscheidet 3 Phasen der Transplantatheilung:

Die Nekrose bzw. Degenerationsphase ist meist unmittelbar nach einer Ersatzplastik-Operation nachweisbar. Im Transplantat dominieren ischämische Nekrosen sowie Degenerationen. Dieses gefäßarme Gewebe wird einige Wochen später durch zell- und gefäßreiches Granulationsgewebe ersetzt.

Die reparativ-proliferative Phase (Revitalisierung) ist durch zentral fortschreitende Revaskularisation charakterisiert. Der Zell- und Gefäßreichtum,

der vermehrte Nachweis von Kollagen Typ III und die Zunahme an Glykosaminoglykanen sind Ausdruck von reparativ-proliferativen Prozessen. In der Remodellingphase ist meist erst 6 Monate nach der Transplantationsoperation das Transplantat durch zunehmende Organisation der Faserstrukturen charakterisiert. Dies äußert sich in einer zunehmenden Längsorientierung der Kollagenfaserbündel, in einer fortschreitenden Normalisierung des Zellgehalts insbesondere in den peripheren Transplantatabschnitten sowie in einem gegenüber der reparativ-proliferativen Phase verminderten Nachweis von Kollagen Typ III. Das Ersatzgewebe zeigt narbige Strukturen, die eine gewisse funktionelle Adaptation an seine Belastungssituation im Gelenk aufweisen. (KASPERCZYK u. Mitarbeiter, 1991). Eine transplantierte Patellarsehne stellt zwar anfänglich keinen vollwertigen Bandersatz dar, ist jedoch im weiteren Verlauf zu einer Adaptation an die biomechanischen Erfordernisse eines vorderen Kreuzbandes in der Lage. Diese Ergebnisse wurden in vergleichenden Analysen der im Randbereich des Zyklops-“Tumors“ mitentfernten Anteile des Ersatzgewebes erhoben. Die Anteile des Ersatzgewebes, in diesem Fall Patellarsehnen, zeigten je nach zeitlichem Abstand zum Operationstermin ähnliche immunhistochemische Ergebnisse wie die mitentfernten Zyklops-“Tumoren“, was für ähnliche Umwandlungsprozesse spricht.

In einem Fall, in dem der Zyklops-“Tumor“ nur 8 Wochen nach der VKB-Transplantation nachgewiesen wurde, zeigten die mit dem Zyklops-“Tumor“ entnommenen Anteile des Ersatzgewebes histologisch ischämische Nekrosen sowie ein zell- und gefäßreiches Granulationsgewebe. Immunhistochemisch war dieses 6 Wochen alte Transplantat zu über 90% aus Kollagenfasern vom Typ III und nur zu etwa 20% aus Kollagenfasern vom Typ I aufgebaut. Der Anteil an Glykosaminoglykanen lag bei über 40%, was auf starke reparativ-proliferative Prozesse hinwies. Wie erwähnt beeinflussen die Glykosaminoglykane in einem Ersatzgewebe das Dickenwachstum der Kollagenfibrillen (Abb. 14a-d, S. 51, 52).

Im Gegensatz dazu bestanden die mitentfernten Anteile des Ersatzgewebes bei einem 2 Jahre alten Zyklops-“Tumor“ überwiegend aus Kollagenfasern vom Typ I mit einer geordneten Faserstruktur. Der Anteil an Glykosaminoglykanen

betrug etwa 20%. Einzelne dünnfaserige Kollagenfasern vom Typ III ließen sich zwischen dickfaserigen Kollagenfasern vom Typ I nachweisen.

#### IV.2.2. Vergleichende Analyse der Kollagenfibrillen des vorderen Kreuzbandes und der Patellarsehne

Die extrazelluläre bzw. intrazelluläre Matrix setzt sich neben Wasser hauptsächlich aus Kollagenfasern zusammen. Diese machen 30% des Gesamtproteingehaltes im menschlichen Körper aus.

Außerdem kommen hier noch in unterschiedlicher Quantität elastische Fasern, Proteoglykane bzw. Glykosaminoglykane vor.

Die Proteoglykane als große Moleküle bestehen aus Glykosaminoglykanen, Chondroitinsulfat und Keratansulfat, die über ein Proteinskelett mit Hyaluronsäure zum Proteoglykan-Hyaluronatkomplex vereinigt sind (MOHR 1987).

Fettfreies Sehngewebe enthält etwa 60% Wasser. Mit steigendem Lebensalter nimmt der Wassergehalt sowie der Gehalt an sauren Glykosaminoglykanen ab (EICHELBERGER u. BROWEN, 1948).

Im Gegensatz dazu nimmt in dem alternden Sehngewebe der Gesamtkollagengehalt zu (Tab. 6).

**Tab. 6** Chemische Zusammensetzung der Sehnenmatrix unterschiedlich alter Kaninchen. (Nach IPPOLITO u. Mitarbeiter, 1980)

Chemische Verbindung	Sehnenalter		
	Neugeboren	Jung	Alt
Wasser	75%	61%	50%
Kollagen <sup>a</sup>	37%	70%	85%
Uronsäure <sup>a</sup>	0,8%	0,3%	0,1%
Hexosamin <sup>a</sup>	1,0%	0,5%	0,3%

<sup>a</sup> % des Trockengewichtes; Uronsäure und Hexoamin als Maß für den Gehalt an sauren Glykosaminoglykanen

(Aus: MOHR Pathologie des Bandapparates, 1987, Band 19, S. 44)

Man unterscheidet 4 Kollagenhauptklassen: Die Kollagene Typ I, II, und III gehören zu den fibrillären Kollagenen. Kollagen Typ IV gehört als Basalmembrankollagen zu der 2. Klasse. Unter der Klasse 3 werden die perizellulären Kollagene, d.h. Kollagene Typ V und VI zusammengefaßt.

Zu der Klasse 4 gehören Kollagene mit diskontinuierlicher Tripelhelix.

BURCESON (1982). Anhand Tab. 7 sind die verschiedenen Kollagentypen und ihre Lokalisation dargestellt.

Die Hauptbestandteile des vorderen Kreuzbandes sind zu 90% regelmäßig angeordnete kollagene Fasern vom Typ I und zu 10% elastische Fasern. Grundsubstanz der Fasern sind Mukopolysaccharide. Die Struktur ist multifaszikulär, wobei jedes einzelne Faserbündel entweder spiralartig um die Längsachse des vorderen Kreuzbandes gewunden ist oder gestreckt an Femur bzw. Tibia ansetzt (AMIÉL u. Mitarbeiter, 1986).

Im Vergleich mit anderen Bandstrukturen des Kniegelenks erweist sich das VKB als am stärksten ausgebildet. Die parallele Fasernanordnung bewirkt einen frühen Dehnungswiderstand.

Das Sehngewebe besteht nahezu ausschließlich aus Kollagen Typ I. Mit steigendem Lebensalter findet man häufig auch Herde aus Kollagen Typ II. (REMBERGER u. Mitarbeiter, 1975).

**Tab. 7** Isotypen des Kollagens. (Nach KLEINMAN u. Mitarbeiter, 1981)

Kollagentyp	Zusammensetzung	Gewebslokalisation	Synthetisierende Zellen
I	$[\alpha 1(I)]_2\alpha 2(I)$	Haut, Knochen, Sehne, Kornea	Fibroblasten, Osteoblasten, glatte Muskelzellen, Epithelzellen
II	$[\alpha 1(II)]_3$	Hyaliner Knorpel, Kornea, Glaskörper	Chondrozyten, neurale Retinazellen, notochordale Zellen
III	$[\alpha 1(III)]_3$	Fetale Haut, Blutgefäße, Interstitium der Organe	Fibroblasten, Myoblasten
IV	$[\alpha 1(IV)]_3$ $[\alpha 2(IV)]_3$		
V	$[\alpha 1(V)]_2[\alpha 2(V)]$	Blutgefäße, glatte Muskulatur	Glatte Muskelzellen, Chondrozyten

(Aus MOHR Pathologie des Bandapparates, 1987, Band 19, S.9)

**Tab. 8** Gewebskonzentration an Kollagen, prozentualer Anteil der Kollagentypen, DNS und Glykosaminoglykanen (GAGs) in Sehnen und Bändern des Kaninchens (Nach AMIEL u. Mitarbeiter, 1984).

Herkunft der Sehnen bzw. der Ligamente	Gesamt-DNS (µg/g Trockengewicht)	Gesamt-Kollagen (mg/g Trockengewicht)	Prozentualer Kollagengehalt		Gesamt-GAGs (mg Hexosamin/g Trockengewicht)
			Typ I	Typ III	
Patellarsehne	1,40±0,05	867,2± 8,9	>95	<5	3,92±0,16
Achillessehne	1,74±0,04	868,2±10,2	>95	<5	2,75±0,20
Lig. Collaterale mediale	2,56±0,06	797,1±11,1	91±2	9±2	4,56±0,26
Ligg. Cruciata	2,73±0,05	802,6± 9,8	88,2±2	12±2	9,89±0,56

(Aus MOHR Pathologie des Bandapparates, 1987, Band 19, S. 45)

Der Gehalt des Sehngewebes an Glykosaminoglykanen wird von GILLARD u. Mitarbeiter 1979, mit 0,2% des Trockengewichtes angegeben.

Die Proteoglykane sind nahezu zirkulär um die Kollagenfibrillen gelagert. In dieser Lokalisation verhindern sie ein Breitenwachstum der Fibrillen und schützen auch die Sehne vor Verkalkungen (SCOTT u. ORFORD, 1981).

Ein höherer Proteoglykangehalt liegt in den Regionen vor, in denen die Sehnen verstärkten Druckbelastungen ausgesetzt sind. In diesen sesamoiden (chondroiden) Bereichen findet sich ein 15-20fach höherer Glykosaminoglykangehalt, wobei Chondroitinsulfat die wesentliche Komponente darstellt (GILLARD u. Mitarbeiter, 1979).

Die Bänder und Sehnen zeigen biochemisch quantitative Unterschiede. Die vergleichende Studie zeigte für das Ligamentum patellae einen Kollagen Typ I-Gehalt von mehr als 95%, einen DNS-Gehalt von 1,4 µg/mg Trockengewicht, einen geringen Glykosaminoglykangehalt und ein reifes Querbrückenmuster (Tab. 8). Dagegen zeigten die Kreuzbänder eine vermehrte Bildung an Kollagen Typ III (12%), einen höheren DNS-Gehalt (2,7 µg/mg Trockengewicht) und ein unausgeprägtes Querbrückenmuster (AMIEL u. Mitarbeiter, 1984).

Durch eigene immunhistochemische Untersuchungen konnten die Ergebnisse von AMIEL u. Mitarbeitern (1984) bestätigt werden. Die normalen, gesunden Patellarsehnen wiesen einen durchschnittlichen Gehalt an Kollagenfasern vom

Typ I von 90% und einen Gehalt an Kollagenfasern vom Typ III von 10% auf, während die normalen, gesunden vorderen Kreuzbänder einen Gehalt an Kollagenfasern vom Typ I von nur 80% und an Kollagenfasern vom Typ III von 20% zeigten. Der Gehalt an Glykosaminoglykanen ist mit 20% in den vorderen Kreuzbändern höher als in den Patellarsehnen mit nur 10%. Diese Prozentzahlen beziehen sich auf das jeweils ausgewertete Schnittpräparat.

#### **IV.3. Gewebeveränderungen nach vorderer Kreuzbandruptur (VKB-Ruptur)**

Im Verlauf dieser Studie ergab sich die Gelegenheit, bei einem Patienten, der einen Zyklops-“Tumor“ nach einer Kreuzbandersatzplastik entwickelte, die regenerativen und reparativen Veränderungen in akuter und chronischer Phase zu analysieren. Die Ergebnisse wurden sowohl miteinander als auch mit dem nach der VKB-Ersatzoperation nach Monaten aufgetretenen Zyklops-“Tumor“ verglichen. Anhand dieses Beispiels konnten interindividuelle und intraindividuelle Unterschiede aufgezeigt werden.

##### **VKB-Ruptur in der akuten Phase:**

Die mikroskopische Untersuchung der frischen vorderen Kreuzbandruptur zeigte reparative Veränderungen nach vorausgegangenen Mikrotraumata. Anteile des Bandgewebes wiesen kleinherdige Vaskularisationszonen, teilweise mit Nekrosen bei insgesamt deutlich gewellt verlaufender Fasertextur auf. In den ersten 2 Tagen nach der Verletzung waren unregelmäßig konturierte Reißränder mit Faserödem zu sehen, gefolgt von kleinherdigen Vaskularisationszonen, die erst nach einer Woche nachweisbar waren. Das Stroma war insgesamt in seiner Anfärbbarkeit deutlich reduziert. Immunhistochemisch konnten vorwiegend Kollagenfasern vom Typ III nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu waren Kollagenfasern vom Typ I nur in einer sehr geringen Menge nachweisbar.

Kollagenfasern vom Typ IV (als Hinweis auf Gefäßproliferationen) waren nur in geringerer Menge perivaskulär vorhanden. Mit dem Proliferationsmarker MIB1 konnten keine gesteigerten Proliferationsaktivitäten der Mesenchymzellen nachgewiesen werden. Die S100 - Reaktion als Hinweis auf nervale Strukturen

war negativ. Alcianblau und H-Alcianblau als Hinweis auf Mukopolysaccharide waren nur sehr schwach vertreten.

#### **VKB-Ruptur in der chronischen Phase:**

Die Untersuchung der Überreste der vorderen Kreuzbandruptur nach 3 Monaten zeigten eine ausgedehnte Fibrosierung und Vernarbung sowie Vaskularisationsknoten. Die Oberfläche war abgerundet und zeigte mäßig zellreiches Mesenchymgewebe. Die Bindegewebsfasern im Bereich der Narbenfelder waren immunhistochemisch überwiegend aus Kollagenfasern vom Typ III aufgebaut.

Kollagen Typ I färbte sich nur sehr schwach an. Die Glykosaminoglykane, die sich durch Alcianblau anfärben lassen, waren mit einem Anteil von ungefähr 15% des Gesamtgewebes deutlich stärker vertreten als bei der frischen vorderen Kreuzbandruptur.

Hyaluronidase- Alcianblau sowie MIB1 und S100 waren in sehr geringen Mengen nachweisbar.

#### **Zyklops-“Tumor“ nach vorderer Kreuzbandersatzplastik:**

Acht Monate nach der vorderen Kreuzbandersatzplastik wurde beim selben Patienten ein Zyklops-“Tumor“ aus dem linken Kniegelenk reseziert. Der Zyklops-“Tumor“ war überwiegend aus Kollagen Typ III und Typ I aufgebaut. Der Vergleich der quantitativen Verteilung von Kollagenfasern vom Typ I und Typ III in den Zyklops-“Tumoren“ mit frischen sowie älteren Kreuzbandrupturen zeigte, daß das kollagene Bindegewebe des Zyklops-“Tumors“ mehr Kollagenfasern vom Typ I sowie vermehrt Kollagen vom Typ IV aufwies.

In ca. 40% des Präparates lagen die Glykosaminoglykane im Stroma des Zyklops-“Tumors“ vor. MIB1 und S100 waren schwach vorhanden.

**Interpretation:**

Verteilungsmuster von Kollagenfasertypen in den verschiedenen Geweben sind unterschiedlich. Faszikel normaler Sehnen und Ligamente weisen hauptsächlich Kollagenfasergewebe vom Typ I auf, welches in Form von dicken Fibrillen vorliegt.

Kollagenfasern vom Typ III werden typischerweise bei der Wundheilung von Geweben nachgewiesen und sind Merkmal der ablaufenden Reparaturprozesse. Diese dünnfaserigen Kollagenfasern können unter günstigen Bedingungen im Rahmen der Alterungsvorgänge nach und nach durch dickfaserige Kollagenfasern vom Typ I ersetzt werden. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von LAPIERE u. Mitarbeitern (1977) konnten wir zeigen, daß nach einer frischen Kreuzbandruptur das kollagene Fasergewebe überwiegend aus Kollagen Typ III-Fasern aufgebaut ist. Diese Umwandlung läßt sich anhand der Zunahme von Glykosaminoglykanen im Gewebe nachweisen, die das Dickenwachstum der Kollagenfibrillen beeinflussen.

Die vorliegenden histologischen und immunhistologischen Untersuchungen an 25 Zyklops-Fällen mit unterschiedlichem Alter bestätigten die Untersuchung von AMIEL u. Mitarbeitern (1986), die zum ersten Mal das Konzept der **Transplantatligamentisierung** eingeführt haben. Sie beobachteten, daß sich die autologe Patellarsehne des Kaninchens der neuen Kreuzbandsituation anpaßte. Kurz nach einer Patellarsehnenplastik erfolgt zunächst eine partielle Nekrotisierung des transplantierten Patellarsehnengewebes, die dann durch einen den Stadien der Wundheilung ähnlichen Prozeß der Reparation und des Remodellings abgelöst wird. Dadurch gewinnt die transplantierte Patellarsehne sowohl histologische als auch biomechanische Eigenschaften des natürlichen VKB. Die zuerst nachgewiesenen dünnfaserigen Kollagenfasern vom Typ III können im Rahmen der Alterungsvorgänge nach und nach durch dickfaserige Kollagenfasern vom Typ I ersetzt werden.

BOSCH u. Mitarbeiter (1993) konnten dagegen den Prozeß der Ligamentisierung bei ihren Untersuchungen am Schaf nicht nachweisen. Vielmehr entwickelte sich ein teilweise organisiertes Ersatzgewebe mit deutlichen Zeichen der Degeneration mit einem hohen Anteil an Kollagenfasern vom Typ III. Entsprechend blieben im Vergleich zu Patellarsehne und

Kreuzband sowohl die mechanischen als auch die strukturellen Parameter des Transplantates beeinträchtigt.

An einer 4 Jahre zuvor als VKB-Ersatz implantierten Semitendinosussehne waren histologische und biochemische Eigenschaften der Semitendinosussehne denen des natürlichen VKB vergleichbar (LANE u. Mitarbeiter, 1993).

JUNG u. YUM (1997) bestätigen das Konzept der Transplantatligamentisierung von AMIEL u. Mitarbeitern (1986) an arthroskopisch untersuchten 19 Patienten 1 bis 1,5 Jahr(e) nach VKB-Ersatzplastik und entnahmen Biopsien.

Die histomorphologischen Untersuchungen ergeben bei 2 Patienten einen Zyklops-„Tumor“ und bei 17 ein stabiles Ersatzgewebe. Bei allen 19 Proben konnte ein „Crimping“-Muster mit gefaltetem und wellenförmigem Verlauf der kollagenen Fasern mit spindelförmigen Fibroblasten, die typischerweise beim VKB zu sehen sind, demonstriert werden. Elektronenmikroskopisch stellte man vor allem Kollagenfasern vom Typ I fest, zwischen denen einzelne Kollagenfasern vom Typ III geordnet waren.

#### **IV.4. Histomorphologie und Pathogenese des Zyklops-„Tumors“**

##### **IV.4.1. Untersuchung der Kollagenfibrillen bei verschiedenen Zyklops-„Tumoren“**

Die Untersuchungen sämtlicher 25 Zyklops-„Tumoren“ ergaben einen durchschnittlichen Anteil an Kollagenfasern vom Typ I von etwa 65 bis 70%.

Die Farbintensität der Präparate, gemessen am Alter des Zyklops-„Tumors“, war nicht einheitlich.

Kollagenfasern vom Typ III waren bei 16 Fällen mit einem durchschnittlichen Gehalt von ca. 75 bis 80% nachweisbar.

Kollagenfasern vom Typ IV waren in allen 25 Proben nur perivaskulär zu belegen.

Die Glykosaminoglykane, die sich durch Alcianblau nachweisen lassen, zeigten in fast allen Fällen einen durchschnittlichen Anteil von 45 bis 50%. Hyaluronsäure, die durch die Hyaluronidase-Alcianblau-Färbung nachgewiesen wurde, war in allen Fällen zu ca. 10 bis 15% vorhanden. S100, das die nervalen Strukturen anfärbt, wurde mit einem sehr geringen Anteil von etwa 1%

nachgewiesen. Nur ca. 1% der Mesenchymzellen zeigten eine positive Reaktion mit MIB1 zum Nachweis der Proliferationsaktivität eines Gewebes.

Betrachtet man diese Fälle genauer, stellt man fest, daß mit zunehmendem Zeitintervall zwischen Kreuzbandersatzplastik und dem Nachweis des Zyklops-“Tumors“ eine Verschiebung von überwiegend Kollagenfasern vom Typ III hin zu Kollagenfasern vom Typ I vorliegt. Ein vollständig entwickeltes Gewebe zeigt einen erhöhten Anteil an Kollagenfasern vom Typ I und einen verminderten Anteil an Glykosaminoglykanen. Dies spricht für einen abgeschlossenen Ligamentisierungsprozeß, der zuerst von AMIEL u. Mitarbeitern (1986) beschrieben wurde.

Bezogen auf das Alter der Zyklops-“Tumoren“ waren verschiedene Phasen festzustellen.

In der unmittelbaren postoperativen Frühphase des Transplantates stehen Zell- und Fasernekrosen, als Zeichen des Gewebeabbaues im Vordergrund. Nach 2 bis 6 Wochen folgen Umstrukturierungsprozesse mit starker Zellzunahme, makrophagozytärer Abräumeaktion, Fibroblastenproliferation und ersten Ansätzen der Kollagenfibrillensynthese. Der Durchmesser des Transplantates nimmt zu. Diese Phase der Wundheilung wurde von VIIDIK u. GOTTRUP (1985) als fibroblastische Phase bezeichnet und ist gekennzeichnet durch Zellabnahme und dichter werdende Kollagenfaserstrukturen. Die gebildeten Kollagenfibrillen haben einen geringen Durchmesser, entsprechend dem des Kollagen Typ III. Die in dieser Phase neu gebildeten Kollagenfasern vom Typ III können unter günstigen Bedingungen durch dickfaserige Kollagenfasern vom Typ I ersetzt werden.

Nach Untersuchungen von OAKES (1987) haben alle untersuchten neun Monate und sechs Jahre alten vorderen Kreuzbandplastiken postoperativ einen Durchmesser von etwa 100 nm. Die normalen Kollagenfibrillen vom Typ I können einen Durchmesser zwischen 100 und 500 nm erreichen, dagegen überschreiten die Kollagenfibrillen vom Typ III einen Durchmesser von 60 nm nicht.

MCLEAN u. Mitarbeiter (1992) demonstrierten an Proben von humanen vorderen Kreuzbandplastiken elektronenmikroskopisch einen Umbau mit Einsatz von Kollagenfibrillen geringen Durchmessers, d.h. Kollagenfasern vom Typ III. Dieser Umbauvorgang ist selbst Jahre nach der Transplantation noch

nachweisbar und ist unabhängig von der Wahl des verwendeten Transplantates oder der Operationstechnik.

Im Gegensatz zu den elektronenmikroskopischen Untersuchungen haben die immunhistochemischen Untersuchungen an 25 Zyklops-“Tumoren“ gezeigt, daß ein implantiertes Gewebe, das gut adaptiert ist, im wesentlichen Kollagenfasern vom Typ I aufweist.

Entscheidend war der zeitliche Abstand zwischen vorderer Kreuzbandersatzplastik und dem Nachweis des Zyklops-“Tumors“. 12 Fälle mit Zyklops-“Tumoren“ zeigten ein durchschnittliches Zeitintervall zwischen vorderer Kreuzbandersatzplastik und dem Auftreten des Zyklops-“Tumors“ von 9,2 Monaten bei einem durchschnittlichen Gehalt an Kollagenfasern vom Typ III von ca. 75-80%. In 3 Proben, bei denen dieser Abstand nur 6 Monate betrug, hatte man einen Kollagen Typ III-Gehalt über 80% nachgewiesen. Bei einem Fall, der nur 8 Wochen alt war, waren zu 90% Kollagen Typ III Fasern am Aufbau des Zyklops-“Tumors“ beteiligt (Abb. 14a-d, S. 51, 52). Die in dieser Arbeit erhobenen Befunde bezüglich der Zusammensetzung und Verteilung der Kollagenfaser-Typen in Zyklops-“Tumoren“ bestätigen die im Rahmen der Sehnenheilung durchgeführten Untersuchungen von WILLIAMS u. Mitarbeiter 1985.

Im Rahmen der Transplantatheilung kann es zu einer Umwandlung des anfänglich gebildeten dünnfaserigen Kollagens Typ III zu dickfaserigem stabilem Kollagen Typ I kommen. Dieser Umwandlungsprozeß ist, wie die Untersuchungen von SCHERER u. Mitarbeitern (1993) am Schaf gezeigt hatten, zum größeren Teil von der Mobilisierung nach einer vorderen Kreuzbandersatzoperation abhängig. Eine dosierte regelmäßige Belastung beschleunigt diese Umwandlung. Wiederum kann es infolge einer übermäßigen Belastung zur Überproduktion dieses dünnfaserigen Kollagenfasertypes mit dem Resultat eines Zyklops-“Tumors“ kommen. Eine Immobilisierung direkt nach einer vorderen Kreuzbandersatzplastik, die früher als postoperative Behandlung eingesetzt wurde, führt zu einer Transplantat-Heilungsverzögerung mit dem Resultat der späteren Insuffizienz des Transplantates unter Belastung. Wie aus der Anamnese aller 25 Patienten zu verfolgen ist, hatten die Patienten mit früh entwickeltem Zyklops-“Tumor“ bereits in der Anfangsphase direkt nach

der Ersatzoperation Beschwerden im Kniegelenk mit einem hochgradigen Streckdefizit und Einklemmungsgefühl.

Grund für diese früh aufgetretenen Beschwerden war meist die nicht korrekte Lage des Transplantates und/ oder die übermäßige Aufquellung des biologischen Ersatzgewebes.

Im Gegensatz dazu zeigten die Patienten mit spät aufgetretenem Zyklops-“Tumor“ direkt nach der Operation keine oder nur geringe Beschwerden. Diese traten erst später auf, als die Patienten größeren Belastungen, beispielsweise Sport oder normalen Arbeitsverhältnissen nachgingen.

Später auftretende Beschwerden wurden vorerst als akzeptabel angesehen, jedoch war bei den Patienten nach und nach ein Streckdefizit im Kniegelenk zu beobachten, das typischerweise kontinuierlich zunahm.

#### **IV.4.2. Differenzierung zwischen lokalisierter und generalisierter Arthrofibrose**

LOBENHOFFER unterschied 1998 zum ersten Mal die Arthrofibrose nach ihrer **lokalisierten** und ihrer **generalisierten** Form. Wie unsere Untersuchungen zeigen, hat diese Differenzierung ihre Berechtigung. Die Untersuchungsergebnisse mit Zyklops-“Tumoren“ als lokalisierter Arthrofibrose zeigen im Vergleich zur generalisierten Form (LOBENHOFFER 1998, BOSCH u. Mitarbeiter 1999) Unterschiede in der Pathogenese, der Histomorphologie sowie beim klinischen Verlauf.

##### **Symptome und klinischer Verlauf:**

Leitsymptom des Zyklops-“Tumors“ als lokalisierte Arthrofibrose ist die persistierende und progressive Bewegungseinschränkung des Kniegelenks, die typischerweise schmerzarm bis schmerzlos ist (JACKSON u. SCHAEFER 1990).

Häufig wird ein Beuge- und vor allem ein Streckdefizit beobachtet (NOYES u. Mitarbeiter 1991).

Die Patienten berichten oft, daß sich die Streckfähigkeit während der Krankengymnastik verbessern läßt, sich jedoch eine Stunde später der alte Zustand wieder eingestellt hat.

Die Entzündungsreaktion ist meist nur auf den Ort des Geschehens begrenzt. Die unbeteiligten Strukturen wie die parapatellaren Retinakula, der Hoffasche Fettkörper und die Recessi bleiben unauffällig und schmerzfrei.

Die Untersuchungen von LOBENHOFFER 1998 zeigten, daß Patienten mit einer generalisierten Arthrofibrose typischerweise einen monate- bis jahrelangen Krankheitsverlauf mit mehreren erfolglosen arthroskopischen Eingriffen hinter sich haben. Klinisch ist das gesamte Gelenk entzündlich fibrös verändert. Das Kniegelenk ist teigig geschwollen und stark schmerzhaft. Die Patienten leiden meist unter einem kombinierten Streck- sowie Beugedefizit mit hartem Anschlag.

Bei aktiver oder passiver Bewegung des Kniegelenks kommt es zu einer Gelenkkrepitation, was für einen fibrotisch veränderten Gelenkbinnenraum spricht. Kniegelenksinstabilitäten sind nicht selten (CANNON, VITTORI 1989).

Im Gegensatz zur lokalisierten Form beobachtet man bei der generalisierten Form einen chronisch inflammatorischen Prozeß mit fibrotischer Veränderung des gesamten Kniebinnenraumes. Der Hoffasche Fettkörper ist hypertrophiert, die Patella ist fixiert und häufig im Sinne einer Patella baja disloziert. Bei der Patella baja (tiefstehende Kniescheibe) unterscheidet man zwischen einer funktionellen und einer strukturellen Form. Die funktionelle Form kann bei aufgehobenem Quadrizepssehnenzug auftreten. Am häufigsten findet sich dieser Zustand nach einer postoperativen oder posttraumatischen Immobilisation mit Tonusverlust der Quadrizepsmuskulatur, beispielweise nach der Entnahme des mittleren Patellarsehnedrittels mit einem Knochenblock aus der Patella für den Kreuzbandersatz. Die funktionelle Patella baja ist reversibel und kann sich durch entsprechende physiotherapeutische Behandlung komplett zurückbilden. Ist das nicht der Fall, kommt es zu einer strukturellen Patella baja. Hierbei handelt es sich um eine fibrosklerosierende Hyperplasie des Fettkörpers und der seitlichen Retinacula, die zu einer verminderten Patellaverschieblichkeit mit Patellaschmerzen und einer zunehmenden Rigidität der Patella führt. Die Prognose bei einer strukturellen Patella baja ist wesentlich schlechter als bei ihrer funktionellen Form. Die Therapie ist chirurgisches bzw. arthroskopisches De'bridement (HUGHSTON 1985, JACKSON u. SCHAEFER 1990, ROMERO u. Mitarbeiter 1999).

Histomorphologisch findet man bei der generalisierten Arthrofibrose im Gegensatz zum Zyklops-“Tumor“ eine Hyperplasie der membrana synovialis mit mehrlagiger Gruppierung der Synovialzellen. Das subsynoviale Bindegewebe ist deutlich verbreitert und weist vermehrte Zell- und Gefäßproliferationen auf.

BOSCH u. Mitarbeiter (1999) wiesen bei insgesamt 18 Patienten mit generalisierter Arthrofibrose starke Proliferationsaktivitäten nach, indem sie proliferierende Zellen immunhistochemisch mit einem monoklonalen Antikörper gegen PCNA bzw. Ki-67 untersuchten. Hier konnten sie vornehmlich perivaskulär vermehrte positive Reaktionen nachweisen.

Im Gegensatz dazu konnten wir immunhistochemisch bei allen 25 Zyklops-“Tumoren“ eine schwache, überwiegend perivaskuläre Reaktion auf MIB1 nachweisen, was für eine geringe Proliferationsaktivität der Mesenchymzellen in diesen Proben spricht. Alle 25 Proben zeigten einen geringen S100 Gehalt von ca. 1%, ein Zeichen für die schwache Ausbildung der neuralen Strukturen. Anamnestisch klagten nur wenige Zyklops-“Tumor“-Patienten über Schmerzhaftigkeit.

Die arthroskopische Dokumentation aller 25 Patienten mit Zyklops-“Tumor“ zeigt, daß der Zyklops-“Tumor“ sich auf dem Transplantat bildet und meist an dieser Stelle lokalisiert ist.

Als Behandlung wird der Zyklops-“Tumor“ arthroskopisch entfernt. Eine Rezidivbildung wurde nur sehr selten beobachtet. Eine letzte Anfrage vom August 2001 ergab bei keinem der 25 untersuchten Zyklops-“Tumoren“ ein Rezidiv.

Im Gegensatz dazu behandelt man die generalisierte Arthrofibrose meist durch eine Mini-Arthrotomie mit vollständiger Resektion sämtlicher fibrotischer Gewebe. Nach der chirurgischen Entfernung kommt es bei der generalisierten Arthrofibrose im Gegensatz zum Zyklops-“Tumor“ häufig zu einer Rezidivbildung (LOBENHOFFER 1998).

#### IV.4.3. Pathogenetische Aspekte bei der Entstehung des Zyklops-„Tumors“

Nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen und in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen sind insgesamt 5 Hauptursachen für die Entstehung des Zyklops-„Tumors“ zu diskutieren:

- a. die Operationstechnik
- b. der Operationszeitpunkt
- c. die materialbedingten Ursachen
- d. die patientenbedingten Ursachen
- e. die äußeren Ursachen

Diese Ursachen treten isoliert oder kombiniert auf.

- a. Die Operationstechnik bei der Versorgung der vorderen Kreuzbandruptur hat eine wesentliche Bedeutung. Die falsche Positionierung des Transplantates, zum Beispiel ein zu weit ventral platzierter Bohrkanal in der Tibia führt zu einer Reibung des Transplantates gegen das Notchdach. Ein zu lateral platzierter Bohrkanal führt zum Kontakt des Bandes mit der seitlichen Begrenzung der Notch. Diese chronische Reibung führt zu wiederholten Mikrotraumen und ständiger Reizung des Bandapparates mit überschießenden reparativen Prozessen, die sekundär zur Hyperthrophie des Bandes führen (MARZO u. Mitarbeiter 1992, HOWELL u. TAYLOR 1993).

Nach JACKSON u. SCHAEFER (1990) können Knorpel-Knochen-Reste, die durch den Bohrvorgang entstehen, beeinflussend wirken. Durch den Bohrvorgang entstehende und im Gelenk verbleibende Knorpel-Knochen-Reste führen sekundär zu einer chronischen Reizung mit überschießender Granulationsgewebsbildung des Implantates. Histomorphologisch sind Knorpel-Knochen-Fragmente in Zyklops-„Tumoren“ ohne nennenswerte entzündliche makrophagozytäre Reaktionen nachweisbar.

FISHER u. SHELBOURNE (1993) sind der Meinung, daß die möglichen Überreste des ehemaligen vorderen Kreuzbandes fibrosieren und

hypertrophieren können, was zu einem ständigen Anschlagen des biologischen Kreuzbandtransplantates z. B. der Patellarsehne sowie außerdem einer mechanischen Irritation führen kann. Aus diesem Grunde sollten bei jeder Ersatzplastik die Osteophyten am angrenzenden Knochen entfernt werden (BRANCA u. Mitarbeiter 1996).

- b. Über den idealen Operationszeitpunkt nach einer vorderen Kreuzbandruptur gibt es bisher keine einheitliche Meinung. Die meisten Autoren stimmen darin überein, daß eine VKB-Ersatzplastik zwischen der 3. und 4. Woche nach einem Trauma mit einem verminderten Arthrofibrosierisiko einhergeht. Eine zu früh durchgeführte Diagnose bzw. Therapie in noch akuter Verletzungsphase führt oft zu Komplikationen. Die Untersuchungen von SHELBOURNE u. Mitarbeitern (1991) haben gezeigt, daß eine akut durchgeführte Arthroskopie bei einer vorderen Kreuzbandruptur und gleichzeitige VKB-Rekonstruktionen innerhalb der ersten Woche nach der Verletzung zu einer höheren Inzidenz von Arthrofibrosen führen als eine arthroskopische Versorgung nach 3 Wochen. Die Untersuchungen zeigen, daß sich das Gelenk bei einer frischen Verletzung in einem proliferativen Zustand befindet. Die Vernarbungstendenz ist hoch. Zur Darstellung des vorderen Kreuzbandursprungs, an dem die häufigsten Rupturen lokalisiert sind, ist eine Entfernung der rupturierten Fasern notwendig, um eine ausreichende Übersicht zu bekommen. Diese wiederum führt zu einer vermehrten Narbenbildung, also zum Zyklops-“Tumor“ (MOHTADI u. Mitarbeiter 1991). GOERTZEN u. Mitarbeiter verglichen 1994 in ihrer Studie 3 Patientengruppen, bei denen ein doppeltes Semitendinosussehnentransplantat verwendet worden war. Sie fanden heraus, daß in der subakuten Gruppe (2-6 Wochen nach dem Unfall) die Arthrofibroserate im Vergleich zur akuten (<1 Woche nach dem Unfall) und chronischen (>2 Monate nach dem Unfall) Gruppe am niedrigsten war. RILLMANN u. Mitarbeiter haben 1999 bei 45 Patienten innerhalb von 2 Wochen nach dem Unfall eine VKB-Ersatzplastik durchgeführt. Die Patienten wurden in Gruppe A (Operation < als 3 Tage nach Trauma) und Gruppe B (Operation zwischen 4. - 14. Tag nach Trauma) geteilt. Sie

konnten bei Gruppe A (7%) eine niedrigere Arthrofibroserate als bei Gruppe B (11%) feststellen. Ebenfalls zeigten sie in ihrer Studie, daß 77% der Patienten von Gruppe A dasselbe Aktivitätsniveau wie präoperativ erreichten. Dieses betrug bei Gruppe B 60%.

Dauer der physischen Therapie und der Arbeitsunfähigkeit zeigten keine signifikante Differenz.

Die Phase kurz nach der Ruptur wurde während dieser Studie anhand zweier Beispiele untersucht. Die Gültigkeit der Untersuchungen von SHELBOURNE u. Mitarbeitern (1991) wurden anhand immunhistochemischer Untersuchungen bestätigt.

Einige Autoren sind der Meinung, daß eine Rehabilitation kurz nach einer vorderen Kreuzbandersatzplastik zu erhöhter Reizung und anschließender Hypertrophie des Transplantates führen kann (PAUL u. Mitarbeiter 1991). Wiederum sind andere Arbeitsgruppen wie z. B. SHELBOURNE u. Mitarbeiter (1995) der Meinung, daß die Wiedererlangung der vollen Kniestreckung unmittelbar postoperativ ein wesentlicher Baustein für eine erfolgreiche Rehabilitation ist.

- c. Als materialbedingte Ursachen kommen Transplantathypertrophie, Materialermüdung und limitierte Belastbarkeit in Frage.
  
- d. In den ersten 4 bis 6 Wochen nach der vorderen Kreuzbandersatzplastik mit Patellarsehnentransplantaten oder anderen biologischen Materialien kommt es in den meisten Fällen zu einer Schwellung des Transplantates. Dadurch kommt es zum Notchimpingement, d.h. einem relativen Mißverhältnis der Größe der Interkondylärgrube zum rekonstruierten vorderen Kreuzband, was ebenfalls zur Reibung des Transplantates gegen das Tibiadach führt. Dies hat ein lokales Hämatom an der Interkondylärgrubengrenze zur Folge, das sich organisiert und fibrosiert und im weiteren Verlauf zu einer Verstärkung des Impingements führt. Schließlich kommt es zu einer prallelastischen Kugelbildung, die zusammengefaßt als Zyklops-“Tumor“ bezeichnet wurde (LOBENHOFFER u. Mitarbeiter 1993).

- e. Als Patientenbedingte Ursachen sind zu nennen: Progrediente degenerative Gelenkerkrankungen, Kooperationsunfähigkeit, Vorerkrankung im Allgemein- oder im Kniebereich, Fehlbelastung und zu früh aufgenommenes Training.
- f. Nach LOBENHOFFER u. Mitarbeitern (1993) können die äußeren Ursachen wie Infektionen, Hämatome und Nachblutungen, Immobilisationsschäden und rezidivierende Unfälle ebenfalls zu einer Irritation des Bandes und anschließender Hypertrophie des Ersatzgewebes führen.
- JACKSON u. SCHAEFER (1990) beschrieben Fälle von Zyklops-“Tumoren“, die sich nach einer frischen Verletzung des vorderen Kreuzbandes entwickelt hatten.
- In der vorliegenden Abbildung (Abb. 15) sind die möglichen Ursachen der Entstehung eines Zyklops-“Tumors“ schematisch dargestellt.

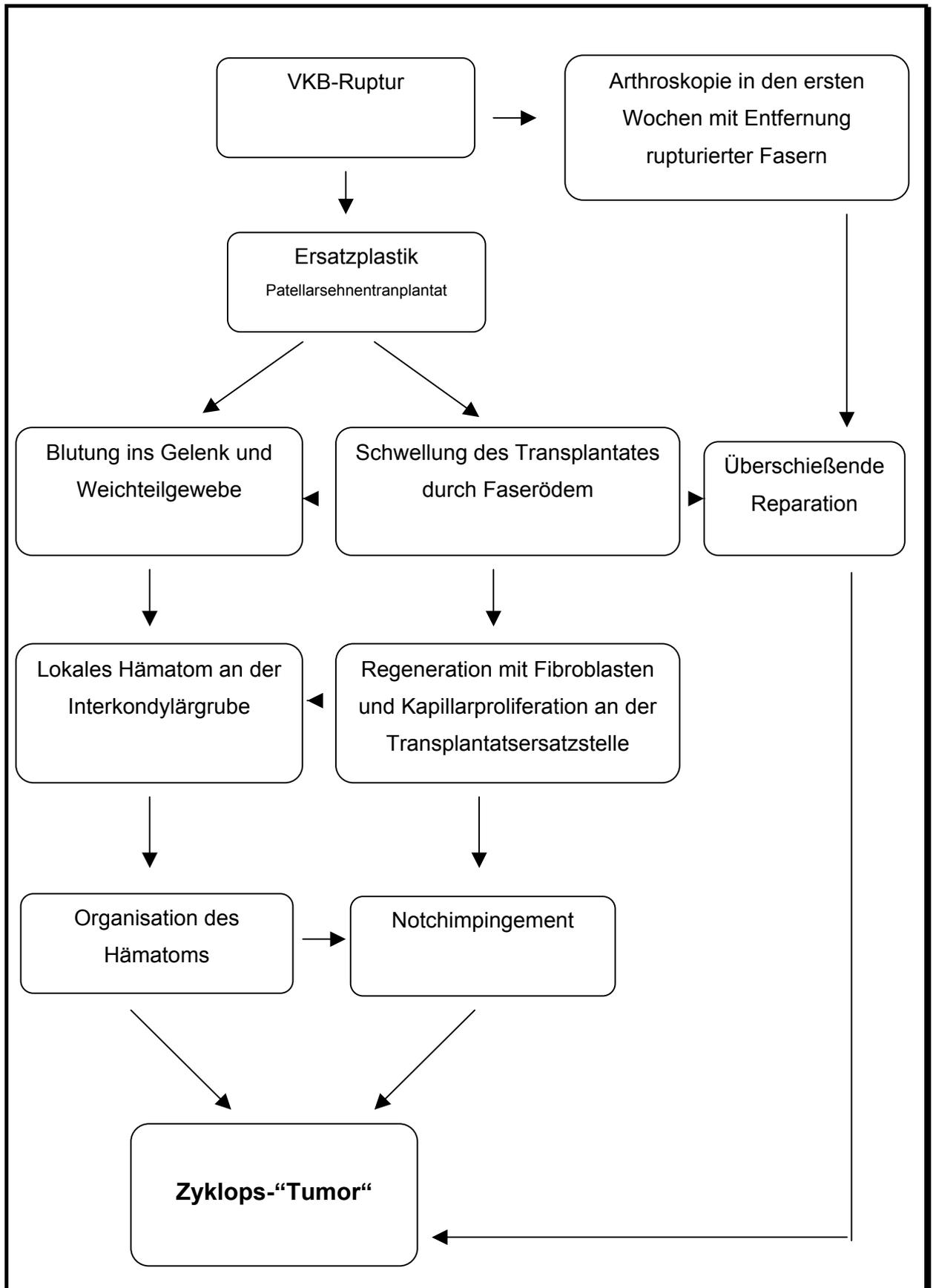


Abb. 15: Mögliche Ursachen bei der Entstehung des Zyklus-‘Tumors‘.

#### IV.4.4. Prävention des Zyklops-“Tumors“

Anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse und in Übereinstimmung mit anderen Studien sind zur Prävention eines Zyklops-“Tumors“ folgende Faktoren zu betrachten:

- Die Durchführung einer Kreuzbandplastik erst nach dem Abklingen der akuten Traumafolgen und nach Erreichen eines freien Bewegungsumfanges (MOHTADI u. Mitarbeiter 1991).
- Die Vermeidung einer zu ventralen Plazierung des Tibiabohrkanals (HOWELL u. CLARK 1992).
- Der Einsatz einer adäquaten Notchplastik (HOWELL u. TAYLOR 1993).
- Die Entfernung aller Gewebereste am artikulären Ausgang des tibialen Bohrkanals (LOBENHOFFER u. Mitarbeiter 1993).
- Eine postoperative Lagerung in Streckung (SHELBOURNE u. Mitarbeiter 1995)
- Eine rasche Wiederherstellung der Quadrizepsinnervation und –funktion (LOBENHOFFER 1998, ROMERO u. Mitarbeiter 1999).
- Die Vermeidung extraartikulärer Eingriffe (JACKSON u. SCHAEFER 1990).

## **V. Zusammenfassung**

Beim Zyklus-"Tumor" handelt es sich um einen Pseudotumor, der nach einer Kreuzbandersatzoperation mit autologen Patellarsehnen am tibialen Ansatz der Kreuzbandplastik auftreten kann.

Ziel dieser Untersuchung war es, den Zyklus-"Tumor" histomorphologisch und immunhistochemisch zu charakterisieren. Insgesamt wurden 25 Zyklus-"Tumoren", die nach einer vorderen Kreuzbandersatzplastik aufgetreten waren, untersucht.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

1. Die Morphologie des Zyklus-"Tumors" ist sehr heterogen. Alle „Tumoren wiesen Anteile autogenen Patellarsehnengewebes, Synovialis sowie neugebildetes kollagenfaserreiches Bindegewebe auf. Angiomartige Gefäßproliferationen, Reste von Knochen und Knorpelgewebe aus dem ehemaligen Bohrkanaal und mukoide degenerative Veränderungen bestimmen das morphologische Bild dieses Pseudotumors.
2. In Abhängigkeit des Zeitintervalls zwischen der vorderen Kreuzbandersatzplastik und dem Nachweis des Zyklus-"Tumors" konnte eine unterschiedliche prozentuale Verteilung extrazellulärer Matrixkomponenten nachgewiesen werden. Bei kürzeren Zeitintervallen waren die Zyklus-"Tumoren" überwiegend aus Kollagenfasern vom Typ III (bis zu 90% des jeweils untersuchten Schnittpräparates) und Glykosaminoglykanen aufgebaut, während bei größeren zeitlichen Intervallen zwischen Kreuzbandoperation und dem Nachweis eines Zyklus-"Tumors" eine prozentuale Verschiebung von Kollagenfasern vom Typ III zugunsten des Typ I nachgewiesen werden konnte.
3. Der vermehrte Nachweis von Kollagen Typ III korrelierte mit einer Zunahme an Glykosaminoglykanen als Ausdruck reparativ-proliferativer Prozesse.
4. Die quantitative Bestimmung von Kollagenfasern vom Typ IV zeigte, daß es keine Korrelation zwischen der Kollagenfaserverteilung vom Typ IV und den Kollagenfasern vom Typ I bzw. III gibt.

Aus den Untersuchungsergebnissen und den klinischen Befunde ist abzuleiten, daß möglicherweise das Kollagen Typ III durch kleine, dosierte und vor allem regelmäßige Belastungen des Kniegelenks zum Kollagen Typ I umgewandelt werden kann, was zur Stabilisierung des Transplantates führt. Mangelnde Stabilität ist die Folge nicht komplett umgewandelten Gewebes, das nicht in der Lage ist, größeren mechanischen Belastungen zu widerstehen. Als Folge kann es zu einer Strukturüberlastung mit Elongation des Gewebes, einer daraus folgenden Schwellung des Transplantates und einer anschließenden Fibrosierung bzw. der Entstehung des Zyklus-"Tumors" kommen.

## VI. Literaturverzeichnis

ALM A., STRÖMBERG B. (1974):

Vascular anatomy of the patellar and cruciate ligaments.

Acta Chir Scand (Supplement) 445: 25-35

AMIEL D., FRANK C., HARWOOD F., FRONEK J., AKESON W. (1984):

Tendons and ligaments: A morphological and biochemical comparison.

J. Orthop Res 1: 257-265

AMIEL D., KLEINER J.B., AKESON W. (1986):

The natural history of the anterior cruciate ligament autograft of patellar tendon origin.

AM J Sports Med 14: 449-462

ARNOCZKY S.D. (1983):

Anatomy of the anterior cruciate ligament.

Clin Orthop. 172: 19-25

ARNOCZKY S.D., RUBIN R.M., MARSHALL J.L. (1979):

Mikrovaskularisation of the cruciate ligaments and its response to injury: An experiment study in dog.

J. Bone & Joint Surg. 61-A: 1221-1229

ARNOCZKY S.D., TARVIN G.B., MARSHALL J.L. (1982):

Anterior cruciate ligament replacement using patellar tendon. An evaluation of graft revascularization in the dog.

J. Bone & Joint Surg. 64-A: 217-224

ARTMANN M., WIRTH C.J. (1974):

Untersuchung über den funktionsgerechten Verlauf der vorderen Kreuzbandplastik.

Z. Orthop. 112: 160-165

BOSCH U., MÖLLER H., IBURG T., DECKER B., KASPERCZYK W.J.,

OESTERN H. J. (1993):

Morphometrische Untersuchungen zur Veränderung des Kollagenfibrillendurchmessers in einem Patellarsehnentransplantat nach Kreuzbandersatz.

Langenbecks Arch Chir, Chir Forum, 319-324

BOSCH U., ZEICHEN J., LOBENHOFFER P., ALBERS I., VAN GRIENSVEN M. (1999):

Arthrofibrose

Ein chronischer inflammatorischer Prozeß?

Arthroskopie (1999) 12: 117-120

BRADLEY J., FITZPATRIK D., DANIEL D. (1988):

Orientation of the cruciate ligament in the sagittal plane.

J. Bone Joint Surg (br) 70 B: 94-99

BRANCA A., DELCOGLIANO A., FRANZESE S. (1996):

The Cyclops syndrome in ACL reconstruction with Leeds-Keyo.

Abstracts book, poster presentation 172, 7 th ESSKA Congress

BURGESON R. E. (1982):

Genetic heterogeneity of collagens.

J. Invest Dermatol 79 (Suppl.1): 25-30

CANNON D. W., VITTORI J.M. (1989):

The role of arthroscopic debridement after anterior cruciate ligament reconstruction.

Arthroscopy 7: 344-349

CHALANDRE P. (1977):

Le remplacement du ligament croisé antérieur du genou par le procédé de Lindemann.

Mémoire du C.E.S. de Biologie et de Médecine du Sport, Université de Grenoble

DECKER B., BOSCH U., KASPERCZYK W., OESTERN H.-J., REALE E., (1991):

Ultrastructural changes of the patellar tendon as a cruciate ligament substitut

(one year and two year results).

J. Submicrosc Cytol Pathol 23: 9-21

DEXEL M., SUEZAWA Y., RODRIGUEZ M. (1982):

Diagnostik der frischen Kapselbandverletzungen am Kniegelenk des Erwachsenen.

Orthop. Praxis 7: 137-142

DYE S.F., CANNON J.R. (1988):

Anatomie and biomechanics of anterior cruciate ligament  
Clinics in Sport Medicine 7/4: 715-725

EICHELBERGER L., BROWN J.D. (1948):

The fat, water, chloride, total nitrogen, and collagen nitrogen content in the  
tendons of the dog.  
J. Biol Chem 158: 283-289

ERIKSSON E. (1986):

Stalked patellar tendon graft in reconstruction of the anterior cruciate ligament.  
Orthopedics 9: 205-211

FISHER S.E., SHELBOURNE K.D. (1993):

Arthroscopic treatment of symptomatic extension block complicating anterior cruciate  
ligament reconstruction.  
AM J Sports Med, 21: 558-564

FOWLER P.J., REGAN W.D. (1987):

The patient with symptomatic chronic anterior cruciate ligament insufficiency.  
Results of minimal arthroscopic surgery and rehabilitation.  
Am J Sports Med 15: 321-325

FRIEDERICH N.F. (1993)

Kniegelenkfunktion und Kreuzbänder  
Biomechanische Grundlagen für Rekonstruktion und Rehabilitation.  
Orthopädie 22: 334-342

FULLERTON L.R., ANDREWS J.R. (1984):

Mechanical block to extension following augmentation of the anterior  
cruciate ligament. A case report.  
Am J Sport Med 12: 166-168

GÄCHTER A. (1990):

Arthroskopisches Shaving nach Kreuzbandersatzplastiken  
orthopädisch-traumatologische Abteilung, orthopädische  
Universitätsklinik, Kantonsspital Basel  
Orthopäde 19: 103-106

GARDNER E., O`RAHILLY R. (1968):

The early development of the knee joint in staged human embryos.  
J. Anat.(Lond.) 102: 289-299

GILLARD G.C., REILLY H.C., BELL- BOOTH P.G., FLINT M.H. (1979):

The influence of mechanical forces on the glycosaminoglycan content of the  
rabbit flexordigitorum profundus tendon.  
Connect Tissue Res 7: 37-46

GIRGIS F.G., MARSHALL J. L., AL MONAJEM A.R.S. (1975):

The cruciate ligaments of the knee joint.  
Clin.Orthop. 106: 216-231

GOERTZEN M., MÜLLENHEIM J., HERMANN H.D., EBERSPÄCHER H. (1994):

Bedeutung des Operationszeitpunktes im Hinblick auf eine optimierte Rehabilitation  
nach vorderer Kreuzbandrekonstruktion.  
Arthroskopie 7: 198-202

GRÜBER J.D., WOLTER W., LIERSE (1986):

Der vordere Kreuzbandreflex (LCA- Reflex)  
Unfallchir.89: 551-554

GRZIMEK B. (1971):

Grzimeks Tierleben, Enzyklopädie des Tierreiches.  
Band: Niedere Tiere.  
Kindler Verlag. S. 443

HAGEN-TORN, O. (1882):

Entwicklung und Bau der Synovialmembran.  
Arch. mikr. Anat. 21: 591-663

HEFZY M., GROOD E. (1986):

Sensitivity of insertion locations on length patterns of anterior cruciate fibers.

J. Biomech Eng 108: 73-82

HEPPELMANN B. K., MESSLINGER W.F., NEISS R.F., SCHMIDT (1990):

Ultrastructural three-dimensional reconstruction of group III and group IV sensory nerve endings in the knee joint capsule of the cat: Evidence for multiple receptive sites.

J. Comp. Neurol. 229/1: 103-116

HOOGLAND T., HILLEN B. (1984):

Intra-articular reconstruction of the anterior cruciate ligament.

Clin. Orthop. 185: 197-202

HOWELL S. M., CLARK J. A. (1992):

Tibial tunnel placement in anterior cruciate ligament reconstructions and graft impingement.

Clin. Orthop. 283: 187-195

HOWELL S. M., TAYLOR M. A. (1993):

Failure of reconstruction of the anterior cruciate ligament due to impingement by the intercondylar roof.

J. Bone Joint Surg. 75-A: 1044-1055

HUGHSTON J.C. (1985):

Complications of anterior ligament surgery.

Orthop. Clin North Am 16: 237-240

IPPOLITO E., NATALI PG., POSTACCHINI F., ACCINUI L., MARTINO C. DE. (1980):

Morphological, immunochemical and biochemical study of rabbit Achilles tendon at various ages.

J. Bone Joint Surg (AM) 62: 583-598

JACKSON D.W., SCHAEFER R.K. (1990):

Cyclops Syndrome: Loss of extension following intra-articular anterior cruciate ligament reconstruction.

Arthroscopy 6: 171-178

JACKSON D.W., WINDLER G.E., SIMON T.M. (1990):

Intraarticular reaction associates with the use of freeze-dried, ethylene oxide-sterilized bone-patella tendon-bone allografts in the reconstruction of the anterior cruciate ligament.

Am J. Sports Med. 18: 1-10

JÄGER M. (1973):

Abgrenzungen und Möglichkeiten der Wiederherstellung des Band- und Streckapparates des Kniegelenkes mit homologen Gewebsimplantaten.

Z. Orthop 111: 375-377

JUNG Y.B., YUM J. K. (1997):

Arthroscopic second look findings of an anterior cruciate ligament bone-patellar tendon-bone autograft.

Volumen 56, Number 3: 154-160

LANE J. G., MCFADDEN P., BOWDEN K., AMIEL D. (1993):

The limentization process: a 4 year case study following ACL reconstruction with a semitendinosus graft.

Arthroscopy 9: 149-153

LANGE F. (1907):

Künstliche Gelenkbänder aus Seide

Münch. med. Wsch. 40: 834-837

LAPIERE C.M., NUSGEN B., PIERARD G.E. (1977):

Interactions between collagen typ I and typ III in conditioning bundles organization. Connect Tissue Res 5: 21-29

LANZ VON T., WACHSMUTH W. (1972):

Praktische Anatomie Bd. 1, Teil 4: 44-47

Springer, Berlin Heidelberg New York.

LOBENHOFFER P. (1998):

Golden Standard: Patellarsehnenplastik-Technik und postoperatives Komplikationsmanagement.

Zentralbl Chir 123: 981-993

- LOBENHOFFER P., GÖGÜS A., GERICH T. (1993):  
Indikation zur vorderen Kreuzbandrekonstruktion- Gegenwärtige  
Operationstechniken, Transplantatwahl.  
Orthopäde, 22: 392-398
- LOBENHOFFER P., HAAS N., TSCHERNE H. (1991)  
Optimierte Technik für den vorderen Kreuzbandersatz mit der Patellarsehne  
Operat. Orthop. Traumatol. 3: 238-253
- KASPERCZYK W.J., BOSCH U., OESTERN H.J., TSCHERNE H. (1991):  
Heilungsphasen nach experimentellem Kreuzbandersatz mittels  
Patellarsehnentransplantat- Biomechanische Aspekte. In: Rekonstruktion des vorderen  
Kreuzbandes-Methodenvergleich. Enke, Stuttgart: 6-9
- KLEINMANN H.K., KLEBE R.J., MARTIN G.R. (1981):  
Role of collagenous matrices in the adhesion and growth of cells.  
J Cell Biol 88: 473-485
- KUMMER B.M., YAMAMOTO (1988):  
Morphologie und Funktion des Kreuzbandapparates des Kniegelenks.  
Arthroskopie 1: 2-10
- MARDER R.A., RASKIND J.R., CARROLL M. (1991):  
Prospective evaluation of arthroscopically assisted anterior cruciate ligament  
reconstruction. Patellar tendon versus semitendinosus and gracilis tendons.  
Am J Sport Med 17: 325-332
- MARZO J.M., BOWEN M.K., WARREN R.F., WICKIEWICZ T.L. ALTCHER D.W.  
(1992):  
Intra-articular fibrous nodule as a cause of loss of extension following anterior cruciate  
ligament reconstruction.  
Arthroscopy 8: 10-18

MCLEAN I., DEACON O., OAKES B. (1992) :

The final morphology of anterior cruciate ligament grafts.

First world congress of sports trauma ; fifth congress of the european society of knee surgery and arthroscopy.

Abstract Book, Palma de Mallorca (Spain), 25-29 th May, 1992

MERRILEES M.J., FLINT M.H. (1980):

Ultrastructural studies of tension and pressure zones in a rabbit flexor tendon.

J Anat (AM) 157: 87-106

MOHR W. (1987):

Pathologie des Bandapparates.

Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo.

Band 19: 9-58

MOHTADI N.G. H., WEBSTER-BOGAERT S., FOWLER P. J. (1991):

Limitation of motion following anterior cruciate ligament reconstruction.

AM. J. Sports. Med. 19: 620-625

MÜLLER W. (1982):

Das Knie

Form, Funktion und ligamentäre Wiederherstellungschirurgie.

Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 18-24, 176, 222-225

NORWOOD J.A., CROSS M.J. (1979):

Anterior cruciate ligament: Functional anatomy of its bundles in rotatory instabilities

Am.J.Sports Med. 7: 23-26

NOYES F.R., BARBER S.D., MANGINE R.E. (1990):

Bone-patellar-ligament-bone and fascia lata allografts for reconstruction of the anterior cruciate ligament.

J. Bone Joint Surg (Am) 72: 1125-1136

NOYES F.R., BUTLER D.L., ZERNICKE R.F., HEFZY M.S. (1984):

Biomechanical analysis of human grafts used in knee-ligament repairs and reconstructions.

J. Bone Joint Surg (AM) 66: 344-352

NOYES F.R., WOJTYS E.M., MARSHALL M.T. (1991):

The early diagnosis and treatment of developmental patella infera syndrome.

Clin Orthop 265: 241-252

OAKES B.W. (1987):

Ultrastructural studies on knee joint ligaments: quantification of collagen fibre populations in exercised and control rat cruciate ligaments and in human anterior cruciate ligament grafts.

NIH/AAOS Workshop on Soft Tissue Repair, Savannah, Georgia, June 18-20, 1987

OESTERN H. J. (1993):

Morphometrische Untersuchungen zur Veränderung des Kollagenfibrillendurchmessers in einem Patellarsehnentransplantat nach Kreuzbandersatz.

Langenbecks Arch Chir, Chir Forum, 319-324

OLSSON S.E., MARSHALL J.L., STORY E. (1972):

Osteophytosis of the knee joint in the dog: A sign of instability.

Acta Radiol (Suppl) (Stockh) 319: 165-167

OTERO A.L., HUTCHESON L. (1993):

A comparison of the doubled semitendinosus/ gracilis and central third of the patellar tendon autografts in arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction.

Arthroscopy 9: 143-148

PALMER I. (1938):

On the injuries to the ligament of the knee joint: a clinical study.

Acta Chir. scand Vol. 81 (Suppl) 53

PARRY D.A.D., BARNES G.R.G., CRAIG A.S. (1987):

Tendon and ligament from the horse: An ultrastructural study of collagen fibrils and elastic fibres as a function of age.

Proc R Soc Lond (Biol) 203: 293-303

PAUL J.J., HARNER C., FU F., IRRGANG J., SAWHNEY R. (1991):

The development of flexion contractures following arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. Proc Int Soc Knee.

Am J Sports Med 19: 560-566

REMBERGER K., GAY, ADELMANN B.C. (1975):

Altersabhängige Unterschiede in Lokalisation und Verteilung von Kollagen Typ I, II, und III in verschiedenen menschlichen Geweben.

Verh Dtsch Ges Pathol 59: 276-280

RILLMANN P., HOLZACH P., RYF C. (1999):

Arthrofibrose nach früherer vorderer Kreuzbandrekonstruktion.

Arthroskopie 12: 260-267

ROMERO J., BORGEAT A., CARTIER P. (1999):

Patella baja

Ätiologie, Klinik und Therapie.

Arthroskopie 12: 237-245

ROUGRAFF B., SHELBOURNE K.D., GERTH P.K., WARNER J. (1993):

Arthroscopic and histologic analysis of human patellar tendon autografts used for anterior cruciate ligament reconstruction.

Am J Sports Med 21: 277-284

SACHS R.A., DANIEL D.M., STONE M.L., GARFEIN R.F. (1989):

Patellofemoral problems after anterior cruciate ligament reconstruction.

Am J Sports Med 17: 760-765

SCAPINELLI R. (1968):

Studies on the vasculature of the human knee joint.

Acta anat. 70: 305-331

SCHERER M.A., ASCHERL R., GRADINGER R. (1993):

Einfluß der Immobilisation auf das gesunde und das rekonstruierte vordere Kreuzband (VKB).

Orth Mitteilungen 23: 103-108

SCHWARZ E. (1922):

Über die anatomischen Vorgänge bei der Sehnenregeneration und dem plastischen Ersatz von Sehndefekten durch Sehne, Fascie und Bindegewebe.

Dtsch Z Chir 173: 301-338

SCOTT J. E., ORFORD C. R., HUGHES E.W. (1981):

Proteoglycan-collagen arrangements in developing rat tail tendon. An electron-microscopical and biochemical investigation.

Biochem J. 195: 573-581

SHELBOURNE K.D., KLOOTWYK T. E., WILCKENS J.H., DE CARLO M. S. (1995):

Ligament stability two to six years after anterior cruciate ligament reconstruction with autogenous patellar tendon graft and participation in accelerated rehabilitation program.

Am J Sport Med 23: 575-579

SHELBOURNE K.D., WILCKENS J.H., MOLLABSHY A., DE CARLO M. S. (1991):

Arthrofibrosis in acute anterior cruciate ligament reconstruction.

The effect of timing of reconstruction and rehabilitation.

AM J Sports Med 19: 332-336

SIDLES J.A., CLARK J.M., GARBINI J.L. (1989):

Fiber anatomy and internal stresses in ligaments and tendons: A general geometrical theory.

Trans Orthop Res Soc 14: 250-256

SOMMER A., THEILE A. (1996):

Einführung in die Obduktionstechnik.

Gustav Fischer Verlag: 94-96

STROBEL M. (1998):  
Arthroskopische Chirurgie.  
Springer Verlag: 334-347

VIIDIK A., GOTTRUP F. (1985):  
Mechanics of healing soft tissue wounds.  
In: Fineman, G., Symp Sports Medicine: The Knee, CV Mosby,  
St. Louis: 263-279

WILLIAMS I.F., CRAIG A.S., PARRY D.A.D., GOODSHIP A.E., SHAH J., SILVER I.A.  
(1985):  
Development of collagen fibril organization and collagen crimp pattern  
during tendon healing.  
Int J Biol Macromol 7: 275-282

WASSILEV W. (1960):  
Morphologische Charakteristik der Synovialzellen.  
C. R. Acad. bulg. Sci. 23

## **Danksagung**

Ich möchte mich besonders bei Herrn Prof. Dr. med. K.M. Müller, Direktor des Institutes für Pathologie an den Berufsgenossenschaftlichen Kliniken „Bergmannsheil Bochum“, für die Möglichkeit zur Erstellung dieser Dissertation und seine zahlreichen Anregungen und Hilfestellungen recht herzlich bedanken. Besonders herzlicher Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. A. Fisseler-Eckhoff für die engagierte Betreuung und Beratung und die Zeit, die sie für mich aufgebracht hat.

Desweiteren danke ich den medizinisch-technischen Mitarbeiterinnen S. Schaub-Kuhnen und A. Krusat für die Anfertigung der Schnittpräparate und der immunhistochemischen Färbungen. Besonders danke ich Frau G. Müller für die Anfertigung der hervorragenden Bilder. Mein weiterer Dank gilt Frau C. Troske und allen anderen Mitarbeitern dieses Institutes, die mir bei der Anfertigung der Arbeit behilflich waren.

Für die freundliche Überlassung der Krankenakten möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Muhr, ärztlicher Direktor an den Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil Bochum, sowie Herrn Dr. med. A. Rosenthal, Arzt für Orthopädie, und seinen Mitarbeiterinnen bedanken.

## **Lebenslauf**

Ich wurde am 06. April 1965 als Tochter von Batul und Mehdi in Teheran geboren. Von 1972 bis 1977 besuchte ich die Grundschule und anschließend von 1977 bis 1984 das Gymnasium, das ich anschließend mit dem Abitur abschloß.

Von 1984 bis 1987 besuchte ich die Kunstakademie in Teheran. Mein Studium musste ich wegen der unruhigen politischen Lage und meiner dadurch bedingten Zwangsexmatrikulation abbrechen.

1989 reiste ich in die Bundesrepublik Deutschland ein. 1989 und 1990 besuchte ich einen deutschen Sprachkurs in Bochum. Von 1990 bis 1991 besuchte ich das Studienkolleg in Münster. Im Wintersemester 1991 schrieb ich mich an der Ruhr-Universität-Bochum für das Fach Humanmedizin ein. Im Sommer 1993 legte ich das Physikum erfolgreich ab. Das erste Staatsexamen folgte im Sommer 1994, das zweite Staatsexamen im August 1996. Von 1996 bis 1997 absolvierte ich mein Praktisches Jahr im Knappschaftskrankenhaus Recklinghausen, akademisches Lehrkrankenhaus der Ruhr Universität Bochum, wo ich anschließend mein drittes Staatsexamen machte. Von Januar 1997 bis August 1998 absolvierte ich mein AIP in den Fächern Anästhesie, Innere Medizin und Chirurgie im Martin-Luther-Krankenhaus, Wattenscheid. Anschließend wurde ich als Assistenzärztin für Anästhesie und Intensivmedizin übernommen. Vom Januar bis Dezember 2000 arbeitete ich als Assistenzärztin auf der inneren Abteilung im Evangelischen Krankenhaus in Wülfrath. Nach einem dreimonatigen Praktikum im St. Elisabeth Krankenhaus in Hattingen erwarb ich dort im März 2001 die Zusatzbezeichnung „Naturheilverfahren“. Weiterhin verfüge ich über die Bezeichnung „Ernährungsmedizin“. Seit April 2001 bin ich als Weiterbildungsassistentin in der Allgemeinarztpraxis von Dr. Ziegner in Castrop-Rauxel beschäftigt. Die Facharztprüfung der Allgemeinmedizin habe ich am 04.05.2002 erfolgreich abgelegt.